

Resumé (Abstract in Danish)

Baggrund

Den moderne vestlige livsstil har bragt en række kemikalier ind i vores hverdag. Nogle af disse kemikalier kan forårsage allergisk kontakteksem og studier har vist at op til 27% af den europæiske befolkning, er sensibiliseret over for et eller flere kontaktallergener. Et af de fag der er mest i kontakt med allergifremkaldende kemikalier er frisørfaget. Det er veletableret at frisører har en høj forekomst af både allergisk og irriterende kontakteksem. En hyppig årsag til allergisk kontakteksem i frisørfaget er kemikaliet para-phenylenediamine (PPD), som er et mørkt farvestof, der oftest bruges i permanente hårfarver. PPD er et stærkt reaktivt kemikalie med en høj sensibiliseringsevne og efter en normal hårfarvning, kan det spores i både blod og urin. På trods af denne daglige eksponering, er det bemærkelsesværdigt få frisører, som udvikler kontaktallergi over for PPD. Det er foruroligende, at så mange er i direkte kontakt med PPD, da konsekvenserne af denne PPD-eksponering er relativt ukendte for både hudbarrieren og hudens lokale immunforsvar.

Det overordnede formål med denne afhandling var, at undersøge hvordan PPD påvirker hudbarrieren og hudens lokale immunforsvar i henholdsvis ikke-allergiske frisører og PPD-allergiske patienter fra Gentofte hospital, Danmark.

Metoder

Dette studie bygger på hud- og blodprøver fra ikke-allergiske frisører samt PPD-allergiske patienter. Hudbiopsierne blev taget på dag 4 efter lappetest med 1% PPD i vaseline og med vaseline alene som kontrol. Den første del af hudbiopsierne blev brugt til at analysere udtrykket af gener i form af RNA-sekvensering. De resterende hudbiopsier blev brugt til, med confocal mikroskopi, at visualisere udvalgte proteiners forekomst og organisering i huden. Blodprøverne blev taget før påsætning af PPD-lappetest og de cirkulerende T-celler, blev analyseret via flow cytometri. Effekten af PPD på specifikke proteiner i hudbarrieren, blev videre undersøgt i 3D hud-kulturer (Episkin).

Resultater

PPD forårsagede nedregulering af en række vigtige proteiner i hudbarrieren hos både allergiske individer og ikke-allergiske frisører (artikel I). Hos ikke-allergiske frisører var de 2 tight-junction proteiner; claudin-1 og CLMP, nedreguleret samt de 2 stratum corneum-proteiner; filaggrin-1 og filaggrin-2. Med confocal mikroskopi var dette også synligt for claudin-1 samt filaggrin-1 og 2. Analyse af 3D hud-kulturerne viste en nedregulering af claudin-1, CLMP samt filaggrin-2, men ikke filaggrin-1. Hos de allergiske individer var hudbarrieren på celleniveau betydeligt mere

beskadiget, end hos de ikke-allergiske frisører, og skaden stemte overens med deres kliniske symptomer.

PPD forårsagede let inflammation i huden hos de ikke-allergiske frisører på trods af, at de ikke havde kliniske symptomer (artikel II). Hos de allergiske patienter svarede niveauet af inflammation til sværhedsgraden af deres kliniske reaktioner. Derudover viste blodprøverne, at der ikke var nogen forskel mellem allergiske patienter og ikke-allergiske frisører i deres cirkulerende T-celler før PPD-lappetest. Hos begge grupper viste inflammationen sig som infiltrering af T-celler i hudbiopsierne, samt opregulering af gener involveret i T-celle-aktivering og effektor-funktioner. Især gener involveret i et type-1-immunrespons var opreguleret. Dette omfatter granzyme B, perforin, LTA og LTB, hvoraf kun LTA og LTB var signifikante, hos de ikke-allergiske frisører. I direkte forlængelse af dette så vi desuden i begge grupper, at apoptose blev induceret i huden efter PPD-eksponering. Apoptose var betydeligt mere udtalt i den allergiske gruppe end hos de ikke-allergiske frisører. Derudover så vi i begge grupper en opregulering af visse regulatoriske molekyler, deriblandt CTLA4. Dog var der ikke en signifikant opregulering af andre kendte regulatoriske molekyler, såsom FoxP3 og IL-10.

Konklusion

Samlet set fandt vi at PPD forårsager en betydelig skade på hudbarrieren, samt en T-celle medieret immunreaktion i huden hos ikke-allergiske frisører. Med udtagelse af CTLA4 var immunreaktionen overvejende inflammatorisk, på trods af at de ingen kliniske symptomer oplevede. Dette kan være et tegn på en form for tolerance, men det kræver videre forskning at fastslå. Dette studie viser at PPD skubber til immunsystemets balance i huden, selv hos individer uden allergiske reaktioner. Dette fremhæver vigtigheden af gode arbejdsrutiner og beskyttelse, for at mindske eksponeringen, især hos risikofag som frisørfaget. Fremtidig forskning vil kunne afdække om denne påvirkning af hudens immunsystem forøger risikoen for andre hudsygdomme og uønskede reaktioner i huden.