

Nieprawidłowa bariera skórna w etiopatogenezie atopowego zapalenia skóry

Peter M. Elias, MD, Matthias Schmuth, MD

Adres do korespondencji:
Peter M. Elias, MD
Dermatology Service
(190), VA Medical Center,
4150 Clement Street,
San Francisco, CA 94121,
USA.

e-mail: eliasp@derm.
ucsf.edu

Current Allergy and
Asthma Reports 2009,
9:265–272

Dermatologia po Dyplomie
2010;1(3):20-30

STRESZCZENIE

We wcześniejszych badaniach wykazano kluczowe znaczenie dysregulacji limfocytów T pomocniczych typu 1 i 2 (Th1/Th2), wytwarzania przeciwciał IgE, nadaktywności komórek tucznych oraz przeżywalności komórek dendrytycznych w powstawaniu przewlekłej, zapalnej dermatozy przebiegającej ze świądem, jaką jest atopowe zapalenie skóry (AZS). Z tego powodu aktualne metody lecznicze są w dużej mierze nacelowane na poprawę stanu zapalnego inspirowanego przez limfocyty Th2 oraz świądu. W artykule przedstawiono przegląd dowodów wskazujących, że stan zapalny w przebiegu atopowego zapalenia skóry wynika z wrodzonych i nabytych uszkodzeń bariery skórnej, a także przegląd terapeutycznych implikacji tego nowego paradygmatu.

Wprowadzenie

Chociaż zarówno wadliwa przepuszczalność bariery naskórkowej,¹⁻⁴ jak i skłonność do rozwoju wtórnych zakażeń^{5*} są dobrze poznanymi cechami AZS, nieprawidłowości te są wykorzystywane do przedstawiania konsekwencji wynikających z pierwotnie immunologicznych nieprawidłowości (co dawniej było hipotezą patogenezy AZS typu od wewnątrz na zewnątrz (inside-outside). My, a także inni autorzy, od dawna sugerowaliśmy, że nieprawidłowa przepuszczalność bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry nie jest wyłącznie epifenomenem, ale motorem aktywności choroby (odwrotna hipoteza typu od zewnątrz do wewnątrz (outside-inside)⁶⁻⁸ ze względu na następujące przyczyny: 1) ciężkość zaburzeń przepuszczalności bariery jest proporcjonalna do ciężkości fenotypu atopowego zapalenia skóry,^{1,2,4} 2) obszary skóry wolne od zmian oraz skóra bez stanu zapalnego przez około 5 lat w dalszym ciągu wykazuje istotne zaburzenia bariery naskórkowej,² 3) leczenie emolientami stanowi skuteczną terapię pomocniczą⁹ i co najważniejsze, 4) swoiste leczenie substytucyjne nacelowane na zaburzenia lipidowe wywołujące nieprawidłowości bariery naskórkowej^{6,9} w atopowym zapaleniu skóry, poprawia zaburzenia przepuszczalności bariery naskórkowej i stanowi skuteczne leczenie przeciwwzapalne atopowego zapalenia skóry (patrz poniżej „Implikacje terapeutyczne”).

Podstawy dotyczące przepuszczalności bariery naskórkowej prawidłowej skóry

Naskórek pełni kilka ochronnych/obronnych funkcji, w których pośredniczy unikalny produkt końcowy różnicowania się jego komórek – warstwa rogowa (stratum corneum, SC) (tabela).¹⁰ Do tych funkcji należy bariera przepuszczalności, która hamuje przelnaskórkową utratę wody umożliwiając przeżycie w potencjalnie wysuszającym środowisku zewnętrznym, oraz bariera przeciwdrobnoustrojowa, która jednocześnie pobudza kolonizację niepatogennej „prawidłowej” flory i hamuje rozwój drobnoustrojów patogennych.^{11••}

Warstwa rogowa jest wielowarstwową tkanką zbudowaną ze spłaszczonych, pozbawionych jąder, korneocytów, otoczonych płaskimi blaszkowatymi warstwami, bogatymi w ceramidy, cholesterol oraz wolne kwasy tłuszczowe (WKT). Te wysoce hydrofobowe lipidy w przestrzeni pozakomórkowej warstwy rogowej hamują wydostawanie się wody na zewnątrz.^{11••} Te lipidy są dostarczane do warstwy rogowej w postaci prekursorów przez wydzielanie szczegól-

Tabela. Funkcje obronne warstwy rogowej

Funkcja	Lokalizacja	Podstawy morfologiczne	Podstawy biochemiczne	Przekazywanie sygnału
Bariera przepuszczalna i penetracja ksenobiotyku	Macierz	Podwójna warstwa lamelarna	Cer: Chol: WKT (1:1:1)	Δ TEWL \rightarrow TRPV4(?)
Obrona przeciwdrobnoustrojowa	Macierz	Podwójna warstwa lamelarna	LL-37; hBD2	Δ TEWL
	Cytozol	Nieznane	Prawdopodobnie RNasa5,7, psoriazyna	Nieznane
Kohezja/złuszczenie	Macierz	Korneodesmosomy	Proteaza/antypoteaza; siarczan cholesterolu	Miejscowa Δ pH
Funkcja mechaniczna/sztywność	Korneocyt	Zrogowaciała koperta	Izopeptyd (γ -glutamyl x-linking); Ca^{2+}	Aktywacja TGase1
Nawodnienie	Korneocyt	Koperta lipidowa korneocytu	ω -OH-ceramidy; FLG \rightarrow NMF	TRPV4; ton FAT \rightarrow TAUT, GABA
	Macierz	Gruzoły łojowe	Glicerol \rightarrow AQP3	Nieznane
Ochrona przed UV	Korneocyt, cytozol	-	FLG \rightarrow UCA	\downarrow RH \rightarrow TRPV4
Ochrona antyoksydacyjna	Powierzchnia skóry \rightarrow zewnątrzkomórkowa macierz	Gruzoły łojowe	Witamin E, CoQ	Nieznane

AQP3 – akwaporyna, Cer – ceramid, Chol – cholesterol, CoQ – koenzym Q, WKT – wolne kwasy tłuszczowe, FLG – filagryna, GABA – kwas γ -aminomasłowy, hBD2 – ludzka β -defenzyna, NMF – naturalny czynnik nawilżający, RH – wilgotność względna, RNasa5,7 – rybonukleaza, TAUT – transporter taurynowy, TEWL – przeskórkowa utrata wody, TGase1 – transglutaminaza, tonFAT – czynnik transformujący, TRPV4 – przejściowy receptor wanilloidowy typu 4, UCA – kwas prokainowy

