

ABC ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

AZS w pytaniach i odpowiedziach



pod redakcją prof. Romana Nowickiego

ABC **atopowego zapalenia skóry**

AZS w pytaniach i odpowiedziach

pod redakcją
prof. Romana Nowickiego

ABC atopowego zapalenia skóry.

AZS w pytaniach i odpowiedziach

pod redakcją prof. Romana Nowickiego

© Copyright by Termedia

termedia

Wszystkie prawa zastrzeżone

Żaden z fragmentów tej książki nie może być publikowany w jakiegokolwiek formie bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy.

Dotyczy to także fotokopii i mikrofilmów oraz rozpowszechniania za pośrednictwem nośników elektronicznych.

Termedia Wydawnictwa Medyczne

ul. Kleeberga 2

61-615 Poznań

tel./faks +48 61 822 77 81

e-mail: termedia@termedia.pl

<http://www.termedia.pl>

Termedia Wydawnictwa Medyczne

Poznań 2015 r.

Wydanie I

skład i łamanie: studio graficzne TERMEDIA

eISBN: 978-83-7988-123-9

Wydawca dołożył wszelkich starań, aby cytowane w podręczniku nazwy leków, ich dawki oraz inne informacje były prawidłowe. Wydawca ani autor nie ponoszą odpowiedzialności za konsekwencje wykorzystania informacji zawartych w niniejszej publikacji. Każdy produkt, o którym mowa w książce, powinien być stosowany zgodnie z odpowiednimi informacjami podanymi przez producenta. Ostateczną odpowiedzialność ponosi lekarz prowadzący.

ZESPÓŁ AUTORÓW

dr hab. med. Wioletta Barańska-Rybak

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

dr n. med. Elżbieta Grubska-Suchanek

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

lek. med. Joanna Kludkowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

dr hab. med. Magdalena Lange

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

dr n. med. Hanna Ługowska-Umer

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

dr n. med. Bogusław Nedoszytko

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

prof. dr hab. med. Roman Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

dr n. med. Monika Sikorska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

dr hab. med. Małgorzata Sokołowska-Wojdyło

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

dr hab. med. Aneta Szczerkowska-Dobosz

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

dr n. med. Aleksandra Wilkowska

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

dr hab. med. Michał Żmijewski, prof. nadzw. GUM

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Spis treści

Wstęp	7
A. CO JEST PRZYCZYNĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY?	9
ROZDZIAŁ 1	
Czy atopowe zapalenie skóry jest chorobą dziedziczną?	11
Bogusław Nedoszytko	
ROZDZIAŁ 2	
Czy atopowe zapalenie skóry jest chorobą alergiczną?	32
Elżbieta Grubska-Suchanek, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło	
ROZDZIAŁ 3	
Czy atopowe zapalenie skóry to choroba dermatologiczna?	35
Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Monika Sikorska, Bogusław Nedoszytko	
ROZDZIAŁ 4	
Jaki jest wpływ infekcji na rozwój atopowego zapalenia skóry?	42
Wioletta Barańska-Rybak, Roman Nowicki	
ROZDZIAŁ 5	
Czy układ nerwowy wpływa na rozwój atopowego zapalenia skóry?	50
Bogusław Nedoszytko	
B. JAK ROZPOZNAĆ ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY?	73
ROZDZIAŁ 1	
Obraz kliniczny	75
Monika Sikorska, Roman Nowicki	
ROZDZIAŁ 2	
Świąd w atopowym zapaleniu skóry	87
Magdalena Lange	
ROZDZIAŁ 3	
Czy atopowe zapalenie skóry wpływa na jakość życia?	99
Joanna Kludkowska, Roman Nowicki	
ROZDZIAŁ 4	
Rozpoznanie różnicowe	107
Aneta Szczerkowska-Dobosz, Elżbieta Grubska-Suchanek, Małgorzata Sokołowska-Wojdyło	
ROZDZIAŁ 5	
Testy alergologiczne	116
Elżbieta Grubska-Suchanek	
C. JAK LECZYĆ ATOPOWE ZAPALENIE SKÓRY?	119
ROZDZIAŁ 1	
Terapia miejscowa	121
1.1. Wprowadzenie	121
Roman Nowicki	
1.2. Całkowita terapia emolientowa i kąpiele	123
Aleksandra Wilkowska, Roman Nowicki, Monika Sikorska	

1.3. Ektoina i kosmeceutyki	125
Roman Nowicki, Monika Sikorska	
1.4. Miejscowe glikokortykosteroidy – steroidofobia w Polsce	131
Elżbieta Grubska-Suchanek, Hanna Ługowska-Umer	
1.5. Miejscowe inhibitory kalcyneuryny	137
Małgorzata Sokolowska-Wojdyło, Roman Nowicki	
1.6. Mokre opatrunki	149
Roman Nowicki, Monika Sikorska	
ROZDZIAŁ 2	
Fototerapia	157
Małgorzata Sokolowska-Wojdyło, Aneta Szczerkowska-Dobosz	
ROZDZIAŁ 3	
Czy i kiedy stosować leczenie ogólne?	161
3.1. Wprowadzenie	161
Roman Nowicki	
3.2. Leki przeciwhistaminowe	162
Hanna Ługowska-Umer, Roman Nowicki	
3.3. Glikokortykosteroidy	169
Hanna Ługowska-Umer, Aleksandra Wilkowska	
3.4. Cyklosporyna A	172
Aneta Szczerkowska-Dobosz, Aleksandra Wilkowska	
3.5. Metotreksat	174
Aleksandra Wilkowska, Aneta Szczerkowska-Dobosz	
3.6. Mykofenolan mofetylu	178
Hanna Ługowska-Umer, Aneta Szczerkowska-Dobosz	
3.7. Azatiopryna	180
Aleksandra Wilkowska, Aneta Szczerkowska-Dobosz	
3.8. Leki biologiczne	183
Aleksandra Wilkowska, Małgorzata Sokolowska-Wojdyło	
3.9. Witamina D	188
Michał Żmijewski, Aleksandra Wilkowska	
3.10. Probiotyki i suplementy diety	203
Aleksandra Wilkowska, Hanna Ługowska-Umer, Roman Nowicki	
3.11. Swoista immunoterapia alergenowa	206
Elżbieta Grubska-Suchanek	
ROZDZIAŁ 4	
Leczenie infekcji	210
Wioletta Barańska-Rybak, Roman Nowicki	
ROZDZIAŁ 5	
Jak zapobiegać nawrotom choroby?	216
Aleksandra Wilkowska, Roman Nowicki	
ROZDZIAŁ 6	
Aktualny algorytm leczenia atopowego zapalenia skóry	221
Roman Nowicki, Elżbieta Grubska-Suchanek	

Wstęp

Atopowe zapalenie skóry (AZS) to przewlekła dermataza zapalna, której towarzyszy uporczywy świąd. Jest jedną z najczęstszych chorób skóry – dotyczy ponad 25% dzieci i ok. 2–3% dorosłych.

Pomimo postępu, jaki dokonał się w zakresie poznania mechanizmów patogenetycznych leżących u podłoża AZS, wiele zagadnień pozostaje ciągle przedmiotem dyskusji. Przebieg i obraz kliniczny choroby wpływają znacząco na obniżenie jakości życia pacjentów i ich rodzin, pogorszenie relacji społecznych oraz zawodowych. Leczenie AZS wymaga dużego doświadczenia i umiejętności, których nabywa się latami podczas codziennej pracy z pacjentami. Zaawansowane badania naukowe nad patogenezą AZS skojarzone z doświadczeniem i praktyką klinicystów dostarczają nam coraz dokładniejszych informacji, co pozwala rozwikłać kolejne tajemnice tej choroby i przybliżyć się do jej efektywniejszego leczenia.

Miło nam, że z okazji jubileuszu 70-lecia naszej Kliniki możemy zaprosić Państwa do lektury nowego opracowania dotyczącego AZS. Katedra i Klinika Chorób Skórnych i Wenerycznych Akademii Lekarskiej w Gdańsku powstała w lipcu 1945 r. i była jedną z pierwszych klinik akademickich w Polsce. Ze względu na dominujący kierunek badań związanych z chorobami alergicznymi skóry, zapoczątkowanych przez prof. Henryka Szarmacha i kontynuowanych przez prof. Jadwigę Roszkiewicz, w 2001 r. historyczna nazwa naszego ośrodka została zmieniona na Katedrę i Klinikę Dermatologii, Wenerologii i Alergologii.

