

Ewa CZARNOBILSKA¹
 Krystyna OBTUŁOWICZ¹
 Katarzyna WSOŁEK¹
 Justyna PIĘTOWSKA²
 Radosław ŚPIEWAK²

Mechanizmy alergii na nikiel

¹Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
 Kierownik:
 Prof. dr hab. n. med. *Krystyna Obtulowicz*

²Instytut Zdrowia Publicznego, Wydział Ochrony Zdrowia Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Dodatkowe słowa kluczowe:

patomechanizm
 alergologia
 nikiel
 komórki prezentujące antygen
 komórki efektorowe

Additional key words:

pathomechanism
 allergy
 nickel
 antigen presenting cells
 effector cells

Praca wykonana częściowo w ramach pracy statutowej 501/NKL/109/L CM UJ oraz Europejskiego Grantu Reintegracyjnego MERG-6-CT-2005-014813 (Marie Curie Actions).

Alergia na nikiel jest poważnym problemem zdrowotnym nowoczesnych społeczeństw. Uczulenie na ten metal stwierdza się u 13% dorosłych i 8% dzieci. Do czynników ryzyka alergii na nikiel należą: płeć żeńska oraz wczesna ekspozycja na nikiel np. noszenie kolczyków. Mechanizmy alergii na nikiel są bardzo zróżnicowane, co determinuje zróżnicowanie obrazu klinicznego tego schorzenia. Nikiel zapoczątkowuje reakcje alergiczną w trzech mechanizmach: 1) wiąże się z białkiem nośnikowym poza komórką, prezentowany jest przez APC w kontekście MHC klasy II aktywując limfocyty CD4+, lub 2) wiąże się z białkiem wewnątrzkomórkowym i jest prezentowany przez APC w kontekście MHC klasy I aktywując limfocyty CD8+, 3) może tworzyć wiązania między kompleksem MHC, a receptorem limfocyty na drodze niezależnej od metabolizmu i aktywuje reakcję zapalną w sposób analogiczny do efektu superantygenów. W rozwoju alergii kontaktowej na nikiel odgrywają rolę zarówno limfocyty Th2/Tc2 (IL-4, IL-5, IL-13) jak i limfocyty Th1/Tc1 (IFN γ). Migracja komórek efektorowych do danego narządu jest kontrolowana przez obecne na powierzchni komórek antygeny naprowadzające oraz receptory chemokiny. Nagromadzenie komórek efektorowych w konkretnym narządzie determinuje obraz kliniczny alergii na Ni (objawy skórne, objawy ze strony błon śluzowych, itd.). Nabywanie tolerancji immunologicznej na nikiel jest prawdopodobnie zależne od wydzielania IL-10 przez swoiste limfocyty.

Wstęp

Alergia na nikiel stanowi poważny problem zdrowotny współczesnych społeczeństw. Jedną z przyczyn tego zjawiska jest szerokie używanie przedmiotów zawierających ten metal. Nikiel wnika do organizmu przez skórę, drogi oddechowe i przewód pokarmowy. Z powodu swoich unikalnych własności fizykochemicznych jest zdolny do prowokowania silnej reakcji układu odpornościowego organizmu, która przyczynia się do rozwoju alergii. Ze względu na wielkość cząsteczki (<1000 kD) uczulające związki niklu należą do alergenów małych cząsteczkowych, których ilość wzrasta szczególnie w środowisku skażonym chemicznie. Najbardziej szkodliwymi związkami niklu są jego

Nickel allergy constitutes a serious health problem of modern societies. Hypersensitivity to this metal is found in 13% adults and 8% children. Risk factors for nickel allergy are: female gender and early exposure to nickel, e.g. piercing. Various mechanisms of inducing nickel allergy are possible, which is also reflected in the different clinical pictures. Nickel can induce allergic reaction in 3 different ways: 1) it binds to carrier protein in the extracellular space and subsequently is processed and presented by antigen presenting cell (APC) in the context of MHC class II molecule, which activates CD4+ lymphocytes, 2) Ni penetrates into the cell where it binds to intracellular proteins, and subsequently it is presented in the context of MHC class I molecule, which activates CD8+ lymphocytes, 3) Ni can "bridge" MHC molecule together with the TCR receptor on lymphocyte without actually filling the antigen-binding site, which is in analogy to superantigens. Both Th2/Tc2 (IL-4, IL-5, IL-13) and Th1/Tc1 (IFN γ) take their part in the development of contact allergy to nickel. The trafficking of the effector cells to target organs (where the inflammatory reaction actually takes place) is controlled by homing antigens and chemokine receptors that are expressed on their surface. The accumulation of effector cells in a target organ can determine the symptoms of nickel allergy (the skin, mucosa etc.). The acquisition of nickel tolerance is possibly dependent on the IL-10 secretion by specific lymphocytes.

