

ROBERT SYCZ, ANNA WOLAŃCZYK-MĘDRALA, WOJCIECH MĘDRALA

Autoimmunologiczne aspekty pokrzywki przewlekłej

Autoimmunological aspects of chronic urticaria

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

Streszczenie

Opisano autoimmunologiczne aspekty pokrzywki przewlekłej. Przedstawiono patofizjologiczne znaczenie auto-przeciwciał anti-IgE i przeciw podjednostce α receptora Fc ϵ RI w indukcji i podtrzymywaniu objawów chorobowych. Dokonano przeglądu aktualnych danych na temat współistnienia tego schorzenia z autoimmunologicznymi chorobami tarczycy. Omówiono również aspekty diagnostyczne i terapeutyczne tej postaci przewlekłej pokrzywki (Adv Clin Exp Med 2007, 16, 1, 135–139).

Słowa kluczowe: pokrzywka przewlekła, autoprzeciwciała, anti-IgE, anti-Fc ϵ RI α .

Abstract

In this study we have described the autoimmunological aspects of chronic urticaria. Pathophysiological significance of anti-IgE and anti-Fc ϵ RI (alpha subunit) autoantibodies in induction and maintenance of clinical symptoms has been reviewed. We have presented the actual data concerning clinical association of chronic urticaria with autoimmunological thyroid diseases. We have also reviewed diagnostic and therapeutical aspects of this form of chronic urticaria (Adv Clin Exp Med 2007, 16, 1, 135–139).

Key words: chronic urticaria, autoantibodies, anti-IgE, anti-Fc ϵ RI α .

Definicja jednostki chorobowej

Przewlekłą pokrzywkę i obrzęk naczynioruchowy rozpoznajemy, gdy objawy choroby trwają ponad 6 tygodni i pojawiają się co najmniej 2 razy w tygodniu [1, 2]. Pomimo stosowania gruntownej i drogiej diagnostyki, w znacznej części przypadków nie udaje się ustalić czynnika sprawczego, odpowiedzialnego za występowanie objawów chorobowych. Wówczas rozpoznaje się postać idiopatyczną schorzenia [3]. Odsetek tych rozpoznań według różnych statystyk sięga od 30 do 90% chorych na przewlekłą pokrzywkę [4–6].

Patofizjologiczna rola przeciwciał anti-IgE i anti-Fc ϵ RI α

W 1986 roku zaobserwowano, że własna surowica osób z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną

podana śródskórnie powoduje po upływie ok. 30 minut wystąpienie w miejscu iniekcji bąbla pokrzywkowego z towarzyszącą obwódką rumieniową, który nie utrzymuje się dłużej niż 8 godzin. Zjawisko to występuje aż u 70–80% tych chorych. W doświadczeniu tym zwrócono także uwagę na istotną korelację między dodatnim wynikiem testu z surowicą autologiczną a aktywnością choroby [7]. Wyniki tych badań dowiodły, że w surowicy niektórych osób z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną znajduje się czynnik zdolny wywołać zmiany skórne i że jest on obecny w surowicy pacjentów w aktywnej fazie schorzenia. Początkowo sądzono, że może to być niskocząsteczkowa cytokina [8, 9]. Niedługo później za pomocą metody ELISA zidentyfikowano ten czynnik jako autoprzeciwciała klasy IgG oraz IgM skierowane przeciwko IgE. Obecność tych autoprzeciwciał stwierdzono u osób cierpiących na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, a także u osób dotkniętych innymi odmianami pokrzywki. Anti-IgE w klasie IgM stwierdzano tylko u 22% pacjentów z fizykalną pokrzywką z zimna. Występujące znacznie czę-