Zagadnienia związane z AZS przedstawiliśmy w formie pytań i odpowiedzi. Pytania takie są zadawane zwykle przez pacjentów, ich opiekunów, a także przez lekarzy biorących udział w szkoleniach, kursach podyplomowych oraz dorocznych spotkaniach Akademii Dermatologii i Alergologii w Ustce. Aby ułatwić Czytelnikowi szybkie dotarcie do poszukiwanej informacji, każdy rozdział stanowi odrębną całość opatrzoną

najważniejszym i aktualnym piśmiennictwem. Oczywiście zachęcamy do uważnej lektury wszystkich rozdziałów.

Mamy nadzieję, że z naszej pomocy skorzystają nie tylko alergolodzy, dermatolodzy, pediatrzy i lekarze rodzinni, lecz także lekarze przygotowujący się do specjalizacji oraz studenci medycyny.

Liczymy na Państwa uwagi i komentarze, które umożliwią nam opracowanie kolejnej, lepszej wersji podręcznika.

*W imieniu zespołu Autorów
przewodniczący Sekcji Dermatologicznej
Polskiego Towarzystwa Alergologicznego,
kierownik Katedry i Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
prof. Roman Nowicki
Gdańsk, grudzień 2014 r.*

A. CO JEST PRZYCZYNĄ ATOPOWEGO ZAPALENIA SKÓRY?

ROZDZIAŁ 1

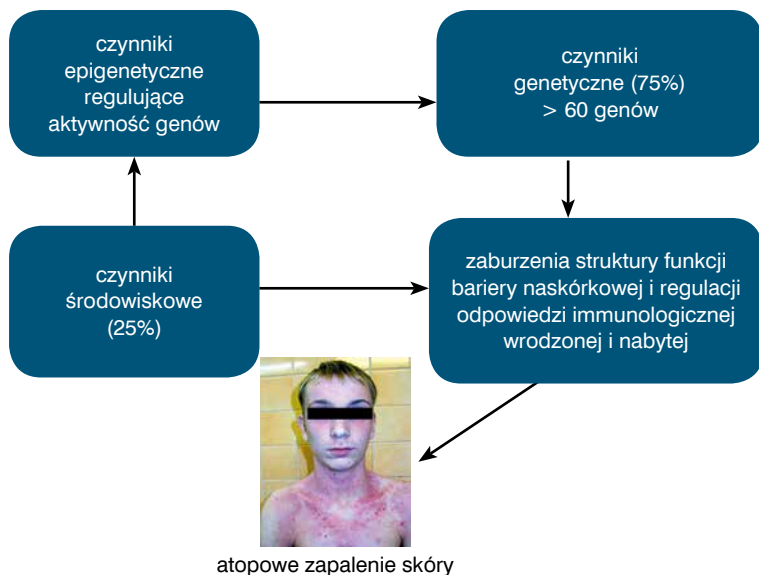
Czy atopowe zapalenie skóry jest chorobą dziedziczną?

Bogusław Nedoszytko

Genetyczna predyspozycja do atopii została opisana już na początku XX wieku, kiedy to w 1916 r. Cooke i van der Veer stwierdzili pozytywny wywiad rodzinny u ponad 50% pacjentów z alergicznym katarzem i astmą. Badacze zaproponowali jednogenowy, autosomalny dominujący model dziedziczenia choroby, jednak współcześnie wiadomo, że atopowe zapalenie skóry (AZS) jest chorobą, która dziedziczy się w bardziej złożony sposób. Atopowe zapalenie skóry jest zaliczane do chorób wieloczynnikowych, w jego etiopatogenezie odgrywają rolę współdziałanie (epistaza) wielu genów z różnych *loci*, zjawiska epigenetyczne regulujące ekspresję genów oraz czynniki środowiskowe indukujące wystąpienie objawów choroby. Szacuje się obecnie, że czynniki genetyczne odpowiadają za ok. 75% podatności na rozwój choroby, pozostała część zależy od działania czynników środowiskowych (ryc. 1).

Nie jest znana dokładna liczba genów odpowiedzialnych za powstanie choroby, jak również jej odmiennych postaci klinicznych, jednak rozwój badań genetycznych powoduje, że coraz więcej wiadomo o jej molekularnym podłożu. Z roku na rok powiększa się lista poznanych potencjalnych genów AZS. W 2005 r. sprzężenie z AZS wykazano dla 19 genów, w 2010 r. dla 46 genów, natomiast w 2013 r. już dla ponad 60 różnych genów [1–9].

Pierwsze informacje o dziedzicznym podłożu choroby pochodziły z badań nad przekazywaniem AZS w rodzinach oraz z porównania zgodności występowania objawów choroby u bliźniąt monozygotycznych



Rycina 1. Atopowe zapalenie skóry to choroba wieloczynnikowa, w której etiopatogenezie odgrywają rolę liczne niealleliczne geny, zjawiska epigenetyczne regulujące ich ekspresję i czynniki środowiskowe wywołujące chorobę

i dzygotycznych. W badaniach dotyczących rodzin wykazano, że ok. 70% pacjentów z AZS ma obciążony rodzinny wywiad atopowy. Ryzyko rozwoju choroby u dzieci zdrowych rodziców jest równe populacyjnemu i wynosi ok. 5–15%, natomiast znacznie wzrasta, gdy rodzice są obciążeni chorobą. Jeżeli jedno z rodziców choruje, ryzyko wystąpienia AZS u ich dzieci wynosi 56%, natomiast gdy chorują oboje rodzice, ryzyko to zwiększa się do 80%. Ważną rolę w rozwoju choroby odgrywają wpływ środowiska organizmu matki, zjawiska epigenetyczne i piętnowanie genowe (*imprinting*) zachodzące na etapie życia płodowego i wczesnonoworodkowego. Zaobserwowano, że jeśli choruje matka, to ryzyko wystąpienia AZS u dziecka wynosi 57% i jest wyższe niż wtedy, gdy choruje ojciec. Badania bliźniąt wskazują na duży komponent genetyczny w rozwoju choroby. Bliźnięta monozygotyczne wychowywane razem lub oddzielnie mają większą zgodność objawów niż bliźnięta dzygotyczne wychowywa-

ne razem lub oddzielnie. Ryzyko wystąpienia AZS u bliźniąt monozygotycznych wynosi 72–86% i jest znacznie wyższe w porównaniu z ryzykiem szacowanym dla bliźniąt dizygotycznych, które wynosi 21–23%. Badania te wskazują na duży komponent dziedziczny choroby (tab. 1) [2–8].

Analiza rodowodów w rodzinach z AZS nie jest prosta i wiąże się z szeregiem trudności wynikających z genetycznych cech choroby. Utrudniają ją takie cechy genetyczne AZS, jak występowanie zjawiska genokopii i fenokopii, niepełna penetracja genu i proces piętnowania genomowego (*imprinting*), a także zjawisko współdziałania genów nie-allelicznych w wywoływaniu efektu fenotypowego (efekt kumulatywny, epistaza dominująca i recesywna) czy występowanie efektu plejotropowego genu. W wyniku tych procesów i zjawisk genetycznych choroba nie

Tabela 1. Genetyczne podłoże atopowego zapalenia skóry (AZS) i zjawiska genetyczne charakteryzujące dziedziczenie choroby

