

Przegląd współczesnych poglądów na etiopatogenezę trądziku pospolitego

Aetiology of acne vulgaris – review of present literature

Beata Bergler-Czop

Katedra i Klinika Dermatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach,
kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Ligia Brzezińska-Wcisto

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 6: 467–476

Streszczenie

Trądzik pospolity jest najczęściej diagnozowaną dermatozą u pacjentów pomiędzy 11. a 30. rokiem życia. Uważa się, że dotyczy on ok. 80% osób w tej grupie wiekowej lub nawet, uwzględniając zmiany mało nasilone, 100% młodych ludzi. Zmiany, które zazwyczaj pojawiają się w drugiej dekadzie życia, z czasem mają coraz mniejsze nasilenie i ustępują pod koniec tej dekady lub na początku trzeciej. Zmiany w 95% są umiejscowione na twarzy i w górnych okolicach tułowia, sporadycznie w innych partiach ciała. Ze względu na lokalizację zmian oraz przewlekły charakter schorzenie to niejednokrotnie stanowi poważny problem psychologiczny dla pacjenta. Pierwotnym wykwitem w trądziku, który zapoczątkowuje kaskadę zmian zapalnych, jest mikroczaskórnik. Mikroczaskórnik może się tworzyć pod wpływem różnych czynników, takich jak: niedobór kwasu linolenowego, nadmierna sekrecja androgenów lub nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych. Zjawisku towarzyszy nadprodukcja tonofilamentów, desmosomów oraz keratyn. W proces keratynizacji zaangażowane są również cytokiny, głównie interleukina 1 (IL-1), o działaniu prozapalnym. Mikroczaskórnik jest skolonizowany przez bakterie beztlenowe – *Propionibacterium acnes*.

Słowa kluczowe: trądzik pospolity, etiologia.

Abstract

Acne vulgaris is the most common dermatosis found in patients between 11 and 30 years of age. It is believed that acne affects up to 80% of persons from this age group, or taking into account its mild forms, even 100% of persons from this age group. Ninety-five percent of the changes occur on the face and on the upper part of the trunk, rarely on the other parts of the body, and because of this location and its chronic character, this disease frequently constitutes a serious psychological problem for a patient. The microcomedone is the primary change which starts the whole inflammatory cascade. Microcomedones may have different causes, such as: linolenic acid deficiency, excessive secretion of androgens, or excess of free fatty acids. This is accompanied by excessive production of tonofilaments, desmosomes and keratins. This process leads to narrowing of the follicle opening and impedes removal of the sebaceous gland contents onto the skin surface. Pro-inflammatory cytokines, mainly IL-1, are also involved in the keratinisation process. Microcomedones are colonised mainly by an anaerobic bacterium – *Propionibacterium acnes*.

Key words: acne vulgaris, aetiology.

Wprowadzenie

Trądzik pospolity (*acne vulgaris*) jest najczęściej diagnozowaną dermatozą u pacjentów pomiędzy 11. a 30. rokiem życia. Uważa się, że dotyczy on ok. 80% osób w tej grupie wiekowej lub nawet, uwzględniając zmiany mało

nasilone, 100% młodych ludzi. Zmiany, które zazwyczaj pojawiają się w drugiej dekadzie życia, z czasem mają coraz mniejsze nasilenie i ustępują pod koniec tej dekady lub na początku trzeciej. Zdarzają się jednak przypadki utrzymywania się procesu chorobowego do 30. lub nawet powyżej 40. roku życia [1, 2].

Adres do korespondencji: dr n. med. Beata Bergler-Czop, ul. Leśna 2a, 42-624 Ossy, tel./faks: +48 32 284 08 77, tel. kom.: 501 35 20 33, e-mail: bettina2@tlen.pl

Uważano, że cięższy przebieg trądziku jest charakterystyczny dla mężczyzn, ale nowsze badania dowodzą, że u młodych mężczyzn, u których zmiany trwają poniżej 5 lat, przebieg choroby jest łagodniejszy niż u kobiet [3, 4].

Zmiany w 95% są umiejscowione na twarzy i w górnych okolicach tułowia, sporadycznie w innych partiach ciała. Ze względu na lokalizację zmian oraz przewlekły charakter schorzenie to niejednokrotnie stanowi poważny problem psychologiczny dla pacjenta [2, 4, 5].

Koo i wsp. [6] zwracają uwagę na trzy aspekty psychologiczne u pacjentów z trądzikiem: po pierwsze – sytuacje stresowe pogarszają stan miejscowy, z drugiej strony – sam trądzik powoduje zaburzenia w samoocenie, fobie społeczne i depresję, po trzecie – pierwotne schorzenia psychiczne, jak zespoły natręctw, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne i psychozy, skupiają uwagę pacjenta na rozdrapywaniu zmianach trądzikowych, co wtórnie pogarsza stan skóry w mechanizmie błędnego koła.

Gruzoł łojowy a trądzik

Gruzoły łojowe regulują niezależne funkcje endokrynologiczne skóry, biorą udział w starzeniu się o podłożu hormonalnym, mają również bezpośrednie i pośrednie działanie przeciwbakteryjne (poprzez aktywację receptora TLR2). Organ ten charakteryzuje się ekspresją peptydów przeciwbakteryjnych i cytokin prozapalnych. Ciekawym aspektem funkcji gruczołu łojowego jest produkcja kortykotropiny oraz białka wiążącego ten hormon i jego receptorów. Ta produkcja jest najprawdopodobniej odpowiedzialna za zaostrzenie trądziku w sytuacjach stresowych.

U noworodków gruczoły łojowe są duże i pozostają pod kontrolą hormonalną z okresu życia wewnątrzmacicznego (androgeny matki przechodzące przez łożysko w czasie ciąży i w trakcie karmienia piersią) oraz przez androgeny własne noworodka (syntezowane przez jądra i nadnercza od 9. do 15. tyg. ciąży). W tym okresie życia skłonność do rozwoju trądziku jest bardzo duża, co niejednokrotnie, w połączeniu z nieprawidłową pielęgnacją, prowadzi do rozwoju ciężkich postaci trądziku noworodków i niemowląt [7–9].

W okresie przedpokwitaniowym wydzielanie łoju spada, chociaż u dzieci 7-letnich rozpoczyna się wzrost wydzielania związany z uaktywnieniem kory nadnerczy. W czasie pokwitania synteza łoju osiąga wartość maksymalną i następnie powoli spada wraz ze zmniejszaniem się produkcji androgenów [10].

Udowodniono, że w okresie przedpokwitaniowym (u dzieci w wieku pomiędzy 5,5 roku a 12 lat) wydzielanie łoju wzrasta wraz z wiekiem, natomiast wzrost kolonizacji *Propionibacterium acnes* jest widoczny dopiero w okresie pokwitania [10, 11].

Gruzoły łojowe we wszystkich częściach ciała mają podobną budowę. W większości związane są z mieszka-

mi włosowymi (wyjątek stanowią gruczoły ektopowe warg i innych błon śluzowych). Do występowania trądziku predysponowane są okolice tzw. mieszków łojowych, tzn. duży gruczoł łojowy towarzyszy włosowi średniej wielkości [12]. Gruzoły łojowe składają się z pojedynczego zrazika lub z zespołu zrazików. Wzrost poziomu androgenów w okresie pokwitania nie wpływa na ich budowę, gdyż budowa gruczołu łojowego dziecka i osoby dorosłej jest taka sama [5, 13]. Androgeny powodują tylko powiększenie gruczołów, co prowadzi do wzrostu sekrecji łoju. Sebocyty (komórki gruczołu łojowego) są zmodyfikowanymi keratynocytami. Różnicowanie komórek gruczołu łojowego odbywa się dośrodkowo, w kierunku centrum zrazika. Dojrzały sebocyt ma objętość 100–150 razy większą niż komórka wyjściowa. Gruzoły łojowe są gruczołami holokrynowymi, tzn. w trakcie wydzielania łoju dojrzały sebocyt ulega rozpadowi [5, 14].

