

Az atópiás dermatitis patomechanizmusa

Pathomechanism of atopic dermatitis

HAJDU KRISZTINA DR.^{1,2}, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék¹,
Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék² Debrecen

ÖSSZEFOGALÁS

Az atópiás dermatitis (AD) kialakulása még ma sem pontosan ismert. Patomechanizmusa igen összetett, mai tudásunk szerint genetikai és környezeti faktorok által befolyásolt immunológiai eltérések és barrier károsodások vezetnek elsősorban a betegség kialakulásához. A bőr barrier elsődleges feladata a szervezet védelme a külső hatásokkal szemben, valamint a túlzott vízvesztés megakadályozása. A barrier felépítő elemek (keratinociták, sejtkapcsolatok, lipid mátrix) mind veszélyeztetett, mind pedig szerzett úton kialakult károsodása ismert az AD-ben, melynek következtében jellemző a fokozott transepidermális vízvesztés és az allergének fokozott bejutása a külvilág felől. Ugyanakkor a veszélyeztetett és a szerzett immunválasz kóros működése is fontos a betegség manifesztálódása és progressziója során. Az AD-re általában jellemző a veszélyeztetett immunitás gyenge működése, mely elősegíti a bakteriális és vírusinfekciók gyakori kialakulását, valamint a fokozottan működő T-helper (Th)-2 és Th-22 típusú szerzett immunválasz, mely felelős a betegek gyakori allergiás szenzitizációjáért. Jelen közleményünk ezen felsorolt, a patomechanizmusban fontos szerepet játszó tényezők részletesebb ismertetését célozza.

Kulcsszavak:

atópiás dermatitis – patomechanizmus –
barrier – immunrendszer

SUMMARY

The exact initiation and development of atopic dermatitis (AD) is still unknown, since this disease has a complex pathomechanism. According to the current knowledge it is considered that mainly genetic and environmental factors lead to immunologic and barrier alterations, which contribute to the emergence of the skin inflammation in AD. The primary role of the skin barrier is to protect the organism against harmful environmental exposures and to regulate the transepidermal water loss of the body. Genetic or acquired damages of the main structures of the skin barrier (keratinocytes, cell adhesion molecules, lipid matrix) predispose the onset of AD and result in increasing transepidermal water loss and increased allergen entry from the outside world. Dysregulations in the innate and adaptive immune system also have great impact on the manifestation and progression of AD. Abnormal, usually decreased function of innate immune responses helps evolving bacterial or viral skin infections in AD patients. On the other hand, increased activity of T-helper (Th) 2 and Th-22 type adaptive immune responses of these patients result in skin inflammation and allergic sensitization. In this review, a summary of our present knowledge on the above mentioned alterations in AD, are interpreted.

Key words:

atopic dermatitis – pathomechanism –
barrier – immunessystem

Az atópiás dermatitis (AD) az ekzémák csoportjába tartozó, krónikus gyulladásos bőrbetegség, mely a populáció igen nagy százalékát érinti. Európában gyermekek körében prevalenciája 15-20%, míg bizonyos adatok szerint a felnőtt lakosság 2-10%-át is érintheti (1). A betegség multifaktoriális eredetű, a bőr barrier károsodása, valamint immunológiai faktorok is szerepet játszanak kialakulásában. Habár patogenezise ma még nem teljesen ismert, egyre több információ van kialakulásával kapcsolatban (2).

Bőr barrier és annak károsodása atópiás dermatitisben

A fizikokémiai bőr barrier felépítése

A bőr barrier felosztható fizikokémiai és immunológiai barrierre. A fizikokémiai barrier egyik legfontosabb funkciója, hogy elválasztja a külső környezetet szervezetünk belső tereitől (3). További feladata, hogy megakadályozza különböző kórokozók (baktériumok, gombák, vírusok), kémiai (allergének, toxikus vegyületek), valamint fizikai ha-