Genetyczne cechy AZS
<ul style="list-style-type: none"> • ok. 70% pacjentów z AZS ma rodzinny wywiad atopowy • u bliźniąt monozygotycznych występuje 72–86-procentowe ryzyko rozwoju AZS w porównaniu z 21–23-procentowym ryzykiem szacowanym dla bliźniąt dizygotycznych • bliźnięta monozygotyczne wychowywane razem lub oddzielnie mają większą zgodność objawów niż bliźnięta dizygotyczne wychowywane razem lub oddzielnie • ryzyko wystąpienia atopii u dzieci zdrowych rodziców wynosi 5–15% • jeżeli jeden z rodziców choruje na AZS, ryzyko wystąpienia choroby u ich dzieci wynosi 56%, jeśli oboje rodzice chorują, ryzyko wzrasta do 80% • jeżeli choruje matka, to ryzyko wystąpienia AZS u dziecka wynosi 57%, jeśli natomiast ojciec, ryzyko jest mniejsze i wynosi 46%
Zjawiska genetyczne charakteryzujące AZS
<ul style="list-style-type: none"> • dziedziczenie poligenowe – więcej niż jeden gen ma wpływ na powstanie AZS • heterogenność genetyczna – u różnych osób choroba może być wywoływana przez mutacje w różnych allelach (heterogenność niealleliczna) lub różne mutacje w tym samym genie (heterogenność alleliczna) • niepełna penetracja – u nosicieli genu brak objawów choroby • epistaza – współdziałanie genów nieallelicznych w rozwoju i nasilaniu objawów choroby poprzez osłabienie lub nasilenie ekspresji genu • fenokopia – choroba może być wywoływana wyłącznie przez czynniki środowiskowe • genomowe piętnowanie rodzicielskie (<i>imprinting</i>) – u chorych na AZS zachodzi ekspresja alleli dziedziczonych tylko od jednego z rodziców • epigenetyka – wpływ czynników pozagenowych na regulację ekspresji genów

zawsze dziedziczy się zgodnie z prawami Mendla. U różnych osób choroba może powstawać w wyniku odziedziczenia odmiennej mutacji lub polimorfizmu genetycznego w tym samym genie (heterogenia alleliczna) lub w różnych genach (heterogenia niealleliczna), może też być efektem działania wyłącznie czynników środowiskowych u osób nieposiadających mutacji genu (fenokopia) (tab. 1).

Poszukiwanie genów podatności na wystąpienie AZS opiera się współcześnie na kilku podstawowych technikach molekularnych. Zalicza się do nich analizę sprzężeń choroby z mikrosatelitarnym DNA, charakterystycznych markerów dla określonych miejsc na chromosomach, które wskazują obszary genomu mogące zawierać potencjalne geny AZS, badanie asocjacji choroby ze znanymi polimorfizmami lub mutacjami genów kandydatów oraz metodę badania asocjacji genomowych, oceniającą związek choroby z wieloma znanymi polimorfizmami genetycznymi (technika GWAS, *genome-wide association studies*). Bardzo ważne dla poznania podłoża genetycznego AZS były badania dotyczące molekularnego podłoża chorób, z którymi współistnieje AZS, takich jak zespół Nethertona, zespół Hioba, rybiej łuski czy zespół immunodysregulacji, poliendokrynopatii i enteropatii (choroba XPEX). Duże nadzieje wiąże się z nowymi technikami badawczymi, takimi jak analiza profilu ekspresji genów z zastosowaniem mikromacierzy (aCGH), a także badanie roli mechanizmów epigenetycznej regulacji ekspresji genów (metylacja DNA, modyfikacja histonów i chromatyny) i mikroRNA (miRNA) w patogenezie choroby [1–11].

Wyniki uzyskane za pomocą analizy sprzężeń pozwoliły na zlokalizowanie w genomie człowieka dziewięciu regionów (*loci*) chromosomowych mogących zawierać geny podatności na AZS, które nazwano ATOD (*atopic dermatitis locus*). Są to regiony zlokalizowane na 8 różnych chromosomach: 3q21 (*locus* ATOD1), 1q21 (ATOD2), 17q11-q24 (ATOD3), 20p (ATOD4), 13q12-q14 (ATOD5), 5q31-q33 (ATOD6), 11q13.5 (ATOD7), 4q22.1 (ATOD8) i 3p24 (ATOD9) [1–9].

Obecnie asocjacje z AZS wykazano w różnych populacjach dla ponad 60 różnych genów. Poznane do tej pory geny, których mutacje lub polimorfizmy odgrywają rolę w patogenezie AZS, można podzielić na cztery główne grupy:

- geny kodujące białka strukturalne i funkcjonalne naskórka, których mutacje prowadzą do osłabienia szczelności i funkcji bariery naskórkowej. Do tej grupy genów należy zaliczyć: gen filagryny (FLG), geny kodujące białka połączeń międzykomórkowych (klaudyny, okludyny), geny kodujące inhibitory proteaz serynowych (SPINK-5/LEKT1, cystatyna A), geny kodujące proteazy naskórkowe – chymazę mastocytów (CMA1), chymotrypsynę i trypsynę warstwy rogowej (kalikreina 5 i 7), gen N-metylotransferazy degradującej histaminę (tab. 2);
- geny kodujące białka odgrywające rolę w regulacji nieswoistej (wrodzonej, konstytutywnej) i swoistej (nabytej, adaptatywnej) odpowiedzi immunologicznej. Do tej grupy zalicza się geny czynników transkrypcyjnych STAT-6 i FOXP3 regulujące różnicowanie się limfocytów pomocniczych w kierunku Th2 oraz limfocytów regulatorowych Treg, geny cytokin i ich receptorów: IL-4, IL-13, IL-4R, IL-18, TSLP, IL-31, IL-33 i ST-2, geny chemokin i ich receptorów – RANTES, geny kodujące białka odporności nieswoistej (geny TLR-2, TLR-9, CD-14, NOD1) i defensyn (DEFB1) oraz geny kodujące podjednostki receptora dla IgE (FcεRI-α i FcεRI-β);
- geny kodujące receptory dla neuropeptydów i neurohormonów;
- geny kodujące białka odgrywające rolę w patogenezie świądu: gen IL-31, gen receptora histaminy, endoteliny, gen N-metylotransferazy degradującej histaminę (tab. 2) [1–49].

Istotne dla poznania patogenety AZS było stwierdzenie w 2006 r. przez Palmera i wsp. [9] u chorych na AZS dużej częstości występowania mutacji genu filagryny, których efektem było zmniejszenie syntezy tego białka w naskórku. Gen filagryny (FLG) ma *locus* na długich ramionach chromosomu 1 (1q21), gdzie znajduje się region podatności na AZS (ATOD2) oraz gen podatności na łuszczycę (PSORS4). W tym *locus*, obok genu filagryny, jest zlokalizowanych także 56 genów kompleksu różnicowania się komórek naskórka (*epidermal differentiation complex* – EDC), w którym to kompleksie znajdują się geny kodujące białka korneocytów i otoczki rogowej: filagrynę 2, trichohialinę, lorykrynę, hornerynę, repetynę, inwolukrynę i LCE (późne białka otoczki rogowej – *late cornified envelope protein*), oraz geny kodujące białka odgrywające rolę w obronie przeciwbakteryjnej: kalgranulinę, psoriazynę, a także geny kodujące receptory dla peptydoglikanów bakterii Gram-dodatnich (PPRP-1A i 1B) [1–16].

Tabela 2. Geny atopowego zapalenia skóry

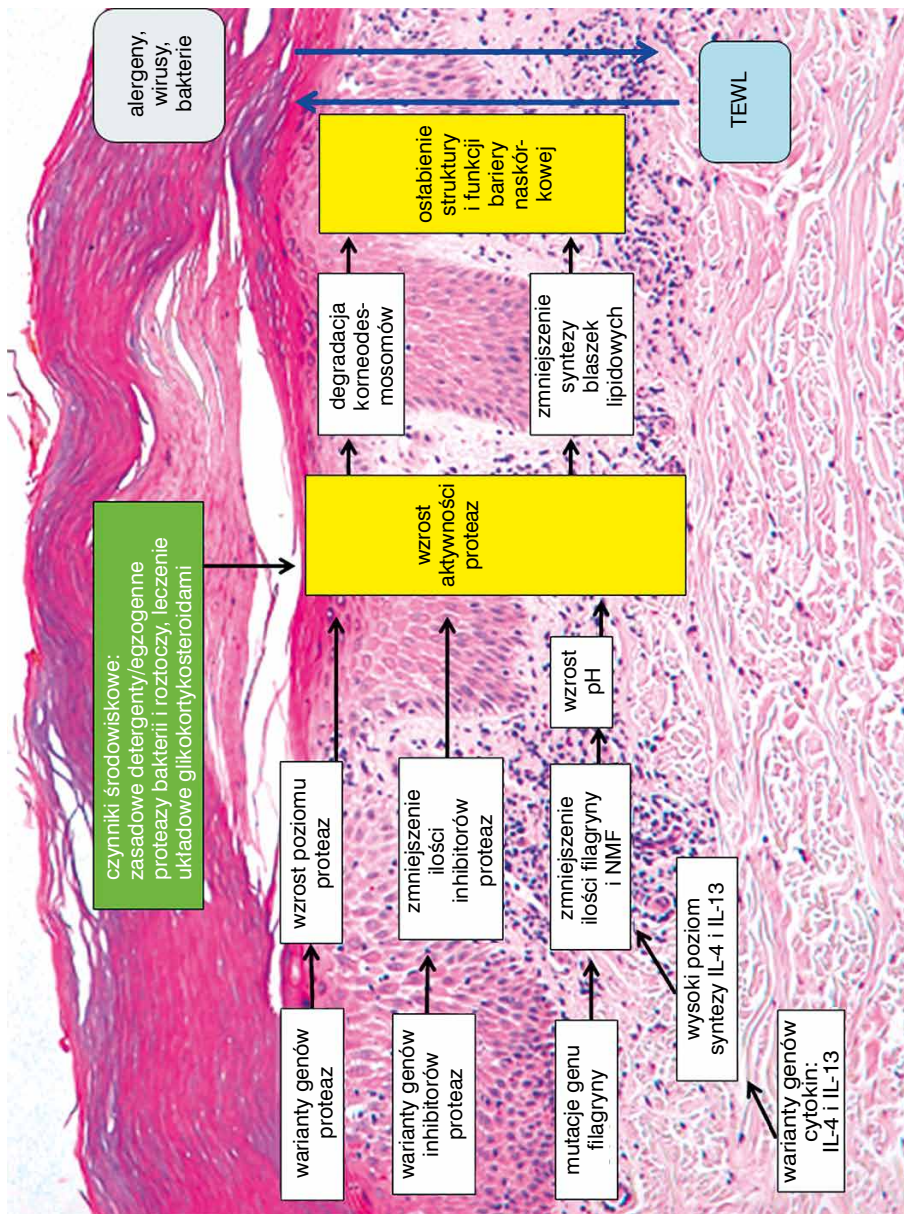
<p>1. Geny kodujące białka strukturalne naskórka, enzymy i ich inhibitory, których mutacje prowadzą do osłabienia bariery naskórkowej, zwiększenia utraty wody i suchości skóry:</p> <ul style="list-style-type: none"> • geny kodujące białka kompleksu różnicowania naskórka (EDC – filagrynę, LELP1, białka otoczki rogowej – LCE) • geny kolagenu (COL29A1) • geny białek połączeń międzykomórkowych (klaudyna, okludyna) • geny proteaz naskórkowych: chymotrypsyny warstwy rogowej (SCCE), chymazy mastocytów (CMA1), metaloproteinazy (ADAM33), transferazy glutationowej (GSTP1), N-metylotransferazy – enzym degradujący histaminę • geny inhibitorów proteaz serynowych (LEKT1, cystatyna A) • geny czynników aktywujących kaspazę (CARD4, CARD15)
<p>2. Geny, których mutacje lub polimorfizmy sprzyjają mechanizmom odporności swoistej, rozwojowi odpowiedzi immunologicznej Th2 i reakcjom IgE zależnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • geny receptora dla IgE (łańcuch FcR1α i -β) • geny TAP1, TAP2 • geny kodujące czynniki transkrypcji dla różnicowania limfocytów Th2/Th1/Treg: <ul style="list-style-type: none"> – Th2 – GATA3, STAT-6 – Th1 – Tbet, <i>interferon regulatory factor</i> (IRF2), PHF11 (białko z palcami cynkowymi) – Treg – FOXP3 • geny cytokin, chemokin, czynników wzrostu i ich receptorów: <ul style="list-style-type: none"> – IL-4, IL-13, IL-5, IL-12B, IL-18, IL-31, IL-33, TSLP – IL-4R, IL-13R, ST-2, TSLPR – TNF-α, TGF-β, GM-CSF, CSF2, VEGF – RANTES, eotaksyny, MCP-1
<p>3. Geny kodujące receptory i peptydy, których mutacje prowadzą do osłabienia mechanizmów odporności nieswoistej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TLR-2, TLR-4, TLR-9, CD-14 • geny inflamosomu – CARD4 (NOD1), CARD15 (NOD2) • geny kodujące peptydy przeciwbakteryjne (defensyny – DEF2) • gen receptora komórek NK (KIR2DS1)
<p>4. Geny kodujące receptory dla hormonów i neuropeptydów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • receptor dla glikokortykosteroidów, receptor androgenów – β2AR, gen NPY
<p>5. Geny kodujące białka odgrywające rolę w patogenezie świądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gen IL-31, receptora histaminy H4R, gen kodujący białko transportu zwrotnego serotoniny (SERT)

Spośród znanych 37 mutacji genu FLG w populacji europejskiej występują najczęściej dwie – substytucja R501X i delecja 2282del4. Obie te mutacje prowadzą do braku syntezy kodowanego przez gen białka pro-

filagryny w naskórku. Mutacje te występują w populacjach europejskich u 4–10% osób zdrowych oraz u 33–50% osób z AZS [9–14]. W populacjach azjatyckich u chorych na AZS stwierdza się inne mutacje (3321delA i 52554X) [13]. Mutacje genu FLG pojawiają się częściej u chorych z postacią „zewnątrzpochodną” (*extrinsic*) AZS, z ciężkimi postaciami choroby, wczesnym występowaniem objawów (< 2. roku życia). Na obecność mutacji genu FLG może wskazywać hiperlinearność (pobrzdowanie) dłoni, częsta u osób posiadających zmieniony gen. Stwierdzono, że mutacje w genie FLG zwiększają ryzyko wystąpienia astmy atopowej u osób z AZS. Mutacje genu FLG występują także u osób z rybią łuską. Gen FLG jest uznawany obecnie za jeden z głównych genów AZS – obecność jednego zmutowanego allelela w genotypie zwiększa ryzyko zachorowania na AZS czterokrotnie, a u osób z dwiema mutacjami (homozygoty) stwierdza się 80 razy większe ryzyko wystąpienia choroby [12–14].

Filagryna powstaje przez enzymatyczną degradację profilagryny i bierze udział w formowaniu warstwy rogowej naskórka. Produkty metabolizmu filagryny wpływają na powstawanie kwaśnego odczynu naskórka oraz są substratem dla syntezy naturalnego czynnika nawilżającego (*natural moisturising factor* – NMF), dlatego jej brak jest przyczyną nadmiernej utraty wody i suchości skóry obserwowanej u osób z AZS (ryc. 2). Wzrost pH spowodowany brakiem filagryny w naskórku jest czynnikiem aktywującym proteazy serynowe, które degradując połączenia międzykomórkowe korneocytów, osłabiają spoistość i szczelność bariery naskórkowej, co sprzyja przenikaniu alergenów i mikroorganizmów do skóry.

W dziedziczeniu filagryny odgrywa rolę wiele zjawisk genetycznych, takich jak heterogenia alleliczna, efekt plejotropowy genu, epistaza oraz zmienna ekspresja i niepełna penetracja genu. Gen FLG dziedziczy się jako cecha dominująca z niepełną penetracją. Efekt fenotypowy (AZS) ujawnia się u ok. 60% nosicieli mutacji (heterozygot) i 90% homozygot. Choroba nie występuje zatem u 40% osób z jednym zmutowanym allelem genu FLG oraz u 10% osób z dwiema mutacjami FLG, co wskazuje na rolę mutacji innych genów i wieloczynnikowy mechanizm rozwoju AZS. Mutacje genu FLG mają także efekt plejotropowy, co wpływa na wiele cech genotypowych, takich jak: wzrost pH naskórka, wzrost aktywności proteaz, degradacja połączeń międzykomórkowych, aktywa-



Rycina 2. Współdziałanie czynników genetycznych i środowiskowych w osłabianiu szczelności i funkcji bariery naskórkowej u chorych na atopowe zapalenie skóry

cja cytokin prozapalnych (IL-1), zmniejszenie uwodnienia naskórka, synteza ceramidów itp. Na ekspresję FLG mają także wpływ inne geny, co może stanowić przykład epistazy. Wykazano, że cytokiny wydzielane przez limfocyty Th2, które przeważają w fazie „ostrej” AZS – IL-4, IL-13, IL-31 i IL-33, zmniejszają ekspresję filagryny. Podobny efekt stwierdzono także dla cytokin limfocytów Th17/Th22: IL-17, IL-22 i IL-25, dominujących w fazie przewlekłej AZS. Interleukiny 4 i 13 zmniejszają również ekspresję innych białek warstwy rogowej – lorykryny i inwolukryny. Powodują one także spadek ekspresji kładyny, białka tworzącego obwódki zamykające (*tigh junction*) w błonach korneocytów znajdujących się w niższych, żywych warstwach naskórka, co dodatkowo zwiększa defekty bariery naskórkowej u osób z mutacją genu FLG [15–19]. Wyniki badań ostatnich lat wskazują także na kumulatywny (addytywny) wpływ współwystępowania w genotypie mutacji FLG i polimorfizmów genów cytokin na ryzyko rozwoju choroby. U osób z mutacją genu filagryny, które mają określone warianty polimorficzne genów cytokin (IL-13 i IL-10) lub IL-18, stwierdza się znacznie wyższe ryzyko wystąpienia choroby niż u osób bez tych polimorfizmów [20, 21].