Unerwienie gruczołów łojowych u osób z trądzikiem jest większe, co wyraża się zwiększeniem ekspresji czynnika wzrostu nerwów (*nerve growth factor* – NGF) w tej grupie pacjentów [15].

Sebocyty ludzkie wykazują bardzo dużą aktywność biologiczną i metaboliczną. Liczne receptory tych komórek kontrolują proliferację, różnicowanie i syntezę lipidów. Receptory jądrowe komórek gruczołów łojowych reprezentują dwie główne grupy: rodzinę receptorów steroidowych (receptory androgenów i progesteronu) i rodzinę receptorów tarczycowych (m.in. receptory estrogenów α i β , receptory RAR- α , - γ , receptory RXR- α , - β i - γ). Inne istotne receptory to m.in. receptory melanokortyny 1 i 5, receptory opiatów, receptory kannabinoidowe 1 i 2, receptory histaminowe typu 1 oraz dla endotelialnego czynnika wzrostu. Inne receptory wpływające na funkcje sebocyta to: receptor dla czynnika wzrostu fibroblastów typu 2, receptor dla epidermalnego czynnika wzrostu, CD14, TLR2, TLR4, TLR6 [16–18].

Łój jest wydzieliną holokrynowych gruczołów łojowych. Istotą wydzielania holokrynowego jest przekształcanie wszystkich węglowych składników sebocyta w wydzielinę gruczołu.

Łój człowieka w obrębie gruczołu jest mieszaniną trójglicerydów, wolnych kwasów tłuszczowych, estrów wosku, skwalenu i cholesterolu oraz jego estrów [skwalen (15%), estry wosku (25%), estry cholesterolu (2%), trójglicerydy (57%), cholesterol (1%)]. Ze względu na hydrolizę trójglicerydów przez bakterie (w tym *Propionibacterium acnes*) do wolnych kwasów tłuszczowych procentowy skład łoju na powierzchni skóry jest inny niż w obrębie gruczołu [6]. Rola wydzieliny łojowej polega na utrzymaniu bariery naskórkowej. Prawdopodobnie ma także działanie przeciwbakteryjne, nawilżające, bierze udział w przemianach metabolicznych w obrębie naskórka oraz w syntezie witaminy D [19].

Łój odgrywa istotną rolę w etiologii trądziku. Udowodniono, że ograniczenie wydzielania łoju sprzyja poprawie klinicznej. Obecnie wiadomo jednak, że nadmierne wydzielanie łoju nie jest warunkiem powstawania trą-

dziku, gdyż w wielu schorzeniach, np. w chorobie Parkinsona, wydzielanie łoju jest bardzo wysokie, a trądzik nie występuje [7, 20].

Pierwotnym wykwitem w trądziku jest mikrozaskórnik. Z definicji jest to mieszek, w obrębie którego znajduje się przeszkoda uniemożliwiająca odptyw łoju (proliferaacja mieszka oraz tzw. hiperkeratoza retencyjna) [7, 12]. Mikrozaskórniki mogą ulegać samoistnej regresji lub przekształcać się w niezapalne lub bezpośrednio zapalne wykwity trądzikowe [7, 11, 12].

Korneocyty zatykające ujście mieszka włosowego ułożone są w trzech warstwach i tworzą objaw odlewu mieszka. W wyniku gromadzenia się w nich lipidów komórki przybierają wygląd kulisty [7, 21].

Obecność mikrozaskórnika można stwierdzić jedynie w badaniu mikroskopowym (w obrazie widoczna jest proliferacja korneocytów, blokujących balonowato rozdęte ujście mieszka włosowego) [2, 8].

Aldana i wsp. [20] stadia rozwoju mikrozaskórnika wyrazili zmienną ekspresją markera proliferacji Ki-67 i keratyny 16. Moment koekspresji Ki-67 i keratyny 16 odpowiada podatności mieszka na rozwój w zaskórnik.

Współczesne poglądy na etiopatogenezę trądziku

Trądzik pospolity jest przewlekłym schorzeniem zapalnym dotyczącym okolic łojotokowych (głównie klatka piersiowa, twarz, plecy), charakteryzującym się m.in. obecnością zaskórników (*comedones*), wykwitów grudkowych, krostkowych, torbieli ropnych oraz blizn [4, 5, 22–24].

Etiopatogeneza trądziku jest wieloczynnikowa. U wszystkich chorych na trądzik występują: wzmożona produkcja łoju, nadmierne rogowacenie przewodów wyprowadzających i ujść gruczołów łojowych, rozwój flory bakteryjnej, a także uwalnianie mediatorów zapalnych w skórze [4, 26, 27].

Obecnie wiemy jednak więcej na temat przyczyn wyżej wymienionych zjawisk, które prowadzą do powstawania zapalnych i niezapalnych zmian trądzikowych. Rozwój biologii molekularnej, genetyki i immunologii spowodował znaczny postęp w badaniach nad patogenezą trądziku [7].

Mikrozaskórnik i keratynizacja wewnątrz mieszkowa

Pierwotnym wykwitem w trądziku, który zapoczątkowuje kaskadę zmian zapalnych, jest mikrozaskórnik. Mikrozaskórniki mogą się tworzyć pod wpływem różnych czynników, jak: niedobór kwasu linolenowego, nadmierne wydzielanie androgenów lub nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych [28]. Czynnikiem warunkującym przekształcenie się mikrozaskórnika w zaskórnik (*comedones*) jest keratynizacja wewnątrz mieszkowa, która – według Wolskiej [29] – prawdopodobnie spowodowana jest podrażnieniem ścian mieszka włosowego przez materiał łoju i bakterie, co prowadzi do nadprodukcji i gromadzenia korneocytów. Zjawisku towarzyszy nadprodukcja

tonofilamentów, desmosomów oraz keratyny K6 i K16. Wynikiem jest wytworzenie, przy udziale enzymu transglutaminazy, skeratynizowanej „koperty”. Proces ten powoduje zwężenie kanału wyprowadzającego i utrudnia usuwanie zawartości gruczołu łojowego na powierzchnię skóry. Zjawisko to dotyczy głównie przerośniętych gruczołów łojowych ze szczątkowym włosem w fazie anageny. W proces keratynizacji zaangażowane są również cytokiny, głównie IL-1, o działaniu prozapalnym [29]. Eady [30] uważa, że naciek zapalny jest w trądziku związany z nadwrażliwością typu IV, która może być odpowiedzią na różne antygeny, niekoniecznie bakteryjne.

