

Atopowe zapalenie skóry – kandydat do strategii modyfikującej chorobę?

Tomas Bieber¹, Michael Cork², Sakari Reitamo³

STRESZCZENIE

Koncepcję modyfikacji choroby sformułowano, aby opisać strategię terapeutyczne, których celem jest przerwanie, zakończenie lub odwrócenie naturalnego przebiegu schorzenia prowadzącego do niepełnosprawności. Ta strategia jest ściśle związana z podziałem pacjentów opartym na genetycznych lub biologicznych biomarkerach. Z uwagi na postęp w rozumieniu genetycznego podłoża atopowego zapalenia skóry (AZS), jego przebiegu naturalnego i kluczowego znaczenia w powstawaniu astmy alergicznej nadszedł czas rozwoju obszaru biomarkerów w atopowym zapaleniu skóry i opracowania strategii modyfikującej leczenie choroby w celu zahamowania, a nawet odwrócenia marszu atopowego.

SŁOWA KLUCZOWE

astma, atopowe zapalenie skóry, marsz atopowy, modyfikacja choroby

Postępy genomiki i rozumienia patofizjologii przewlekłej choroby jaką jest atopowe zapalenie skóry (AZS) doprowadziły do radykalnych zmian w podejściu do jej leczenia.¹⁻³ Zarówno dysfunkcja bariery naskórkowej, jak i zjawiska immunoalergiczne składają się na zapalne mikrośrodowisko skóry. Podobnie jak w przypadku innych chorób, nowe informacje dotyczące podłoża genetycznego AZS wzmocniły koncepcję, zgodnie z którą dany fenotyp kliniczny może być wynikiem licznych zmiennych genetycznych współdziałających z wieloma czynnikami środowiskowymi.⁴ Typowym przykładem jest to, że jedynie u 30% chorych na AZS występuje mutacja w genie kodującym filagrynę (FLG),⁵ co pozostawia wiele miejsca na poszukiwanie dalszych czynników genetycznych, takich jak ostatnio zidentyfikowane loci związane z OVOL1 i ACTL9.⁶ Co najważniejsze, ze względu na potencjalną wartość predykcyjną dla diagnostyki, naturalnego przebiegu AZS,¹ odpowiedzi na leczenie i rozwoju marszu atopowego⁷⁻⁹ biomarkery genomowe i inne będą odgrywać coraz większą rolę w przyszłym postępowaniu. Oczekuje się, że w najbliższej przyszłości możliwy będzie podział populacji chorych na AZS w zależności od profilu genomowego, jak również obecności już znanych lub jeszcze nieodkrytych biomarkerów. Może to doprowadzić do stworzenia nowego podziału choroby i udoskonalenia jej związku genotypowo-fenotypowego. W ten sposób biomarkery ostatecznie umożliwią podział pacjentów na podgrupy czerpiące istotne korzyści z różnych leczniczych¹⁰ lub prewencyjnych metod postępowania prowadzących do istotnej kontroli, jeśli nie do wyleczenia choroby na jej wczesnym etapie. Skutkiem tego postępu jest rozpoczęcie ery leczenia AZS potencjalnie interferującego z zachodzącymi procesami patofizjologicznymi przez wprowadzanie strategii modyfikujących chorobę.

¹Department of Dermatology and Allergy, University of Bonn, Bonn, Germany

²Academic Unit of Dermatology Research, Department of Infection and Immunity, University of Sheffield, Sheffield, UK

³Department of Dermatology, Skin and Allergy Hospital, University of Helsinki, Helsinki, Finland

Adres do korespondencji: Thomas Bieber, Department of Dermatology and Allergy, University of Bonn, Sigmund-Freud-Strasse 25, 53105 Bonn, Niemcy; e-mail: thomas.bieber@ukb.uni-bonn.de

Allergy 2012; 67: 969-975.

Dermatologia po Dyplomie 2013;4(4):5-13

Jak definiuje się modyfikację choroby?

Definicja modyfikacji choroby zawarta jest między innymi w wytycznych Europejskiej Agencji Leków (European Medicine Agency, EMA) dotyczącej produktów stosowanych w leczeniu choroby Alzheimera i innych otępień:¹¹ „dla celów rejestracyjnych za działanie modyfikujące chorobę uznaje się leczenie farmakologiczne prowadzące do opóźnienia leżących u podłoża choroby procesów patologicznych i patofizjologicznych, któremu towarzyszy poprawa oznak i objawów klinicznych. Właściwe działanie modyfikujące przebieg choroby nie może być ustalone wyłącznie na podstawie danych klinicznych, wynikiem klinicznym muszą towarzyszyć mocne dowody bazujące na biomarkerach.” Z definicji można wyodrębnić jej trzy główne aspekty: a) bezpośrednie działanie leczenia na proces patofizjologiczny, b) występowanie wyraźnego zmniejszenia objawów klinicznych, c) potwierdzenie modyfikacji przebiegu choroby pomiarem różnych biomarkerów ściśle związanych z patofizjologicznym postępem schorzenia.

W odniesieniu do chorób alergicznych modyfikację choroby wymieniono w wytycznych rozwoju klinicznego produktów stosowanych w immunoterapii swoistej chorób alergicznych¹² jako jeden z wymogów skuteczności leczenia. W wytycznych przedstawiono 4-punktową skalę, na którą składa się: a) krótkoterminowa skuteczność, b) utrzymujący się efekt kliniczny, c) długoterminowa skuteczność, efekt modyfikujący chorobę został określony jako utrzymująca się i klinicznie istotna skuteczność po leczeniu. Ostateczny cel został określony jako d) wyleczenie z alergii z utrzymującą się nieobecnością objawów alergicznych po terapii. W tych szczególnych wytycznych związanych z immunoterapią alergenowoswoistą nie wymienia się biomarkerów jako warunku, ponieważ na razie żaden z nich nie został ostatecznie zwalidowany.