Drugim ważnym genem dla rozwoju AZS jest gen SPINK, który koduje białko LEKT1 – uniwersalny inhibitor proteaz serynowych naskórka. Mutacje genu SPINK5 (*locus* 5q31) są przyczyną zespołu Nethertona, którego cechą jest obecność podstawowej triady objawów: zmiany skórne o cechach wrodzonej uogólnionej erythrodermii z obfitym złuszczeniem naskórka w okresie noworodkowym i niemowlęcym, a w późniejszym okresie zmiany grudkowo-rumieniowo-złuszczające z cechami rybiej łuski linijnej okrążającej Comela (*ichtyosis linearis circumflexa*), włosy bambusowe, co prowadzi do ich złamań i całkowitej lub częściowej utraty (*trichorrhexis invaginata*), oraz AZS ze zwiększonym poziomem immunoglobulin E (IgE). Wykazano, że niektóre warianty polimorficzne genu SPINK5 występują częściej u chorych na AZS. Odziedziczenie wariantu Glu420Lys i Asn368Ser po matce wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia atopii, AZS lub podwyższonym poziomem IgE. Wskazuje to na występowanie w tym przypadku zjawiska piętnowania genowego (*imprinting*). Niedobór inhibitora LEKT1 powoduje w naskórku wzrost aktywności proteaz serynowych, zarówno endogennych, produkowanych

przez komórki skóry i naskórka, jak i egzogennych, wydzielanych przez gronkowca (*Staphylococcus aureus*) i roztocze kurzu domowego. Efektem tego jest niszczenie połączeń między komórkami naskórka (obwódki zamykających, korneodesmosomów) i otwarcie bariery naskórkowej dla alergenów i patogenów (ryc. 2).

U osób z chorobą Nethertona stwierdzono także, że enzym naskórka – kalikreina 5 – powoduje aktywację na keratynocytach receptorów PAR2, czego efektem jest aktywacja szlaku sygnalizacyjnego NFκB, wzrost syntezy przez te komórki cytokin prozapalnych (TNF-α, IL-1β, IL-8) oraz syntezy limfopoetyny TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), która jest czynnikiem wzrostu dla limfocytów T oraz powoduje dojrzewanie komórek dendrytycznych. Obecność TSLP sprzyja rozwojowi odpowiedzi Th2, a także stymuluje syntezę swoistych chemokiny powodujących migrację tych limfocytów do skóry [1–9].

Do ważnych genów predysponujących do AZS należą geny kodujące cytokiny, białka sygnałowe i czynniki transkrypcyjne związane ze szlakiem różnicowania limfocytów w kierunku odpowiedzi Th2 (IL-4, IL-13, IL4-Rα, STAT-6). Geny IL-4 i IL-13 mają swoje *loci* w długich ramionach chromosomu 5 (5q31.1), gdzie zlokalizowano region ATOD6, jeden z głównych regionów podatności na AZS. W wielu badaniach potwierdzono, że polimorfizm genów tego szlaku sygnałowego wiąże się z zewnątrz-pochodną postacią AZS i podwyższonym poziomem IgE [1–9, 21–32].

Interleukiny 4 i 13, poprzez wspólny dla nich receptor (IL4-Rα i IL-13Rα), aktywują w limfocytach szlak komórkowy JAK1/STAT-6/GATA3/NFAT, czego efektem jest uruchomienie przez limfocyty T syntezy cytokin Th2: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, a także wzrost wytwarzania przez limfocyty B przeciwciał klasy IgE.

Ważne dla rozwoju odpowiedzi Th2 i indukcji AZS są wydzielane przez keratynocyty cytokiny, takie jak: limfopoetyna TSLP, IL-25 i IL-33, zwana alarminą. Triada tych cytokin jest wydzielana po aktywacji keratynocytów i wydaje się główną przyczyną aktywacji odpowiedzi Th2. Cytokiny te aktywują komórki dendrytyczne, komórki tuczne oraz limfocyty T do syntezy IL-4, IL-5 i IL-13. We współcześnie publikowanych pracach wykazano asocjację polimorfizmu genów kodujących te cytokiny i ich receptorów z AZS [1–9].

Jedną z przyczyn rozwoju AZS jest zmniejszenie w skórze funkcji limfocytów regulatorowych Treg (CD4+CD25+Foxp3+GITR+), które kontrolują proces różnicowania się limfocytów dziewiczych Th0 w kierunku limfocytów o profilu Th1, Th2, Th9, Th22 lub Th17. Utrata funkcji supresorowych tych limfocytów może prowadzić do przewagi poszczególnych subpopulacji limfocytów pomocniczych, wzrostu syntezy wytwarzanych przez nie cytokin i dominacji odpowiedzi komórkowej lub humoralnej z nadekspresją IgE. U osób z AZS zaobserwowano, że limfocyty Treg tracą zdolność do immunosupresji po stymulacji superantygenami *S. aureus* [50]. Wykazano także, że atopia u matki obniża w komórkach krwi pępowinowej u potomstwa ekspresję genów związanych z powstawaniem Treg (IL-10, Foxp3, CTLA-4) [51–53]. Interesujący jest fakt, że mutacja genu Foxp3 (*locus* w chromosomie X, czynnik transkrypcji Treg) powoduje u człowieka brak limfocytów Treg i rozwój zespołu immunodysregulacji, poliendokrynopatii i enteropatii. Cechą tego zespołu jest także występowanie AZS z podwyższonym poziomem IgE [1–4]. W interesującej pracy Casaca i wsp. stwierdzono, że polimorfizm genu STAT6 (czynnika transkrypcji limfocytów Th2) wiąże się ze zmniejszeniem ekspresji genów Treg (FOXP3, GITR, LAG3), wzrostem odpowiedzi Th1 w krwi pępowinowej oraz zmniejszeniem ryzyka wystąpienia AZS do 3. roku życia [51].

Ważny dla reakcji alergicznych w patogenezie AZS jest receptor o wysokim powinowactwie dla IgE (FcεR). Aktywny receptor jest tetramerem składającym się z łańcucha α, β i dwóch łańcuchów γ. Receptor ten występuje na komórkach dendrytycznych, szczególnie zapalnych (*inflammatory dendritic epidermal cell* – IDEC), komórkach tucznych, bazoofilach, monocytach i eozynofilocach. Aktywacja tych komórek przez związanie receptora z IgE prowadzi do szeregu reakcji alergicznych połączonych z wydzielaniem histaminy, czynników wzrostu, cytokin i chemokin. W wielu pracach stwierdzono asocjację AZS z polimorfizmami genów FcεRA (*locus* 1q23.3), FcεRB (*locus* 11q12.1) i FcεRB (*locus* 1q23.3). Wykazano także, że polimorfizm genu FCRI-β jest dziedziczony po matce, niezgodnie z prawami Mendla, co tłumaczy się zjawiskiem wdrukowania (*imprinting*) [1–9, 30].