Levelező szerző: Szegedi Andrea dr.
e-mail: aszegedi@med.unideb.hu

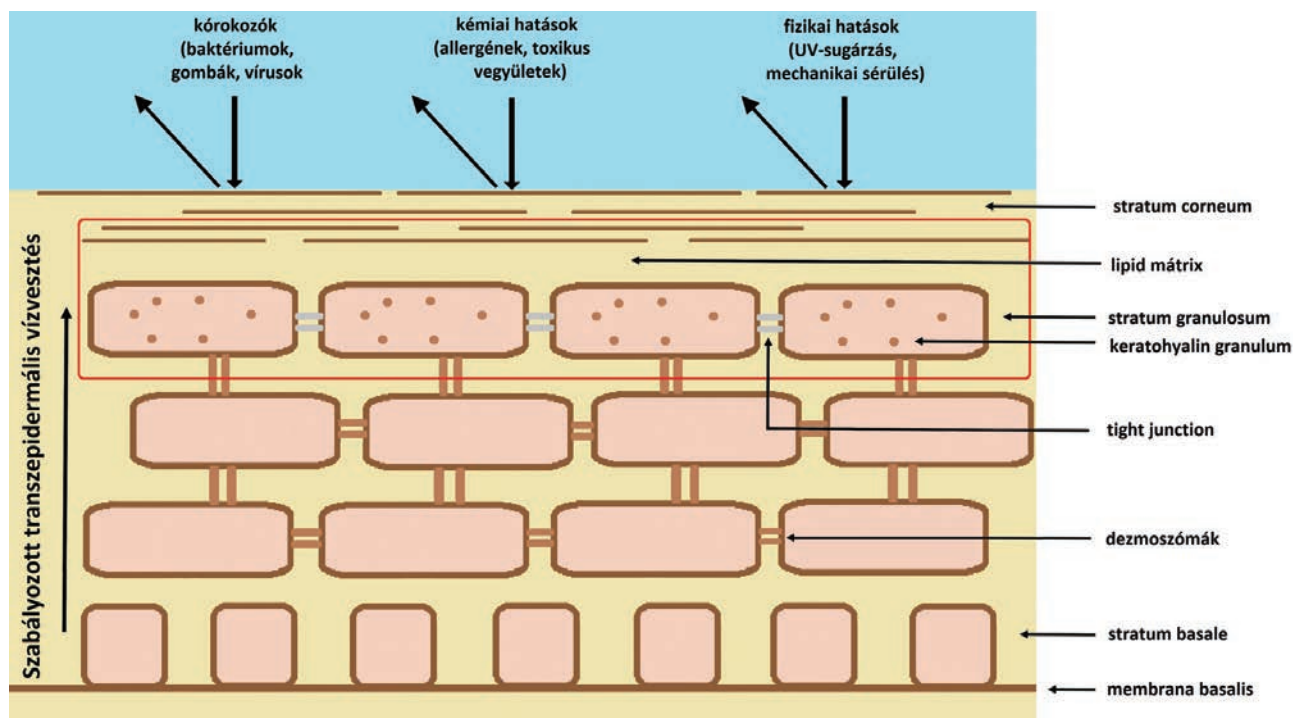
tások (UV-sugárzás, mechanikai sérülés) bejutását a szervezetbe, valamint szabályozza a szervezet vízvesztését is (4). A fizikokémiai barrier funkcióért nem a teljes epidermis felelős, hanem elsősorban a stratum granulosum és az alsó stratum corneum rétegek, melyek felépítését találóan ahhoz hasonlítják, ahogy a házfalat alkotja a téglák (korneociták, keratinociták), a habarcs (intercelluláris lipidek) és az acél sodronyok [korneodezmoszómák, tight junction (TJ)] (5). A stratum granulosum keratinocitái ún. keratohyalin granulomokat tartalmaznak, melyek egyik fő alkotója a filaggrin (FLG) nevű struktúrfehérje. A FLG profilaggrin molekulaként szintetizálódik az alsóbb rétegekben, majd proteáz enzimek és defoszforiláció hatására FLG monomerek keletkeznek a stratum granulosumban, melyek a stratum corneumban további proteázok hatására rövid peptidekké, végül aminosavakká és hasítási termékekké alakulnak. Az átalakulás során a hasítási termékekből képződnek a bőr természetes hidratáló faktorai (NMF). A FLG legfőbb feladata, hogy a stratum corneumban a korneocitákban a keratin filamentumokat összekapcsolja, így azok ellapulnak és zsindeyszerűen összekapaszkodva kialakítják az ellenálló barrier-t (6). A FLG hasítási termékei ezen kívül gátolják a fokozott vízvesztést, biztosítják a bőr savas pH-ját, antimikrobiális hatást fejtenek ki, továbbá aktiválni képesek egyes érsi és bontó enzimeket is. A FLG hasításából származó urokinsav ugyanakkor védelmet nyújt az UV sugarakkal szemben, valamint immunmoduláló hatással is rendelkezik (7). A keratinociták és korneociták között található lipidmatrix feladata a transzepidermális vízvesztés és különböző vízdékony anyagok penetrációjának meg-

akadályozása, valamint rugalmasságot kölcsönöz a barriernek. A lamelláris lipidmatrix ceramidokból, koleszterolból, zsírsavészterekből áll (5). A lipidmatrix és a sejtmembrán között helyezkedik el a „cornified envelope”, mely egy sejtfalhoz hasonló, ellenálló burok a keratinociták sejtmembránja körül. Több, a keratinociták által termelt struktúrfehérje vesz részt kialakításában. A burok lipid/fehérje polimerből áll és feladata szintén a fokozott transzepidermális vízvesztés megakadályozása. Fő alkotó fehérjéi a loricrin, involucrin, FLG, envoplakin, periplakin, fő lipid komponensei pedig a ceramid észterek (6).