Definicja i wartość biomarkerów w strategiach modyfikujących chorobę

Biomarker jest mierzalnym obiektywnie parametrem, stanowiącym wskaźnik prawidłowego procesu biologicznego, procesu patologicznego lub odpowiedzi farmakologicznych na interwencję leczniczą. Zgodnie z tą definicją sformułowaną przez zespół roboczy do spraw definicji biomarkerów działający przy NIH,¹³ każda cecha mająca wartość predykcyjną może być traktowa-

na jako biomarker. Co za tym idzie, zakres możliwych biomarkerów jest całkiem szeroki, włączając parametry anatomiczne, histologiczne, genomikę, białka, metabolity i techniki obrazowania.

Poza markerami uzyskiwanymi dzięki genomice i farmakogenomice szeroki zakres innych „omik”,¹⁴ takich jak proteomika, transkryptomika, metabonomika, epigenomika i nutrigenomika w dużym stopniu uzupełnia zwiększający się katalog markerów, które będą pomocne w warstwowym lub spersonalizowanym podejściu leczniczym mającym na celu modyfikację przebiegu choroby.

Endofenotypy są definiowane jako niewidoczne okiem nieuzbrojonym mierzalne składniki szlaku między chorobą a genotypem.¹⁵ Na endofenotyp składa się wiele różnych biomarkerów umiejscowionych między fenotypem klinicznym a genotypem. Ostatecznie indywidualna biosygnatura zawierająca również dane ze środowiska będzie stale uaktualniana, tak więc w odróżnieniu od obecnego fragmentarycznego obrazu danego etapu w danej chorobie, który koresponduje z aktualną diagnostyką, pojawi się nowy perspektywny i ciągły obraz dla celów leczniczych i prewencyjnych. Przewiduje się, że w przyszłości w przypadku każdego pacjenta dostępna będzie wielka ilość danych dotyczących fenotypu klinicznego, genotypu i endofenotypu, co pozwoli na rozwój skutecznego i zintegrowanego przepływu informacji, umożliwiającego wybór najodpowiedniejszej strategii prewencyjnej i leczniczej.¹⁶ Jednym z wyzwań zastosowań biomarkerów w AZS jest próba identyfikacji, które z nich pozwalają uzyskać najwięcej informacji i są zastępczymi markerami wielu innych biomarkerów. Jest to ważne w całym zakresie – od wariantu genetycznego do objawów klinicznych. Innym ważnym aspektem biomarkerów są różnice w reprodukcyjności i dostęp do nich. Na przykład łączna aktywność filagryny w skórze była obserwowana za pomocą takich technik, jak spektrofotometria masowa, która jest badaniem drogim, czasochłonnym i trudnym. Natomiast NaPCA jest testem prostym, tanim i łatwym do wykonania.

Biomarkery można podzielić na rdzenne – związane z głównymi mechanizmami choroby – i drugorzędowe. To wyróżnienie jest istotne w kontekście wartości danego biomarkera w strategii modyfikacji choroby, ale obecnie jest za wcześnie, aby przyznać taki status jakimkolwiek biomarkerowi w jakiegokolwiek chorobie. Z drugiej strony biomarkery można podzielić na co najmniej sześć głównych kategorii, które mogą obejmować

nakładające się obszary i biomarkery. W tabeli podsumowano główne cele różnych typów biomarkerów i przedstawiono ich ważne przykłady w AZS.

Aktualny status biomarkerów w AZS

Mimo dużego rozpowszechnienia AZS dostępnych jest zaledwie kilka doniesień zawierających zwalidowane dane dotyczące zastosowania konkretnych biomarkerów w wyprysku atopowym – jak dotąd nie przeprowadzono przeglądu systematycznego na ten temat. Spośród dostępnych kandydatów (tabela) marker genomiczny FLG może być wiarygodnym markerem przesiewowym dla AZS o wczesnym początku i ciężkim przebiegu związanym z wysokim stężeniem IgE w niemowlęctwie/dzieciństwie.³³ Ponieważ ta szczególna postać AZS uważana jest za wstępny etap marszu atopowego,³⁴⁻³⁷ a mutacje typu null w genie FLG są w sposób powtarzalny związane z AZS z następującą astmą alergiczną,^{38,39} sugestia, że FLG jest pierwszym ważnym markerem prognostycznym marszu atopowego w niemowlęctwie wydaje się rozsądna. Z pewnością jednak będziemy potrzebować pełniejszego „profilu genotypowego i endofenotypowego”, aby być w stanie kontynuować podział złożonego fenotypu AZS w podgrupach, które mogą korzystać z poszczególnych strategii prewencyjnych i leczniczych.