W procesie tworzenia zaskórnika ważną jest również zawartość lipidowa mieszka włosowego [4]. Łój w obrębie gruczołów i przewodów wyprowadzających jest jałowy i nie zawiera wolnych kwasów tłuszczowych. Kolonizacja bakteryjna (zwłaszcza *Propionibacterium acnes*) dzięki odpowiednim enzymom umożliwia hydrolizę składników łoju do wolnych kwasów tłuszczowych o działaniu drażniącym i chemotaktycznym [7]. Obecnie uważa się jednak, że nie tylko ten składnik odgrywa rolę w etiologii trądziku. Gollnick i wsp. [31] przypisują duże znaczenie utlenianiu skwalenu oraz niedoborowi kwasu linolenowego. Morello i Schramm [32] wysunęli hipotezę, że nasilona sekrecja łoju sprzyja niedoborowi kwasu linolenowego, co nasila komedogenezę.

Kligman [33] wskazał na zjawisko znacznego nagromadzenia i zwiększonej aktywności neutrofilów w mikrozaskórnikach. Dotyczyło to także neutrofilów z okolic skóry niezajętych procesem zapalnym.

Kolonizacja bakteryjna

Nadmierna produkcja i gromadzenie łoju oraz zamknięcie ujścia gruczołu łojowego sprzyjają kolonizacji bakteryjnej. Mikrozaskórniki zamieszkuje przede wszystkim maczugowiec beztlenowy (*Propionibacterium acnes*). Inne to m.in.: ziarniniak tlenowy (*Staphylococcus epidermidis*) oraz drożdżak lipofilny (*Pityrosporum ovale*) [33]. Drobnoustrój ten dzięki obecności lipazy hydrolizuje dwu- i trójglicerydy łoju do wolnych kwasów tłuszczowych (*free fatty acids* – FFA). Wolne kwasy tłuszczowe, które powstają w procesie hydrolizy, mają działanie drażniące, prozapalne oraz nasilające rogowacenie mieszkowe. Działanie prozapalne mają również: hialuronidaza, proteazy i nauraminidazy produkowane przez *Propionibacterium acnes*. Drobnoustrój ten uwalnia także niskocząsteczkowe czynniki chemotaktyczne (peptydy) przyciągające granulocyty obojętnochłonne oraz aktywuje zarówno dopełniacz na drodze alternatywnej, jak i klasyczną odpowiedź immunologiczną [5]. Aktywatorem alternatywnego szlaku dopełniacza jest ściana komórkowa *Propionibacterium acnes*, która zawiera mannozę.

Pod wpływem *Propionibacterium acnes* dochodzi także do masywnej produkcji anionów nadtlenkowych przez keratynocyty, które w połączeniu z tlenkiem azotu two-

rzą peroksynitraty przyczyniające się do rozpadu keratynocytów [34].

Ważną informacją terapeutyczną jest fakt, że inaktywowany wysoką temperaturą *Propionibacterium acnes* nadal zachowuje zdolność do wywoływania odpowiedzi zapalnej, czyli stosowane w leczeniu trądziku lasery nie pozbawiają tej bakterii możliwości indukowania reakcji zapalnej [35].

Receptory Toll-like

Vega i wsp. [36] oraz Elsaie i wsp. [37] donoszą o znaczeniu receptorów TLR (*Toll-like receptor*), które są częścią wrodzonej odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego. Receptory tej grupy znajdują się m.in. na keratynocytach i w komórkach Langerhansa naskórka [38]. Receptor TLR2 (*Toll-like receptor 2*) znajdujący się w monocytach identyfikuje składniki ścian bakterii Gram-dodatnich, m.in. *Propionibacterium acnes*. Kim i wsp. [39] udowodnili, że aktywacja TLR2 w monocytach nasila produkcję TNF- α , IL-1 β i IL-8, co przyciąga do mieszka neutrofile i limfocyty. Ekspresja TLR2 na keratynocytach hamowana jest natomiast przez sole cynku, które są stosowane obecnie głównie jako składnik preparatów złożonych w terapii trądziku [40]. Receptory te dzielą się na subpopulacje zewnątrz- i wewnątrzkomórkowe. Receptory na powierzchni komórek wykazują przede wszystkim działanie antybakteryjne, wzmagają aktywność fagocytarną i sygnały pobudzające dojrzewanie komórek. Częstki wewnątrzkomórkowe rozpoznają głównie wirusy i aktywują geny stymulujące działanie przeciwwirusowe [41, 42].

Badania wykazały również, że przeciwciała blokujące receptory TLR2 hamują produkcję IL-12, co świadczy o tym, że aktywacja TLR2 pobudza również wydzielanie tej cytokiny [43].

Zaburzenia immunologiczne

Chociaż u chorych na trądzik nie wykazano pierwotnych zaburzeń immunologicznych, obserwuje się jednak nadmierną reakcję układu immunologicznego na antygeny *Propionibacterium acnes*, wyrażającą się podwyższonym mianem przeciwciał i nadmiernie nasiloną odpowiedzią zapalną na śródskórne wstrzyknięcie *Propionibacterium acnes*, w porównaniu z populacją zdrową. U niektórych badanych stwierdzono nadmierną produkcję IgA oraz nadwrażliwość na standardowe alergenów stosowane w testach [44].

Wykazano również, że zaburzenia immunologiczne, obok odpowiedzi zapalnej, poprzedzają hiperproliferyzację keratynocytów na drodze przypominającej reakcję alergiczną typu IV. Aktywowane w ten sposób cytokiny aktywują komórki śródbłonka do produkcji markerów zapalnych naczyń – E-selektyny, cząsteczek adhezyjnych komórek naczyniowych (VCAM-1), cząsteczek adhezji międzykomórkowej (ICAM-1) oraz antygenów HLA leukocytów w naczyniach krwionośnych dookoła mieszka włosowego [27].

Kim [43] wykazał, że cytokiny prozapalne uwalniane kaskadowo w trądziku aktywują czynnik transkrypcyjny AP-1 (*activator protein*). AP-1 indukuje geny metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej (MMP), która rozkłada i przebudowuje macierz skóry.

Aktywacja dopełniacza przez składniki z mikrozasobnika zostaje dodatkowo zwiększona przez przeciwciała przeciwko *Propionibacterium acnes*. A więc także inicjacja odpowiedzi humoralnej nasila w trądziku reakcję zapalną. Stąd sugestia, że u pacjentów z trądzikiem istnieje genetycznie uwarunkowana nadwrażliwość na *Propionibacterium acnes* [9, 44].

Mieszki włosowe chorych na trądzik charakteryzują się nasiloną, w porównaniu z osobami zdrowymi, reaktywnością na takie czynniki, jak: niektóre kosmetyki, kortykosteroidy, izoniazdy, jodek potasu, która wyraża się powstawaniem mikrozasobników i zaskórników. Przyczyna tego zjawiska jest nieznana [2, 4, 7].

Peptydy antybakteryjne, stres oksydacyjny

Najnowsze badania Adisena i wsp. [45] dowodzą, że ostatnio zidentyfikowane peptydy antybakteryjne HNP 1–3 wykazują aktywność w neutrofilach zmian zapalnych u pacjentów z trądzikiem, natomiast nie występują w skórze zdrowej u tych chorych ani w skórze zdrowych ochotników. Białka te należą do grupy α -defensyn. Podobną aktywność wykazują także β -defensyny (hBD1–4). Na stałe w keratynocytach występują hBD1, natomiast hBD2–4 produkowane są przez keratynocyty pod wpływem IL-1, TNF i lipopolisacharydów (LPS) [46].

Melnik [47] badał rolę czynnika FoxO1 w patogenezie trądziku. Autor rozpatruje etiologię trądziku na poziomie genomu i uważa za kluczowy deficyt jądrowego czynnika transkrypcyjnego FoxO1. Czynniki FoxO1 jest supresorem wielu receptorów, m.in. receptora androgenów. Bierze udział w biosyntezie lipidów i cytokin prozapalnych. Zwiększenie czynników wzrostu w okresie dojrzewania oraz tzw. zachodni styl życia stymulują eksport FoxO1 poza jądro komórkowe do cytoplazmy przez aktywację ścieżki fosfoinozytydo 3-kinazy (PI3K). W tym mechanizmie geny i receptory jądrowe powodują wzrost poziomu receptorów dla androgenów (blokowanie supresji), wzrost poziomu komórek androgenozależnych, nasilenie lipogenezy i wzrost produkcji TLR-2-zależnych cytokin prozapalnych. Retinoidy, antybiotyki i odpowiednia dieta mogą spowodować wzrost jądrowego FoxO1 i normalizować ww. procesy, działając przeciwtrądzikowo.

Sarici i wsp. [48] zwrócili uwagę na rolę stresu oksydacyjnego w etiologii trądziku. Przebadali 32 osoby z rozpoznaniem trądziku pospolitego i 34 osoby z grupy kontrolnej. U pacjentów oznaczano poziom katalazy (CAT), dysmutazy nadtlenkowej (SOD), oksydazy ksantynowej (XO), tlenku azotu (NO) i malondialdehydu (MDA) we krwi żyłnej metodą spektrofotometryczną. Poziomy MDA i XO były znacząco wyższe w grupie osób z trądzikiem. Poziomy

my SOD i CAT były natomiast znamienne niższe niż w grupie kontrolnej. Poziom NO był wyższy w grupie trądziku, aczkolwiek nie było tu znamienności statystycznej. Konkluzją z badania było wskazanie roli uszkodzenia oksydacyjnego tkanek jako jednego z czynników etiologicznych trądziku.

W zaburzeniach reaktywności u pacjentów z trądzikiem udział ma także adrenomedulina – peptyd o działaniu przeciwbakteryjnym, głównie przeciwko *Propionibacterium acnes*, wykazujący dużą aktywność w jednostce włosowo-łojowej [46].

Zaburzenia hormonalne

Aktywność aparatu mieszkowo-łojowego regulowana jest przez hormony płciowe. Keratynocyty mieszków włosowych i sebocyty są celem dla androgenów na drodze pośredniej i bezpośredniej. Androgeny stymulują proliferację keratynocytów, wielkość gruczołów łojowych oraz wydzielanie łoju. Oprócz endogennych androgenów zmiany trądzikowe mogą być wywoływane także przez lipidy hormonopodobne, androgeny z diety oraz neuropeptydy [49].

Proces pokwitania charakteryzuje się zwiększeniem uwalniania gonadotropin przez przedni płat przysadki mózkowej, co pobudza produkcję estrogenów i androgenów. Gruczoły łojowe mają na powierzchni komórek receptory dla androgenów. U kobiet źródłem tych hormonów są kora nadnerczy i jajniki, u mężczyzn – kora nadnerczy i jądra. W etiopatogenezie trądziku główną rolę odgrywa pochodna testosteronu – 5- α -dihydrotestosteron (DHT), który powstaje z testosteronu pod wpływem enzymu – 5- α -reduktazy. Wyróżnia się dwa typy 5- α -reduktazy: typ I, występujący w ośrodkowym układzie nerwowym, wykazujący aktywność w gruczołach łojowych i wątrobie, oraz typ II, występujący w wątrobie i narządach płciowych (m.in. w gruczole krokowym), działający w obrębie mieszków włosowych skóry owłosionej głowy, brody i klatki piersiowej [5, 9]. U kobiet głównym prekursorem 5- α -dihydrotestosteronu jest androstendion, który może być przekształcany za pomocą 5- α -reduktazy w 5- α -androstanedion, stanowiący prekursor DHT, lub za pomocą dehydrogenazy 17- β -hydroksysteroidowej w testosteron, który z kolei tworzy DHT pod wpływem 5- α -reduktazy (ryc. 1).

Na aktywność testosteronu i jego pochodnej – 5- α -dihydrotestosteronu – wpływa także stężenie białek transportujących w surowicy. Im większe stężenie białek wiążących hormony, tym mniejsza ich aktywność [50]. Kurokawa i wsp. [11] uważają, że żywność o wysokim indeksie glikemicznym oraz mleko podwyższają poziom tkankowy 5- α -dihydrotestosteronu, stąd możliwy wpływ tej grupy pokarmów na zaostrenie zmian trądzikowych.

Sebocyty mają również zdolność produkcji androgenów z cholesterolu poprzez enzymy układu cytochromu P-450 [7, 51]. W metabolizmie lipidów w obrębie sebocy-

tów uczestniczą także receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPAR). Wydzielanie androgenów pobudza dodatkowo ekspresję PPAR, co wpływa na różnicowanie komórek gruczołów łojowych [7].

Lee i wsp. [52] na podstawie hodowli kultur sebocytów badali wpływ dihydrotestosteronu na wydzielanie cytokin prozapalnych. Badanie przeprowadzono metodą immunohistochemiczną, oznaczano poziomy cytokin IL-1, IL-6 oraz TNF- α . Metodą PCR oznaczano amplifikację RNA dla IL-6 i TNF- α . W obu metodach uzyskano wzrost stężeń cytokin po dodaniu dihydrotestosterolu w porównaniu z kontrolą.

Thiboutot i wsp. [53] potwierdzili znamienne wyższe stężenie androgenów w surowicy u kobiet z trądzikiem w porównaniu ze zdrowymi. Tego rodzaju zjawiska nie zaobserwowano u mężczyzn. Wykazano również zwiększenie aktywności 5- α -reduktazy i dehydrogenazy 17- β -hydroksysteroidowej w naskórku i mieszkach włosowych u osób chorych na trądzik w porównaniu z populacją zdrową. Wolska i wsp. [54] uważają natomiast, że nie istnieje korelacja pomiędzy nasileniem trądziku a innymi objawami hiperandrogenizmu u kobiet. Zaktądają występowanie u osób z trądzikiem wzmożonej reakcji gruczołów łojowych na fizjologiczne stężenia androgenów.

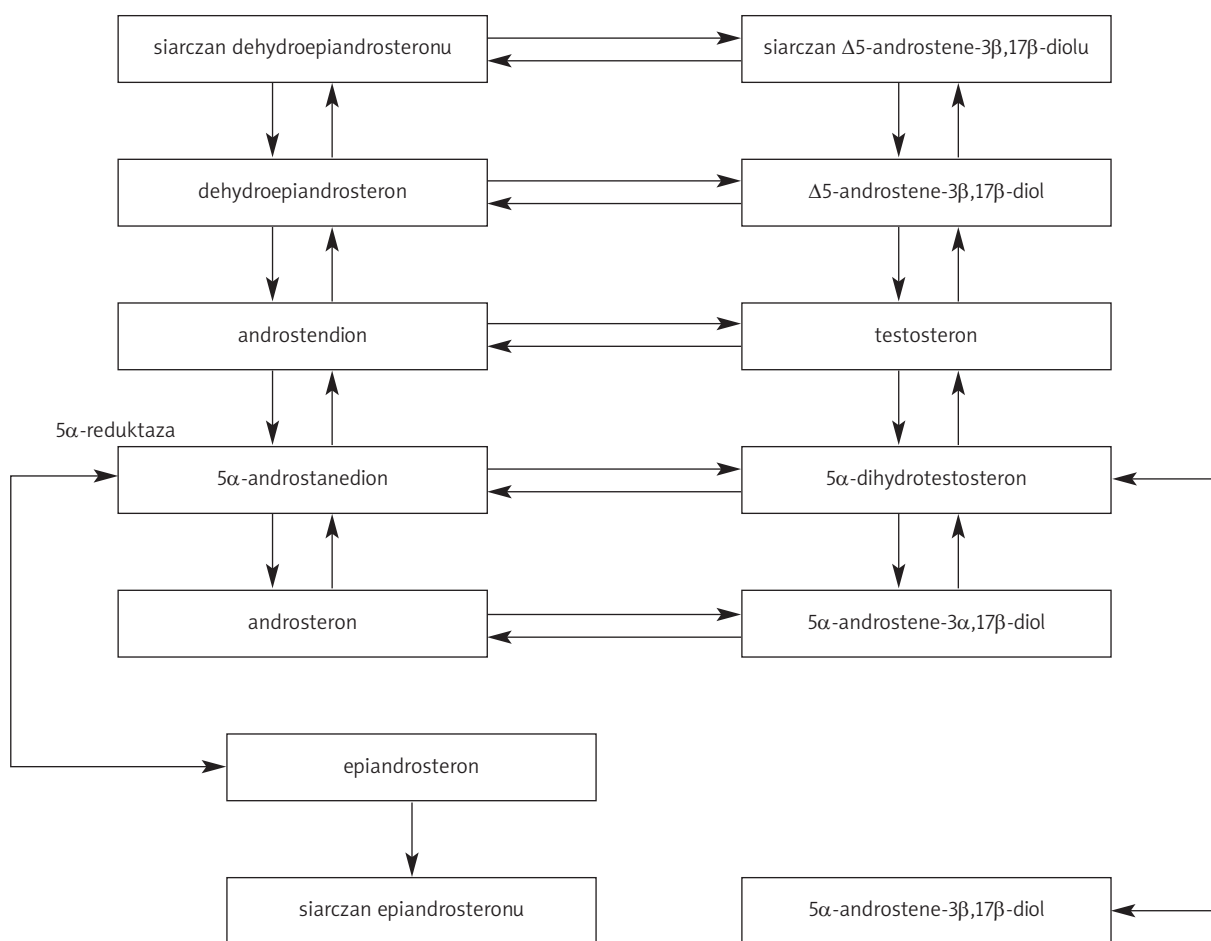
Estrogeny w naturalny sposób, przez oś sprzężenia zwrotnego, hamują produkcję androgenów i tym samym łoju. Wywołują również efekt miejscowy – zmniejszają sekrecję łoju, bezpośrednio działając na podjednostki α i β receptorów estrogenowych, które znajdują się w gruczołach łojowych mieszków włosowych [7, 54, 55]. Rola progesteronu nie jest natomiast jednoznaczna. Naturalny progesteron w warunkach fizjologicznych nie nasila łoju, jednak jego syntetyczne odpowiedniki mają działanie pobudzające wydzielanie łoju [50, 56].

Niewiele badań dotyczyło dotychczas działania hormonów tarczycy na poziomie gruczołów łojowych. Ahsan i wsp. [57] ponad 10 lat temu wykazali obecność jądrowych receptorów dla hormonów gruczołu tarczowego na sebocytach. Usunięcie tarczycy zmniejsza tempo wydzielania łoju u szczurów, a suplementacja hormonalna odwraca ten efekt [6].

Na komórkach gruczołów łojowych wykazano również obecność receptora MCR-1 i MCR-5 dla melanokortyn (α -MSH, ACTH), co tłumaczy wzrost wydzielania łoju i tym samym nasilenie trądziku w sytuacjach stresowych, gdzie dochodzi do wzrostu poziomu ACTH [7, 58].

Wymienia się także inne hormony, które mogą powodować nasilone wydzielanie łoju. Należą do nich m.in.: hormon wzrostu (*growth factor* – GH), insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF), insulina, hormon stymulujący tarczycę (TSH), hydrokortyzon, hormon uwalniający kortykotropinę (CRH), substancja P [7, 53].

Downie i wsp. [59] na podstawie badań *in vitro* założyli, że EGF (*epidermal growth factor*) powoduje zanik gruczołów łojowych podczas powstawania wykwitów w przebiegu trądziku.



Ryc. 1. Przemiany androgenów

Badania Abulnaja z 2009 r. [60] wykazały znamienne wyższy poziom IL-1 β u pacjentów z trądzikiem. Podobnie wyniki uzyskano w grupie kobiet otyłych z trądzikiem i bez trądziku. Autor wskazuje więc na możliwe większe ryzyko wystąpienia ciężkich postaci trądziku u osób otyłych z BMI > 27.

Podłoże genetyczne

Podłoże genetyczne trądziku pospolitego nie zostało dokładnie potwierdzone. Prawdopodobnie rolę odgrywa tu dziedziczenie wielogenowe lub autosomalne dominujące z różną penetracją genu [61, 62].

Zauważono natomiast znamienne statystycznie różnicę w powtórzeniach regionu CAG genu receptora androgenowego u zdrowych mężczyzn i u mężczyzn z trądzikiem. Średnia ilość powtórzeń tego regionu wynosiła 22,07 u mężczyzn z grupy kontrolnej i 20,61 u mężczyzn z trądzikiem. Różnica ta nie dotyczyła kobiet. Wyniki sugerowały możliwość wykorzystania polimorfizmu powtórzeń regionu CAG genu receptora androgenowego jako markera trądziku u mężczyzn [63].

Czynniki środowiskowe

Warunki klimatyczne uważane są za jeden z czynników wpływających na stan zmian skórnych u chorych z trądzikiem, bowiem u 60% z nich obserwowano poprawę w miesiącach letnich i wiosennych. Wyjątek pod tym względem stanowi trądzik wiosenny (*Mallorca acne*), w którym zmiany skórne pojawiają się wiosną i latem. Trądzik pospolity występuje częściej w obszarach zurbanizowanych, co może być związane z zanieczyszczeniem środowiska [1, 7]. Odnotowano również większą częstość zachorowań w obszarach o klimacie tropikalnym i subtropikalnym, określanych jako tzw. trądzik tropikalny [2, 4, 7].

Melnik [47] i Marcason [64] zwrócili uwagę na potencjalną rolę współczesnej diety w powstawaniu zmian trądzikowych. Żywność insulintropowa, zwłaszcza mleko i węglowodany o wysokim indeksie glikemicznym, oraz palenie papierosów wpływają na zmiany poziomu czynnika wzrostu, podobne jak w okresie dojrzewania. Czynniki wzrostu aktywowane przez żywność pobudzają fosfoinozytydo 3-kinazę onkogenów, aktywując ścieżki

sygnałowe przez wzrost ilości receptorów dla androgenów oraz aktywują zależne od FoxO1 geny pobudzające proliferację keratynocytów i lipogenezę sebocytów.

Reakcja zapalna, cytokiny, mitogeny

Rola cytokin w patogenezie trądziku jest nie do końca poznana. Metodami immunohistochemicznymi w obrębie gruczołów łojowych wykazano ekspresję IL-1 α i - β . W hodowlach gruczołów łojowych IL-1 α nasilała rogowacenie ujęć przewodu wyprowadzającego gruczołów łojowych oraz nasilała produkcję czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF). W zaskórnikach u osób z trądzikiem stwierdzono wysoki poziom IL-1 α [7, 21].

Cytokiny kontrolują wszystkie fazy odpowiedzi immunologicznej: indukcyjną, efektorową i wygaszającą, a także wpływają istotnie na proces zapalny. Na podstawie aktywności *in vivo* cytokiny można podzielić na prozapalne, regulatorowe (przeciwzapalne), chemotaktyczne i mitogenne.

Spośród cytokin prozapalnych szczególnie licznie reprezentowana jest rodzina interleukin, z takimi przedstawicielami, jak: IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-17 i IL-18. Podobną rolę odgrywa też onkostatyna M, TNF- α oraz GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) i M-CSF (*macrophage colony-stimulating factor*). Do cytokin regulatorowych należą: IL-10, IL-11, IL-13 oraz TGF- β (*transforming growth factor-beta*). Cytokiny o funkcjach chemotaktycznych to: IL-8, Groa, MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) oraz RANTES (*regulated on activation normal T expressed and secreted*). Do mitogenów należą: FGF-1, FGF-2 (*fibroblast growth factor-1, -2*), EGF, PDGF (*platelet derived growth factor*) oraz VEGF [65, 66].

Receptory typu Toll (TLR) są czynnikami odpowiedzi gospodarza na wiele patogenów. Reprezentowane na wielu komórkach, odgrywają rolę w rozpoznawaniu mikroorganizmów – wirusów, bakterii, grzybów, i inicjowaniu skórnej odpowiedzi immunologicznej. Receptory TLR należą do grupy przezbłonowych glikoprotein zawierających ekto-domeny bogate w leucynę. Mają również domeny przezbłonowe oraz cytoplazmatyczne, homologiczne z receptorami dla IL-1, które inicjują kaskadę sygnałów wewnątrzkomórkowych. Ta kaskada aktywuje czynniki jądrowe, które wpływają na czynniki transkrypcyjne promujące ekspresję genów zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną. Aktywacja TLR pobudza ekspresję m.in. cytokin (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12), chemokin (IL-8, GRO- α , MCP-1, -2, -3, MIP1 α , β , RANTES), peptydów antybakteryjnych (β -defensyn, katelicydyny), molekuł kostymulujących (CD40, CD80, CD86) oraz czynników adhezyjnych (ICAM-1).

W etiologii trądziku rolę odgrywają wcześniej wspomniane receptory TLR2. Pobudzenie TLR2 przez *Propionibacterium acnes* powoduje wzrost stężenia IL-8 i IL-12. Makrofagi otaczające jednostkę włosowo-łojową z receptorami typu TLR2 były histologicznie opisywane w biop-

tatach pacjentów z trądzikiem. Retinoidy stosowane zewnętrznie (adapalen, kwas *all-trans* retinowy) powodują spadek ekspresji TLR2 na monocytach (kwas *all-trans* retinowy) oraz keratynocytach (adapalen) [67].

Receptor TLR2 znajdujący się w monocytach identyfikuje składniki ścian bakterii Gram-dodatnich, m.in. *Propionibacterium acnes*. Aktywacja TLR2 w monocytach nasila produkcję TNF- α , IL-1 β , IL-8 i IL12, co przyciąga do mieszki neutrofile i limfocyty [38, 43]. Podobne obserwacje dotyczyły inkubacji świeżo izolowanych obwodowych mononuklearów z supernatantem 72-godzinnych kultur *Propionibacterium acnes* [66]. Uważa się więc, że to cytokiny prozapalne (badanie dotyczyło: IFN- γ , IL-8 i IL-12p40), których poziomy wzrastają u pacjentów z trądzikiem pod wpływem *Propionibacterium acnes*, odpowiedzialne są za powstawanie wykwitów zapalnych, a nie jak dotąd uważano, sama infekcja [68] (tab. 1).

Interleukina 1

Interleukina 1 jest produkowana głównie przez makrofagi, lecz również przez neutrofile, komórki endotelium, limfocyty B i T, fibroblasty, keratynocyty, komórki mięśni gładkich oraz komórki gleju. Podstawowym zadaniem IL-1 jest zwiększenie aktywacji limfocytów T w odpowiedzi na antygen. Aktywowane przez IL-1 limfocyty T produkują IL-2 i receptory dla IL-2, które z kolei na zasadzie autokrynowej pętli zwiększają aktywację tych limfocytów. Poza tym IL-1 pobudza wydzielanie przez limfocyty T interferonu γ . Interleukina 1 pełni bardzo ważną rolę w zapoczątkowaniu aktywacji keratynocytów w odpowiedzi na uraz. Cytoplazma keratynocytów zawiera IL-1 i po ich uszkodzeniu IL-1 może aktywować sąsiadujące nieuszkodzone keratynocyty, a także fibroblasty i działać jako chemotraktant dla limfocytów. IL-1 zawiera dwie proteiny –

Tab. 1. Ważniejsze cytokiny

Cytokiny i czynniki	
prozapalne	przeciwzapalne
IL-15	IL-15R- α
TNF- α	sTNF- α R
IL-1 β	IL-1Ra, sIL-1R
IL-6	IL-4
IL-8	IL-13
IL-2	IL-10
IL-12	TGF- β
IFN- γ	
GM-CSF	
IL-17	
IL-18	IL-18 BP

α i β , które są produktami różnych genów, ale rozpoznają te same receptory na powierzchni komórek. Wysoki poziom IL-1 rejestrowany był m.in. w zapaleniach stawów, otrzewnej, cukrzycy, zapaleniach ozębnej. Wysoki poziom IL-1 β występował u chorych w przebiegu wstrząsu septycznego, GVHD, choroby Crohna, a także u kobiet bezpośrednio po owulacji. Jego poziom jest istotny dla określenia aktywacji makrofagów. Podwyższone poziomy IL-1 α w surowicy stwierdzano: w chorobach nowotworowych, kłębuszkowym zapaleniu nerek, reumatoidalnym zapaleniu stawów, twardzinie układowej i schizofrenii. Wysoki poziom IL-1 α w śluzie szyjki macicy spotykany jest u kobiet ciężarnych [67].

Czynnik martwicy nowotworów (TNF- α) przez wiele lat był umieszczany na szczycie kaskady cytokin prozapalnych. Produkowany jest przez aktywowane makrofagi, synowioocyty typu A i B oraz neutrofile. Lipopolisacharydy ścian bakterii Gram-ujemnych stymulują produkcję TNF- α . Aktywność biologiczną TNF- α określa działanie:

- przeciwnowotworowe,
- immunomodulatoryjne i prozapalne – aktywuje makrofagi, neutrofile, eozynofile, komórki endotelium, stymuluje proliferację limfocytów T i B, sekrecję cytokin typu Th1, produkcję metaloproteinaz, PGE2, proteoglikanów, czynnika aktywującego płytki krwi (PAF), kolagenozę, zwiększa cytotoxiczność komórek NK,
- metaboliczne – jest inhibitorem lipazy lipoproteinowej i genów ekspresji adipocytów.

Wysoki poziom TNF- α opisywano w przebiegu wstrząsu septycznego, odrzutach przeszczepów, infestacjach pasożytniczych, nowotworach, w trakcie terapii cytokinami, np. IL-2. Wydaje się, że jest on przydatny jako czynnik prognostyczny w ww. stanach.

Interleukina 8 (inaczej NAP-1, peptyd aktywujący neutrofile) jest chemokiną prozapalną biorącą udział w wielu procesach patologicznych. Uwalniana jest przez monocyty, neutrofile, komórki endotelium, aktywowane fibroblasty, a także pobudzone limfocyty T. Jej właściwości chemotaktyczne względem neutrofilów i bazofilów powodują, że bierze ona udział w procesach alergicznych. Zdolność do przyciągania do naskórka różnych populacji leukocytów sprawia, iż IL-8 ma duże znaczenie w chorobach skóry. Główną funkcją IL-8 jest chemotaktyczne przyciąganie neutrofilów do miejsca reakcji zapalnej, a także pobudzanie ich właściwości bakteriobójczych. Oprócz tego IL-8 sprawuje bardzo ważną funkcję jako czynnik pobudzający tworzenie nowych naczyń krwionośnych (angiogeneza). Interleukina 8, działając na neutrofile, wpływa nie tylko na ich chemotaksję, lecz także na wewnątrzkomórkowe procesy oddechowe, degranulację, uwalnianie enzymów lizosomalnych oraz działanie cytotoxiczne. Interleukina 8 wpływa również na inne komórki biorące udział w odpowiedzi immunologicznej: limfocyty T (ułatwia ich przenikanie przez śródbłonek), limfocyty NK (*natural killer*) oraz bazofile (uwalnianie histaminy), działa chemotaktycznie na keratynocyty. Wysoki poziom

obserwowano m.in. we wstrząsie septycznym, gdzie korelował ze śmiertelnością pacjentów, a także w ostrych reakcjach odrzutu przeszczepów wątroby [65, 67].

Badania na temat IL-1 α w trądziku dotyczyły głównie modeli komórkowych jednostki włosowo-tojowej. *In vivo* również zwracano uwagę na zwiększoną aktywność IL-1 α w mieszkach włosowych i krwi obwodowej osób ze zmianami typu *acne*. Już w postaciach subklinicznych obserwowano zwiększoną aktywność tej prozapalnej cytokiny w okolicy mieszka włosowego. Keratynocyty syntezują również antagonistów receptora IL-1 (IL-1Ra), co ogranicza działanie IL-1, oraz przechowują preformowaną IL-1 α , a także produkują IL-1 β . Interleukina 1 α jest pierwszym sygnałem stymulującym keratynocyty do produkcji keratyn K16, K6, K17, które m.in. odpowiadają za hiperkeratozę w obrębie mieszka włosowego. Wzrost poziomu IL-1 α powoduje także najprawdopodobniej zaburzenia regulacji czynników przylegania śródbłonkowego: ICAM-1, E-selektyny, VCAM-1 oraz migracji limfocytów T (CD4) i makrofagów we wczesnych stadiach komedogenezy. Ciekawe wydają się również wstępne badania nad wpływem retinoidów na poziomy TGF- β 1 i TGF- β 2, które prawdopodobnie hamują pobudzanie cyklu aktywacji keratynocytów, co odgrywa rolę w etiologii trądziku. Autorzy sugerują, że pochodne witaminy A są pierwszym sygnałem indukcji TGF- β 1 i TGF- β 2 [68].

Szabo i wsp. [69] zwrócili uwagę na rolę polimorfizmu genu TNF- α w patogenezie trądziku. Zwiększone stężenie TNF- α i IL-1 α jest jednym z elementów inicjujących reakcję zapalną i immunologiczną w trądziku po aktywacji receptora TLR-2. Loci TNF- α znajduje się na wysoce polimorficznym regionie chromosomu 6p21.3. Obecnie znanych jest 5 miejsc polimorficznych dla genu TNF- α . Udowodniono, że nie wszystkie lokalizacje są związane ze zwiększoną częstością występowania trądziku. Genotypy TNF- α -1031T>C, -863C>A, -238G>A nie były związane z *acne vulgaris*, natomiast genotyp TNF- α -857C>T – tak.

Zouboulis [18] zwrócił uwagę na znaczenie klasycznych mediatorów reakcji zapalnej w trądziku. Leukotrien B4 jest głównym czynnikiem tkankowej reakcji zapalnej. Synteza LB4 jest kontrolowana przez 5-lipooksygenazę. Autor badał skuteczność leku Zileuton, który jest inhibitorem 5-lipooksygenazy, w terapii trądziku. Lek krótkoterminowo blokował następstwa stymulacji kwasu arachidonowego, jak produkcja LB4, IL-6 oraz wzrost produkcji lipidów przez sebocyty. Po 2 tygodniach stosowania w dawce 4 × 600 mg obserwowano zmniejszenie ilości zmian zapalnych w trądziku o 29%, spadek produkcji łoju o 35% i wolnych kwasów tłuszczowych łoju o 22%. Wyniki były porównywalne z uzyskanymi po 5-tygodniowej kuracji niską dawką izotretinoiny – 10 mg/dobę.

Melnik [70] wskazał na rolę receptora 2b dla czynnika wzrostu fibroblastów (FGF) w patogenezie trądziku. Autor zwrócił uwagę na znaczenie FGF w różnicowaniu przydatków skóry, homeostazie mieszków włosowych, komedogenezie, lipogenezie i proliferacji sebocytów.

Wydaje się, że mediowane przez androgeny zaburzenia regulacji receptora 2b dla FGF mają znaczenie w etiologii trądziku. Mutacja dotycząca genu *ww* receptora występuje m.in. u chorych z zespołem Aperta oraz u pacjentów z jednostronnymi znamionami łojowymi i ma prawdopodobnie wpływ na pojawianie się trądziku w tych grupach. W modelach hodowli komórkowych produkcja FGF 7 przez fibroblasty stymulowana jest przez IL-1 α pochodzącą z keratynocytów, co wtórnie stymuluje ich proliferację. Delecja genu dla receptora 2b dla FGF powoduje u myszy atrofię gruczołów łojowych.

W pracy podjęto próbę przedstawienia licznych teorii na temat patogenezy trądziku. Wiele z nich wymaga dalszych badań i uzupełnienia. Najważniejszą jednak konkluzją wydaje się wskazanie roli procesów zapalnych w jednostce łojowo-włosowej u osób z trądzikiem oraz uznanie w związku z tym trądziku za przewlekłą dermatozę zapalną.