ściej przeciwciała anti-IgE w klasie IgG wykryto u 50% chorych z przewlekłą pokrzywką, również były obecne u pacjentów z *urticaria vasculitis*, i z fizykalną pokrzywką z zimna. Autoprzeciwciała te były zdolne do wyzwalania histaminy z bazo-filów *in vitro* [10]. W innych badaniach odsetek pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną posiadających anti-IgE był określany na różnym poziomie, jakkolwiek wyniki były porównywalne [11, 12]. Obecność w surowicy autoprzeciwciał anti-IgE i ich potencjalna rola patogenetyczna związana z degranulacją bazo-filów i komórek tucznych, została także potwierdzona w kolejnych doświadczeniach [13, 14]. Przeciwciała anti-IgE są ponadto wykrywane w innych schorzeniach, takich jak zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty trzewny, atopowe zapalenie skóry, są również obecne u niewielkiego odsetka zdrowych osób [12, 15]. Występowanie przeciwciał anti-IgE w podklasach IgG1 i IgG3 jest charakterystyczne dla przewlekłej pokrzywki idiopatycznej. W zapaleniu skórno-mięśniowym, toczeniu rumieniowatym trzewnym i atopowym zapaleniu skóry występują one w podklasach IgG2 i IgG4 [16].

Jak wcześniej opisano, surowica zawierająca anti-IgE inkubowana w zawieszynie z obecnością bazo-filów, powoduje ich degranulację i uwolnienie histaminy [12]. Proces ten polega na tym, że autoprzeciwciała, łącząc się z IgE zakotwiczonym na powierzchni bazo-filów, wywierają efekt podobny do alergenów aktywując bazo-file. Reakcja ta nie jest swoista, ponieważ dotyczy każdej cząsteczki IgE związanej z receptorem (bez względu na swoistość alergenową opłaszczającego IgE) [15]. Taka aktywacja receptora FcεRI lub FcεRII ma miejsce wówczas, gdy autoprzeciwciało jest skierowane przeciwko domenie CH2 lub CH4 cząsteczki IgE. Z kolei, jeśli IgG anti-IgE wiąże się z domeną CH3 cząsteczki IgE następuje zahamowanie aktywacji komórki. Zdaniem Biebera, nie można wykluczyć efektu immunomodulującego w sytuacji, gdy anti-IgE reaguje z cząsteczkami IgE związanymi z receptorem FcεRI na komórkach prezentujących antygen (komórki Langerhansa, komórki dendrytyczne, monocyty) [17]. Jednak ta hipoteza, jak dotąd, nie była przedmiotem szczegółowych badań eksperymentalnych.

W kolejnych doniesieniach wykazano obecność innego typu autoprzeciwciał, które następnie zidentyfikowano jako IgG skierowane przeciwko podjednostce α receptora o dużym powinowactwie dla fragmentu Fc przeciwciała IgE (anti-FcεRIα). Znaczenie patofizjologiczne autoprzeciwciał anti-FcεRI potwierdzono w testach *in vitro*, stwierdzając, że surowica pacjentów z przewlekłą pokrzywką zawierająca te przeciwciała, inkubowana z zawiesziną bazo-filów lub w hodowli

mastocytów, powoduje degranulację obu rodzajów komórek [18, 19]. Wykazano istotną korelację między uwalnianiem histaminy z komórek tucznych pod wpływem surowicy zawierającej przeciwciała anti-FcεRIα a aktywnością objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej [19, 20]. Obecnie uznaje się, że funkcjonalne autoprzeciwciała anti-FcεRIα występują u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną z częstością 27–50% [20]. Występowanie tych aktywnych przeciwciał wykazano również u pacjentów z izolowanym obrzękiem naczynioruchowym i dermografizmem pokrzywkowym. Nie wykrywa się ich natomiast w ostrej pokrzywce, pokrzywce z zimna, opóźnionej pokrzywce z ucisku czy pokrzywce barwnikowej [21]. Opisywano też autoprzeciwciała anti-FcεRIα nieposiadające aktywności wyrażającej się zdolnością do uwalniania histaminy z mastocytów [22]. Zakłada się, że część tych autoprzeciwciał jakie istnieją w organizmie ludzi zdrowych, to tzw. naturalne autoprzeciwciała skierowane przeciwko różnym antygenom [23]. Badania w tym zakresie wskazują na znaczną heterogenność tych autoprzeciwciał. Należą one do różnych podklas IgG i największą aktywność biologiczną wykazują w podklasie IgG1, IgG3, słabszą natomiast w podklasie IgG4. Podklasa IgG2 jest nieaktywna biologicznie [24].

