

# Trądzik różowaty – aktualne poglądy na etiopatogenezę



dr n. med. Carmen Vincent, dr n. farm. Irena Eris  
 Centrum Naukowo-Badawcze Dr Irena Eris  
 kierownik: dr n. biol. Renata Dębowska

**E**tioopatogeneza trądziku różowatego nie została dostatecznie wyjaśniona i przez ostatnie lata była przedmiotem wielu badań i publikacji. Opisano szereg czynników, które prawdopodobnie u osób predysponowanych genetycznie mogą wywołać objawy

choroby lub spowodować jej zaostrzenie. Jednak mechanizmy leżące u podstaw takich reakcji nie zostały jeszcze do końca poznane. Większość autorów podkreśla, że wielofazowość *rosacea* ma związek z udziałem różnych czynników i różnych mechanizmów patogene-

tycznych, w poszczególnych okresach choroby [1]. Najnowsze doniesienia Yamasaki i Gallo sugerują, że u podstaw wszystkich mechanizmów biorących udział w patogenezie *rosacea* leżą zaburzenia odpowiedzi immunologicznej. Opisywane szeroko czynniki zewnętrzne, które

Tabela 1

Czynniki wywołujące i zaostrzające objawy *rosacea* [5]  
 Factors inducing and exacerbating *rosacea* symptoms [5]

Pokarmy	Napoje	Czynniki klimatyczne	Czynniki związane ze stylem życia	Czynniki emocjonalne	Czynniki hormonalne	Leki doustne	Leki zewnętrzne i kosmetyki
ostre przyprawy	czerwone wino	upał	gorące kąpiele	stres	zaburzenia cyklu miesięcznego	nitrogliceryna	kortykosteroidy
sery żółte	gorące napoje	mróz	sauna	gniew	menopauza	witamina PP	retinoidy
czekolada	alkohol	gorący i wilgotny klimat	ćwiczenia fizyczne	lęk	doustne środki antykoncepcyjne	leki rozszerzające naczynia	aceton
wanilia		silny wiatr	odstawienie kofeiny	złość	steroidy egzogenne		alkohol
sos sojowy				skrępowanie			kosmetyki pielęgnacyjne



pełnią rolę mechanizmów spustowych, indukują zaburzenia immunologiczne, prowadzące do powstania objawów klinicznych choroby. Autorzy ci wśród mechanizmów patogenetycznych w trądziku różowatym za najistotniejsze uznali:

- 1) dysregulację wrodzonej odpowiedzi immunologicznej,
- 2) zaburzenia naczyniowe,
- 3) działanie reaktywnych form tlenu (ROS),
- 4) działanie promieniowania UV,
- 5) działanie tkankowych enzymów proteolitycznych,
- 6) wpływ drobnoustrojów [2].

### Czynniki środowiskowe

Udział czynników środowiskowych w powstawaniu i zaostrzaniu się objawów trądziku różowatego jest podkreślany przez wszystkich autorów [1-5,34]. Do czynników zewnętrznych wpływających na objawy *rosacea* należą: wspomniane powyżej promieniowanie UV, gwałtowne zmiany temperatury, silny wiatr, ostre i gorące potrawy, czynniki emocjonalne, czynniki związane ze stylem życia i aktywnością fizyczną, zaburzenia hormonalne oraz stosowane leki, a także niewłaściwy sposób pielęgnacji skóry (tabela 1) [33].

### Zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej

Należące do tzw. systemu rozpoznawania wzoru (pattern recognition system) receptory zetonowe (TLR) oraz rodziny receptorów NLR (nucleotide-binding domain and leucine-rich repeat containing) generują odpowiedź immunologiczną na stymulację różnymi czynnikami środowiskowymi, takimi jak promieniowanie UV, drobnoustroje oraz czynniki chemiczne i fizyczne. W warunkach fizjologicznych pro-

## Trądzik różowaty – aktualne poglądy na etiopatogenezę

### STRESZCZENIE

**Słowa kluczowe:** trądzik różowaty, etiopatogeneza, wrodzona odpowiedź immunologiczna, mechanizmy molekularne, cathelicydyny