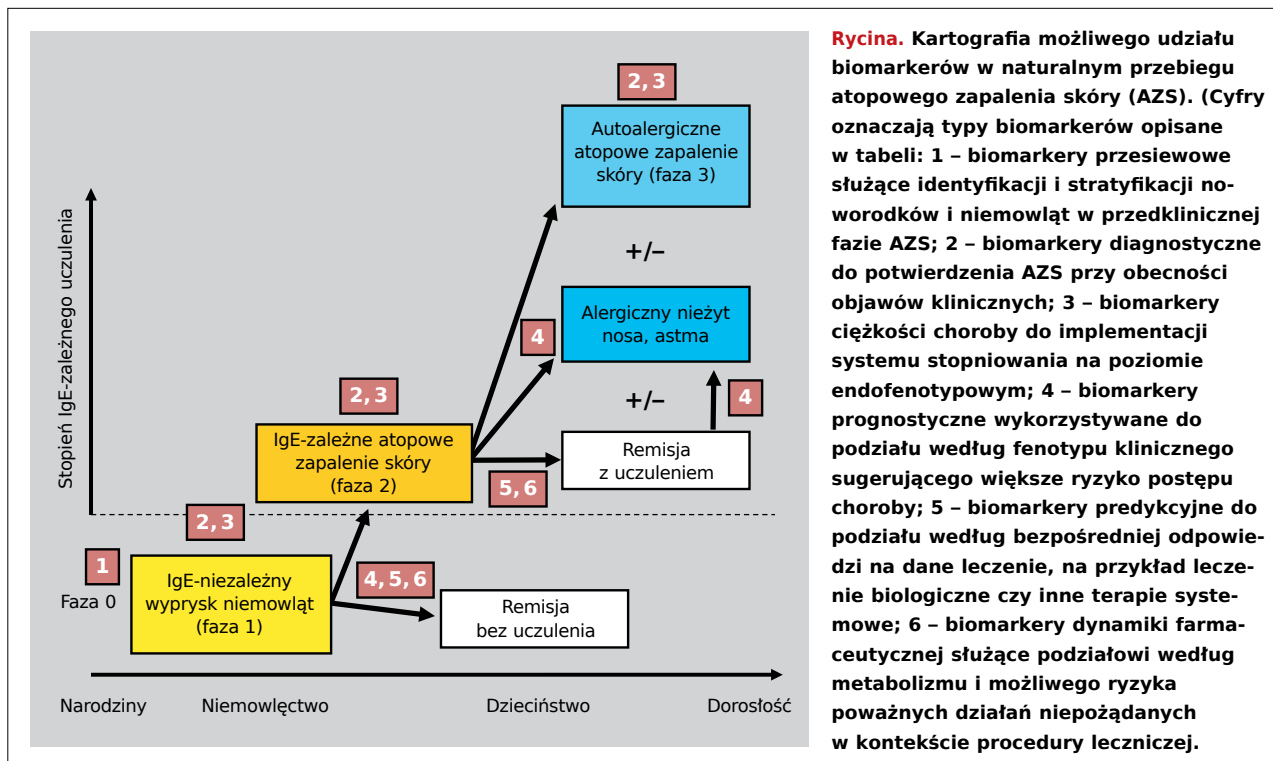
Biomarkery ciężkości choroby były szeroko badane w AZS, głównie na potrzeby badań klinicznych. Korelacja ze wskaźnikami klinicznymi, takimi jak SCORAD, była największa w przypadku IL-16, „eozy-

nofilowego białka kationowego” (ECP) oraz chemokiny wywodzącej się z makrofażów (CCL22/MDC).²⁷ W dostępnym piśmiennictwie chemokina CCL17/TARC (thymus and activation-regulated chemokine) oraz TSLP (thymic stromal lymphopoietin)³² należą do markerów ostatnio uznanych za markery ciężkości choroby, ale w jednym badaniu CCL22/MDC uznano za potencjalny marker przebiegu AZS.⁴⁰ Znalaziono dobre dowody na to, aby uważać atopowe zapalenie skóry za chorobę z zaburzeniami komórek Th2, a całkowite IgE wydaje się wiarygodnym biomarkerem umożliwiającym podział chorych ze względu na nie-IgE zależną/wewnątrzpochodną i IgE-zależną/zewnątrzpochodną genezę choroby.⁴¹ Jest to szczególnie ważne w kontekście nowych metod leczniczych skierowanych na IL-4 jako kluczową cytokinę w regulacji syntezy IgE. Ponadto, zaburzenia Th2 wydają się sprzyjać rozwojowi ciężkich i groźnych zakażeń wirusowych, takich jak eczema vaccinatum (EV). Wyprysk opryszczkowy jest modelem dla EV i jest przedmiotem prowadzonych w ciągu ostatnich lat badań,⁴² mających na celu identyfikację prognostycznych biomarkerów służących stratyfikacji chorych na AZS.

Dysfunkcja bariery naskórkowej wynikająca ze zmniejszonego stężenia FLG i jej metabolitów może wynikać nie tylko ze zmian w genie FLG. Białko czynnościowe FLG wiążące ze sobą filamenty keratynowe jest wytwarzane na drodze proteolizy białka prekursorowego pro-FLG przez proteazy, takie jak matrypataza.^{43,44} W jednym badaniu wykazano u chorych na AZS zwiększoną aktywność hamującą proteazy w pęcherzach

Tabela. Definicja i cel biomarkerów w medycynie. Przykłady w atopowym zapaleniu skóry (AZS)

Typ biomarkera	Cel	Przykłady w AZS
1. Przesiewowe/ryzyka	Identyfikacja i podział chorych w stadium przedklinicznym	FLG, ³ LEKTI/SPINK5, FCERIB, ¹⁷ FCERIA, ¹⁸ NaPCA i Uca ^{19,20}
2. Diagnostyczne	Potwierdzenie jednostki chorobowej przy obecnych objawach klinicznych	IgE, ¹⁷ FcεRI+DC ²¹
3. Ciężkości choroby	Implementacja systemu stopniowania na poziomie endofenotypowym	CCL17/TARC, CCL26/EOTAXIN-3, ²²⁻²⁶ IL-16, CCL22/MDC, ²⁷ IL-31, sCD-30, ²⁸⁻³⁰ NaPCA i Uca, ^{19,20} ECP, ³¹ IgE, ¹⁷ TSLP ³²
4. Prognostyczne	Podział według fenotypu klinicznego sugerującego większe ryzyko postępu choroby	FLG, ³ IgE ¹⁷
5. Predykcyjne	Podział według bezpośredniej odpowiedzi na dane leczenie	Jeszcze niezidentyfikowane
6. Dynamiki farmaceutycznej	Podział według metabolizmu i możliwego ryzyka poważnych działań niepożądanych	Jeszcze niezidentyfikowane



wytworzonych podciśnieniem (suction blisters), prowadzącą do zmniejszonej proteolizy pro-FLG do FLG.⁴⁵ Wyjaśnia to zmniejszoną ekspresję FLG w AZS, która nie jest zależna od mutacji w genie filagryny. Zmniejszona ekspresja białka FLG została również stwierdzona w skórze pacjentów niebędących nosicielami znanych mutacji FLG.⁴⁶ Ekspresja FLG jest mniejsza w biopsjach skóry pochodzących ze zmian w przebiegu AZS w porównaniu z niezmienną skórą u tych chorych. Cytokiny komórek Th2 IL-4 i IL-13 zmniejszają ekspresję FLG w keratynocytach.⁴⁶ Te obserwacje wskazują na to, że odpowiedź zapalna pośredniczona cytokinami Th2 w aktywnym AZS zmniejsza ekspresję FLG i przyczynia się do uszkodzenia bariery skórnej. Naturalny czynnik nawilżający (NMF) jest wytwarzany w wyniku degradacji FLG. NMF składa się z między innymi z soli sodowej kwasu piroolidonokarboksylowego (NaPCA) oraz kwasu urokainowego (UcA), których stężenie zmniejsza się w mutacjach FLG¹⁹ i które są w pewny sposób związane z ciężkością choroby.²⁰ Dlatego NMF BM, NaPCA i UcA mogą być traktowane jako miara dysfunkcji bariery naskórkowej będącej wynikiem wariantu genetycznego i stanu zapalnego.

Obydwa parametry mogą być stosowane do pomiaru dysfunkcji bariery naskórkowej zarówno w fazie 0 (genetycznej predyspozycji), jak i w późniejszych fazach choroby – związanych ze stanem zapalnym. Ten rodzaj biomarkera, na który wpływa kilka zjawisk w patogenezie AZS, ma potencjalnie duże znaczenie dla oceny leczenia o działaniu modyfikującym chorobę. Ph powierzchni warstwy rogowej może być również ważnym i prostym biomarkerem, regulowanym przez warianty genetyczne, stopień stanu zapalnego oraz czynniki środowiskowe. Dlatego jest biomarkerem odzwierciedlającym złożone zjawiska biorące udział w rozwoju AZS.

Oczekuje się, że do odpowiedniego podziału populacji chorych na AZS niewystarczający będzie pojedynczy genomiczny/epigenomiczny lub endofenotypowy biomarker. Przeciwnie, do takich celów jak modyfikacja choroby lub inne celowane koncepcje prewencyjne lub lecznicze będzie potrzebne połączenie kilku biomarkerów tworzące biosygnaturę. Większość kandydujących biomarkerów rozpoznanych do tej pory w AZS wciąż wymaga powtórnej oceny i walidacji w dużych badaniach kohortowych. Dlatego pilnie potrzebne jest stworzenie biobanków materiału genomicznego/epigeno-

micznego i biologicznego, jak również szczegółowych danych fenotypowych. Takie podejście byłoby obiecujące, ale stanowiłoby podjęcie tylko jednego z podstawowych wyzwań na polu spersonalizowanej medycyny (Bieber, informacja ustna).

Racjonalne uzasadnienie strategii modyfikacji w atopowym zapaleniu skóry

Pod względem fenotypu klinicznego i przebiegu atopowe zapalenie skóry jest wysoce heterogenną chorobą. Dlatego w identyfikacji pacjentów, którzy mogliby skorzystać ze strategii modyfikującej chorobę, ważne jest uwzględnienie różnych postaci i różnego początku choroby. Na podstawie dostępnych wyników badań epidemiologicznych i genotypowych uważa się, że atopowe zapalenie skóry o wczesnym początku stanowi pierwszy krok w marszu atopowym u pacjentów z mutacjami typu null w obrębie genu FLG. Można wyróżnić kilka faz choroby,¹ które potencjalnie można scharakteryzować za pomocą biomarkerów (rycina). Po pourodzeniowej przedklinicznej fazie (faza 0) AZS rozpoczyna się w bardzo wczesnym niemowlęctwie z przewlekłym stanem zapalnym skóry bez dowodów na nadwrażliwość zależną od IgE (IgE-niezależny wyprysk niemowląt) (faza I). Po tej fazie mniej lub bardziej gwałtownie następuje rozwój uczulenia zwykle na alergeny pokarmowe i inne czynniki środowiskowe prowadzący do klasycznego fenotypu AZS związanego z IgE (faza II). Na tym etapie należy rozważyć znaczenie szerzącego się i przewlekłego stanu zapalnego skóry i kolonizacji *Staphylococcus aureus* jako katalizatorów wyzwalających nadwrażliwość zależną od IgE. Ostatecznie, istotny odsetek chorych znajduje się w grupie wysokiego ryzyka rozwoju alergicznego nieżytu nosa i astmy lub, wskutek dalszej prowokacji przewlekłym stanem zapalnym i drapaniem się, uczulenia na białka własne, co ostatecznie prowadzi do pewnego rodzaju autoimmunologicznego atopowego zapalenia skóry (faza III).⁴⁷⁻⁴⁹

Około 40-60% dzieci chorych na atopowe zapalenie skóry (faza II) doświadcza samoistnej poprawy prowadzącej do całkowitej remisji po 7 r.ż. lub najpóźniej do okresu dojrzewania,⁵⁰ ale u około 80% z nich wystąpi alergiczny nieżyt nosa lub astma alergiczna w dzieciństwie lub później.⁵¹ Jest to niezmiernie ważna informacja, ponieważ w ostatnich badaniach epidemiologicznych wykazano, że AZS w dzieciństwie wraz z alergicznym nieżytem nosa wiążą się z wysokim

ryzykiem (iloraz szans 11,7) rozwoju astmy alergicznej w wieku dorosłym.³⁶ Uważa się, że u co najmniej istotnej części takich chorych występują mutacje FLG. Jak dotąd nie ma żadnych biomarkerów, dzięki którym można byłoby przewidzieć którykolwiek z tych możliwych przebiegów choroby. W związku z tym istnieje ogromna potrzeba dalszych badań dotyczących potencjalnych genomicznych i endofenotypowych markerów umożliwiających bardzo wczesne oddzielenie chorych, u których w wieku 7 lat może wystąpić remisja bez dalszych chorób atopowych, od tych, u których rozpocznie się marsz atopowy. Dla tej ostatniej grupy, również ze względu na istotne obciążenie astmą alergiczną, opracowanie odpowiedniego podejścia byłoby ważne ze względu na zatrzymanie postępu marszu atopowego lub nawet próby jego odwrócenia.

Czy obecnie istnieją dowody skuteczności działania modyfikującego chorobę w leczeniu AZS?

Czas trwania większości badań interwencyjnych dotyczących AZS był stosunkowo krótki – mniej niż rok. W idealnych warunkach badanie powinno być kontrolowane, a obserwacja powinna być długoterminowa i dotyczyć zarówno stanu zapalnego, jak i czynności bariery skórnej. Takie idealne warunki nie mogą zostać osiągnięte jedynie przez leczenie zaostrzeń, ponieważ nie kontroluje to subklinicznego stanu zapalnego obecnego w AZS. Dlatego po leczeniu zaostrzeń powinno nastąpić leczenie podtrzymujące.^{52,53} Obecnie nie ma danych dotyczących modyfikacji choroby tylko za pomocą takiego leczenia. Dostępne są jednak wyniki długoterminowych badań dotyczące terapii, która różni się zarówno od leczenia zaostrzeń, jak i leczenia podtrzymującego. W badaniach długoterminowych dotyczących takrolimusu stosowano maści do czasu ustąpienia wszystkich objawów AZS, włączając świąd, z następowym jednodobowym leczeniem dodatkowym.⁵⁴ Leczenie rozpoczynano ponownie po pojawieniu się pierwszych objawów AZS. Wyznacznikiem skutecznego leczenia było to, że zarówno powierzchnia zmian, jak i konieczność leczenia były ograniczone nawet przez 10 lat.⁵⁵

Z wyjątkiem trzech rocznych badań wszystkie badania długoterminowe nie były kontrolowane. Mimo to można zaobserwować pewne cechy możliwej modyfikacji choroby. Biomarkery polaryzacji Th2 wydają się predyktorami kolonizacji gronkowcowej skóry

w AZS. Takie biomarkery obejmują stężenie IgE całkowitego w surowicy, eozynofilię i alergiczny nieżyt nosa.⁵⁶ Skuteczne leczenie AZS wynikało z eliminacji gronkowców, zmiany stanu zapalnego w kierunku dominacji komórek Th1 i normalizacji stanu bariery skórnej.⁵⁷⁻⁵⁹ Obserwowano również poprawę w zakresie zaniku skóry.⁶⁰ Lepsza kontrola stanu zapalnego skóry może również korzystnie wpływać na drogi oddechowe i ogólny stan atopowy.^{55,61} Łącznie te wyniki wskazują, że długoterminowe skuteczne leczenie z dobrą kontrolą stanu zapalnego skóry i prawidłową barierą skórną może odwrócić stan zapalny skóry i będzie miało korzystny wpływ również na drogi oddechowe. Wcześniejsza i skuteczniejsza kontrola objawów choroby prowadzi do lepszych wyników leczenia i zmniejsza obciążenie chorobą pacjenta i społeczności, jak to wykazano w astmie.⁶²

Możliwe przyszłe scenariusze postępowania

W zależności od fazy AZS i marszu atopowego można przewidzieć kilka scenariuszy. Najoczywistszym celem modyfikacji choroby byłoby leczenie prowadzące do odwrócenia marszu atopowego. Na podstawie kilku wstępnych wyników uzyskanych w trakcie długoterminowego leczenia chorych na AZS i astmę sugerowano, że odwrócenie marszu nie jest wykluczone. Podobnie w przypadku ustalonej autoimmunologicznej postaci AZS (faza III), można przewidywać modyfikację choroby przez takie podejście terapeutyczne, jak immunoterapia swoista, nacelowana na indukcję tolerancji białek własnych rozpoznawanych przez swoiste IgE u tych pacjentów. Przedmiot zainteresowań stanowią takie biomarkery, jak autooprzeciwiaciska dostarczające danych potrzebnych do celowanego odczulania, jak również do tego, by zakończyło się powodzeniem.

Odpowiednia, ingerująca w naturalny przebieg choroby, interwencja terapeutyczna w dzieciństwie może zahamować przejście z AZS do astmy i dlatego jest prawdziwą modyfikacją choroby u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. W czasie bardzo wczesnej fazy choroby w niemowlęctwie (faza I) wczesna interwencja z zoptymalizowaną kontrolą leżącego u podstaw przewlekłego stanu zapalnego skóry może utrudniać rozwój uczulenia IgE zależnego i zmniejszać ryzyko rozwoju marszu atopowego na bardzo wczesnym etapie. Biomarkery pozwalające przewidzieć ryzyko wystąpienia marszu atopowego w I fazie pozwoliłyby na identyfikację pacjentów, którzy mogliby skorzystać z takiej

strategii. Ostatecznie w fazie 0 biomarkery pozwalające na identyfikację pacjentów z wysokim ryzykiem rozwoju AZS (i marszu atopowego) mogą również stanowić zastępcze punkty końcowe w odpowiednich badaniach i postępowaniu prewencyjnym. Takie podejście wykorzystujące nowe produkty mające na celu korektę uszkodzonej bariery naskórkowej mogą stanowić ostateczny cel stratyfikowanego leczenia połączonego z modyfikacją choroby.

Podsumowanie

Ostatni postęp w genomice i pojmowaniu patofizjologii AZS uwidocznił heterogenność genotypu choroby, mimo to próby ustalenia związku między genotypem a fenotypem są nieliczne. Z drugiej strony te genetyczne odkrycia dały nadzieję, że w przyszłości możliwa będzie identyfikacja pacjentów w celu rozwoju nowych strategii, takich jak modyfikacja choroby, włączając pierwotną interwencję w populacji wysokiego ryzyka rozwoju atopowego zapalenia skóry i astmy. Do wyjaśnienia pozostaje, czy takie postępowanie jest możliwe za pomocą takich leków, jak steroidy miejscowe czy inhibitory kalcyneuryny, oraz czy kwestia bezpieczeństwa, szczególnie w niemowlęctwie, wymaga opracowania nowych i bezpiecznych substancji. W każdym razie w czasie tego rozwoju badacze napotkają liczne nowe wyzwania, co ostatecznie doprowadzi być może do zmniejszenia obciążenia AZS i astmą.

Konflikt interesów: Thomas Bieber otrzymał wynagrodzenie za konsultacje od firmy Astellas, Novartis, Intendis, otrzymał również wynagrodzenie za zasiadanie w radzie naukowej i konsultacje od firmy Astellas, Intendis oraz wynagrodzenie za prowadzenie wykładów od firmy Astellas.

Michael Cork otrzymał fundusze na badania lub honoraria za wykłady od firm: Almirall, Astellas Pharma, Johnson&Johnson, Leo Pharmaceuticals, Reckitt Benckiser i Stiefel (spółka GSK).

Sakari Reitamo otrzymał granty badawcze od Astellas Europe, występował jako ekspert firmy Astellas oraz zasiadał w zespole wykładowców firmy Astellas.

© Copyright 2012 Wiley Periodicals, Inc. This translation of the article Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy by T. Bieber, M. Cork, S. Reitamo from *Allergy* 2012; 67: 969-975. is reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

Piśmiennictwo

1. Bieber T. Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2008;358:1483-1494.
2. Novak N, Leung DY. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011;23:778-783.
3. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-1327.
4. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:16-29; e11-11; quiz 30-11.

5. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1203-1209.
6. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bonnelykke K, Duijts L et al. Metaanalysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2011;44:187-192.
7. Barnetson RC, Gawkrödger D. Atopic dermatitis. In: Holgate ST, Church MK, editors. *Allergy*. London and New York: Gower Medical Publishing, 1993: 28.
8. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:17-21.
9. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:99-106; quiz 107-109, 117.
10. Novak N, Simon D. Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy* 2011;66:830-839.
11. CPMP/EWP/553/95. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementia. Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003562.pdf 2008.
12. CHMP/EWP/18504/2006. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy of allergic diseases. Available at: <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/ewp1850406en.pdf> 2008.
13. Group BDW. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual Framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
14. Schneider MV, Orchard S. Omics technologies, data and bioinformatics principles. *Methods Mol Biol* 2011; 719:3-30.
15. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160: 636-645.
16. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, Adcock IM, Chung KF, Roca J et al. Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011;3:43.
17. Wen HJ, Wang YJ, Lin YC, Chang CC, Shieh CC, Lung FW et al. Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:695-703.
18. Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E, Baurecht H, Mempel M, Klopp N et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet* 2008;4:e1000166.
19. Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, de Jongh CM, Thio HB, Campbell LE et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2008;128:2117-2119.
20. Kezic S, O'Regan GM, Yau N, Sandilands A, Chen H, Campbell LE et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy* 2011;66: 934-940.
21. Wollenberg A, Wen S, Bieber T. Langerhans cell phenotyping: a new tool for differential diagnosis of inflammatory skin diseases. *Lancet* 1995;346:1626-1627.
22. Kakinuma T, Nakamura K, Wakugawa M, Mitsui H, Tada Y, Saeki H et al. Serum macrophage-derived chemokine (MDC) levels are closely related with the disease activity of atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2002;127:270-273.
23. Hijnen D, De Bruin-Weller M, Oosting B, Lebre C, De Jong E, Bruijnzeel-Koomen C et al. Serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC) and cutaneous T cell attracting chemokine (CTACK) levels in allergic diseases: TARC and CTACK are disease-specific markers for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:334-340.
24. Hon KL, Leung TF, Ma KC, Li AM, Wong Y, Fok TF. Serum levels of cutaneous T-cell attracting chemokine (CTACK) as a laboratory marker of the severity of atopic dermatitis in children. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:293-296.
25. Hashimoto S, Nakamura K, Oyama N, Kaneko F, Tsunemi Y, Saeki H et al. Macrophage-derived chemokine (MDC)/CCL22 produced by monocyte derived dendritic cells reflects the disease activity in patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2006;44:93-99.
26. Nakayama T, Watanabe Y, Oiso N, Higuchi T, Shigeta A, Mizuguchi N et al. Eotaxin-3/ CC chemokine ligand 26 is a functional ligand for CX3CR1. *J Immunol* 2010;185:6472-6479.
27. Angelova-Fischer I, Hipler UC, Bauer A, Fluhr JW, Tsankov N, Fischer TW et al. Significance of interleukin-16, macrophage-derived chemokine, eosinophil cationic protein and soluble E-selectin in reflecting disease activity of atopic dermatitis – from laboratory parameters to clinical scores. *Br J Dermatol* 2006;154:1112-1117.
28. Neis MM, Peters B, Dreuw A, Wenzel J, Bieber T, Mauch C et al. Enhanced expression levels of IL-31 correlate with IL-4 and IL-13 in atopic and allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:930-937.
29. Ezzat MH, Hasan ZE, Shaheen KY. Serum measurement of interleukin-31 (IL-31) in paediatric atopic dermatitis: elevated levels correlate with severity scoring. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:334-339.
30. Lee CH, Yu HS. Biomarkers for itch and disease severity in atopic dermatitis. *Curr Probl Dermatol* 2011;41:136-148.
31. Wuthrich B, Joller-Jemelka H, Kagi MK. Levels of soluble ICAM-1 in atopic dermatitis. A new marker for monitoring the clinical activity?. *Allergy* 1995;50:88-89.
32. Lee EB, Kim KW, Hong JY, Jee HM, Sohn MH, Kim KE. Increased serum thymic stromal lymphopoietin in children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21: e457-e460.
33. Koster ES, Raaijmakers JA, Vijverberg SJ, van der Ent CK, Maitland-van der Zee AH. Asthma symptoms in pediatric patients: differences throughout the seasons. *J Asthma* 2011;48:694-700.
34. Burgess JA, Lowe AJ, Matheson MC, Varigos G, Abramson MJ, Dharmage SC. Does eczema lead to asthma? *J Asthma* 2009;46: 429-436.
35. Lowe AJ, Carlin JB, Bennett CM, Hosking CS, Abramson MJ, Hill DJ et al. Do boys do the atopic march while girls dawdle? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1190-1195.
36. Martin PE, Matheson MC, Gurrin L, Burgess JA, Osborne N, Lowe AJ et al. Childhood eczema and rhinitis predict atopic but not nonatopic adult asthma: a prospective cohort study over 4 decades. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1473-1479 e1471.
37. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Gruber C, Niggemann B et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-931.
38. Flohr C, England K, Radulovic S, McLean WH, Campbell LE, Barker J et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010;163:1333-1336.
39. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339: b2433.
40. Furusyo N, Takeoka H, Toyoda K, Murata M, Maeda S, Ohnishi H et al. Thymus and activation regulated chemokines in children with atopic dermatitis: Kyushu University Ishigaki Atopic Dermatitis Study (KIDS). *Eur J Dermatol* 2007;17:397-404.
41. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:832-836.
42. Bussmann C, Peng WM, Bieber T, Novak N. Molecular pathogenesis and clinical implications of eczema herpeticum. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:e21.
43. List K, Szabo R, Wertz PW, Segre J, Haudenschild CC, Kim SY et al. Loss of proteolytically processed filaggrin caused by epidermal deletion of Matriptase/MT-SP1. *J Cell Biol* 2003;163:901-910.
44. Ovaere P, Lippens S, Vandebeele P, Declercq W. The emerging roles of serine protease cascades in the epidermis. *Trends Biochem Sci* 2009;34:453-463.
45. Tan SP, Abdul-Ghaffar S, Weller RB, Brown SB. Protease-antiprotease imbalance may be linked to potential defects in profilaggrin proteolysis in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2012;166:1137-1140.

46. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, De Benedetto A et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-155.
47. Mittermann I, Aichberger KJ, Bunder R, Mothes N, Renz H, Valenta R. Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:367-371.
48. Valenta R, Mittermann I, Werfel T, Garn H, Renz H. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol* 2009;30:109-116.
49. Tang TS, Bieber T, Williams H. Does "autoreactivity" play a role in atopic dermatitis?. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1209-1215. e2.
50. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-245.
51. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr., Sampson HA, Weiss ST et al. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics* 2003;111:608-616.
52. Wollenberg A, Reitamo S, Girolomoni G, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E et al. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy* 2008;63:742-750.
53. Thaci D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T et al. Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study. *Br J Dermatol* 2008;159:1348-1356.
54. Reitamo S, Rustin M, Harper J, Kalimo K, Rubins A, Cambazard F et al. A 4-year follow-up study of atopic dermatitis therapy with 0.1% tacrolimus ointment in children and adult patients. *Br J Dermatol* 2008;159:942-951.
55. Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, Malmberg LP, Haahntela T, Reitamo S. A 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitis treated with topical tacrolimus for the first 4 years. *J Dermatolog Treat* 2010;21:167-170.
56. Warner JA, McGirt LY, Beck LA. Biomarkers of Th2 polarity are predictive of staphylococcal colonization in subjects with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2009;160:183-185.
57. Remitz A, Kyllonen H, Granlund H, Reitamo S. Tacrolimus ointment reduces staphylococcal colonization of atopic dermatitis lesions. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:196-197.
58. Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. Recall antigen reactions in patients with atopic dermatitis treated with tacrolimus ointment for 1 year. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:777-779.
59. Mandelin J, Remitz A, Virtanen H, Reitamo S. One-year treatment with 0.1% tacrolimus ointment versus a corticosteroid regimen in adults with moderate to severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, comparative trial. *Acta Derm Venereol* 2010;90:170-174.
60. Kyllonen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo S. Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2004;150:1174-1181.
61. Virtanen H, Remitz A, Malmberg P, Rytla P, Metso T, Haahntela T et al. Topical tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis does it benefit the airways? A 4-year open follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1464-1466.
62. Haahntela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-670.

KOMENTARZ



fot. Włodzimierz Wasyluk

**Prof. dr hab. n. med.
Wiesław Gliński**

Katedra i Klinika Dermatologiczna
WUM w Warszawie

Jak naprawić nieprawidłowości genetyczne w atopowym zapaleniu skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest chorobą, w której przeplatają się zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe w procesie powstawania reakcji alergicznej (fazy inicjującej reakcję immunologiczną), w naturalnym przebiegu choroby (jej nasileniu i nawrotowości), we współistnieniu innych chorób atopowych, w uzyskiwaniu tolerancji immunologicznej – samoistnej lub w czasie immunoterapii.

Czynniki genetyczne predysponujące do powstania AZS są obecnie zidentyfikowane jako defekty budowy bariery naskórkowej warstwy rogowej ułatwiającej

penetrację alergenów przez skórę ze środowiska zewnętrznego. Zmiany te polegają na nieprawidłowej strukturze lub dysfunkcji białek budulcowych warstwy rogowej, np. filagryny.

Inne czynniki genetyczne to nadczynność drogi odpowiedzi typu Th2 promującej wytwarzanie przeciwciał klasy IgE, wśród których znajdują się swoiste IgE reagujące z alergenami pokarmowymi i powietrzno pochodnymi.

Bieber, Cork i Reitamo stawiają tezę, zgodnie z którą poznane do tej pory dzięki postępowi nauk podstawowych markery biologiczne choroby umożliwiają modyfikację jej przebiegu, szczególnie w aspekcie przerywania marszu alergicznego. Wskazują na różną rolę biomarkerów w charakterystyce określonej choroby, w tym również AZS. Biomarkery mają znaczenie w określaniu ryzyka wystąpienia choroby, w jej diagnostyce, oznaczaniu nasilenia objawów, w prognozowaniu przebiegu, w spodziewanej odpowiedzi na leczenie, a także w określaniu szybkości reakcji na leki.

Filagryna wydaje się dobrym markerem przewidującym wczesny początek AZS i ciężki przebieg choro-

by z ważną inną cechą choroby – dużym stężeniem IgE całkowitej w surowicy. Ta odmiana AZS byłaby początkiem rozwoju alergicznej astmy i alergicznego nieżytu nosa. Podłoże tego zjawiska byłoby genetyczne, ale niezwiązane z genetycznym defektem filagryny. Jej niedobór może być związany z nieprawidłowym działaniem enzymów powodujących przejście profilagryny w filagrynę, tj. matriptaz. Inną przyczyną niedoboru filagryny w warstwie rogowej może być hamujący wpływ na keratynocyty cytokin IL-4 i IL-13 wydzielanych przez limfocyty Th2, które w inicjującej fazie odpowiedzi na alergen migrują do skórnych zmian wypryskowych.

Autorzy podają, że jednoczesna obecność nadczynności limfocytów Th2, jak również nadprodukcja całkowitej IgE może dzielić chorych na AZS na dwie podstawowe grupy: pierwszą, w której stwierdza się mechanizm wewnątrzpochodny powstawania choroby z małym stężeniem IgE, oraz drugą – z postacią zewnątrzpochodną, w której reakcja alergiczna jest związana z IgE. Autorzy pomijają jednak w tej publikacji poglądowej wcześniejsze badania, w których wykazano, że wyprysk atopowy w AZS może powstać przy bardzo małych stężeniach swoistych IgE na drodze ogniskowania alergenu przez swoiste IgE związane z FcεR1 na powierzchni komórek Langerhansa. Jest to droga IgE-zależna, zachodząca jednak przy małym stężeniu IgE.

Zostały wymienione biomarkery związane z ciężkością choroby, np. korelujące ze wskaźnikiem SCORAD – IL-16, eozynofilowe białko kationowe, chemokina makrofagowa CCL22/MDC, chemokiny grasicze (CCL17/TARC i TSLP).

Autorzy zbyt małą wagę nadali roli naturalnych białek przeciwdrobnoustrojowych wytwarzanych przez keratynocyty. To głównie one są odpowiedzialne w AZS za ułatwione zakażenie wirusem opryszczki lub za wtórne zakażenie bakteryjne gronkowcami i paciorkowcami. W artykule podkreślono tylko wpływ nacieku Th2 w skórze i produkowanych przez nie IL-4 i IL-13 w hamowaniu wytwarzania ludzkiej beta-defensyny i katelicydyny przez keratynocyty w zmianach skórnych AZS. Pominięto teorie, zgodnie z którymi brak wystarczającej produkcji peptydów przeciwdrobnoustrojowych może być związany z czynnikiem genetycznym.

Z klinicznego i praktycznego punktu widzenia najważniejsza dla chorych jest strategia leczenia prowadząca do „wyciszenia” choroby. Do oceny takiej strategii konieczne są badania długoterminowe obejmujące działania przeciwzapalne, hamujące zmiany wypryskowe przez inhibitory kalcyneuryny, jak również regularna odbudowa warstwy rogowej przez emolienty.

Leczenie proaktywne AZS takrolimusem wprowadzone przed prawie 10 laty wydaje się spełniać postawione przez autorów kryteria procedury zmieniającej aktywność samego AZS, jak również opóźnienia/zapobiegania dołączenia się objawów atopowych ze strony innych narządów – alergicznej astmy oskrzelowej lub alergicznego nieżytu nosa etc.

W artykule zupełnie pominięto modyfikujący wpływ swoistej immunoterapii alergenowej na przebieg choroby. Liczba badań naukowych dotyczących odczulanania chorych na AZS na alergeny swoiste jest ograniczona, szczególnie długoterminowych i prospektywnych badań kontrolowanych z podwójnie ślepą próbą. Nasze polskie doświadczenia pochodzące z ośrodka poznańskiego Kliniki Dermatologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego są pionierskie w skali światowej, gdyż prowadzono tam odczulanie swoistymi alergenami przez 3-5 lat. Mimo że terapii poddano chorych ze szczególnie nasilonym AZS, nawet u nich uzyskiwano bądź długotrwałe remisje, bądź znaczący łagodzący wpływ na aktywność zmian, przebieg choroby, częstość nawrotów itp. Warunkiem był właściwy dobór chorych do immunoterapii alergenowej, polegający na udowodnieniu klinicznego znaczenia alergenów dających dodatnie wyniki w punktowych testach skórnych lub gdy stężenie swoistych IgE przeciw tym alergenom było jednoznacznie wysokie.

Poza tym chorzy nie mogli być silnie uczuleni na więcej niż dwa wiodące alergeny, gdyż w przeciwnym razie szczepionka alergenowa nie mogła być indywidualnie przygotowana dla chorego.

Koncepcja strategii modyfikacji przebiegu choroby wpisuje się w taktykę działania prozdrowotnego i profilaktycznego u ludzi którzy mają genetyczne predyspozycje do rozwoju AZS. Te strategie powinny być wprowadzane jak najwcześniej po wykryciu grupy ryzyka zachorowania na AZS.