W najnowszych badaniach wykazano w surowicach 65% chorych na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko receptorowi dla FcIgE o małym powinowactwie (FcεRII/CD23), które są zdolne do aktywowania eozynofilów. Efektem tej aktywacji jest uwolnienie z ich ziarnistości głównego białka kationowego (MBP). Białko to, obdarzone wysokim potencjałem cytotoksycznym, oddziałuje na błonę komórkową bazo-fila powodując uwolnienie histaminy [25].

Większą rolę w patofizjologii przewlekłej pokrzywki, ze względu na częstsze występowanie, przypisuje się przeciwciałom anti-FcεRIα niż przeciwciałom anti-IgE, choć rola tych ostatnich jest również istotna [26].

Zaburzenia autoimmunologiczne towarzyszące przewlekłej pokrzywce idiopatycznej

Poszukując czynnika przyczynowego przewlekłej pokrzywki idiopatycznej zwrócono uwagę na częstsze współistnienie tej jednostki chorobowej z różnymi zaburzeniami funkcji tarczycy. W szeroko zakrojonych badaniach Leznoffa i wsp.

[27] wykazano obecność przeciwciał antymikro-somalnych (TMAs) tarczycy u przeszło 12% osób cierpiących na przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, podczas gdy w grupie kontrolnej częstość występowania tych autoprzeciwciał była dwukrotnie niższa. Podobne zależności wykazano w odniesieniu do częstości występowania przeciwciał antyty-reoglobulinowych (TMG) [28]. Wydaje się jednak, że ich obecność nie jest bezpośrednią przyczyną powstawania bąbli pokrzywkowych, natomiast może być traktowana jako wskaźnik toczącego się procesu autoimmunologicznego [29].

Przewlekła pokrzywka może również współwystępować z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi. Nawroty pokrzywki obserwowano u pacjentów z *hypocomplementaric urticarial vasculitis syndrome* (HUVS) [30], a także z niedokrwistością złośliwą. U 16% chorych na przewlekłą pokrzywkę stwierdzano obecność czynnika reumatoidalnego [31]. Z kolei badania na obecność wielu rozmaitych przeciwciał, w tym przeciwciał jądrowych (ANA – *antinuclear antibodies*), przeciwciał przeciwko jednoniciowemu DNA (ssDNA), przeciwciał przeciw mięśniom gładkim, przeciwciał przeciw *Helicobacter pylori*, przeciwciał antykardiolipinowych (aCL – *anticardiolipin antibodies*), przeciwciał przeciw proteinazie 3, przeciwciał przeciw β -2-glikoproteinie I, przeciwciał przeciw mieloperoksydazie (pANCA – *perinuclear antineutrophil cytoplasmatic antibodies*), przeciwciał przeciw ludzkim lizosomom związanym z błoną białkową wykazały, że występują one z taką samą, niewielką częstością, jak u zdrowych osób. Jednym z ważniejszych wniosków wynikających z tych badań było stwierdzenie, że jakkolwiek w przewlekłej pokrzywce częściej można obserwować obecność autoprzeciwciał przeciwtarczycowych, jednak dużo rzadziej współwystępują inne zjawiska autoimmunologiczne [32]. Przemawia to za słusznością hipotezy, że przewlekła pokrzywka, występując łącznie z chorobami autoimmunologicznymi, może stanowić część jednego zespołu chorobowego [31].

Aspekty diagnostyczne i terapeutyczne

Powszechnie akceptowana koncepcja udziału autoimmunizacji w przewlekłej pokrzywce nasuwa podstawowe pytanie: jakie kanony diagnostyczne powinny obowiązywać w tych sytuacjach? Drugim ważnym zagadnieniem jest rozważenie leczenia uwzględniającego także tło choroby. Odpowiedzi na te pytania pozostają raczej w sferze propozycji niż konkretnych ustaleń. W 2000 roku opublikowano wytyczne Amerykańskiej Akade-

mii Alergologii, Astmy i Immunologii, traktujące powyższe zagadnienia dość ogólnie. W dokumencie tym uznano, że za powstawanie reakcji rumieniowo-bąblowej po śródskórnym wstrzyknięciu surowicy autologicznej mogą być odpowiedzialne autoprzeciwciała anty-IgE lub anty-Fc ϵ RI α , jednak brakuje jednoznacznych zaleceń dotyczących przeprowadzania diagnostyki w tym kierunku [33]. Z kolei uzgodnienia powstałe w wyniku dyskusji panelowej na Międzynarodowym Klinicznym Sympozjum ESDR „Urticaria 2000” zalecają wykonywanie testu z surowicą autologiczną w ramach rutynowego postępowania [34].