sole, natomiast nikiel metaliczny i tlenek niklu (obecny w cementach) nie uczulają. Uczulenie na ten metal stwierdza się u 8% dzieci 10% nastolatków i u 13% dorosłych [23, 26, 27, 28]. Kobiety uczulają się 4 razy częściej [34]. W Europie 50-60 milionów ludzi jest uczulonych na nikiel (ok. 20% wszystkich kobiet i 6% wszystkich mężczyzn). Władze Unii Europejskiej uznały to zjawisko jako jeden z głównych problemów zdrowia społecznego [2, 32]. Klinicznie alergią na nikiel najczęściej objawia się jako alergiczne kontaktowe zapalenie skóry (Ni-ACD *allergic contact dermatitis to nickel*), ale również występuje pod postacią alergicznego zapalenia spojówek, nieżytu nosa, astmy oskrzelowej, wyprysku rozproszonego, oraz po-

Adres do korespondencji:

Dr med. Ewa Czarnobilska
 Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej Katedry Toksykologii i Chorób Środowiskowych CMUJ
 31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
 e-mail: mmobtulo@cyf-kr.edu.pl

krzywki współlistniejącej z objawami brzusz-
nymi [2]. Może być ponadto przyczyną od-
rzucania implantów ortopedycznych i stoma-
tologicznych [29]. Do czynników ryzyka aler-
gii na nikiel należą: płęć żeńska, wczesna
ekspozycja na nikiel np. noszenie kolczy-
ków [32]. Obecność atopii różni autorzy
uznawali zarówno za czynnik ryzyka jak i
za czynnik chroniący przed alergią kontak-
tową. Obecnie uważa się, że obie te cechy
są od siebie niezależne [28]. Niektórzy au-
torzy wskazują, że kontakt błony śluzowej
jamy ustnej z niklem (np. w przypadku no-
szenia aparatów ortodontycznych) zmniej-
sza ryzyko późniejszego rozwoju alergii
skórnej na ten pierwiastek [30,31,32]. Tra-
dycyjnie przyjmowano, że alergia na nikiel
to klasyczna alergia kontaktowa rozwijają-
ca się w mechanizmie typu IV reakcji aler-
gicznej wg podziału *Gella Coombsa* z udziałem
limfocytów Th1 wydzielających IFN γ .
Obecnie taka wizja wydaje się nazbyt
uproszczona. W ostatnich latach ukazały się
bowiem publikacje, które w nowym świetle
przedstawiają złożone mechanizmy prowa-
dzące do rozwoju alergii na nikiel, i wyja-
śniają zróżnicowanie obrazu klinicznego u
poszczególnych chorych (tabela I).

Nabywanie właściwości alergogennych i prezentacja alergenu niklowego

Obce drobnocząsteczkowe substancje
(hapteny) są "niezauważalne" dla układu
immunologicznego. Dopiero kompleksy, ja-
kie hapteny tworzą z proteinami własnymi
organizmu są w stanie zainicjować reakcję
immunologiczną. Jony niklu cechują się
wysoką aktywnością chemiczną i łatwo wią-
żą się z bogatymi w elektrony molekułami
białek. W efekcie takich reakcji mogą po-
wstać płaskie, prostokątne kompleksy Ni
z resztami histydynowymi oraz osmiościenne
kompleksy Ni z utlenionymi grupami amino-
nymi. Uważa się, że nikiel tworzy z białka-
mi wiązania koordynacyjne – odmianę wią-
zań kowalencyjnych, w których donorem obu
elektronów jest białko [33]. Obecnie znamy
3 możliwości zapoczątkowania odpowiedzi
immunologicznej przez nikiel:

1. Nikiel może się wiązać z proteinami
pozakomórkowymi, np. z białkami osocza
krwi. Uważa się, że potencjał uczulający
haptenu jest proporcjonalny do jego zdol-
ności wiązania z białkiem. Przyłączenie się
niklu powoduje zmiany w przestrzennej kon-
formacji białek, które od tej chwili rozpozna-
wane są przez układ immunologiczny jako
struktury obce. Komórki prezentujące anty-
gen (APC) przechwytyują takie białka, meta-
bolizują i prezentują ich fragmenty na kom-
pleksach zgodności tkankowej klasy II (MHC
II) w formie zdolnej do rozpoznania przez
receptor limfocytów T CD4+ (rycina 1).