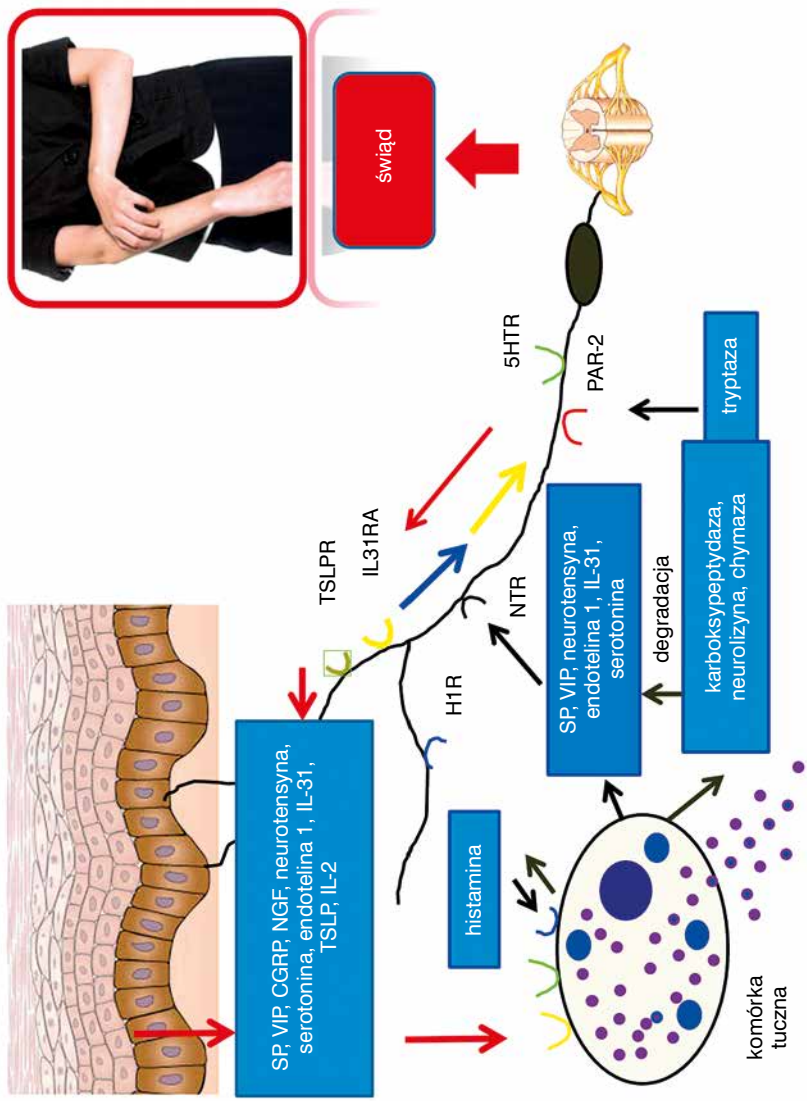
Cechą charakterystyczną osób z AZS jest niedobór w skórze mechanizmów odporności nieswoistej. Obserwuje się obniżoną ekspresję w naskórku peptydów przeciwbakteryjnych (LL37, HBD2, HBD3) oraz zmniejszenie ilości dermicydyny w pocie. W naskórku osób chorych obniżona jest ekspresja receptorów rozpoznających substancje wytwarzane przez wirusy, bakterie i grzyby (receptory PPR: TLR-2, TLR-9, NOD1). Stwierdzono także, że obserwowana w fazie ostrej AZS nadekspresja IL-4 hamuje ekspresję TLR-2 i CD14 na komórkach Langerhansa i keratynocytach oraz czynność limfocytów Th1, od których zależy odporność komórkowa. Do innych cech skóry atopowej należą: zaburzenia funkcji neutrofilów, takie jak obniżona ich zdolność do fagocytozy oraz syntezy wolnych rodników tlenu (*reactive oxygen species* – ROS) i chemotaksji, a także obniżona ekspresja syntetazy tlenku azotu (iNOS). W efekcie tych zaburzeń w skórze osób z AZS zwiększa się częstość występowania infekcji *S. aureus*, wzrastają także ilości tej bakterii w kale osób chorych. Obserwuje się również częste infekcje grzybicze spowodowane przez *Malassezia furfur* (*Pityrosporum orbiculare*) (60% chorych), wirusowe (opryszczka, *molluscum contagiosum* v., *varicella* v.). W jelicie chorych na AZS występuje niedobór *Bifidobacterium* – komensali jelitowych stymulujących powstawanie limfocytów Th1. Obserwowane u chorych powyższe zaburzenia odporności nieswoistej mają podłoże genetyczne. Opisane zostały asocjacje AZS z wariantami genów TLR i innych receptorów odporności nieswoistej. Ciężkie postaci AZS występują częściej u osób z niefunkcyjnym TLR-2, który rozpoznaje substancje wytwarzane przez *S. aureus* [1–9]. Polimorfizm czynnika transkrypcyjnego STAT6 sprzyja rozwojowi opryszczki u chorych na AZS [33]. Zaburzenia odporności nieswoistej mogą się także wiązać z funkcją komórek NK i ich receptorów KIR. W pracy Niepiekło-Miniewskiej i wsp. wykazano, że obecność wariantu polimorficznego receptora KIR 2DS1 komórek NK jest korzystnym czynnikiem prognostycznym i zmniejsza ryzyko rozwoju AZS [36].

Jedną z zasadniczych cech klinicznych AZS jest występowanie uporczywego świądu. Podstawową rolę w jego patogenezie odgrywa histamina, jednak w jego powstawaniu bierze także udział wiele innych czynników, takich jak cytokiny (IL-2, IL-31, TSLP), neuropeptydy (SP, CGRP, VIP, somatostatyna), aktywatory receptorów PAR-2 (tryptaza), opioidy

i serotonina (ryc. 3). W wielu pracach wykazano, że polimorfizm genów kodujących mediatory świądu i ich receptory może odgrywać rolę w patogenezie AZS [24–29, 38–44].

Histamina, główny mediator świądu w AZS, działa przez pobudzenie obecnych na neuronach czuciowych receptorów H1R i H2R. Nowo poznany mechanizm działania tego mediatora jest aktywacja receptora H4R, który występuje na komórkach tucznych, limfocytach Th2, keratynocytach i komórkach dendrytycznych. Indukcja świądu poprzez aktywację receptora H4R przez histaminę może polegać na auto- lub parakrynnnej aktywacji komórek tucznych i zwiększeniu wydzielania przez nie histaminy i innych mediatorów świądu (tryptazy, neuropeptydów), a także na wpływie na limfocyty Th2 (ryc. 3). Stwierdzono, że aktywacja receptora H4R na tych komórkach powoduje wzrost wydzielania przez nie IL-31, innego ważnego czynnika indukującego powstanie świądu. W zmienionej chorobowo skórze osób z AZS obserwuje się bardzo wysoką ekspresję IL-31. Czynnikiem indukującym jej ekspresję są superantygены *S. aureus*, a wysoka ekspresja receptora dla tej cytokiny występuje na neuronach czuciowych związanych z przewodzeniem świądu. Dla patogenezy AZS ważny jest także udział IL-31 w obniżeniu ekspresji filagryny [24].

W opublikowanych współcześnie pracach wykazano, że polimorfizmy genu IL-31 i receptora H4R mogą zwiększać ryzyko wystąpienia choroby, a ich obecność koreluje z nasileniem objawów choroby i świądu [24–29]. W przypadku genu IL-31 stwierdzono, że określone haplotypy (–2057 AA, –1066AA i IVS2+12 AA) występują częściej u chorych z wewnątrzpochodnym (*intrinsic*) typem AZS, przebiegającym bez podwyższenia poziomu IgE. Dla genu receptora H4R wykazano natomiast, że u osób chorych częściej niż u osób zdrowych występuje w genotypie wzrost liczby kopii tego genu, co może mieć wpływ na podwyższenie jego ekspresji w zmienionej chorobowo skórze [38–44]. Wzrost wydzielania histaminy w skórze osób chorych może także wynikać z zaburzeń degradacji tego mediatora. Stwierdzono, że u chorych na AZS częściej występują warianty genetyczne związane ze zmniejszeniem aktywności N-metylotransferazy histaminy [43].



Rycina 3. Udział keratynocytów, neuronów czuciowych i komórek tucznej i wydzielanych przez nie neurohormonów, hormonów tkankowych i cytokin w patogenezie świądu

Inny mechanizm indukujący świąd u osób z AZS jest związany z serotoniną (5-hydroksytryptaminą – 5-HT) i aktywacją jej receptorów na komórkach docelowych. Dane kliniczne wskazują, że leki psychotropowe, które blokują receptory serotoniny, mają u osób z AZS także działanie przeciwświądowe. Receptory dla serotoniny występują w skórze na neuronach czuciowych, keratynocytach, melanocytach, fibroblastach, komórkach tucznych i limfocytach. Serotonina, oprócz funkcji związanej z indukcją świądu, odgrywa rolę w procesach zapalenia, aktywacji limfocytów T i wpływa na rozszerzenie naczyń krwionośnych. U chorych na AZS wykazano, że w zmienionej chorobowo skórze wzrasta ekspresja na komórkach tucznych receptorów dla serotoniny (5HT-1A, 2A) i białka SERT, związanego z transportem zwrotnym tego mediatora. Opisano asocjację AZS z wariantami polimorficznymi genu SERT, które modyfikują zwrotny transport mediatora. Występował on częściej u osób chorych na AZS z zaburzeniami psychiatrycznymi objawiającymi się wysokim poziomem lęku (ryc. 3) [38–40].

Rozwój nowoczesnych metod badawczych powoduje, że odkrywane są ciągle nowe geny AZS. Przeprowadzone w ostatnich latach w dużych grupach chorych wielośrodkowe metaanalizy, wykonane przy zastosowaniu techniki GWAS, potwierdziły asocjację choroby z mutacją genu FLG, IL-13, receptorów dla IL-2, IL-18 i IL-33 oraz odkryły nowe *loci* choroby. W badaniach Paternoster i wsp. (2011) wykryto trzy takie geny – OVOL1 (11q13) i ACTL9 (19p13.2) i KIF3A (5q31). Dwa pierwsze geny odpowiadają za procesy tworzenia cytoszkieletu, proliferacji i różnicowania komórek naskórka, natomiast gen KIF3A zlokalizowany w kompleksie genów cytokin, kodujące kinezynę, białko związane z formowaniem i aktywnością rzęsek w nabłonkach oddechowych [5, 13–16]. Badania innych autorów wskazują na asocjację choroby z genem LCE3A kodującym białko koperty rogowej, z *locus* RAD50/IL13 na chromosomie 5, z genami kodującymi czynniki transkrypcyjne i białka cytoszkieletu, a także z *locus* kompleksu genów MHC na chromosomie 6. Szacuje się, że odkryte w tych badaniach *loci* genowe odpowiadają za ok. 15% dziedziczności choroby [45–49].

Nową dziedziną genetyki zajmującą się poznawaniem podłoża molekularnego AZS, której intensywny rozwój obserwuje się współcześnie,

są badania nad rolą procesów epigenetycznych w patogenezie i modyfikacji objawów choroby [52–61]. Metylacja promotorów genów, metylacja i acetylacja histonów, miRNA oraz retrowirusy mogą trwale modyfikować ekspresję genów, są dziedziczone przez klon komórkowy, jak również na drodze imprintingu mogą być przekazywane następnym pokoleniom. Atopia u matki wpływa na ekspresję genów FOXP3 i IL-10 [53]. Źródłem grup metylowych dla modyfikacji DNA i histonów jest najczęściej kwas foliowy. Stwierdzono, że stężenie kwasu foliowego u kobiet w ciąży istotnie wpływa na ryzyko rozwoju chorób alergicznych u potomstwa [56–59]. Wykazano, że kwas foliowy zwiększa metylację FOXP3, powoduje zmniejszenie liczby limfocytów regulatorowych Treg i zwiększa polaryzację w kierunku Th2 [56]. Palenie papierosów przez kobiety w czasie ciąży sprzyja rozwojowi alergii, zwiększając metylację genu FOXP3, i zmniejsza liczbę limfocytów Treg w krwi potomstwa. Wpływa ponadto na metylację genu TSLP i zwiększa ryzyko rozwoju AZS [54, 55, 60]. Zmiany epigenetyczne nabyte w komórkach w okresie płodowym są trwale i dziedziczone przez potomne komórki. Ukazały się prace, które wskazują, że u osób z AZS wzrasta ekspresja swoistych miRNA, które mogą regulować różnicowanie i funkcje limfocytów, wpływać na ekspresję cytokin i swoistych antygenów. W pracy Sonkoly i wsp. wykazano, że u chorych na AZS dochodzi do wzrostu ekspresji miR-155, który powoduje obniżenie ekspresji CTLA4, inhibitora proliferacji limfocytów T, co sprzyja ich proliferacji, hamuje ekspresję IL-12 i sprzyja polaryzacji limfocytów w kierunku Th2 [61, 62].

Postęp w poznaniu molekularnego podłoża choroby oraz rozwój nowych terapii pozwalają na klasyfikację genetyczną chorych i zastosowanie nowych, zindywidualizowanych terapii [63–65]. U chorych z mutacją filagryny stwierdza się większe ryzyko rozwoju wczesnej, ciężkiej postaci AZS. Wczesna diagnostyka mutacji pozwala na wprowadzenie odpowiednio wczesnej profilaktyki. Wysoki poziom cytokin zmniejszających ekspresję FLG: IL-4, IL-13, IL-22 i IL-25, może stanowić podstawę do zastosowania monoklonalnych terapii blokujących ekspresję tych cytokin. U osób chorych z mutacjami lub polimorfizmami genu SPINK występuje wyższe ryzyko nasilenia procesów zapalnych i wysoki poziom IgE. Stosowanie inhibitorów proteaz może być pomocne w leczeniu chorych. Cho-

rzy z mutacjami genów TLR i genów defensyn powinni być leczeni witaminą D₃, która podwyższa ekspresję defensyn lub specyficznych miRNA (anty-BcL3), lub przez stosowanie syntetycznych peptydów przeciwbakteryjnych. U osób z genetycznie uwarunkowanym defektem limfocytów regulatorowych możliwością terapeutyczną może być ich reimplantacja po izolacji, namnożeniu i aktywacji *in vitro* [63–65].

Atopowe zapalenie skóry jest chorobą dziedziczną o wieloczynnikowym modelu dziedziczenia, w której rozwoju odgrywają rolę współdziałanie (epistaza) wielu nieallelicznych genów, mechanizmy epigenetyczne regulujące ich ekspresję oraz liczne czynniki środowiskowe indukujące chorobę. Współcześnie przeprowadzone badania molekularne wykazują, że może występować wiele genetycznych odmian tej choroby. Podstawową molekularną przyczyną AZS są mutacje genów kodujących białka strukturalne naskórka, enzymy i ich inhibitory, które prowadzą do osłabienia bariery naskórkowej, zwiększenia utraty wody i są przyczyną suchości skóry. Atopowe zapalenie skóry to także wrodzony defekt odporności swoistej i nieswoistej, związany z mutacjami genów strukturalnych i regulatorowych, które sprzyjają odpowiedzi immunologicznej Th2, syntezie IgE i reakcjom IgE-zależnym, zaburzają funkcję limfocytów regulatorowych Treg oraz prowadzą do zmniejszenia ilości w naskórku peptydów przeciwbakteryjnych i białek regulujących mechanizmy odporności nieswoistej. Rozwój metod molekularnych i wzrost ich dostępności pozwoli wkrótce na ich szerokie wprowadzenie do diagnostyki i da klinicytom nowe narzędzie do prognozowania rozwoju choroby, co pozwoli na szybsze wprowadzenie profilaktyki i zastosowanie zindywidualizowanej terapii.

Piśmiennictwo

1. Online Mendelian Inheritance in Man®; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
2. Bonness S, Bieber T. Molecular basis of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7: 382-6.
3. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008; 358: 1483-94.
4. Hoffman S, Eppel JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med (Berl)* 2005; 83: 682-92.
5. Kiyohara C, Tanaka K, Miyake Y. Genetic susceptibility to atopic dermatitis. *Allergol Int* 2008; 57: 39-56.
6. Madore AM, Laprise C. Immunological and genetic aspects of asthma and allergy. *J Asthma Allergy* 2010; 3: 107-21.

7. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 16-29.
8. Bussman C, Weidinger S, Novak NG. Genetic of atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 9: 670-6.
9. Peng W, Novak N. Recent developments in atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014; 14: 417-22.
10. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-6.
11. Kim BE, Leung DYM. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012; 4: 12-6.
12. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 214-9.
13. Nomura T. Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japan. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 218.
14. McGrath JA. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med* 2007; 14: 20-7.
15. McLean WH, Irvine AD. Heritable filaggrin disorders: the paradigm of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (E1): E20-1.
16. O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 965-72.
17. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. IL-17 down regulates filaggrin and affects keratinocyte expression of genes associated with cellular adhesion. *Exp Dermatol* 2012; 21: 104-10.
18. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, et al. Interleukin-22 down regulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol* 2011; 165: 492-8.
19. Gutowska-Owsiak D, Ogg GS. Cytokine regulation of the epidermal barrier. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 586-98.
20. Lesiak A, Kuna P, Zakrzewski M, et al. Combined occurrence of filaggrin mutations and IL-10 or IL-13 polymorphisms predisposes to atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2011; 20: 491-5.
21. Trzeciak M, Gleń J, Rębała K, et al. Coexistence of 2282del4 FLG gene mutation with IL-18 – 137G/C gene polymorphism enhances the risk of atopic dermatitis. *Postep Derm Alergol* 2014 (w druku).
22. Nedoszytko B, Sokołowska-Wojdyło M, Ruckemann-Dziurdzińska K, et al. Chemokines and cytokines network in the pathogenesis of the inflammatory skin diseases: atopic dermatitis, psoriasis and skin mastocytosis. *Postep Derm Alergol* 2014; 31: 84-91.
23. Raedler D, Illi S, Pinto LA, et al. IL-10 polymorphisms influence neonatal immune responses, atopic dermatitis, and wheeze at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 131: 789-96.
24. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 411-7.

25. Bilborough J, Leung DY, Maurer M, et al. IL-31 is associated with cutaneous lymphocyte antigen-positive skin homing T cells in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 418-25.
26. Raap U, Wichmann K, Bruder M, et al. Correlation of IL-31 serum levels with severity of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 421-3.
27. Schulz F, Marenholz I, Folster-Holst R, et al. A common haplotype of the IL-31 gene influencing gene expression is associated with nonatopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1097-102.
28. Sokołowska-Wojdyło M, Gleń J, Zabłotna M, et al. Association of distinct IL-31 polymorphisms with pruritus and severity of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 662-4.
29. Hong CH, Yu HS, Ko YC. Functional regulation of interleukin-31 production by its genetic polymorphism in patients with extrinsic atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 430-2.
30. Zabłotna M, Sobjanek M, Glen J, et al. Association between the -1154 G/A promoter polymorphism of the vascular endothelial growth factor gene and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 91-2.
31. Trzeciak M, Gleń J, Roszkiewicz J, et al. Association of single nucleotide polymorphism of interleukin-18 with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 78-9.
32. Wilkowska A, Gleń J, Zabłotna M, et al. The association of GM-CSF -677A/C promoter gene polymorphism with the occurrence and severity of atopic dermatitis in a Polish population. *Int J Dermatol* 2014; 53: e172-4.
33. Howell MD, Gao P, Kim BE, et al. The signal transducer and activator of transcription 6 gene (STAT6) increases the propensity of patients with atopic dermatitis toward disseminated viral skin infections. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 1006-14.
34. Macaluso F, Nothnagel M, Parwez Q, et al. Polymorphisms in NACHT-LRR (NLR) genes in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2007; 16: 692-8.
35. De Benedetto A, Agnihothri R, McGirt LY, et al. Atopic dermatitis: a disease caused by innate immune defects? *J Investig Dermatol* 2009; 129: 14-30.
36. Niepiekło-Miniewska W, Majorczyk E, Matusiak Ł, et al. Protective effect of the KIR2DS1 gene in atopic dermatitis. *Gene* 2013; 527: 594-600.
37. De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY, et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 773-86.
38. Lonne-Rahm SB, Rickberg H, El-Nour H, et al. Neuroimmune mechanisms in patients with atopic dermatitis during chronic stress. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 11-8.
39. Farjadian S, Moghtaderi M, Fakhraei B, et al. Association between serotonin transporter gene polymorphisms and childhood asthma. *J Asthma* 2013; 50: 1031-5.
40. de Mel S, Nordlind K, Holst M, et al. Polymorphisms in the serotonin transporter gene of patients with atopic dermatitis-association with personality traits related to high level of anxiety. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012; 34: 534-8.
41. Zhou Z, Zhu G, Hariri A, et al. Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature* 2008; 452: 997-1001.
42. Chen B, Ye T, Shao Y, et al. Association between copy-number variations of the human histamine H4 receptor gene and atopic dermatitis in a Chinese population. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 295-300.

43. Kennedy MJ, Loehle JA, Griffin AR, et al. Association of the histamine N-methyltransferase C314T (Thr105Ile) polymorphism with atopic dermatitis in Caucasian children. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 1495-501.
44. Yu B, Shao Y, Zhang J, et al. Polymorphisms in human histamine receptor H4 gene are associated with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1038-43.
45. Sun LD, Xiao FL, Li Y, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet* 2011; 43: 690-4.
46. Fujieda S, Tanaka S, Doi S, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2012; 44: 1222-6.
47. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2011; 44: 187-92.
48. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013; 45: 808-12.
49. Weidinger S, Willis-Owen SA, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 4841-56.
50. Ou LS, Goleva E, Hall C, et al. T regulatory cells in atopic dermatitis and subversion of their activity by superantigens. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 756-63.
51. Casaca VI, Illi S, Klucker E, et al. STAT6 polymorphisms are associated with neonatal regulatory T cells and cytokines and atopic diseases at 3 years. *Allergy* 2013; 68: 1249-58.
52. Rodríguez E, Baurecht H, Wahn AF, et al. An integrated epigenetic and transcriptomic analysis reveals distinct tissue-specific patterns of DNA methylation associated with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1873-83.
53. Schaub B, Campo M, He H, et al. Neonatal immune responses to TLR2 stimulation: influence of maternal atopy on Foxp3 and IL-10 expression. *Respir Res* 2006; 7: 40.
54. Hinz D, Bauer M, Röder S, et al.; LINA Study Group. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy* 2012; 67: 380-9.
55. Breton CV, Byun HM, Wenten M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 462-7.
56. Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clin Epigenetics* 2011; 2: 223-32.
57. DKieft-de Jong JC, Timmermans S, Jaddoe VW, et al. High circulating folate and vitamin B12 concentrations in women during pregnancy are associated with increased prevalence of atopic dermatitis in their offspring. *J Nutr* 2012; 142: 731-8.
58. Dunstan JA, West C, McCarthy S, et al. The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *Allergy* 2012; 67: 50-7.
59. Magdelijns FJ, Mommers M, Penders J, et al. Folic acid use in pregnancy and the development of atopy, asthma, and lung function in childhood. *Pediatrics* 2011; 128: e135-44.
60. Wang J, Chen SL, Lu TP, et al. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 535-43.
61. Lu TX, Rotenberg ME. Diagnostic, functional, and therapeutic roles of microRNA in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 3-13.

62. Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, et al. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 581-9.
63. Novak N, Simon D. Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy* 2011; 66: 830-9.
64. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy* 2012; 67: 1475-82.
65. Gołąb K, Krzystyniak A, Marek-Trzonkowska N, et al. Impact of culture medium on CD4(+) CD25(high)CD127(lo/neg) Treg expansion for the purpose of clinical application. *Int Immunopharmacol* 2013; 16: 358-63.

„ABC atopowego zapalenia skóry. AZS w pytaniach i odpowiedziach” pod redakcją prof. Romana Nowickiego jest pierwszym i oryginalnym tego typu opracowaniem w polskim piśmiennictwie i spełnia niewątpliwie oczekiwania nie tylko dermatologów, lecz także lekarzy innych specjalności, którzy w swej pracy stykają się z chorymi cierpiącymi na atopowe zapalenie skóry, m.in. alergologów, pediatrów, a zwłaszcza lekarzy rodzinnych [...]. Książka napisana jest w sposób przejrzysty i interesujący, co sprawia, że czyta się ją z wielką łatwością i przyjemnością. Jestem przekonany, iż monografia znajdzie licznych czytelników wśród lekarzy stykających się bezpośrednio z chorymi cierpiącymi na atopowe zapalenie skóry, a także wśród studentów.

prof. Henryk Szarmach

termedia

e-ISBN: 978-83-7988-123-9