Obecność autoprzeciwciał anty-Fc ϵ RI α można określać z zastosowaniem metod ilościowych lub funkcjonalnych. Te pierwsze wykrywają ich fizyczną obecność, lecz taka informacja nie dowodzi ich biologicznej aktywności, czyli nie świadczy o znaczeniu patofizjologicznym. Do najdokładniejszych metod tego typu należą metody ELISA i immunoblottingu i, jak podkreślają Sabroe i Graves [26], nie są one handlowo dostępne i stosowane jedynie w nielicznych laboratoriach naukowych.

Metody funkcjonalne oceniają potencjał badanej surowicy pod kątem zdolności do uwalniania histaminy z bazofilów lub mastocytów *in vitro*. W ostatnim czasie do palety tych badań włączono oznaczanie uwalniania leukotrienu C4 z bazofilów oraz ocenę ekspresji cząsteczki CD63 na powierzchni tych komórek [35]. Niestety, także i te testy są wykonywane w nielicznych ośrodkach badawczych, a ich procedura wykonania różni się, głównie w kwestiach ilościowych proporcji badanej surowicy w stosunku do ilości leukocytów, i – co jeszcze ważniejsze – różnice dotyczą też wyboru dawcy leukocytów. W niektórych laboratoriach stosuje się leukocyty zdrowych osób, w innych – leukocyty osób atopowych. Uzyskiwane wyniki różnią się więc znacznie, co może prowadzić do rozbieżnych interpretacji.

W kontekście aspektów terapeutycznych, w podsumowaniu z 2000 roku, wymienia się jedynie pojedyncze doniesienia o skuteczności leczenia cyklosporyną, kolchicyną, dapsonem, przewlekłą glikokortykosteroidoterapią systemową, wlewami immunoglobulin lub plazmaferazą [33]. Interesujące są wyniki badań, w których podawano tyroksynę pacjentom z przewlekłą pokrzywką z towarzyszącą jawną bądź niejawną klinicznie niedoczynnością tarczycy, uzyskując zmniejszenie objawów skórnych, a nawet ustąpienie pokrzywki. Zaprzymanie podawania tyroksyny powodowało nawrót dolegliwości pokrzywkowo-obrzękowych. Zaobserwowano również, że pozytywny wynik leczenia występował tylko u osób z obecnymi w surowicy TMG i TMAs [36]. Nie jest znany patome-

chanizm, dzięki któremu tyroksyna zmniejsza objawy skórne w przewlekłej pokrzywce. Część badaczy skłania się ku hipotezie, że tyroksyna zmniejsza stężenie hormonu tyreotropowego (TSH), który wywiera wpływ modulujący na niektóre ogniwa układu immunologicznego [37]. Odnosi się to szczególnie do uwalniania przez limfocyty pod wpływem TSH wielu interleukin (IL), takich jak: IL-1, IL-2, IL-6, IL-12. TSH wpływa również na komórki dendrytyczne przez zwiększenie uwalniania IL-2, wzmacniając odpowiedź immunologiczną i zwiększając aktywność naturalnych kilerów [37, 38, 39]. Zdaniem Aversano

i wsp. zmniejszenie stężenia TSH w organizmie może mieć duże znaczenie dla przebiegu licznych schorzeń na podłożu immunologicznym [37].

Nieliczne badania w tej dziedzinie nie pozwalają na obecnym etapie na wyciąganie jednoznacznych wniosków, która z wymienionych metod terapeutycznych okaże się optymalna i powszechnie zalecana. Sytuację komplikuje dodatkowo fakt tak różnorodnej i wciąż niepoznanej do końca, etiopatogenezy przedstawionego schorzenia. Konieczne są dalsze próby usystematyzowania i ujednolicenia zasad zarówno diagnostyki, jak i terapii na podstawie wyników kolejnych prac badawczych [33].