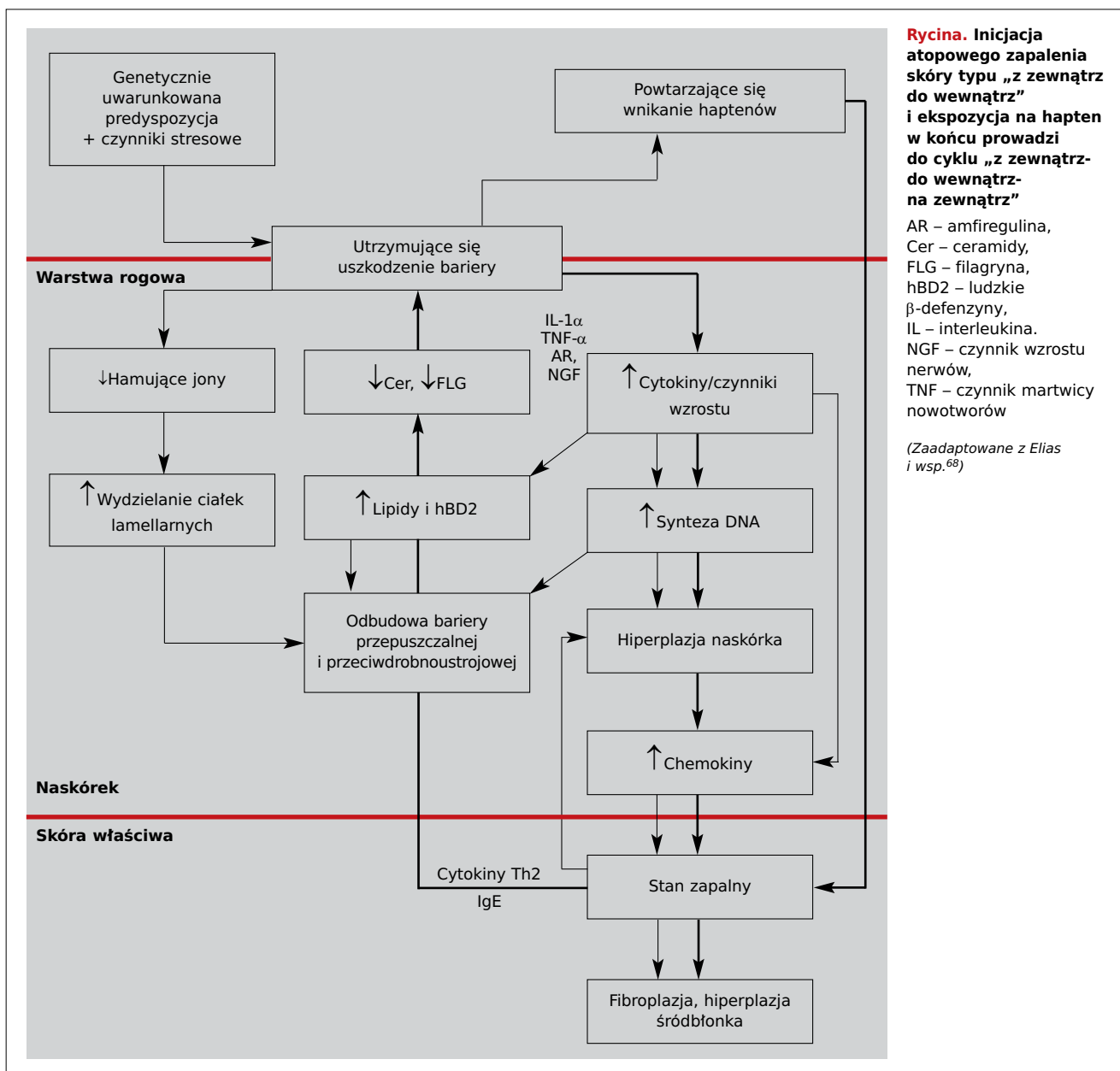
nych organelli, naskórkowych ciałek lamelarnych (lamellar body, LB). W procesie tworzenia się warstwy rogowej te organelle dostarczają nie tylko składników lipidowych (np. cholesterolu) i prekursorów lipidowych (np. glukozyloceramidów i fosfolipidów), ale również enzymów (β -glukocerebrozydaza, sfingomielinaza kwasna oraz wydzielnicza fosfolipaza A_2) potrzebnych do tworzenia ceramidów i wolnych kwasów tłuszczowych oraz ich organizacji w dojrzałe struktury błonowe. Jednocześnie, pochodzące z ciałek lamelarnych, proteazy i ich inhibitory zapewniają właściwe odżywianie korneodesmosomów, krótkotrwałych połączeń międzykomórkowych, które postępująco są niszczone, co pozwala na niewidoczne złuszczenie korneocytów na powierzchni skóry.^{12,13} Wreszcie, przez wydzielanie zawartości ciałek lamelarnych do przestrzeni międzykomórkowych warstwy rogowej dostarczane są również peptydy przeciwdrobnoustrojowe.^{14,15}

Wrodzone zaburzenia bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry

EKSPRESJA PROTEAZY I ANTYPROTEAZY

Na podstawie wrodzonych nieprawidłowości zarówno w ekspresji proteazy serynowej, jak i antypoteazy lub

wytwarzania filagryny, rozwój atopowego zapalenia skóry coraz częściej wiązany jest z pierwotnymi defektami w budowie i czynności warstwy rogowej (rycina). Najbardziej fascynującym przykładem znaczenia nadmiernej czynności proteazy serynowej w patogenezie atopowego zapalenia skóry jest zespół Nethertona, zaburzenie dziedziczone autosomalnie recesywnie, spowodowane mutacjami typu utraty funkcji w genie *SPINK5*, kodującym inhibitor proteazy serynowej, limfoepitelialny inhibitor trypsyny typu Kazal (LEKTI).¹⁶ Zespół Nethertona charakteryzuje się ciężkim przebiegiem atopowego zapalenia skóry, atopią błony śluzowej i reakcjami anafilaktycznymi na antygeny pokarmowe. Szczątkowa ekspresja LEKTI w zespole Nethertona jest odwrotnie proporcjonalna do nadmiernej aktywności proteazy serynowej w zewnętrznych warstwach naskórka, co prowadzi do ciężkiego defektu przepuszczalności bariery naskórkowej i silnego ścieczenia warstwy rogowej spowodowanego nieograniczoną, zależną od proteazy serynowej, degradacją odpowiednio enzymów biorących udział w obróbce lipidów oraz białek budujących korneodesmosomy.^{17*} Kilka europejskich, amerykańskich i japońskich badań kliniczno-kontrolnych, przeprowadzonych u chorych na atopowe zapalenie skóry lub z atopią błon śluzowych, wykazało zwiększoną częstość występowania polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNPs, Glu420Lys) w genie *SPINK5*.¹⁶ Z drugiej strony,



Rycina. Inicjacja atopowego zapalenia skóry typu „z zewnątrz do wewnątrz” i ekspozycja na haptenu w końcu prowadzi do cyklu „z zewnątrz do wewnątrz na zewnątrz”

AR – amfiredulina, Cer – ceramidy, FLG – filagryna, hBD2 – ludzkie β -defenzyny, IL – interleukina. NGF – czynnik wzrostu nerwów, TNF – czynnik martwicy nowotworów

(Zaadaptowane z Elias i wsp.⁶⁸)

w brytyjskim badaniu kliniczno-kontrolnym opisano prawdopodobne polimorfizmy typu nabycia funkcji (AACCAACC vs AACC) w regionie 3' genu *KLK7*, kodującym chymotrypsynę – proteazę serynową warstwy rogowej lub *KLK7*.¹⁸ Ponadto, u myszy transgenicznych, wykazujących ekspresję ludzkiego genu *KLK7*, dochodzi do rozwoju ciężkiej dermatozy, podobnej do atopowego zapalenia skóry. Częstość występowania obu polimorfizmów jest jednak dość wysoka u ludzi zdrowych^{19,20} i, jak dotąd, nie wiadomo, czy któryś z tych polimorfizmów pojedynczego nukleotydu zmienia ekspresję produktu/ów białkowego/y. Ponadto, w ostatnim badaniu genetycznym, obejmującym 2500 przypadków atopowego zapale-

nia skóry i 10 000 osób z grupy kontrolnej, nie stwierdzono dowodów na epistatyczne współdziałanie między tymi polimorfizmami a wariantami genu dla filagryny.²¹ U zwierząt doświadczalnych wykazano jednak, że przyrost netto aktywności proteazy serynowej (osiągany różnymi metodami) upośledza funkcję barierową przez przyspieszoną degradację zarówno korneodesmosomów (uważaną za przyczynę wadliwej integralności warstwy rogowej), jak i degradację zewnątrzkomórkowych enzymów przetwarzających lipidy (tj. β -glukocerebrozydazy i kwaśnej sfingomielinazy) (rycina).²² Wywołwana za pośrednictwem proteazy serynowej degradacja zewnątrzkomórkowych enzymów hydrolitycznych może

z kolei zaburzać wytwarzanie ceramidów, co jest charakterystycznym zaburzeniem lipidowym dla atopowego zapalenia skóry.^{23,24}

Podwyższona aktywność proteazy serynowej prawdopodobnie powoduje upośledzenie bariery w drugim, niezależnym mechanizmie – przez ścieżkę sygnałową receptora typu 2 dla aktywatora plazminogenu (PAR2), który z kolei powoduje zmniejszenie wydzielania ciałek lamelarnych,²⁵ niszcząc te organelle w tworzących się korneocytach. Zaburzenia wydzielania ciałek lamelarnych stanowią kolejne charakterystyczne odchylenie dla atopowego zapalenia skóry – globalny spadek lipidów warstwy rogowej, co koreluje z obserwowanym zmniejszeniem zewnątrzkomórkowej podwójnej warstwy lipidowej (rycina).⁴ Dlatego sama zwiększona aktywność proteazy serynowej powoduje nieprawidłowości, które są podobne do obserwowanych w przebiegu atopowego zapalenia skóry, dostarczając podstaw mechanicznych dla zmniejszenia lipidów w przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz dalszego spadku zawartości ceramidów, występujących w atopowym zapaleniu skóry.