2. Nikiel może wnikać do komórki, gdzie
(na skutek własnej reaktywności chemicz-
nej lub w wyniku procesów metabolicznych)
wiąże się z białkami wewnątrzkomórkowy-
mi. Białka takie poddawane są degradacji
w endosomach, po czym produkty rozkładu
zostają przedstawione na kompleksach
zgodności tkankowej klasy I (MHC I) w for-
mie umożliwiającej rozpoznanie ich przez
receptor limfocytów T CD8+ (rycina 2).

3. Trzecia możliwość aktywacji jest nie-

Tabela I

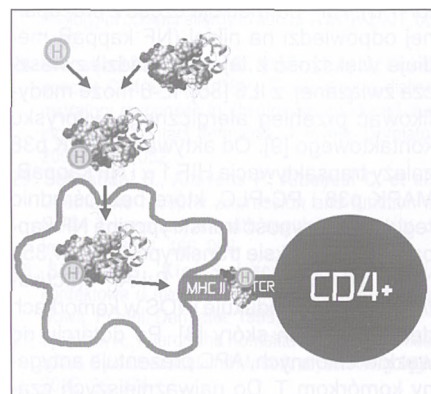
Typ IV reakcji alergicznej – podział wg Pichlera.

Type IV allergic reaction – classification after Pichler.

	Typ IV A	Typ IVB	Typ IV C	Typ IV D
Rodzaj reakcji	Klasyfikacja typ opóźniony	Przewlekłe zapalenie eozynoflowe	Uszkodzenie tkanek przez komórki T cytotoksyczne	Uszkodzenie tkanek przez neutrofile
Mechanizm reakcji	Th1, INF γ , IL-2, TNF α , Monocyty	Th2, IL-3, IL-4, IL-5, Eozynofile	Tc (CD8+), perforyny, granzymy	Limfocyty T (CD4+, CD8+), IL-8, neutrofile, keratynocyty, monocyty
Przykłady chorób	Alergia na leki Alergia pokarmowa Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry	Wyprysk atopowy Przewlekła astma Alergia na leki Alergia pokarmowa Osutka grudkowo- plamista	Alergia na leki Alergia pokarmowa Stan gąbczasty z obecnością pęcherzyków	Alergia na leki Alergia pokarmowa Zmiany krostkowe

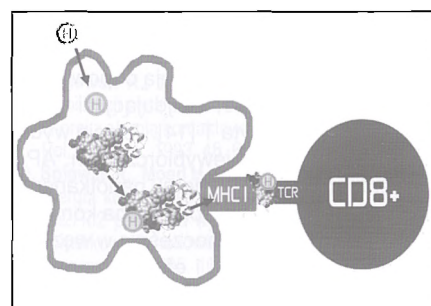
Rycina 1

Wiązanie niklu (haptenu) z białkiem nośnikowym poza komórką aktywuje APC do przetworzenia i prezentacji antygeny w kontekście MHC klasy II (analogicznie do innych antygenów pozakomórkowych). Prezentowany kompleks aktywuje limfocyty CD4+.
Binding of nickel (haptenu) with carrier protein in the extracellular space activates APC to process and present the antigen in the context of MHC class II (analog to other extracellular antigen). The presented complex activates lymphocytes CD4+.



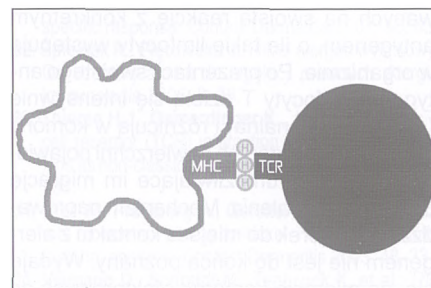
Rycina 2

Wiązanie niklu (haptenu) z białkiem wewnątrzkomórkowym aktywuje APC do przetworzenia i prezentacji antygeny w kontekście MHC klasy I (analogicznie do innych antygenów wewnątrzkomórkowych). Prezentowany kompleks aktywuje limfocyty CD8+.
Binding of nickel with intracellular proteins activates APC to process and present the antigen in the context of MHC class I (analog to other intracellular antigen). The presented complex activates lymphocytes CD8+.



Rycina 3

Nikiel może tworzyć wiązania między kompleksem MHC a receptorem limfocyta na drodze niezależnej od metabolizmu i może aktywować reakcję zapalną w sposób analogiczny do efektu superantygenów. Nikiel can "bridge" MHC complexes with T cell receptors in a metabolism-independent way and may activate inflammatory reaction similar to the effect of superantigens.



zależna od procesów metabolicznych – kompleks nikiel-białko nie podlega przetworzeniu i prezentacji przez APC. Zamiast tego, nikiel wiąże się bezpośrednio z antygenem MHC komórki prezentującej antygen z jednej strony oraz z receptorem limfocyta T (TCR) z drugiej w procesie podobnym, chociaż nie identycznym z działaniem superantygenów (rycina 3) [32].

Rolę profesjonalnych komórek prezentujących antygen (APC) pełnią komórki dendrytyczne (kk *Langerhansa*). Prezentacja antygeny przez inne komórki jest możliwa, jednak mniej efektywna. Gdy komórki prezentujące antygeny obecne w naskórku na-

potkają immunogenne kompleksy niklu z proteinami, to migrują one do skóry właściwej i dalej przez naczynia chłonne do lokalnych węzłów chłonnych. W trakcie tej migracji, APC przetwarzają alergen w opisanych wyżej procesach metabolicznych, jednocześnie przechodząc proces dojrzewania, co objawia się wzmożoną ekspresją białek powierzchniowych, takich jak antygeny zgodności tkankowej MHC i białka kostymulujące np. CD40, CD80, CD 83 i CD86 oraz CCR7, zanikają natomiast specyficzne molekuly takie jak E-kadheryna czy Langeryna [3]. W porównaniu z innymi alergenami kontaktowymi, Ni stymuluje silniejszą ekspre-

sję CD83 i CD86, a także intensywniejsze wydzielanie CXCL8, CCL5, CCL17 i CCL20. Ten wyjątkowy potencjał stymulacyjny niklu można tłumaczyć jednocześnie inicjowaniem kilku ścieżek aktywacji przez ten alergen, w szczególności aktywowanej przez mitogeny kinazy proteinowej p38 (MAPK), kinazy regulowanej przez sygnały pozakomórkowe (ERK), c-jun N-końcową kinazę (JNK). Uczestniczą one w ekspresji CD83, CD 86, CCR7, ale nie uczestniczą w hamowaniu ekspresji E-kadheryny czy langeryny i jądrowego czynnika κ B (NF- κ B [3]. Dla porównania, modelowy alergen kontaktowy dinitrochlorobenzen (DNCB) aktywuje wyłącznie MAPK p38, ale nie ERK i NF- κ B. Jedną z ostatnich opisanych ścieżek aktywacji jest ścieżka proangiogeniczna mediowana przez HIF 1 α (*Hypoxia-Inducible Factor-1 α*). HIF 1 α mediuje część z prozapalnej odpowiedzi na nikiel (NF kappaB mediuje większość z tej odpowiedzi) zwłaszcza zważywszy na związaną z IL6 [35]. IL-6 może modyfikować przebieg alergicznego wyprysku kontaktowego [9]. Od aktywacji MAPK p38 zależy transaktywacja HIF 1 α i NF kappaB, MAPK p38 i PC-PLC, które bezpośrednio regulują aktywność transkrypcyjną NF kappa B w kompleksie transkrypcyjnym [4,35]. Nikiel aktywuje NF kappa B i AP-1 (*activating protein 1*) i indukuje iNOS w komórkach dendrytycznych skóry [8]. Po dotarciu do węzłów chłonnych, APC prezentuje antygeny komórkom T. Do najważniejszych cząsteczek przylegania – biorących udział w skomplikowanym procesie prezentacji – na komórkach *Langerhans* należą: ICAM-1, LFA-3, B7/BB1, które reagują odpowiednio z LFA-1, CD2 i CD28, znajdującymi się na powierzchni limfocyta T [14]. Jak się wydaje, proces ten jest niewybiórczy, tzn. APC prezentuje antygeny każdemu napotkanemu limfocytowi, jednak wysoka liczba komórek T przebywających jednocześnie w węzłach chłonnych oraz szybki i efektywny proces prezentacji antygeny pozwala na skuteczne odnalezienie limfocytów T zaprogramowanych na swoistą reakcję z konkretnym antygenem, o ile takie limfocyty występują w organizmie. Po prezentacji swoistego antygeny, limfocyty T dzielą się intensywnie (ekspansja klonalna) i różnicują w komórki efektorowe, na których powierzchni pojawiają się markery umożliwiające im migrację do miejsca zapalenia. Mechanizm naprowadzania komórek do miejsca kontaktu z alergenem nie jest do końca poznany. Wydaje się, że migracja komórek efektorowych do danego narządu jest kontrolowana przez obecne na powierzchni komórek antygeny naprowadzające (*homing antigens*) oraz receptory chemokin. Białka te stanowią swoisty „adres odbiorczy” określający narząd docelowy. Na przykład, limfocyty migrujące do skóry mają na swej powierzchni antygen limfocytów skórnych CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*) i receptory chemokin CXCR3, CCR4 oraz CCR10. Limfocyty migrujące do dróg oddechowych posiadają na swojej powierzchni antygen CD 103 - HML-1 (*human mucosal lymphocyte antigen*), który decyduje o tym, że te komórki wędrują do błon śluzowych dróg oddechowych wywołując alergiczne zapalenie [24,25]. Nagromadzenie komórek efektorowych w kon-

kretnym narzędzie może determinować obraz kliniczny alergii na Ni (objawy skórne, objawy ze strony błon śluzowych, itd.). Dojrzejące komórki efektorowe podlegają ponadto regulacji przez mediatorzy zapalenia i różnicują się w odrębne subpopulacje limfocytów T, co również ma wpływ na objawy kliniczne alergii na Ni [30-32].

Komórki efektorowe w alergii kontaktowej na nikiel

Do tej pory uważano, iż w alergii nikłowej kontaktowej biorą udział limfocyty Th1 i ich główna cytokina interferon gamma (IFN γ). W ostatnich latach ukazało się wiele prac, w których autorzy dowodzą, że cytokiny o profilu Th2/Tc2 również odgrywają zasadniczą rolę w alergii kontaktowej na nikiel.

1. Limfocyty Th2 i Tc2 (IL-4, 5, 13)

Śpiwak i wsp. badali 14 pacjentów z Ni-ACD i 14 zdrowych. U wszystkich wykonali test płatkowy i test proliferacji limfocytów (LPT). Poziom cytokin analizowali metodą ELISpot dla INF γ , IL-2, IL-5, IL-13 i ELISA dla IL-5 i INF γ . Wykazali najlepszą korelację diagnozy klinicznej i testu płatkowego z IL 13, a z LPT najlepiej korelował poziom IL2. Co ciekawe IFN γ korelował bardzo słabo z diagnozą kliniczną i LPT. Autorzy wnioskują, że poziom IL-13 koreluje najlepiej z diagnozą kliniczną, a test ELISpot na obecność IL-2 wydaje się być najlepszą alternatywną metodą dla LPT. Według nich główne cytokiny w alergii nikłowej to IL-5 i IL-13, a ich poziom wzrasta zwłaszcza po suplementacji koktajlem cytokin IL-7 i IL-4 - kombinacją cytokin sprzyjających przeżyciu i rozwojowi limfocytów Th2 i Tc2. W detekcji limfocytów swoistych wobec niklu szczególnie przydatna okazała się technika ELISpot (*Enzyme-Linked ImmunoSpot assay*) [30,31]. Podobne wyniki przedstawiają Borg i wsp., którzy badali 35 pacjentów z alergią na nikiel, a wyniki porównywali do 30 osobowej grupy kontrolnej. Oznaczali poziom cytokin po 6 dniach hodowli PBMC i wykazali, że wydzielanie IL-4 i IL-5 po stymulacji siarczanem niklu było znamienne wyższe u chorych z alergią na nikiel, zaś poziom IFN γ i TNF β był wyższy, jednak różnice między chorymi i zdrowymi nie były znamienne statystycznie. Autorzy wnioskują, że IL-4 i IL-5 mogą mieć znaczenie w patogenezie indukowanego nikiem kontaktowego zapalenia skóry [5]. Również Minang i wsp. wykazali, że cytokiny Th2 odgrywają ważną rolę w alergii kontaktowej na nikiel, a IL-4 i IL-13 są pewnymi markerami nadwrażliwości na ten metal [15]. Buchvald i wsp. oceniali odpowiedź PBMC na nikiel u pacjentów z alergicznym kontaktowym zapaleniem skóry i wypryskiem atopowym. Porównywali oni trzy grupy pacjentów: 1) chorzy na alergiczny wyprysk kontaktowy (ACD – *Allergic Contact Dermatitis*) bez cech skazy atopowej, 2) chorzy na ACD i wyprysk atopowy (AE – *Atopic Eczema*), 3) pacjenci z AE jako grupa kontrolna. Pacjenci z ACD i współistniejącym AE wykazywali zwiększoną *in vitro* odpowiedź proliferacyjną i sekrecyjną (IL-2, IL-5) limfocytów w obecności niklu, co nie występowało po dodaniu fitohemaglutyniny (PHA) – substancji powodującej nieswoistą stymulację limfocytów. Autorzy pracy wnio-