Piśmiennictwo

- [1] **Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH:** Urticaria and angio-edema: a review of 554 patients. *Brit J Dermatol* 1969, 81, 588–597.
- [2] **Kaplan AP:** Urticaria and angioedema. In: *Allergy*. (ed.) A. P. Kaplan. Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London and Melbourne 1985, 439–471.
- [3] **Sabroe RA, Greaves MW:** The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria. *Arch Dermatol* 1997, 133, 1003–1008.
- [4] **Rudzki E, Rebandel P, Czubalski K:** Less idiopathic forms of chronic urticaria. *Dermatologica* 1988, 176, 219–220.
- [5] **Rudzki E, Wolska A, Rebandel E:** Epidemiologia poszczególnych odmian pokrzywek. *Pol Tyg Lek* 1994, 69, 552–553.
- [6] **Kaplan AP:** Urticaria and Angioedema. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF (eds.) *Allergy principles and practice*. St. Louis CV Mosby Co 1979, 1088–1099.
- [7] **Grattan C, Wallington TB, Warrin RP:** A serological mediator in chronic idiopathic urticaria. *Brit J Dermatol* 1986, 114, 583–590.
- [8] **Claveau J, Lavoie A, Brunet C, Bedart PM, Herbert J:** Chronic idiopathic urticaria: possible contribution of histamine releasing factor to pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 1993, 92, 132–137.
- [9] **Grant JA, Alam R, Lett-Brown MAQ:** Histamine releasing factors and inhibitors: historical perspectives and possible implications in human illness. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88, 684–693.
- [10] **Gruber BL, Bacza M, Marchese MJ:** Prevalence of anti-IgE autoantibodies in urticarial syndrome. *J Invest Dermatol* 1988, 90, 213–217.
- [11] **Fagiolo U, Quinti I, Ossi E, Scala E, Cancian M, Carmini D:** Auto-anti-IgE antibodies and immunocomplexes in chronic urticaria-angioedema syndrome with and without joint symptoms. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1991, 1, 147–151.
- [12] **Grattan CEH, Francis DM, Hide M, Greaves MW:** Detection of circulating histamine releasing autoantibodies with functional properties of anti-IgE in chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 1991, 21, 695–704.
- [13] **Hide M, Francis MD, Grattan CE, Barr RM, Winkelmann RK, Greaves MW:** The pathogenesis of chronic idiopathic urticaria new evidence suggests an autoimmune basis and implications for treatment. *Clin Exp Allergy* 1994, 24, 624–627.
- [14] **Greaves MW:** Current concepts: chronic urticaria. *N Eng J Med* 1995, 33, 1767–1772.
- [15] **Fiebiger E, Maurer D, Holub H:** Serum IgG Autoantibodies directed against a chain of FcεRI. *J Clin Invest* 1995, 96, 2606–2612.
- [16] **Fiebiger E, Stingl G, Maurer D:** Prevalence and IgE subtype composition of anti-FcεRI autoantibodies in immune-mediated skin disorders. *J Invest Dermatol* 1997, 108, 546.
- [17] **Bieber T:** FcεRI of human Langerhans cells: a receptor in search of new functions. *Immunol Today* 1994, 15, 52–53.
- [18] **Ferrer M, Kinet JP, Kaplan AP:** Comparative studies of functional and binding assays for IgG anti-FcεRI (alpha subunit) in chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1998, 101, 672–676.
- [19] **Fiebiger E, Hammerschmid F, Stingl G, Maurer D:** Anti-FcεRI autoantibodies in autoimmune-mediated disorders identification of structure-function relationship. *J Clin Invest* 1998, 101, 243–251.
- [20] **Greaves M:** Chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105, 664–672.
- [21] **Zweiman B, Valenzano M, Atkins PC, Tanus T, Getsy J:** Characteristics of histamine-releasing activity in the sera of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98, 89–98.
- [22] **Horn MP, Gerster T, Ochensberger B, Derer T, Kricek F, Jouvin MH:** Human anti-FcεRI autoantibodies isolated from healthy donors cross-react with tetanus toxoid. *Eur J Immunol* 1999, 29, 1139–1148.
- [23] **Lacroix-Desmazes S, Kaveri SV, Mouthon L, Ayoub A, Malanchere E, Coutinho A:** Self-reactive antibodies (natural autoantibodies) in healthy individuals. *J Immunol Methods* 1998, 216, 117–137.