NIEDOBÓR FILAGRYNY

Najsilniejsze dowody na pierwotne zaburzenia strukturalne warstwy rogowej, leżące u podstaw patogenezy atopowego zapalenia skóry, pochodzą z ostatnio odkrytego związku między mutacjami typu utraty funkcji w genie kodującym białko agregujące filamenty (FLG) a atopowym zapaleniem skóry.^{27,28} Nawet do 50% Europejczyków – krewnych osób z atopowym zapaleniem skóry – ma mutacje w genie kodującym filagrynę na chromosomie 1q21 w jednym lub obu allelach, lub też mutacje złożone. FLG jest główną składową ziarnistości keratohialinowych zlokalizowanych w zewnętrznych jądrzastych warstwach naskórka, odpowiedzialnych za nazwanie tej warstwy ziarnistą. Z tego powodu zmniejszona ekspresja FLG, niezależnie od lokalizacji skórnej i pory roku, prowadzi do niedoboru ziarnistości keratohialinowych, co stanowi cechę charakterystyczną rybiej łuski zwykłej (*ichthyosis vulgaris*).²⁹ Zmniejszona ekspresja FLG w naskórku często występuje też w atopowym zapaleniu skóry.^{3,30,31} U około dwóch trzecich chorych rybia łuska zwykła współistnieje z atopowym zapaleniem skóry, alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i astmą.³

Niedobór FLG przypisuje się zarówno mutacjom nonsensownym, jak i typu zmiany ramki odczytu. Choć opisano więcej niż 20 różnych mutacji, sześć z nich kojarzonych jest z dwiema najczęstszymi i odpowiadają za większość przypadków u Europejczyków.^{32,33} Mutacje FLG prowadzą do fragmentacji pro-FLG, wyjaśniając częściową lub całkowitą utratę ekspresji FLG i ziarnistości keratohialinowych w naskórku. Obserwuje się efekt dawki: chorzy heterozygotyczni ze zmniejszoną ekspre-

sją FLG wykazują łagodny fenotyp, natomiast z łuską rybią wrodzoną z mutacjami homozygotycznymi lub złożonymi heterozygotycznymi, niewykazujący ekspresji FLG, prezentują ciężkie uogólnione złuszczenie. Ci chorzy wykazują także zwiększoną skłonność do rozwoju ciężkiego, utrzymującego się atopowego zapalenia skóry.

Produkt początkowy translacji genu dla FLG to pro-FLG, duża, bogata w histydyne, kationowa fosfoproteina, składająca się z 10-12 powtórzeń FLG połączonych peptydowymi odcinkami wzbogaconymi w aminokwasy hydrofobowe.³⁴⁻³⁶ Sekwencja N-końcowa pro-FLG zawiera domenę A wiążącą wapń i domenę B o nieznannej funkcji (prawdopodobnie jest to domena wiążąca wapń podobna do S100). W przeciwieństwie do cytoplazmatycznej lokalizacji w obrębie końca C monomerów FLG, N-końcowy rejon pro-FLG wydaje się wiązać z jądrem, zgodnie z jego sekwencją lokalizacji jądrowej.

Podczas procesu rogowacenia u osób zdrowych bez atopii pro-FLG ulega defosforylacji i obróbce proteolitycznej do monomerów FLG. Badania immunolokalizacyjne sugerują, że peptydy FLG po obróbce łączą się, indukując agregację keratyny w cytoplazmie korneocytu i wiążą ze zrogowaciałą kopertą, która jest unikatową strukturą, zastępującą błonę cytoplazmatyczną podczas przekształcania się komórek ziarnistych w korneocyt.^{37,38} Zrogowaciała koperta stanowi dość sztywną, oporną na czynniki mechaniczne, barierę. W miarę zmniejszania się uwodnienia warstwy rogowej od jej środkowych do zewnętrznych warstw, FLG odłącza się od zrogowaciej koperty, fragment C-końcowy FLG ulega rozkładowi proteolitycznemu do aminokwasów, a następnie deaminacji do kwasów polikarboksylowych.^{39,40}

Związek między niedoborem filagryny a dysfunkcją bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry

Chociaż ogólnie przyjęta jest hipoteza, że niedobór FLG prowadzi do zaburzeń przepuszczalności bariery naskórkowej, nieznanne jest podłoże komórkowe takiej nieprawidłowości. W rzeczywistości, dowody na nieprawidłową czynność bariery przepuszczalnej naskórka u chorych na rybią łuskę bez AZS wyprzedzają erę genetycznej analizy FLG.⁴¹⁻⁴³ Ostatnie badanie Hubiche i wsp.¹⁹ nie wykazało defektów przepuszczalności bariery naskórkowej u chorych na rybią łuskę, w ten sposób podważając dominującą hipotezę, że niedobór FLG powoduje upośledzenie bariery dla przelnaskórkowej utraty wody. Ponadto pozostaje niejasne, w jaki sposób utrata FLG (białka wewnątrzkomórkowego) może powodować nieprawidłowości bariery przepuszczalnej (prawie zawsze defektu zewnątrzkomórkowego). Utrata ilościowo istotnego białka może zmieniać kształt korneocytu, na przykład powodować jego spłaszczenie, co może wystarczać do zabu-

zenia układu zewnątrzkomórkowej podwójnej warstwy lipidowej. Ponadto, pro-FLG podlega proteolitycznej obróbce do FLG podczas nagłego przejścia z warstwy ziarnistej do korneocytu i sama ulega proteolitycznemu rozkładowi do aminokwasów, które w dalszej kolejności ulegają deaminacji do kwasów polikarboksylowych, takich jak pirolidynokarboksylowy czy trans-urokainowy (t-UCA).⁴⁴ Z kolei te metabolity zachowują się jak osmolity i przyciągają wodę do wnętrza korneocytu, w ten sposób zapewniając znaczną część nawodnienia korneocytu. Z tego powodu najszybciej pojawiającą się konsekwencją niedoboru FLG w atopowym zapaleniu skóry jest zmniejszone nawodnienie warstwy rogowej, prowadzące z kolei do bardziej gwałtownego gradientu wody w warstwie rogowej, co prawdopodobnie „nakręca” zwiększoną przetranskórkową utratę wody. Dlatego zmniejszone uwodnienie warstwy rogowej, prowadząc do zwiększonej utraty wody, jest pierwszą i najczęstszą przyczyną dysfunkcji bariery w naskórku pozbawionym FLG, włączając atopowe zapalenie skóry.