skuja z tej obserwacji, że wydzielanie IL-5 przez limfocyty może odgrywać rolę w rozwoju objawów alergii kontaktowej na nikiel. [6]. Jensen i wsp. po ekspozycji słuzówki jamy ustnej na Ni osób uczulonych w grupie kontrolnej pobierali próbki krwi obwodowej. Badali oni subpopulacje limfocytów T - CD3, CD4, CD8, CD45R0; ekspresję receptorów CLA i poziom cytokin: IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IFN γ i TNF α . Stwierdzili, że tylko te osoby u których występowały objawy kliniczne alergii na Ni miały podniesiony poziom IL-5 i IL-2 w krwi obwodowej [11]. Rustemeyer i wsp. wykonywali test proliferacji limfocytów T i monitorowali wydzielanie cytokin: INF γ , IL-5 i IL-10 bez suplementacji i po suplementacji „koktajlami cytokin” (IL-12/IL-7 i IL-4/IL-7), po której zgodność wyniku testu z rozpoznaniem klinicznym wzrastała z ok. 70% do ok. 82%. Autorzy wnioskują, że oznaczanie proliferacji limfocytów T i profilu wydzielanych przez nie cytokin, a zwłaszcza IL-5 (po dodaniu IL-4/IL-7), jest istotnym markerem *in vitro* alergii na nikiel [22].

2. Limfocyty Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) i Th1 (IFN γ , IL-2)

Jakobson i wsp. badali 11 kobiet z alergicznym wypryskiem kontaktowym nikłowym i porównywali z grupą kontrolną 9 osób różnej płci z ujemnym wywiadem w kierunku alergii nikłowej i ujemnym nikłowym testem płatkowym. Izolowane PBMC od pacjentów inkubowali z NiSO $_4$ i oceniali ich aktywność analizując poziom cytokin metodą ELISpot (*Enzyme-Linked Immunospot Assay*) oraz testem proliferacji limfocytów. Wykazali u pacjentów z Ni-ACD znamienne wyższą proliferację limfocytów niż w grupie kontrolnej, również znamienne wyższy poziom cytokin: IL-4, IL-13, IL-5, IFN γ oznaczanych metodą ELISpot. Podkreślają oni, że ta metoda może być narzędziem do różnicowania osób z Ni-ACD i bez Ni-ACD [10]. Podobne wyniki uzyskali Lindemann i wsp. którzy potwierdzili, że oznaczanie poziomu cytokin metodą ELISpot dodatkowo koreluje z testem płatkowym, danymi klinicznymi i z LPT. Badaniem objęli 60 osób z dodatnim wynikiem testu płatkowego i 19 z ujemnym. Wykazali znamienne wyższe poziomy IFN γ , IL-2, IL-4 u osób z dodatnim testem płatkowym w porównaniu z osobami z ujemnym testem płatkowym [13]. Moed i wsp. dla zwiększenia czułości metody hodowali PBMC uzyskiwane od pacjentów z alergią kontaktową i od zdrowej grupy kontrolnej; z alergenem nikłowym i bez alergenu, dodatkowo z suplementacją IL7/IL12 i IL7/IL4 stymulujących sekrecję cytokin zależnych odpowiednio od Th1 i Th2. Po 6 dniach hodowli oznaczano poziom IL5 i INF γ . Po dodaniu stymulujących cytokin uzyskano istotny statystycznie wzrost reakcji INF γ i IL-5. w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (p<0,05, dla IFN- gamma czułość 79%, specyficzność 93%; dla IL-5 czułość 74%, specyficzność 81%) [16]. Probst i wsp. limfocyty T pozyskiwali ze zmian skórnych, a nie jak większość pozostałych badaczy z krwi obwodowej. W swojej pracy wykazali oni, że nikiel indukuje *in vitro* proliferację zarówno limfocytów Th1 jak i Th2 oraz stymuluje wydzielanie dużych ilości IL-5 i zróżnicowanych ilości IL-4 i INF γ [19].

3. Limfocyty Th1 (INF γ , IL-2)

Kapsenberg i wsp. oceniali aktywność limfocytów T po stymulacji siarczanem nikielu PBMC od pacjentów z Ni-ACD i stwierdzili większe wydzielanie cytokin o profilu Th1 (INF γ , IL-2), a mniejsze o profilu Th2 (IL-4, IL-5). Autorzy w tej pracy podkreślają, że INF γ odgrywa główną rolę w indukcji reakcji nadwrażliwości opóźnionej [12]. Podobnie Czarnobilska i wsp. wykazali, iż u pacjentów z Ni-ACD wydzielanie INF γ znacząco wzrosło w 3 dni hodowli PBMC w porównaniu do grupy kontrolnej [7].

Nabywanie tolerancji

immunologicznej w alergii na nikiel

Głównymi cytokinami odpowiedzialnymi za tolerancję alergenów są IL-10 i TGF- β (transformujący czynnik wzrostu beta – *transforming growth factor*). Cytokiny te, wydzielane są głównie przez limfocyty T-regulatorowe Treg (CD4+CD25+), wśród których wyróżniamy dwie subpopulacje: limfocyty Tr1 i Th3. Tolerancja alergenów powietrzno-pochodnych i pokarmowych związana jest z indukcją zarówno limfocytów Tr1 produkujących IL-10 (populacja śluzówkowa) jak i limfocytów Th3 krwi obwodowej produkujących TGF β [1]. Również w alergii na nikiel obserwuje się nabywanie tolerancji immunologicznej, w której odgrywa rolę IL-10. Test płatkowy może ulegać negatywizacji u osób z długotrwałą ekspozycją na nikiel, co wynika z nabywania tolerancji immunologicznej na ten pierwiastek. Rustemeyer i wsp. w swojej pracy zaobserwowali zwiększone wydzielanie IL-10 u osób z ujemnym wynikiem testu płatkowego, u których występował długotrwały kontakt śluzówki z nikiem. Autorzy przypuszczają, że IL-10 może być pomocna w oznaczaniu indywidualnej tolerancji na nikiel [20,22]. Minang i wsp. wykazali, że nikiel indukuje produkcję IL-10, IL-4, IL-13, INF γ , a ilość trzech ostatnich cytokin, a zwłaszcza INF γ korelowała dodatnio z poziomem IL-10, co w opinii autorów sugerować może udział tej cytokiny w przeciwdziałaniu reakcji alergicznej z udziałem limfocytów Th1 [15].

Wnioski

1. Nikiel może indukować odpowiedź immunologiczną jako: haptenu zewnątrzkomórkowego, haptenu wewnątrzkomórkowego lub „superantygenu” (wiązanie kompleksu MHC z receptorem TCR).

2. Typ indukcji determinuje patomechanizm i obraz kliniczny nadwrażliwości na nikiel.

3. W rozwoju alergii kontaktowej na nikiel odgrywają rolę zarówno limfocyty Th2/Tc2 (IL-4, IL-5, IL-13), jak i limfocyty Th1

(INF γ , IL-2).

4. W nabywaniu tolerancji immunologicznej na nikiel kluczową rolę może odgrywać wydzielanie IL-10 przez swoiste limfocyty.

Piśmiennictwo

1. Akdis M., Schmid-Weber C., Jutel M. et al.: Mechanism of allergen immunotherapy. *Allergy Clin Immunol Int-J World Allergy Org.* 2004, 16, 65.
2. Antoszczyk G., Obtulowicz K.: Systemowe działanie nikielu. *Post. Dermatol. Alergol.* 2005, 22, 29.
3. Boisleve F., Kerdine-Romer S., Pallardy M.: Implication of the MAPK pathways in the maturation of human dendritic cells induced by nickel and TNF-alpha. *Toxicology* 2005, 206, 233.
4. Boisleve F., Kerdine-Romer S., Rougier-Larzat N., Pallardy M.: Nickel and DNCB induce CCR7 expression on human dendritic cells through different signalling pathways: role of TNF-alpha and MAPK. *J Invest Dermatol.* 2004, 123, 494.
5. Borg L., Christensen J.M., Kristiansen J. et al.: Nickel-induced cytokine production from mononuclear cells in nickel-sensitive individuals and controls. Cytokine profiles in nickel-sensitive individuals with nickel allergy-related hand eczema before and after nickel challenge. *Arch. Dermatol. Res.* 2000, 292, 285.
6. Buchvald D., Lundeberg L.: Impaired responses of peripheral blood mononuclear cells to nickel in patients with nickel-allergic contact dermatitis and concomitant atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 2004, 150, 484.
7. Czarnobilska E., Thor P., Kaszuba-Zwoinska J. i wsp.: Odpowiedź jednojądrzastych leukocytów krwi obwodowej na stymulację nikielu u pacjentów z systemową i kontaktową alergią na nikiel. *Przegl. Lek.* 2007 (in press)
8. Cruz M.T., Goncalo M., Figueiredo A. et al.: Contact sensitizer nickel sulfate activates the transcription factors NF-kB and AP-1 and increases the expression of nitric oxide synthase in a skin dendritic cell line. *Exp. Dermatol.* 2004, 13, 18.
9. Gliński W.: Limfocyty pomocnicze TH 1 w alergicznym wyprysku kontaktowym i TH 2 w atopowym zapaleniu skóry. *Przegl. Dermatol.* 1995, 82, 3.
10. Jakobson E., Masjedi K., Ahlborg N. et al.: Cytokine production in nickel-sensitized individuals analysed with enzyme-linked immunospot assay: possible implication for diagnosis. *Br. J. Dermatol.* 2002, 147, 442.
11. Jensen C.S., Lisby S., Larsen J.K. et al.: Characterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. *Contact Dermatitis* 2004, 50, 31.
12. Kapsenberg M., Wierenga E., Stiekema F.: Th1 lymphokine product profiles of nickel contact allergic and nonallergic individuals. *J. Invest. Dermatol.* 1992, 98, 59.
13. Lindemann M., Bohmer J., Zabel M., Grosse-Wilde H.: ELISpot: a new tool for the detection of nickel sensitization. *Clin. Exp. Allergy* 2003, 33, 992.
14. Majewski S.: Układ immunologiczny skóry (SIS): rola w patogenezie chorób alergicznych. *Immunologia* 1995, 3, 21.
15. Minang J.T., Troye-Blomberg M., Lundeberg L., Ahlborg N.: Nickel elicits concomitant and correlated in vitro production of Th1-, Th2-type and regulatory cytokines in subjects with contact allergy to nickel. *Scand. J. Immunol.* 2005, 62, 289.
16. Moed H., von Blomberg M., Bruynzeel D.P. et al.: Improved detection of allergen-specific T-cell responses in allergic contact dermatitis through the addition of 'cytokine cocktails'. *Exp. Dermatol.* 2005, 14, 634.
17. Obtulowicz K.: Alergia na leki. *Alergia Immunologia* 2003, 1, 3.
18. Pichler W., Yawalkar N., Schmid S.G.A.: Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002, 57, 884.
19. Probst P., Kuntzlin D., Fleischer B.: TH2-type infiltrating T cells in nickel-induced contact dermatitis. *Cell Immunol.* 1995, 165, 134.
20. Ricciardi L., Gangemi S., Isola S. et al.: Nickel allergy, a model of food cellular hypersensitivity. *Allergy* 2001, 56, (Suppl. 67), 109.
21. Ring J., Thewes M.: The clinical expression of allergy in the skin. *Allergy* 1999, 55, 192.
22. Rustemeyer T., von Blomberg B.M., van Hoogstraten I.M. et al.: Analysis of effector and regulatory immune reactivity to nickel. *Clin. Exp. Allergy* 2004, 34, 1458.
23. Schäfer T., Böhler E., Ruhdorfer S. et al.: Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001, 56, 1192.
24. Sebastiani S., Albanesi C., Nasorri F. et al.: Nickel-specific CD4(+) and CD8(+) T cells display distinct migratory responses to chemokines produced during allergic contact dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2002, 118, 1052.
25. Sebastiani S., Allavena P., Albanesi C. et al.: Chemokine receptor expression and function in CD4+ T lymphocytes with regulatory activity. *J. Immunol.* 2001, 166, 996.
26. Sławeta G., Kieć-Swierczyńska M.: Alergia kontaktowa u młodzieży kończącej szkołę podstawową. *Przegl. Dermatol.* 1999, 86, 143.
27. Śpiewak R.: Alergische Kontaktdermatitis im Kindesalter. Eine Übersicht und Meta-Analyse. *Allergologie* 2002, 25, 374.
28. Śpiewak R.: Atopy and contact hypersensitivity: a reassessment of the relationship using objective measures. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005, 95, 61.
29. Śpiewak R., Brewczyński P.Z.: Powikłania po stabilizacji płytą metalową złamania kości udowej u chorej z alergią kontaktową na chrom, nikiel i kobalt. *Pol. Tyg. Lek.* 1993, 48, 651.
30. Śpiewak R., Moed H., von Blomberg B.M.E. et al.: Alergia kontaktowa na nikiel: Stymulacja fenotypu Th2/Tc2 poprawia wykrywalność swoistej reakcji komórkowej w hodowlach leukocytów. *Alergia Astma Immunologia* 2005, 10.
31. Śpiewak R., Moed H., von Blomberg B.M.E. et al.: Allergic contact dermatitis to nickel: modified in vitro test protocols for better detection of allergen-specific response. *Contact Dermatitis* 2007, 56, 63.
32. Śpiewak R., Piętowska J.: Nikiel alergen wyjątkowy. Od struktury atomu do regulacji prawnych. *Alergia Immunologia* 2006, 3, 58.
33. Thierse H.J., Gernerding K., Junkes C. et al.: T cell receptor (TCR) interaction with haptens: metal ions as non-classical haptens. *Toxicology* 2005, 209, 101.
34. Uter W., Pfahler A., Gefeller O. et al.: Risk factors for contact allergy to nickel - results of a multifactorial analysis. *Contact Dermatitis* 2003, 48, 33.
35. Viemann D., Schmidt M., Tenbrock K. et al.: The Contact Allergen Nickel Triggers a Unique Inflammatory and Proangiogenic Gene Expression Pattern via Activation of NF-(kappa)B and Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha. *J. Immunol.* 2007, 178, 3198.