- [24] **Soundararajan S, Kikuchi Y, Joseph K, Kaplan AP:** Functional assessment of pathogenic IgG subclasses in chronic autoimmune urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2005, 115, 815–821.
- [25] **Pucetti A, Bason C, Simeoni S et al.:** In chronic urticaria autoantibodies against FCεRII/CD23 induce histamine release via eosinophil activation. *Clin Exp Allergy* 2005, 35, 1599–1607.
- [26] **Sabroe RA, Greaves MW:** Chronic idiopathic urticaria with functional autoantibodies: 12 years on. *Br J Dermatol* 2006, 154, 813–819.
- [27] **Leznoff A, Josse RG, Denburg J, Dolovich MB:** Association of chronic urticaria and angioedema with thyroid autoimmunity. *Arch Dermatol* 1983, 119, 636–640.
- [28] **Turktas I, Gokcora N, Demirsoy S:** The association of chronic urticaria with autoimmune thyroiditis. *Int J Dermatol* 1997, 36, 187–190.
- [29] **Rudzki E, Parapura K:** Zjawiska autoimmunologiczne w pokrzywce przewlekłej. *Alergia, Astma, Immunologia* 1999, 4, 169–172.
- [30] **Wisniewski JJ, Baer AN, Christensen J:** Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)* 1995, 75, 24–41.
- [31] **Peltz S, Barchuk W, Oppenheimer J:** Chronic angioedema of the tongue associated with pernicious anemia and Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Dermatol* 1995, 20, 351–352.
- [32] **Ryhal B, DeMera RS, Shoenfeld Y, Peter JB, Gershwin ME:** Are autoantibodies present in patients with subacute and chronic urticaria? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001, 11, 16–20.
- [33] **Joint Task Force on Practice Parameters:** The diagnosis and management of urticaria: a practice parameter part I: acute urticaria/angioedema part II: chronic urticaria/angioedema. *Joint Task Force on Practice Parameters. Ann Allergy Asthma Immunol* 2000, 85, 521–544.
- [34] **J Invest Derm Symposium Proceedings** 2001, 6, 123–127.
- [35] **Wedi B, Novacovic V, Koerner M, Kapp A:** Chronic urticaria serum induces histamine release, leukotriene production and basophil CD63 surface expression – Inhibitory effects of anti-inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105, 552–560.
- [36] **Leznoff A, Susman GL:** Syndrome of idiopathic chronic urticaria with thyroid autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 84, 66–71.
- [37] **Aversano M, Caiazzo P, Iorio G, Ponticiello L, Lagana B, Leccese F:** Improvement of chronic idiopathic urticaria with L-thyroxine: a new TSH role in immune response? *Allergy* 2005, 60, 489–493.
- [38] **Komorowski J, Zylinska K, Pawlikowski M, Stepień H:** Stimulatory effect of thyrotropin (TSH) on interleukin-2 (IL-2) release from human peripheral blood lymphocytes. A dose-response study in vitro. *Horm Metab Res* 1993, 25, 598–599.
- [39] **Bagriacik EU, Klein JR:** The thyrotropin (thyroid-stimulating hormone) receptor is expressed on murine dendritic cells and on a subset of CD45RB^{high} lymph node T cells: functional role for thyroid-stimulating hormone during immune activation. *J Immunol* 2000, 164, 6158–6165.

Adres do korespondencji:

Wojciech Mędrala
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM
ul. Traugutta 57
50-417 Wrocław
tel/fax: 0-71 344 21 64
e-mail: wojmed@wp.pl

Conflict of interest: None declared

Received:

Revised:

Accepted:

Praca wpłynęła do Redakcji:

Po recenzji:

Zaakceptowano do druku: