

Malene Barré Pedersen

## Chromium Allergy - Clinical and Cellular Studies

### Dansk resumé

Ph.d. studiet tager udgangspunkt i kontaktallergi overfor kromsalte. Krom kan antage mange oxidations-stadier men kun hexavalent krom (Cr(VI)) og trivalent krom (Cr(III)) er stabile nok til at fungere som haptener. De fleste studier fokuserer på Cr(VI) men eksponering via kromgarvede læderprodukter kan både inkludere Cr(III) og Cr(VI). Formålet med dette ph.d. studie var at karakterisere forskellige aspekter af allergisk kontakt-eksem over for krom.

Studie I omhandler dosis-respons forsøg med Cr(III) og Cr(VI) til fastlæggelse af grænseværdier for udløsning af allergisk kontakteksem. 18 kromallergiske patienter blev på ryggen eksponeret for fortyndingsrækker af kaliumdikromat (Cr(VI)) og kromtriklorid (Cr(III)). Studiet bekræftede at Cr(VI) var det mest potente hapten. På basis af dosis-responskurver blev det beregnet at 1 ppm Cr(VI) ( $0.03 \mu\text{g Cr(VI) /cm}^2/48\text{h}$ ) vil udløse eksem hos 10% af de kromallergiske patienter. Selvom Cr(VI) var det stærkeste hapten, var Cr(III) langt mere potent end ventet idet den beregnede dosis til elicitering af eksem hos 10% af patienterne var 6 ppm ( $0.18 \mu\text{g/cm}^2/48\text{h}$ ). Vi konkluderede at både Cr(III) og Cr(VI) potentielt kan spille en rolle i kromallergi.

Studie II havde til formål at belyse sammenhængen mellem mængden af biotilgængeligt Cr(III) og Cr(VI) i kromgarvet læder og læderets evne til at elicitere eksem hos kromallergiske patienter. En gruppe på 15 kromallergiske patienter med nuværende eller tidligere fodeksem samt relevant lædereksponering blev i 48 timer eksponeret på ryggen for 1 vegetabilsk- og 14 kromgarvede læderprøver. Ved aflæsning af eksemreaktionerne var der ingen sammenhæng mellem den målte mængde biotilgængelig Cr(III) og Cr(VI) i læderet og udløsning af eksem. Yderligere viste et 14 dages eksponeringsstudie at 48 timers eksponering ikke vil identificere alle eksemudløsende læderprøver. Vi konkluderede at mere klinisk relevante analysemetoder til måling af biotilgængelig Cr(III) og Cr(VI) i læder er nødvendige for at vurdere risikoen for udløsning eksem hos kromallergiske patienter.

I studie III blev reaktiviteten overfor Cr(III) og Cr(VI) bestemt blandt konsekutive eksempatienter for at vurdere sammenhængen mellem det kliniske billede (fodeksem) og Cr(III) reaktivitet. Blandt de ialt 2211 konsekutive eksempatienter havde 3.2% en positiv lappeprøve for Cr(VI). Blandt disse havde 44% samtidig en positiv lappeprøve for Cr(III). Ingen patienter havde en positiv lappeprøve for Cr(III) uden samtidig også at have en positiv lappeprøve for Cr(VI). Læder var den hyppigst rapporterede eksponeringskilde (54%). Der var en øget risiko for fodeksem blandt Cr(VI) positive patienter med samtidig positiv eller tvivlsom Cr(III) reaktion i forhold til Cr(VI) positive men Cr(III) negative patienter. Den øgede risiko skyldtes ikke en større reaktivitet over for Cr(VI), men der var en større frekvens af andre skoallergier blandt patienter med positiv reaktion for både Cr(III) og Cr(VI).

I studie IV blev gener identificeret, der var specifikt udtrykt i kulturer af kromstimulerede perifert blod mononukleare celler (PBMC) fra kromallergikere i forhold til PBMC fra raske kontroller. Ved brug af Affymetrix Microarrays blev 26 gener identificeret som mindst 2x op- eller nedreguleret ( $p < 0.01$ , q-value < 9%) i krom-stimulerede PBMC fra patienter sammenlignet med kontroller. Tre gener (CASP8, CISH og ETS2) blev udvalgt til konfirmerende real-time RT PCR målinger. Analyse af en udvidet patient/kontrol gruppe indikerede, at den differentierede genekspression var afhængig af hvorvidt cellerne responderede proliferativt ved tilstedeværelse af krom. De tre udvalgte gener vil dermed ikke bidrage med yderligere diagnostisk information i forhold til det traditionelle proliferationsassay til *in vitro* diagnostik af allergisk kontakteksem.