Ani samo spłaszczenie korneocytów, ani samo zmniejszone uwodnienie warstwy rogowej nie wystarczą do ułatwienia penetracji antygeny, co jest najlepiej wyjaśnione dzięki kolejnej konsekwencji niedoboru FLG (tj. zmniejszonego wytwarzania kwaśnych metabolitów pochodzących z proteolizy FLG). Szczególnie t-UCA jest uznanym endogennym zakwaszaczem warstwy rogowej.⁴⁵ Dlatego zmniejszone wytwarzanie produktów FLG może powodować początkowy wzrost pH warstwy rogowej w atopowym zapaleniu skóry, co wystarcza do zwiększenia aktywności wielu proteaz serynowych, które mają optimum działania w pH obojętnym i zasadowym.¹³ Jeśli taki wzrost aktywności proteazy serynowej wywołany pH się przedłuży, może w konsekwencji wywoływać zmiany strukturalne i czynnościowe (rycina).

Podstawy stanu zapalnego w atopowym zapaleniu skóry

Istotną konsekwencją zwiększonej aktywności proteazy serynowej jest powstawanie pierwotnych cytokin, interleukin IL-1 α i IL-1 β ,⁴⁶ z ich początkowych form o masie molowej 33 kDa, które magazynowane są w dużych ilościach w cytozolu korneocytów (rycina). Zwiększenie aktywności proteazy serynowej, przypuszczalnie spowodowane pH, powoduje wytwarzanie aktywnych form tych cytokin o masie molowej 17 kDa. Jest to pierwszy krok kaskady cytokinowej, co – jak uważamy – zapoczątkowuje odpowiedź zapalną w atopowym zapaleniu skóry. Utrzymujące się wnikanie antygeny przez uszkodzoną barierę naskórkową, prowadzące do nacieku z przewagą limfocytów T pomocniczych typu 2 (Th2), jest drugą przyczyną stanu zapalnego w atopowym zapaleniu skóry. Pewne antygeny są preferencyjnie związane z atopowym

zapaleniem skóry. Na przykład ekspozycja dzieci na złuszczone naskórek kota jest częstym czynnikiem wywołującym atopowe zapalenie skóry, szczególnie u pacjentów pozbawionych FLG.⁴⁷ Ale najgorszymi „sprawcami” są antygeny roztoczy i karaluchów, które same pobudzają czynność proteazy serynowej, co dalej uszkadza barierę naskórkową.⁴⁸ Ponadto, jak wspomniano powyżej, uszkodzona w wyniku utraty lipidów bariera naskórkowa w atopowym zapaleniu skóry może ułatwiać penetrację haptenuw rozpuszczalnych w wodzie, takich jak nikiel. Wywołane niklem ostre alergiczne zapalenie skóry jest częstsze w atopowym zapaleniu skóry niż u osób zdrowych.⁴⁹ W związku z tym, naprawa nieprawidłowości bariery powinna poprawić odpowiedź zapalną w przebiegu atopowego zapalenia skóry spowodowaną zarówno kaskadą cytokin, jak i alergenem.

Głębokie uszkodzenie bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry

Podobnie jak bariera przepuszczalności, w atopowym zapaleniu skóry zaburzona jest również bariera przeciwdrobnoustrojowa. Częstością cechy atopowego zapalenia skóry jest kolonizacja przez *Staphylococcus aureus*. Choć kolonizacja jest największa na zmienionej skórze, u chorych na atopowe zapalenie skóry liczba kolonii jest często wysoka także na klinicznie prawidłowej skórze.^{5*} Ponadto, wtórne zakażenia, często objawiające się jako impetiginizacja, rozsiane zapalenie mieszków włosowych, czy (rzadziej) ropnie skórne lub zapalenie tkanki podskórnej są dobrze znanymi powikłaniami w leczeniu atopowego zapalenia skóry. Ponadto, kolonizacja szczepami *S. aureus* wytwarzającymi superantygeny częściej występuje u chorych steroidoopornych⁵⁰ i prowadzi do ciężkiej postaci atopowego zapalenia skóry przez nasilenie wytwarzania całkowitego IgE, jak również rozwój swoistych IgE skierowanych przeciwko egzotoksynom gronkowcowym (patrz niżej „Upośledzona obrona przeciwdrobnoustrojowa”).¹⁹ Chorzy na atopowe zapalenie skóry są także podatni na rozsiane skórne zakażenia wirusowe, w tym mięczaka zakaźnego, opryszczkę zwykłą (wyprysk oспopodobny Kaposiego) i zagrażającą życiu ospę. Rozsiane dermatofitozy (tinea corporis) oraz zakażenia *Malassezia* również występują w atopowym zapaleniu skóry. Ten ostatni patogen, podobnie jak *S. aureus*, może pobudzać wytwarzanie swoistych IgE. Podsumowując, powyższe obserwacje wskazują na utratę sprawnej bariery przeciwdrobnoustrojowej w przebiegu atopowego zapalenia skóry. Choć zaburzenia przepuszczalności i funkcji przeciwdrobnoustrojowej są w atopowym zapaleniu skóry dobrze poznane, właśnie niedawno stało się jasne, że te dwie funkcje wzajemnie się regulują i są współzależne.⁵¹ Uszkodzenie przepusz-

czalności bariery naskórkowej samo w sobie ułatwia wtórne zakażenie, a z drugiej strony, kolonizacja/zakażenie patogenem dalej pogarsza zaburzenia przepuszczalności bariery naskórkowej.

W końcu, w atopowym zapaleniu skóry upośledzonych jest również kilka innych istotnych funkcji obronnych warstwy rogowej, w tym integralność warstwy rogowej (kohezja), co objawia się nadmierną łuską (nieprawidłowe złuszczenie). Zmniejszone uwodnienie warstwy rogowej, objawiające się długotrwałą suchością skóry u tych chorych, nawet po ustąpieniu stanu zapalnego (tabela).² Podobnie do uszkodzonej przepuszczalności i bariery przeciwdrobnoustrojowej, uwodnienie warstwy rogowej zmniejsza się zarówno w skórze zmienionej, jak i niezmienionej, a jego zmniejszenie idzie w parze z ciężkością choroby.^{1,4} Obniżone uwodnienie warstwy rogowej jest nie tylko problemem kosmetycznym, ponieważ samo w sobie wystarcza do pobudzenia hiperplazji naskórkowej i wczesnych etapów odpowiedzi zapalnej, takich jak degranulacja komórek tucznych, nawet w skórze prawidłowej. Nie wiadomo, czy dodatkowe funkcje obronne warstwy rogowej, takie jak obrona przeciwdrobnoustrojowa czy ochrona przed promieniowaniem ultrafioletowym, również są upośledzone. Atopowe zapalenie skóry może być postrzegane jako choroba z głębokim zaburzeniem bariery naskórkowej.

Egzo- i endogenne czynniki stresowe nasilają nieprawidłową czynność bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry

Nabyte zwiększenie aktywności proteazy serynowej zależne od pH może również składać się na patogenezę atopowego zapalenia skóry. Fakt, że same mutacje *FLG* nie wystarczą, co wykazano na przykładzie rybiej łuski, gdzie mutacje pojedynczego lub obu alleli *FLG* zmniejszają ilość FLG, ale stan zapalny (tj. atopowe zapalenie skóry) nie zawsze występuje. Pewne czynniki stresowe mogą wywoływać chorobę przez pogarszanie zaburzeń bariery naskórkowej zwiększając pH warstwy rogowej, co prowadzi do dalszego zwiększenia aktywności proteazy serynowej (rycina). Taki wzrost pH (i aktywności proteazy serynowej) prawdopodobnie decyduje o wywoływaniu atopowego zapalenia skóry po zastosowaniu mydeł obojętnych lub zasadowych, co jest dobrze poznanym egzogennym czynnikiem stresowym w atopowym zapaleniu skóry.^{52••}

Przedłużająca się ekspozycja na zmniejszoną wilgotność środowiska, która występuje zimą w klimacie umiarkowanym w domach z centralnym ogrzewaniem, jest również dobrze poznanym czynnikiem ryzyka atopowego zapalenia skóry. W tych warunkach, przetranspiracyjna utrata wody w uszkodzonej warstwie rogowej jest przyspieszona, pogarszając zaburzenia przepuszczalności

bariery naskórkowej i wzmacniając przepuszczalność cytokinowej odpowiedzi zapalnej. Ponieważ proteoliza FLG jest regulowana zmianami w wilgotności środowiska zewnętrznego, utrzymujące się zmniejszenie względnej wilgotności środowiska może dalej ograniczać pozostałą FLG u pacjentów pozbawionych jednego allelu *FLG*.⁴⁴ Wreszcie, długotrwały stres psychologiczny zwiększający przepuszczalność bariery naskórkowej człowieka jest dobrze poznanym czynnikiem wywołującym atopowe zapalenie skóry oraz przyczyną oporności na leczenie.⁵³ W przypadku stresu psychologicznego, prawdopodobny mechanizm różni się jednak od związanego ze stosowaniem środków powierzchniowo czynnych czy zmniejszonej wilgotności środowiska. U zwierząt doświadczalnych stres wywołuje wzrost stężenia glikokortykosteroidów endogennych, które zmieniają homeostazę bariery przepuszczalnej, integralność warstwy rogowej i obrony przeciwdrobnoustrojowej naskórka. Prawdopodobny mechanizm negatywnego wpływu stresu to hamowanie pośrednie przez glikokortykosteroidy wytwarzania trzech kluczowych lipidów, biorących udział w czynności bariery naskórkowej (tj. ceramidów, cholesterolu, wolnych kwasów tłuszczowych). Dlatego stosowana zewnętrznie mieszanka tych trzech lipidów w większości normalizuje tę czynność, nawet w czasie działania stresu lub glikokortykosteroidoterapii.

„Z zewnątrz do wewnątrz” potem znów „na zewnątrz” Mechanizmy patogenetyczne w atopowym zapaleniu skóry

Mimo rosnących dowodów potwierdzających patogenezę atopowego zapalenia skóry zapoczątkowaną uszkodzeniem bariery naskórkowej, ostatnie badania sugerują swoiste mechanizmy, w których cytokiny wytwarzane przez limfocyty Th2 mogą dalej pogarszać AZS. Podawanie egzogennej cytokiny wytwarzanej przez limfocyty Th2, IL-4, utrudnia odbudowę bariery przepuszczalnej po ostrych zaburzeniach.⁵⁴ Podstawy negatywnego wpływu IL-4 to: 1) obserwacja, że egzogenna IL-4 również hamuje wytwarzanie ceramidów, dostarczając kolejnego mechanizmu powodującego obniżenie ich zawartości, 2) ostatnio wykazano również, że IL-4 hamuje ekspresję białek związanych z różnicowaniem keratynocytów, szczególnie FLG³⁰ oraz 3) ekspresja desmogleiny 3 jest również hamowana przez egzogenną IL-4.

Ponadto, ostatnie badania wykazały, że przeciwciała IgE w surowicy reagują z różnymi antygenami własnych keratynocytów.⁵⁵ Łącznie, obserwacje wskazują na nabyte mechanizmy, które w dalszej kolejności uszkadzają funkcję bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry.³⁰ Tak więc, pierwotnie wrodzone nieprawidłowości bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry pobu-

dzają następowe mechanizmy parakryne, które dalej upośledzają przepuszczalność bariery naskórkowej, zamykając koło „z zewnątrz-do wewnątrz-na zewnątrz”. Działania nacelowane na odbudowę bariery zapobiegają lub zmniejszą składową zapalną AZS i pomogą przerwać koło zaburzeń bariery naskórkowej wywołanych stanem zapalnym.³⁰

Upośledzona obrona przeciwdrobnoustrojowa nasila uszkodzenie funkcji barierowej naskórka w atopowym zapaleniu skóry

W poprzednich rozdziałach rozważaliśmy, jak czynniki genetyczne i nabyte mogą współdziałać w wywoływaniu lub nasilaniu atopowego zapalenia skóry oraz w jaki sposób stan zapalny może być związany z kaskadą pochodzących z naskórka, cytokin i z pobudzeniem nacieku z przewagą limfocytów Th2 spowodowanego utrzymującym się wnikaniem antygenów. Zwiększona kolonizacja *S. aureus*⁵² występuje jako wynik nieprawidłowości bariery (sprawna strukturalnie, bogata w lipidy warstwa rogowa o kwaśnym pH stanowi wspólną barierę dla kolonizacji patogenów),^{11••} może też jeszcze bardziej pogarszać czynność bariery w atopowym zapaleniu skóry na drodze kilku mechanizmów. Bariera przeciwdrobnoustrojowa jest ściśle związana z barierą przepuszczalności,⁵¹ a wnikanie patogenów, podobnie jak ucieczka wody, odbywa się przez przestrzenie zewnątrzkomórkowe.⁵⁷ Ponadto, samo uszkodzenie bariery przepuszczalnej predysponuje do kolonizacji patogenów nie tylko ze względu na wzrost powierzchniowego pH, ale również ze względu na zmniejszenie stężeń wolnych kwasów tłuszczowych i metabolitu ceramidu, sfingozyny (która wykazuje potencjalną aktywność przeciwdrobnoustrojową)^{57,58} w przebiegu atopowego zapalenia skóry.^{11••} Białka powierzchniowe *S. aureus* mają zdolność zmniejszania wytwarzania wolnych kwasów tłuszczowych, pogarszając w ten sposób zarówno przepuszczalność, jak i czynność przeciwdrobnoustrojową, co może ułatwiać inwazję drobnoustrojów. Dodatkowo, ilości przedstawicieli dwóch kluczowych rodzin peptydów antymikrobowych – ludzkiego produktu katelicyny (hCAP), LL-37 oraz ludzkiej β -defenzyny (hBD) 2 i 3 są w atopowym zapaleniu skóry zmniejszone zależnie od limfocytów Th2.^{56,59} Warto zauważyć, że zarówno N-końcowy fragment hCAP, katelicyna (LL-37), jak i hBD3 wykazują silną aktywność skierowaną przeciwko *S. aureus*. LL-37 jest potrzebne dla prawidłowej funkcji bariery przepuszczalnej naskórka i istotne dla integralności nabłonków pozaskórnych.⁵¹ Prawdopodobnie, obniżone stężenie LL-37 pogłębia uszkodzenie bariery w atopowym zapaleniu skóry.

Z czasem nietoksynotwórcze szczepy *S. aureus* kolonizujące skórę chorych na atopowe zapalenie skóry mogą

zostać zastąpione przez szczepy wytwarzające enterotoksynę, które mogą pogarszać przebieg choroby na drodze przynajmniej trzech mechanizmów: 1) w porównaniu ze szczepami niewytwarzającymi toksyny, szczepy toksynotwórcze częściej wywołują zakażenia kliniczne,⁶⁰ 2) niektóre toksyny wywołują świąd⁶¹ i pobudzają wytwarzanie swoistych IgE^{5•,62} i 3) niektóre toksyny działają jak superantygenu pobudzające proliferację limfocytów T i B oraz zmianę przeciwciał na swoiste dla alergenów lub superalergenów, które z kolei pobudzają wytwarzanie IgE.^{5•} Pobudzone limfocyty T wytwarzają IL-31, która również wywołuje świąd.⁶³ W końcu, kliniczne infekcje, zwłaszcza zapalenie mieszków włosowych, notorycznie przebiegają ze świądem (nawet u nieatopików), wywołując cykl świąd-drapanie, który wytwarza dodatkowe miejsca wniknięcia patogenów. Wiadomo, że przeczosy powodują dalsze uszkodzenia przepuszczalności bariery naskórkowej, co tłumaczy jeszcze jeden potencjalnie istotny cykl w patogenezie atopowego zapalenia skóry.

Implikacje terapeutyczne

Cechy patogeniczne opisane powyżej tworzą silne podstawy do wdrożenia swoistych strategii dla odbudowy funkcji bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry. Na podstawie opisanych powyżej mechanizmów, postępowanie lecznicze składa się z prostego zmniejszenia pH warstwy rogowej (zakwaszenia), aplikacji inhibitorów proteazy serynowej, miejscowych antagonistów PAR2, ogólnych preparatów nawilżających lub leczenia substytucyjnego swoistymi lipidami. Miejscowa aplikacja α 1-antytrypsyny została oceniona pod kątem skuteczności w zespole Nethertona w małym kontrolowanym placebo badaniu, ale nie zaobserwowano skuteczności leczniczej.⁶⁴ Przepuszczalność można przypisać postaci leku i wciąż jest możliwe, że oddziaływanie na układ proteaza-inhibitor proteazy może być skutecznym leczeniem atopowego zapalenia skóry. Preparaty nawilżające są szeroko stosowane w atopowym zapaleniu skóry, a stosowane pod kontrolą, pozwoliły zmniejszyć zużycie steroidów miejscowych. Spośród tych możliwości leczniczych, ostatnia jest zaawansowana w rozwoju, jako leczenie naprawiające barierę złożone z trzech lipidów z przewagą ceramidów o kwaśnym pH. Dwa badania kliniczne potwierdzają skuteczność celowanego leczenia substytucyjnego atopowego zapalenia skóry z przewagą ceramidów. Badanie otwarte wykazało spektakularną poprawę czynności bariery przepuszczalnej i integralności warstwy rogowej po zastosowaniu tej technologii w postaci OTC (TriCeram, Osmotics Corp., Denver, CO) zamiast standardowego preparatu nawilżającego u dzieci z ciężkim, opornym na leczenie atopowym zapaleniem skóry.⁴ Ostatnio w wielośrodowym badaniu klinicznym z zaślepionymi badaczami, przeprowadzonym

wśród dzieci z umiarkowanym i ciężkim atopowym zapaleniem skóry wykazano, że preparat na receptę o większej sile działania dopuszczony przez FDA (EpiCeram, Promius Pharma, LLC, Bridgewater, N) miał podobną skuteczność do kortykosteroidu średniej mocy (Cutivate, PharmaDerm, Florham Park, N).⁶⁵

Podsumowanie

Ponieważ wcześniejsze badania wykryły kluczowe znaczenie dysregulacji limfocytów Th1/Th2 w rozwoju atopowego zapalenia skóry, jak dotąd leczenie było naceLOWANE na złagodzenie stanu zapalnego wywołanego przez limfocyty Th2 i świądu. Dokonałiśmy przeglądu istniejących dowodów na to, że stan zapalny w atopowym zapaleniu skóry wynika z wrodzonych i nabytych uszkodzeń bariery naskórkowej oraz przeglądu terapeutycznych implikacji tego nowego paradygmatu. Ponadto, ostatnie badania wstępne sugerują, że leczenie oparte na patogenezie jest skuteczne i może stanowić nowy paradygmat dla leczenia atopowego zapalenia skóry. Pozostaje jedno ważne pytanie: czy sama naprawa funkcji bariery przepuszczalnej naskórka jednocześnie spowoduje poprawę obrony przeciwdrobnoustrojowej w atopowym zapaleniu skóry? Ponieważ ostatnie badania wykazały, że te dwie kluczowe funkcje są regulowane równolegle i zależnie od siebie, można do tej kwestii podejść z optymizmem.⁵¹ Ostatnią konsekwencją uszkodzonej bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry może być przeskórne wnikanie antygenów wywołujących astmę i alergiczny nieżyt nosa. Tak więc, „marsz atopowy” (tj. poprzedzanie rozwoju atopii śluzówkowej przez atopowe zapalenie skóry) może być wyjaśniony przez penetrację aeroalergenów wszystkich typów przez skórę. Niedobór FLG jest związany z atopią śluzówkową, niezależnie od atopowego zapalenia skóry, chociaż FLG nie ulega ekspresji ani w nabłonku oskrzeli, ani w obrębie innych nierogowacających nabłoneków.⁶⁷ Implikacją tej obserwacji jest to, że leczenie naprawcze bariery może zablokować rozwój marszu atopowego.

Autorzy dziękują za wspaniałą współpracę pani redaktor Joan Wakefield, szczególnie za przygotowanie rycin. Praca ta była wspierana przez grant NIH AR19098 i grant DOD W81XWH-05-2-0094 oraz Dział Badań Medycznych Departamentu do Spraw Weteranów.

Dr Peter M. Elias jest współwynalazcą opisanej w artykule technologii naprawy bariery posiadającej patent Uniwersytetu w Kalifornii. Jest konsultantem firmy Promius Pharma, LLC, która wprowadziła na rynek amerykański EpiCeram.

Dr Matthias Schmuth otrzymał od firmy Astellas Pharma honorarium za wykład

Translated and reprinted with permission from Current Medicine Group LLC and Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group LLC 2009. Neither of these parts assume any responsibility for the accuracy of the translation from English or endorse or recommend any commercial products, services, or equipment. All Rights Reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in an information retrieval system, or transmitted in an electronic or other form without prior written permission.

Przetłumaczono i przedrukowano za zgodą Current Medicine Group LLC and Springer Science+Business Media. © Current Medicine Group LLC 2009. Żadna ze stron nie ponosi odpowiedzialności za dokładność tłumaczenia ani nie popiera, ani nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urzędzeń. Wszystkie prawa zastrzeżone. Żadna część niniejszej publikacji nie może być powielana, przechowywana lub przekazywana elektronicznie lub w innej formie bez pisemnej zgody.

Piśmiennictwo

- szczególnie interesujące
- wyjątkowo interesujące

1. Sugarman JL, Fluhr JW, Fowler AJ, et al.: The objective severity assessment of atopic dermatitis score: an objective measure using permeability barrier function and stratum corneum hydration with computer-assisted estimates for extent of disease. *Arch Dermatol* 2003, 139:1417–1422.
2. Seidenari S, Giusti G: Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995, 75:429–433.
3. Proksch E, Folster-Holst R, Jensen JM: Skin barrier function, epidermal proliferation and differentiation in eczema. *J Dermatol Sci* 2006, 43:159–169.
4. Chamlin SL, Kao J, Frieden IJ, et al.: Ceramide-dominant barrier repair lipids alleviate childhood atopic dermatitis: changes in barrier function provide a sensitive indicator of disease activity. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47:198–208.
5. Baker BS: The role of microorganisms in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2006, 144:1–9.
 - Artykuł omawia współdziałanie drobnoustrojów z genami podatności na atopowe zapalenie skóry w wywoływaniu i nasilaniu aktywności choroby.
6. Elias PM, Wood LC, Feingold KR: Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermat* 1999, 10:119–126.
7. Elias PM, Feingold KR: Does the tail wag the dog? Role of the barrier in the pathogenesis of inflammatory dermatoses and therapeutic implications. *Arch Dermatol* 2001, 137:1079–1081.
8. Taieb A: Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999, 41:177–180.
9. Grimalt R, Mengeaud V, Cambazard F: The steroid-sparing effect of an emollient therapy in infants with atopic dermatitis: a randomized controlled study. *Dermatology* 2007, 214:61–67.
10. Elias PM: Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005, 125:183–200.
11. Elias PM: The skin barrier as an innate immune element. *Semin Immunopathol* 2007, 29:3–14.
 - Artykuł podkreśla kluczową rolę budowy nabłonka w obronie przeciwdrobnoustrojowej.
12. Caubet C, Jonca N, Brattsand M, et al.: Degradation of corneodesmosome proteins by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/CLK5/hK5 and SCCE/CLK7/hK7. *J Invest Dermatol* 2004, 122:1235–1244.
13. Brattsand M, Stefansson K, Lundh C, et al.: A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2005, 124:198–203.
14. Braff MH, Di Nardo A, Gallo RL: Keratinocytes store the antimicrobial peptide cathelicidin in lamellar bodies. *J Invest Dermatol* 2005, 124:394–400.
15. Oren A, Ganz T, Liu L, Meerloo T: In human epidermis, beta-defensin 2 is packaged in lamellar bodies. *Exp Mol Pathol* 2003, 74:180–182.
16. Walley AJ, Chavanas S, Moffatt MF, et al.: Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 2001, 29:175–178.
17. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, et al.: Serine protease activity and residual LEKT1 expression determine phenotype in Netherton syndrome. *J Invest Dermatol* 2006, 126:1609–1621.
 - Badanie pokazuje jak proteaza serynowa i aktywność/ekspresja LEKT1 oraz ich wspólne działanie determinują fenotyp zespołu Nethertona.
18. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, et al.: Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004, 123:62–66.
19. Hubiche T, Ged C, Benard A, et al.: Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG genotypes in a french atopic dermatitis cohort. *Acta Derm Venereol* 2007, 87: 499–505.
20. Folster-Holst R, Stoll M, Koch WA, et al.: Lack of association of SPINK5 polymorphisms with nonsyndromic atopic dermatitis in the population of Northern Germany. *Br J Dermatol* 2005, 152:1365–1367.
21. Weidinger S, Baurecht H, Wagenpfeil S, et al.: Analysis of the individual and aggregate genetic contributions of previously identified serine peptidase inhibitor Kazal type 5 (SPINK5), kallikrein-related peptidase 7 (KLK7), and filaggrin (FLG) polymorphisms to eczema risk. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:560–568. e4.
22. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, et al.: pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol* 2003, 121:345–353.
23. Di Nardo A, Wertz P, Giannetti A, Seidenari S: Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1998, 78:27–30.
24. Imokawa G, Abe A, Jin K, et al.: Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis: an etiologic factor in atopic dry skin? *J Invest Dermatol* 1991, 96:523–526.
25. Hachem JP, Houben E, Crumrine D, et al.: Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol* 2006, 126:2074–2086.
26. Sator PG, Schmidt JB, Honigsman H: Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003, 48:352–358.
27. Irvine AD, McLean WH: Breaking the (un) sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006, 126:1200–1202.
 - Artykuł omawia istotną rolę genu dla filagryny i bariery naskórkowej w atopowym zapaleniu skóry.
28. Hudson TJ: Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet* 2006, 38:399–400.
 - Badanie wykazuje, że dwie częste mutacje typu utraty funkcji w genie kodującym filagrynę są ważnymi czynnikami ryzyka atopowego zapalenia skóry.
29. Fleckman P, Brumbaugh S: Absence of the granular layer and keratohyalin define a morphologically distinct subset of individuals with ichthyosis vulgaris. *Exp Dermatol* 2002, 11:327–336.
30. Howell MD, Kim BE, Gao P, et al.: Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120:150–155.
31. Bieber T: Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008, 358:1483–1494.
32. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD: Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:689–693.
33. Sandilands A, Smith FJ, Irvine AD, McLean WH: Filaggrin's fuller figure: a glimpse into the genetic architecture of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007, 127:1282–1284.
 - Artykuł zajmuje się mutacjami w genie filagryny i ich wpływem na choroby atopowe.
34. Lynley AM, Dale BA: The characterization of human epidermal filaggrin. A histidine-rich, keratin filament aggregating protein. *Biochim Biophys Acta* 1983, 744:28–35.
35. Harding CR, Scott IR: Histidine-rich proteins (filaggrins): structural and functional heterogeneity during epidermal differentiation. *J Mol Biol* 1983, 170:651–673.
36. Fleckman P, Dale BA, Holbrook KA: Profilaggrin, a high-molecular-weight precursor of filaggrin in human epidermis and cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1985, 85:507–512.
37. Takahashi M, Tezuka T, Katunuma N: Filaggrin linker segment peptide and cystatin alpha are parts of a complex of the cornified envelope of epidermis. *Arch Biochem Biophys* 1996, 329:123–126.
38. Steinert PM, Marekov LN: The proteins elafin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isopeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem* 1995, 270:17702–17711.
39. Scott IR, Harding CR, Barrett JG: Histidine-rich protein of the keratohyalin granules. Source of the free amino acids, urocanic acid and pyrrolidone carboxylic acid in the stratum corneum. *Biochim Biophys Acta* 1982, 719:110–117.
40. Rawlings AV, Scott IR, Harding CR, Bowser PA: Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J Invest Dermatol* 1994, 103:731–741.
41. Abe T, Ohkido M, Yamamoto K: Studies on skin surface barrier functions: skin surface lipids and transepidermal water loss in atopic skin during childhood. *J Dermatol* 1978, 5:223–229.
42. Werner Y, Lindberg M: Transepidermal water loss in dry and clinically normal skin in patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1985, 65:102–105.
43. Fartasch M, Diepgen TL: The barrier function in atopic dry skin. Disturbance of membrane-coating granule exocytosis and formation of epidermal lipids? *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1992, 176:26–31.
44. Scott IR, Harding CR: Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol* 1986, 115:84–92.

45. Krien P, Kermici M: Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within human stratum corneum-an unexpected role for urocanic acid. *J Invest Dermatol* 2000, 115:414-420.
46. Nylander-Lundqvist E, Back O, Egelrud T: IL-1 beta activation in human epidermis. *J Immunol* 1996,157:1699-1704.
47. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN, et al.: Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: fi laggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008,5:e131.
48. Jeong SK, Kim HJ, Youm JK, et al.: Mite and cockroach allergens activate protease-activated receptor 2 and delay epidermal permeability barrier recovery. *J Invest Dermatol* 2008,128:1930-1939.
49. Novak N, Baurecht H, Schafer T, et al.: Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 2008,128:1430-1435.
50. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, et al.: Superantigen profile of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with steroid-resistant atopic dermatitis. *Clin Infect Dis* 2008,46:1562-1567.
51. Aberg KM, Man MQ, Gallo RL, et al.: Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers. *J Invest Dermatol* 2008,128:917-925.
52. Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al.: New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118:3-21; quiz 22-23.
- Artykuł omawia ważne interakcje między jednym lub więcej czynnikami środowiskowymi a genetyczną predyspozycją do atopowego zapalenia skóry.
53. Garg A, Chren MM, Sands LP, et al.: Psychological stress perturbs epidermal permeability barrier homeostasis: implications for the pathogenesis of stress-associated skin disorders. *Arch Dermatol* 2001,137:53-59.
54. Kurahashi R, Hatano Y, Katagiri K: IL-4 suppresses the recovery of cutaneous permeability barrier functions *in vivo*. *J Invest Dermatol* 2008, 128:1329-1331.
55. Altrichter S, Kriehuber E, Moser J, et al.: Serum IgE autoantibodies target keratinocytes in patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2008, 128:2232-2239.
56. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, et al.: Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002, 347: 1151-1160.
57. Miller SJ, Aly R, Shinefeld HR, Elias PM: *In vitro* and *in vivo* antistaphylococcal activity of human stratum corneum lipids. *Arch Dermatol* 1988, 124:209-215.
58. Bibbel DJ, Aly R, Shinefeld HR: Antimicrobial activity of sphingosines. *J Invest Dermatol* 1992, 98:269-273.
59. Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al.: Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003, 171: 3262-3269.
60. Lomholt H, Andersen KE, Kilian M: *Staphylococcus aureus* clonal dynamics and virulence factors in children with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2005, 125:977-982.
61. Wehner J, Neuber K: *Staphylococcus aureus* enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2001, 145:302-305.
62. Leung DY, Harbeck R, Bina P, et al.: Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis. Evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 1993, 92:1374-1380.
63. 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: 411-417.
64. Mazereeuw-Hautier J, Cope J, Ong C, et al.: Topical recombinant alpha1-antitrypsin: a potential treatment for Netherton syndrome? *Arch Dermatol* 2006, 142:396-398.
65. Sugarman J, Parish LJ: A topical lipid-based barrier repair formulation (Epi-Ceram cream) is high-effective monotherapy for moderate-to-severe pediatric atopic dermatitis. Presented at the IID Meeting 2008. Kyoto, Japan; May 14-17, 2008.
66. Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation. *Nature* 2008, 454:445-454.
67. De Benedetto A, Qualia CM, Baroody FM, Beck LA: Filaggrin expression in oral, nasal, and esophageal mucosa. *J Invest Dermatol* 2008, 128:1594-1597.
68. Elias PM, Hatano Y, Williams ML: Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121:1337-1343.

KOMENTARZ



**Prof. dr hab. n. med.
Zbigniew Samochocki,**
Katedra i Klinika Dermatologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Przyjmuje się, że atopowe zapalenie skóry (AZS) jest wynikiem wzajemnego oddziaływania czynników genetycznych i środowiskowych.

Przez wiele lat dominował pogląd, że zmiany skórne zależą od zaburzeń czynności układu immunologicznego. Związane jest to głównie ze zmianą równowagi między populacjami limfocytów Th2 i Th1/Th0 i rozwojem, w ostrej fazie choroby, IgE-zależnej nadwrażliwości na alergeny powietrzno pochodne i pokar-

mowe (I mechanizm alergiczny). Przewlekłe zmiany są prowokowane natomiast przez profil cytokin charakterystyczny dla limfocytów Th1/Th0 (IV mechanizm alergiczny) i obecność toksycznych mediatorów wydzielanych przez eozynofile. U chorych na AZS stwierdzono także stymulację systemu immunologicznego przez superantygeny bakteryjne i grzybicze oraz odpowiedź autoagresyjną związaną z pojawieniem się autoprzeciwciał klasy G skierowanych przeciwko IgE oraz autoprzeciwciał klasy E skierowanych przeciwko autoantygenom tkankowym. Wykazano również rolę dysfunkcji wrodzonego systemu immunologicznego powodującą głównie niedobór białek o działaniu przeciwbakteryjnym i przeciwwirusowym. Zjawiska te, częściowo uwarunkowane genetycznie, miały być pierwotnie odpowiedzialne za rozwój zmian zapalnych w obrębie skóry i naskórka (tzw. teoria wewnątrzpochodna – inside).

Badania ostatnich lat u chorych na AZS wykazały genetycznie uwarunkowaną dysfunkcję bariery naskórkowej, związaną z nieprawidłową syntezą białek strukturalnych (głównie filagryny), wysokim stężeniem proteaz i niską aktywnością ich inhibitorów oraz zaburzeń pH. Dysfunkcja bariery naskórkowej, umożliwiającą penetrację alergenów i czynników drażniących z otoczenia, jest obecnie uważana za pierwotny czynnik w etiopatogenezie wyprysku atopowego (teoria zewnątrzpochodna – outside).

Artykuł Eliasa i Schmutha, na podstawie najnowszego piśmiennictwa, bardzo przejrzyście przedstawia wiedzę dotyczącą zaburzeń ilościowych i czynnościowych w obrębie naskórka chorych na AZS. Tłumaczy też zjawisko błędnego koła w AZS. Chorobę można uznać jako samonapędzający się proces: uszkodzona bariera – przenikanie czynników drażniących i alergenów – reakcje immunologiczne – dalsze uszkodzenie bariery – ... (teoria outside – inside – outside...). Autorzy omawiają także perspektywę nowych terapii skierowanych głównie na działanie regenerujące i zabezpieczające naskórek chorych na AZS.

Poznanie istoty dysfunkcji naskórka w AZS wskazuje na nową rolę roztoczy kurzu domowego i gronkowca złocistego w etiopatogenezie choroby. Są one źródłem nie tylko białek stymulujących system immunologiczny, ale także egzogennych proteaz, które pogłębiając zaburzenia spójności naskórka umożliwiają penetrację innym alergenom i czynnikom drażniącym. Gronkowce dodatkowo wytwarzają deacylazy – enzymy hamujące syntezę ceramidów – głównego składnika macierzy lipidowej cementującej korneocyty.

Wykazano, że przebieg AZS zależy od rodzaju genetycznych zaburzeń w naskórku. U chorych o nasilonych, uporczywych zmianach skórnych od wczesnego dzieciństwa z silnym świądem, z towarzyszącymi objawami chorób atopowych dróg oddechowych, wysokim stężeniem całkowitego IgE, wykazano dysfunkcje genów filagryny. Chorzy ci, ze względu na nasilenie zmian skórnych, szybko trafiają do ośrodków dermatologicznych, ponieważ wymagają wysoko specjalistycznego leczenia miejscowego a nierzadko ogólnej immunosupresji. Są oni zaliczani do tzw. zewnątrzpochodnej (atopowej) postaci AZS. U chorych, u których stwierdzono zaburzenia genów kodujących syntezę proteaz, przebieg choroby jest znacznie łagodniejszy. Bywają długie okresy bezobjawowe, a zmiany skórne ujawniają się później, niekiedy jedynie w postaci su-

chości z towarzyszącym niewielkim świądem. Nie stwierdza się współistnienia innych chorób atopowych a stężenie całkowitego IgE jest w normie (tzw. postać wewnątrzpochodna AZS, nieatopowa). Szybkie rozpoznanie tej grupy chorych przez lekarzy pediatrów czy POZ ma bardzo istotne znaczenie lecznicze i profilaktyczne. Odpowiednia pielęgnacja skóry (kąpiele, emolienty), miejscowe leczenie zmian czynnych (glikokortykosteroidy, GKS, inhibitory kalcyneuryny, IK) oraz eliminacja czynników prowokujących pozwala zapobiec dalszym uszkodzeniom bariery naskórkowej i rozwojowi zmian o ciężkim przebiegu z nadwrażliwością na alergeny i wysokim stężeniem IgE. Szczególnie ważny jest prawidłowy dobór zawodu wykluczający drażnienie skóry i wystawianie na ekspozycję alergenową.

Silnie działające GKS już w trzeciej dobie powodują ścieńczenie warstwy rogowej naskórka. Słabo działające wywołują to zjawisko po sześciu tygodniach. Wszystkie te preparaty stymulują także aktywność proteaz, które uszkadzają połączenia między korneocytami. Dlatego też w leczeniu przewlekłym AZS nie należy stosować silnie działających GKS. Słabo działające powinny być aplikowane długotrwale 2 razy w tygodniu, w terapii naprzemiennej z obojętnymi podłożami. Natomiast w miejscach, gdzie warstwa rogowa jest szczególnie cienka, a aktywność proteaz nawet w warunkach fizjologicznych wysoka (twarz, pachy, pachwiny, okolice narządów płciowych) lekami z wyboru są IK. W tych miejscach, w ostrej fazie choroby, można ich aplikacje poprzedzić zastosowaniem przez kilka dni GKS. Inhibitory kalcyneuryny mogą w początkowej fazie leczenia nasilać świąd i pieczenie, co w przypadku zmian o znacznym nasileniu byłoby bardzo obciążające dla chorego.

Wykazanie uszkodzeń w obrębie bariery naskórkowej pozornie zdrowej skóry u chorych na AZS stało się podstawą wprowadzenia terapii proaktywnej przez miejscową aplikację takrolimus. Polega ona na nakładaniu 2 razy w tygodniu przez 12 miesięcy maści na miejsca, w których zmiany zapalne ustąpiły. Takrolimus, ze względu na swój immunologiczny mechanizm działania, zapobiega nawrotom AZS przez zmniejszenie procesu zapalnego, a uszkodzony naskórek umożliwia penetrację preparatu, który nie wchłania się przez skórę niezmienną.

Etiopatogeneza AZS nadal nie jest w pełni wyjaśniona. Kolejne badania umożliwiają stosowanie skuteczniejszego, a zarazem przyczynowego, leczenia i modyfikację postępowania profilaktycznego.