Etiopatogeneza trądziku różowatego (*rosacea*) nie została jeszcze dostatecznie wyjaśniona i przez ostatnie lata była przedmiotem wielu badań i publikacji. Opisanie szeregu czynników, które (być może u osób predysponowanych genetycznie) mogą wywołać objawy choroby lub spowodować jej zaostrzenie. Najnowsze wyniki badań sugerują, że kluczową rolę w patogenezie *rosacea* mogą odgrywać zaburzenia odpowiedzi immunologicznej, a opisywane czynniki zewnątrzpochodne pełnią tu rolę mechanizmów spustowych. W artykule zebrał najnowsze doniesienia naukowe, oparte o wyniki badań molekularnych, potwierdzających istotną rolę w powstawaniu trądziku różowatego, takich mechanizmów patogenetycznych, jak: zaburzenia wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, zaburzenia naczyniowe, działanie reaktywnych form tlenu (ROS), działanie promieniowania UV, działanie tkankowych enzymów proteolitycznych i drobnoustrojów.

## Rosacea – the current view on etiopathogenesis

### SUMMARY

**Key words:** rosacea, etiopathogenesis, innate immune response, molecular mechanisms, cathelicidin

The etiology and pathogenesis of rosacea is still not entirely understood and it has been the subject of many trials and publications for the many last years. A lot of environmental factors can cause the onset and the exacerbations of rosacea symptoms. The recent studies suggest that an altered innate immune response can play the key role in the pathogenesis of the disease and the well-described external factors are the symptom's triggers. This article discuss the possible molecular mechanisms, such as: innate immune response alteration, vascular changes, the action of reactive oxygen species, UV radiation, skin proteases and microbes for the pathogenesis of rosacea from current clinical observations and laboratory research.

wadzi to do kontrolowanego wzrostu poziomu cytokin i peptydów antybakteryjnych w skórze [6,7]. Wykazano, że w trądziku różowatym mamy do czynienia ze zmienioną ekspresją TLR2, która powoduje zwiększenie wrażliwości skóry na stymulację przez czynniki środowiskowe, co prowadzi do zwiększonej produkcji kalikreiny oraz peptydów antybakteryjnych – cathelicydyn. U chorych z trądzikiem różowatym wykazano znacznie podwyższony poziom cathelicydyn, które także w znacznym stopniu różniły się od cathelicydyn spotykanych u osób zdrowych. Wykazano, że te formy

kathelicydyn promują i regulują procesy chemotaksji leukocytów, angiogenezę oraz ekspresję składowych macierzy pozakomórkowej skóry (ECM). Obecność prozapalnych i wazoaktywnych form cathelicydyn w naskórku chorych na trądzik różowaty spowodowana jest nadmierną syntezą proteazy – kalikreiny 5 (KLK5). Aby potwierdzić rolę zmienionych form cathelicydyn w patogenezie *rosacea*, wstrzyknięto je bezpośrednio do skóry myszy. Wykazano, że zarówno podanie tych peptydów, jak i kalikreiny 5 w krótkim czasie spowodowało wystąpienie w skórze myszy zmian za-

palnych przypominających objawy *rosacea* [2,8]. Wpływ zmienionej ekspresji receptorów TLR2 wykazano także w odniesieniu do trądziku różowatego posteroïdowego oraz w *dermatitis perioralis* [8]. Choć dokładne mechanizmy molekularne nie są tu jeszcze ostatecznie wyjaśnione, Shibata i wsp. wykazali, że glikokortykosteroidy podnoszą ekspresję TLR2 w keratynocytach naskórkowych oraz że obecne w naskórku bakterie *P. acnes* potęgują zależną od glikokortykosteroidów indukcję TLR2 [9]. Obserwacje te dowodzą, że u chorych z trądzikiem różowatym mamy do czynienia ze znacznie zwiększoną (a nawet opaczną) wrażliwością na bodźce środowiskowe, które u osób zdrowych nie wywołują reakcji zapalnych.

### Reakcje naczyniowe

Wiele badań opublikowanych w ostatnich latach sugeruje, że w patogenezie trądziku różowatego podstawową rolę odgrywają zmiany dotyczące naczyń krwionośnych i limfatycznych skóry. Większość chorych we wczesnych stadiach *rosacea* cierpi na napadowe zaczerwienienie skóry, tzw. flushing, co sugeruje, że pierwotna nadreaktywność naczyń i zwiększony przepływ krwi w naczyniach skórnych jest przyczyną zwiększonej podatności na wystąpienie tej choroby. Hipotezę tę potwierdza zaostrzenie objawów choroby pod wpływem czynników wywołujących flushing, takich jak stres emocjonalny, ostre przyprawy, gorące napoje, wysoka temperatura otoczenia oraz menopauza [10,11], a także ustępowanie zaczerwienienia skóry i objawów flushingu po miejscowym podaniu agonistów receptora alfa-1 adrenergicznego [12]. Gomaa i wsp. wykazali w skórze chorych z *rosacea* zwiększoną aktywność VEGF (vascular endothelial growth factor), śródłonkowo-

-płytkowego czynnika adhezyjnego CD 31 oraz czynnika D2-40 (lymphatic endothelium marker), co sugeruje, że w skórze chorych na trądzik różowaty procesy angiogenezy zachodzą w większym stopniu niż w skórze zdrowej [13]. Promieniowanie UV indukuje syntezę VEGF w keratynocytach i w skórze właściwej, co może być przyczyną zaostrzenia się zmian skórnych po ekspozycji na promieniowanie UV.

Biorąc pod uwagę hipotezę Yamasaki i Gallo, należy podkreślić, że także cathelicydyny mogą być czynnikami zwiększającymi unaczynienie skóry u chorych z *rosacea*. W modelach doświadczalnych potwierdzono, że wstrzyknięcie cathelicydyny LL-37 do skóry myszy powoduje rozszerzenie naczyń skórnych [8], a aplikacja zewnętrzna LL-37 przyczynia się do neowaskularyzacji w niedokrwionej skórze kończyny królika [14]. Wykazano więc, że cathelicydyny wielokierunkowo indukują zmiany w komórkach śródłonka, co może stanowić pewne wyjaśnienie zmian naczyniowych w trądziku różowatym.

### Reaktywne formy tlenu (ROS)

Jakkolwiek obserwowane zaostrzenie się objawów *rosacea* pod wpływem UV sugeruje taką hipotezę, rola reaktywnych form tlenu (ROS) w patogenezie *rosacea* rozważana jest głównie w kontekście aktywności leków stosowanych w terapii tej choroby, takie jak tetracykliny, metronidazol, retinoidy, kwas azelainowy [15]. Wykazano bowiem, że większość leków stosowanych z powodzeniem w leczeniu trądziku różowatego posiada aktywność antyoksydacyjną. W badaniach porównawczych wykazano także zwiększoną aktywność ROS w próbkach skóry pobranych od chorych na *rosacea* w stosunku do

aktywności obserwowanej w próbkach od osób zdrowych [16,17]. Young i wsp. stwierdzili, że promieniowanie UV, generując ROS, aktywuje przekazywanie sygnałów w keratynocytach. ROS funkcjonują jako mediatory w keratynocytach, indukując cytokiny prozapalne poprzez TNF- $\alpha$  [18]. Ponadto ROS stymulują fibroblasty oraz modyfikują ekspresję metaloproteinaz (MMPs) i ich tkankowych inhibitorów (TIMPs). Dlatego też zwiększona aktywność ROS w skórze może podtrzymywać reakcje zapalne i przyczynia się do degradacji macierzy międzykomórkowej skóry.

### Promieniowanie UV

Ekspozycja na promieniowanie słoneczne u większości pacjentów w okresie rumieniowym wywołuje przejściowy, napadowy rumień twarzy (flushing) i pogarsza kliniczne objawy trądziku różowatego [1,5]. Wykazano, że UVB zwiększa uwalnianie VEGF i czynnika wzrostu fibroblastów (FGF2), które stymulują angiogenezę i przyczyniają się do powstawania teleangiektazji [19]. Promienie UV produkują też ROS, które niszczą macierz międzykomórkową i naczyniową poprzez stymulację metaloproteinaz (MMPs). Uszkodzona macierz międzykomórkowa może indukować mediatory reakcji zapalnej, przyczyniając się do rozwoju procesów zapalnych w skórze [2,20].

Najnowsze publikacje sugerują udział molekuł należących do układu wrodzonej odpowiedzi immunologicznej w mediowanej przez UV ekspresji cytokin i metaloproteinaz na keratynocytach. Wykazano, że w skórze poddawanej przez dłuższy czas działaniu UV, a także w hodowli keratynocytów wzrasta ekspresja czynnika różnicowania komórek mieloidalnych (Myeloid Differentiation Factor 88-MyD88), który jest główną molekułą adapta-



cyjną dla rodziny receptorów zetonowych (TLR). Zwiększona ekspresja dominującej negatywnej formy MyD88 zapobiega indukowanej UV ekspresji IL-6 i MMP-1, podczas gdy zwiększona ekspresja dominującej pozytywnej formy MyD88 zwiększa ekspresję IL-6 oraz MMP-1. W ten sposób receptory TLR/MyD88 również mogą stanowić ogniwo łączące promieniowanie UV z reakcjami zapalnymi w skórze [2,21].

### Udział enzymów

Udział enzymów proteolitycznych w patogenezie *rosacea* od lat jest przedmiotem wielu badań. Najnowsze doniesienia Yamasaki i Gallo potwierdzają, że istnieją dowody na ich istotną rolę w powstawaniu zmian skórnych [22]. U chorych z trądzikiem różowatym zidentyfikowano zwiększoną ekspresję kallikreiny 5 (KLK5), która należy do proteaz serynowych i jest enzymem funkcyjnym katheralicydyn. Kallikreina 5 jest enzymem biorącym udział w degradacji białek desmosomalnych – desmogleiny 1 i desmogleiny 1 i wpływa na procesy złuszczenia naskórka. KLK5 jest także enzymem efektywnie rozkładającym składowe macierzy zewnątrzkomórkowej – kolagen typu I, II, III i IV oraz fibronektynę i lamininę. U osób zdrowych ekspresję KLK5 stwierdzono jedynie w powierzchownych warstwach naskórka (w warstwie rogowej i ziarnistej), podczas gdy u chorych z trądzikiem różowatym stwierdzono ją w całym naskórku. Podwyższona ekspresja KLK5 w warstwie podstawnej naskórka może świadczyć o wpływie tego enzymu na przebudowę macierzy zewnątrzkomórkowej i naczyń skórnych oraz o udziale KLK5 w powstawaniu reakcji zapalnych w skórze [2,8]. Zbliżone działanie proteolityczne wykazują metaloproteiny (MMPs), które rozkładają skła-

dowe macierzy – kolageny, elastynę, fibronektynę itp., zaś zaburzenie równowagi pomiędzy MMPs i ich inhibitorami tkankowymi (TIMPs) powoduje zmiany w strukturze naczyń i podścieliska łącznotkankowego skóry [24]. Metaloproteiny powstają w skórze pod wpływem stymulacji keratynocytów i fibroblastów przez promieniowanie UV oraz aktywne formy tlenu (ROS), które są czynnikami zaostrzającymi objawy *rosacea*. Pomimo braku dostępnych badań wykazujących zwiększoną ekspresję MMP w skórze chorych z *rosacea*, wykazano podwyższone (w porównaniu do osób zdrowych) stężenie MMP-8 (kolagenazy 2) i MMP-9 (żelatynazy B) w wydzielinie z worka spojówkowego u chorych z oczną postacią *rosacea*. Na udział enzymów w powstawaniu zmian skórnych wskazuje także fakt ustępowania zmian po leczeniu tetracyklinami, które są zarówno inhibitorami metaloproteinaz, jak i proteaz serynowych [22,23]. Wydaje się zatem, że skuteczność tetracyklin w leczeniu *rosacea* może wynikać również z ich aktywności antyproteolitycznej.

### Drobnoustroje

Rola drobnoustrojów w patogenezie *rosacea* jest od wielu lat przedmiotem dyskusji w środowisku dermatologów. Najczęściej podkreśla się związek trądziku różowatego z infestacją skóry nużeńcem – *Demodex folliculorum* [25-27]. Jakkolwiek wykazano zwiększoną liczbę tych drobnoustrojów w skórze twarzy pacjentów z trądzikiem różowatym, nie jest do końca jasne, czy jest to jedynie wynikiem korzystnych warunków do osiedlenia się nużeńca w zmienionej zapalnie skórze, czy też drobnoustroje te istotnie wpływają na rozwój zmian chorobowych. Większość dermatologów podkreśla jednak, że chociaż infestacja skóry przez nużeńca jest zwy-

kle bezobjawowa, występowanie zmian grudkowo-krostkowych na twarzy, w miejscach typowej lokalizacji *rosacea*, ale mających układ jednostronny, niesymetryczny, zdecydowanie sugeruje udział *D. folliculorum* w powstawaniu zmian skórnych. Zgodnie z najnowszymi badaniami wysnuto teorię, że zasiedlający mieszki włosowe *Demodex folliculorum* bierze udział w zapoczątkowaniu reakcji zapalnej lub alergicznej w skórze, blokując ich ujścia i będąc wektorem dla innych mikroorganizmów. Lacey i wsp. wyizolowali z organizmu nużeńca bakterie *Bacillus oleronius*, których antygeny reagowały z przeciwciałami znajdującymi się w surowicy chorych na trądzik różowaty. Wykazano, że stymulują one proliferację komórek jednojądrowych, co sugeruje udział *B. oleronius* w powstawaniu zmian zapalnych u pacjentów z *rosacea*. Ponadto w molekułach antygenowych *B. oleronius* zidentyfikowano białka wstrząsu termicznego (HSP – heat shock proteins) oraz lipoproteiny stymulujące receptory zetonowe TLRs [28]. Doniesienia wspierają hipotezę o roli roztoczy oraz zaburzeń w obrębie mieszków łojowłosowych patogenezie *rosacea*. Dalsze badania mogą w przyszłości wyjaśnić, w jaki sposób *B. oleronius* pobudza wrodzone reakcje immunologiczne oraz czy i w jakim stopniu trądzik różowaty jest spowodowany przez reakcje adaptacyjne układu immunologicznego przeciwko *D. folliculorum* i *B. oleronius*.

*Helicobacter pylori* to kolejny drobnoustrój, którego udział w patogenezie *rosacea* od wielu lat jest przedmiotem kontrowersji i sprzecznych doniesień [29]. Choć do tej pory nie znaleziono bakterii *H. pylori* w skórze, w kilku badaniach wykazano obecność w surowicy przeciwciał przeciw tym bakteriom u pacjentów z trądzikiem różowatym. Przeciwciała wykryto u ponad 80% chorych z *rosacea*, u których dodat-

kowo występowały objawy dyspeptyczne. Zauważono, że eradykacja *H. pylori* dzięki leczeniu skojarzonemu omeprazolem, klarytromycyną i metronidazolem (podawanym zarówno doustnie, jak i miejscowo na skórę twarzy) powodowała ustępowanie lub znaczną redukcję zmian skórnych.

W rozważaniach na temat prawdopodobnych mechanizmów działania *H. pylori* u chorych z *rosacea* podkreśla się ostatnio rolę tych bakterii w uwalnianiu czynników rozszerzających naczynia, takich jak tlenek azotu, zaliczany do ROS. Ponadto wykazano, że *H. pylori* indukuje uwalnianie cytokin prozapalnych, m.in. TNF- $\alpha$  oraz IL-8 poprzez receptory zetonowe TLR2 i TLR4 w komórkach epitelialnych żołądka. Zarówno ROS, jak i cytokiny prozapalne, uwalniane pod

wplywem *H. pylori*, wydają się pełnić rolę mediatorów zaostrzających objawy *rosacea* [30,31].

W 2007 roku Fernandez-Obregon wysunął hipotezę udziału *Chlamydia pneumoniae* w patogenezie trądziku różowatego. W badaniu przeprowadzonym u 10 pacjentów z objawami *rosacea* w 4 przypadkach wykryto antygen *C. pneumoniae* w materiale z biopsji tkankowych okolicy szczękowej (metodą immunohistochemiczną), a w 8 przypadkach antygen *C. pneumoniae* był obecny w komórkach jednojądrowych krwi obwodowej chorych. Natomiast u tych chorych nie udało się potwierdzić obecności DNA *C. pneumoniae* w komórkach krwi obwodowej metodą PCR, co sugeruje, że drobnoustroje nie mają istotnego wpływu na powstawanie zmian w *rosacea* [32].

### Podsumowanie

Trądzik różowaty wciąż stanowi wyzwanie dla lekarzy dermatologów, a niezadowolające efekty jego leczenia bywają frustrujące zarówno dla pacjentów, jak i dla lekarzy. Szczegółowe poznanie mechanizmów powstawania tej choroby może w istotny sposób poprawić skuteczność jej terapii. Najnowsze techniki badawcze stosowane w laboratoriach na całym świecie oraz powszechna dostępność najnowszych publikacji naukowych pozwalają na coraz lepsze zrozumienie istoty *rosacea*. Skupienie się na najistotniejszych procesach, zachodzących w skórze chorych, powinno zawoocować coraz bardziej trafnymi decyzjami lekarzy, dotyczącymi wyboru metod leczenia trądziku różowatego.

### PIŚMIENNICTWO

- Górkiewicz-Petkow A.: Trądzik różowaty – etiopatogeneza i leczenie. *Przegl. Dermatol.*, 2007, 94(3): 373-383.
- Yamasaki K., Gallo R.L.: The molecular pathology of rosacea. *J Dermatol Sci*, 2009, doi:10.1016/j.jdermsci.2009.04.007
- Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Liang M.H., Odom R., Powell F.: Standard classification of rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 46: 584-587.
- Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L., Liang M.H., Odom R., Powell F.: National rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. Standard grading system for rosacea: report of the national rosacea society expert committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50: 907-912.
- Geria A.N., Culp B., Scheinfeld N.S.: Rosacea: a review. *Kosmetische Medizin* 2008, 6: 303-308.
- Takeda K., Kaisho T., Akira S.: Toll-like receptors. *Ann Rev Immunol*, 2003, 21: 335-376.
- Meylan E., Tschopp J., Karin M.: Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature*, 2006, 442(7098): 39-44.
- Yamasaki K.D., Nardo A., Bardan A., Mukarami M., Ohtake T. i in.: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med*, 2007, 13(8): 975-980.
- Shibata M., Katsuyama M., Onodera T., Ehama R., Tagami H.: Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with Propionibacterium or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(2): 375-382.
- Sibenge S., Gawkrödger D.J.: Rosacea: A study of clinical patterns, blond flow and the role of Demodex folliculorum. *J Am Acad Dermatol*, 1992, 26: 590-593.
- Guzman-Sanchez D.A., Ishiui Y., Patel T., Fountain J., Chan Y.H., Yosipowitch G.: Enhanced skin blond flow and sensitivity to noxious heat stimuli in papulopustular rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(5): 800-805.
- Shanler S.D., Ondo A.L.: Successful treatment of the erythema and flushing of rosacea using a topically applied selective alpha1-adrenergic receptor agonist, oxymetazoline. *Arch Dermatol*, 2007, 143(11): 1369-1371.
- Gomaa A.H., Yaar M., Eyada M.M., Bhawan J.: Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea.



- J Cutan Pathol, 2007, 34(10): 748-753.
14. Koczulla R., von Degenfeld G., Kupatt C., Krötz F., Zahler S., Gloe T. i in.: An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. *J Clin Invest*, 2003, 111(11): 1665-1672.
  15. Miyachi Y., Yoshioka A., Imamura S., Niwa Y.: Effect of antibiotics on the generation of reactive oxygen species. *J Invest Dermatol*, 1986, 86(4): 449-453.
  16. Bakar O., Demirçay Z., Yuksel M., Haklar G., Sanisoglu Y.: The effect of azithromycin on reactive oxygen species in rosacea. *Clin Exp Dermatol*, 2007, 32(2): 197-200.
  17. Peus D., Vasa R.A., Meves A., Pott M., Beyerle A., Squillace K., Pittelkow M.R.: H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> is an important mediator of UVB-induced EGF-receptor phosphorylation in cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 1998, 110(6): 966-971.
  18. Young C.N., Koepke J.L., Terlecky L.J., Borkin M.S., Boyd S.L., Terlecky S.R.: Reactive oxygen species in tumor necrosis factor-alpha-activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease. *J Invest Dermatol*, 2008, 128(11): 2606-2614.
  19. Bielenberg D.R., Bucana C.D., Sanchez R., Donawho C.K., Kripke M.L., Fidler I.J.: Molecular regulation of UVB-induced cutaneous angiogenesis. *J Invest Dermatol*, 1998, 111(5): 864-872.
  20. Naru E., Suzuki T., Moriyama M., Inomata K., Hayashi A., Arakane K. i in.: Functional changes induced by chronic UVA irradiation to cultured human dermal fibroblasts. *Br J Dermatol*, 2005, 153(Suppl 2): 6-12.
  21. Lee Y., Kim H., Kim S., Shin M.H., Kim Y.K., Kim K.H.: Myeloid differentiation factor 88 regulates basal and UV-induced expressions of IL-6 and MMP-1 in human epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 2009, 129(2): 460-467.
  22. Acharya M.R., Venitz J., Figg W.D., Sparreboom A.: Chemically modified tetracyclines as inhibitors of matrix metalloproteinases. *Drug Resist Updat*, 2004, 7(3): 195-208.
  23. Sapadin A.N., Fleischmajer R.: Tetracyclines: nonantibiotic properties and their clinical implications. *J Am Acad Dermatol*, 2006, 54(2): 258-265.
  24. Vincent C., Eris I.: Inhibitory metaloproteinaz w trądziku różowatym. *Dermatol. Estet.*, 2004, 1(30): 25-28.
  25. Bonnar E., Eustace P., Powell F.C.: The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol*, 1993, 28(3): 443-448.
  26. Forton F., Seys B.: Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol*, 1993, 128(6): 650-659.
  27. Forton F., Germaux M.A., Brasseur T., De Liever A., Laporte M., Mathys C. i in.: Demodicosis and rosacea: epidemiology and significance in daily dermatologic practice. *J Am Acad Dermatol*. 2005, 52(1): 74-87.
  28. Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C.: Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol*, 2007, 157(3): 474-481.
  29. Rebora A.E.: Helicobacter pylori and rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000, 14(5): 344.
  30. Gürer M.A., Erel A., Erbas D., Coğlar K., Atahan C.: The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea. *Int J Dermatol*, 2002, 41(11): 768-770.
  31. Baz K., Cimen M.Y., Kokturk A., Aslan G., Ikizoglu G., Demirseren D.D. i in.: Plasma reactive oxygen species activity and antioxidant potential levels in rosacea patients: correlation with seropositivity to Helicobacter pylori. *Int J Dermatol*, 2004, 43(7): 494-497.
  32. Fernandez-Obregon A., Patton D.L.: The role of Chlamydia pneumoniae in the etiology of acne rosacea: response to the use of oral azithromycin. *Cutis*, 2007, 79(2): 163-167.
  33. Jaworek A.K., Wojas-Pelc A., Pastuszczak M.: Czynniki zaostrażające przebieg trądziku różowatego – ważny, często niedoceniany, aspekt terapii choroby. *Dermatol. Estet.*, 2008, 3(56): 155-158.
  34. Jaworek A., Wojas-Pelc A.: Trądzik różowaty: analiza doniesień dotyczących patogenezы, kliniki i terapii choroby (I). *Dermatol. Estet.*, 2006, 1(42): 4-10.

#### Adres do korespondencji:

Carmen Vincent  
 Centrum Naukowo-Badawcze Dr Irena Eris  
 ul. Puławska 107 a, 02-535 Warszawa  
 tel.: 022 541 71 00  
 e-mail: cv@eris.pl