Piśmiennictwo

- Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Odmienności kliniczne i leczenie trądziku zwykłego u dorosłych kobiet – badanie pilotażowe. *Post Dermatol Alergol* 2006; 6: 258-62.
- Bergler-Czop B, Brzezińska-Wcisło L. Metody leczenia różnych postaci trądziku w Klinice Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w latach 1991–2000. *Wiad Lek* 2005; 3: 156-60.
- Tan JK, Li Y, Fun K, et al. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne. *J Cutan Med Surg* 2008; 12: 235-42.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 2000.
- Ramos-e-Silva M, Carneiro SC. Acne vulgaris: review and guidelines. *Deramtol Nurs* 2009; 2: 63-8.
- Koo JY, Smith LL. Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 185-8.
- Webster G, Rawlings A. Trądzik. Diagnostyka i leczenie. Czelej, Lublin 2009.
- Bergler-Czop B. Porównanie wczesnych i odległych wyników leczenia różnych postaci trądziku u chorych leczonych w Klinice Dermatologii Śląskiej Akademii Medycznej w latach 1991–2000. Rozprawa doktorska. Śląska Akademia Medyczna 2003.
- Bhambri S, Del Rosso JQ, Bhambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 615-8.
- Mourelatos K, Eady EA, Cunliffe WJ, et al. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol* 2007; 156: 22-31.
- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q, et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* 2009; 23: 821-32.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Choroby gruczołów łojowych. W: *Dermatologia*. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (eds.). Czelej, Lublin 2004; 991-1019.
- Allen M, Gratchchouk M, Sheng H. Hedgehog signaling regulates sebaceous gland development. *Am J Pathol* 2003; 163: 2173-8.
- Schneider MR, Paus R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: lipid production and holocrine secretion. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 181-5.
- Toyoda M, Nakamura M, Morohashi M. Neuropeptides and sebaceous glands. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 422-7.
- Santos NC, Kim KH. Activity of retinoic acid receptor- α is directly regulated at its protein kinase sites in response to follicle-stimulating hormone signaling. *Endocrinology* 2010; 151: 2361-72.
- Saito K, Kobayashi K, Mizuno Y, et al. Constitutive androstane/active receptor is a target of retinoic acid receptor in humans. *Biochem Pharmacol* 2010; 80: 129-35.
- Zouboulis CC. Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 188-92.
- Fluhr JW, Man M-Q, Brown BE. Glycerol regulates stratum corneum hydration in sebaceous gland deficient (asebia) mice. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 728-37.
- Aldana OL, Holland DB, Cunliffe WJ. Variation in pilosebaceous duct keratinocyte proliferation in acne patients. *Dermatology* 1998; 196: 98-9.
- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol* 2000; 142: 1084-91.
- James KA, Burkhart CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009; 14: 649-59.
- Shamban AT, Narurkar VA. Multimodal treatment of acne, acne scars and pigmentation. *Dermatol Clin* 2009; 27: 459-71.
- Plewig G. How acne vulgaris develops. *Hautarzt* 2010; 61: 99-100.
- Rivera R, Guerra A. Management of acne in women over 25 years of age. *Actas Dermosifogr* 2009; 1: 33-7.
- Kang BS, Seo JG, Lee GS, et al. Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *J Microbiol* 2009; 47: 101-9.
- Thiboutot D, Gollnick H. Nowe spojrzenie na postępowanie w trądziku: aktualizacja zaleceń Światowej Grupy Ekspertów na Rzecz Poprawy Wyników Leczenia Trądziku. *Dermatologia i Kosmetologia* 2009; 9: 4-52.
- Thiboutot D. Pathogenesis and treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 91.
- Wolska H. Rola terapii kojarzonej w trądziku. *Derm Klin i Zabieg* 2001; 3: 129.
- Eady EA. Bacterial resistance in acne. *Dermatology* 1998; 196: 59-66.
- Gollnick H, Schramm M. Topical drug treatment in acne. *Dermatology* 1998; 196: 119-25.
- Morel P, Vienne MP, Belyot C. Antibiotic sensitivity of *Propionibacterium acnes* isolates studied in a skin clinic in Singapore. *Arch Dermatol* 1999; 24: 723.
- Kligman AM. The treatment of acne with topical retinoids: one man's opinions. *J Am Ac Dermatol* 1997; 11: 92-5.
- Grange PA, Chereau C, Raingeaud J. Production of superoxide anion by keratinocytes initiates *P. acnes*-induced inflammation of the skin. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000527.
- Lyte P, Sur R, Nigam A. Heat-killed *Propionibacterium acnes* is capable of inducing inflammatory responses in skin. *Exp Dermatol* 2009; 18: 1070-2.
- Vega B, Jomard A, Michel S. Regulation of human monocyte Toll-like receptor 2 (TLR2) expression by adapalene. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 123.
- Elsaie ML, Choudhary S, Kammer JN. New insights into adolescent acne. *G Ital Dermatol Venereol* 2009; 144: 645-62.
- Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 2008; 24: 71-87.

39. Kim J, Ochoa M, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002; 169: 1535-41.
40. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, et al. Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur J Dermatol* 2007; 17: 492-6.
41. Dessinoti C, Katsambas AD. The role of Propionibacterium acnes in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol* 2010; 28: 2-7.
42. Terhorst D, Kalali BN, Ollert M, et al. The role of Toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11: 1-10.
43. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatology* 2005; 211: 193-8.
44. Holland KT, Holland DB, Cunliffe WJ, et al. Detection of Propionibacterium acnes polypeptides which have stimulated an immune response in acne patients but not in normal individuals. *Exp Derm* 1993; 2: 12-6.
45. Adisen E, Yuksek J, Erdem O, et al. Expression of human neutrophil proteins in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 24: 32-7.
46. Philpott MP. Defensins and acne. *Mol Immunol* 2003; 40: 457-62.
47. Melnik BC. FoxO1 – the key for the pathogenesis and therapy of acne? *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; 8: 105-14.
48. Sarici G, Cinar S, Armutcu F, et al. Oxidative stress in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 235-9.
49. Zouboulis CC. Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 77-80.
50. Bergler-Czop B, Brzezińska Wcisło L. Czynniki hormonalne w etiologii trądziku pospolitego. *Pol Merk Lek* 2004; 16: 490-2.
51. Osei-Sekyeré B, Karstaedt AS. Immune reconstitution inflammatory syndrome involving the skin. *Clin Exp Dermatol* 2009; 10: 1029-34.
52. Lee WJ, Jung HD, Chi SG, et al. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res* 2009; 12: 367-74.
53. Thiboutot D, Gilliland BS. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1041-5.
54. Wolska H, Langner A, Stąpór W. Zasady diagnostyki i optymalnego leczenia trądziku pospolitego (acne vulgaris). *Medipress* 1997; 4: 2-12.
55. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, et al. Corticotrophin-releasing hormone; an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 7148-53.
56. Brzezińska-Wcisło L, Bergler-Czop B, Wcisło-Dziadecka D. Co nowego w patogenezie trądziku? *Dermatologia Kliniczna* 2006; 4: 275-9.
57. Ahsan MK, Urano Y, Kato S, et al. Immunohistochemical localisation of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of L-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin. *Lab Med Invest* 1998; 44: 179-84.
58. Böhm M, Schiller M, Brzoska T, et al. Expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 533-9.
59. Downie MMT, Sandera DA, Kealey T. Modelling remission of individual acne lesions in vitro. *Br J Dermatol* 2002; 147: 869-78.
60. Abulnaja H. Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris. *Braz J Med Biol Res* 2009; 6: 501-5.
61. Zaidi Z. Dispelling the myths and misconceptions of acne. *J Pak Med Assoc* 2009; 5: 264-5.
62. Sobjanek M, Zabłotna M, Sokołowska-Wojdyto M, et al. Czynniki genetyczne w etiopatogenezie trądziku pospolitego. *Post Dermatol Alergol* 2007; 24: 183-7.
63. Yang Z, Yu H, Cheng B, et al. Relationship between the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and acne in the Han ethnic group. *Dermatology* 2009; 4: 302-6.
64. Marcason W. Milk consumption and acne – is there a link? *J Am Diet Assoc* 2010; 110: 152.
65. Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ. An auto-inflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009; 23: 2426-37.
66. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995; 8: 3158-65.
67. Karamehic J, Mekic M, Gavrankapetanovic F, et al. Comparative study of interleukin 1 alfa and interleukin 6 concentration in serum specimens by ELISA. *Med Arch* 2008; 62: 136-8.
68. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, et al. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in Propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 47-52.
69. Szabo K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, et al. TNF alfa gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* 2010; 4: 1027-36.
70. Melnik BC. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2009; 1: 141-56.