A keratinociták között két fő típusú sejtkapcsolat van: az egyik típus feladata a sejtek szoros egymáshoz kapcsolása, a kontrollálatlan anyagátvitel megakadályozása céljából, míg a másik típus funkcionálisan kapcsolja egymáshoz a sejteket, a működésüket összehangolva. A sejtek szoros egymáshoz kapcsolását egyrészt az adherens junkciók végzik, melyek közé a keratinocitákat és korneocitákat összekötő dezmoszómák, korneodezmoszómák tartoznak. A fentiek károsodása mellett az AD kialakulásában egyre nagyobb jelentőséget tulajdonítanak a stratum granulosumban található „tight junction” (TJ) kapcsolatoknak, melyek feladata szintén a víz, ionok és oldott anyagok áramlásának szabályozása. A „gap junction” kapcsolatok a sejtek közötti kommunikációt teszik lehetővé, szerepük AD-ben még nem ismert (6), (1. ábra).

A fizikokémiai barrierkárosodás atópiás dermatitisben

Ismert, hogy AD-ben a bőr fizikokémiai barrierének működése zavart szenved. A bőr barrier károsodása létrejöhet



1. ábra

Az epidermis és benne a bőr fizikokémiai barrier funkciójáért elsősorban felelős stratum granulosum, stratum corneum felépítése (piros kerettel jelölve). A tight junction (TJ) kapcsolatok a dezmoszómákkal ellentétben csak a stratum granulosumban találhatók meg

bármely alkotóelemének genetikai vagy szerzett hiánya vagy károsodása révén, melyek közül leginkább ismert a FLG hiány útján kialakuló barrier károsodás. A FLG fehérje génjében (valójában profilaggrin gén) kialakuló mutáció az egyik legerősebb predisponáló faktor az AD kialakulására (8). Ez a gén az 1q21 kromoszóma régióban helyezkedik el, az epidermális differenciációs komplexben. Az európai lakosság körében két leggyakoribb funkcióvesztő mutációja az R501X és a 2282del4 mutációk, melyek az AD-s betegek körében 14-56%-ban mutathatók ki (7). Akik hordozzák ezeket a mutációkat kevesebb FLG-t képesek termelni, vagy teljesen hiányzik bőrukából ez a fehérje. Az összes multifaktoriális betegség tekintetében a legerősebb genotípus-fenotípus kapcsolatot az AD és a FLG mutációk között írták le, ami ennek a genetikai károsodásnak a kimagasló szerepét támasztja alá. Ugyanakkor az is bizonyos, hogy a betegek nagyobb része nem hordozza ezt a mutációt, vagyis náluk egyéb faktorok állnak a kórkép kialakulásának hátterében. Bizonyított, hogy gyulladásos környezetben a T helper (Th) 2 citokinek (IL-4 és IL-13) gátolni képesek a FLG és más barrier felépítő struktúrfehérjék (loricrin, involucrin) expresszióját, melynek következtében szerzett FLG hiány is gyakran figyelhető meg AD-ben (9). Bármelyik úton jön is létre a FLG hiány, ez elégtelen keratinfilament aggregációhoz vezet, de a TJ képződése is csökkenést mutat. Mivel a FLG hasításából származó aminosavak sincsenek jelen, így a bőr pH-ja is nőni fog. A magasabb pH egyrészt kedvez néhány szerin proteáz enzim aktiválódásának, melyek fokozzák a Th2 típusú gyulladást allergén expozíció hiányában is, másrészt kedvez a baktériumok, így a *Staphylococcus* (S.) aureus kolonizációjának (7). FLG hiányos AD-s betegekben gyakrabban alakul ki asthma bronchiale, mivel a károsodott bőr barrieren keresztül az allergének könnyebben szennyezhetik a szervezetet (10).

A LEKTI (lymphoepitheliális Kazal-típus-kapcsolt inhibitor) egy szerin proteáz inhibitor, mely részt vesz a kerati-

nociták differenciációjának szabályozásában. A LEKTI-t kódoló gén, a szerin proteáz inhibitor Kazal-típus 5 (SPINK5) az 5-ös kromoszómán helyezkedik el (5q31). Egyes kelet-ázsiai populációkban a SPINK5 mutációját kapcsolatba hozták az AD kialakulásával (11). A SPINK5 funkcióvesztő mutációja megnövekedett szerin proteáz (kallikrein) aktivitáshoz vezet, mely fokozza a korneodezmoszómakat alkotó fehérjék lebontását, így növelve a barrier kóros áteresztőképességét (11). A detergensek, szappanok használata a bőr pH-ját megemelve több szerin proteáz enzim szerzett módon kialakuló fokozott aktivitását és a bőr barrier károsodását okozhatja (12).

AD-s betegek bőrén kimutatták, hogy a lammelláris lipidmátrix termelése megváltozott, ami a stratum corneum sav, lipid, enzim összetételének csökkenéséhez, következményesen károsodott barrierfunkcióhoz vezet. A szfingomielindeaciláz enzim aktivitása megnő AD-ben, amely csökkent ceramid termeléssel jár, a lipid mátrix megváltozott összetételével károsítja a barrier működését (5). A detergensek, szappanok hatása miatt emelkedő bőrfelszíni pH tovább kedvez a lipidbontó enzimeknek is (12). A SPINK5 mutáció nem csupán a korneodezmoszóma degradációjához, hanem az epidermális lipidek lebontásához is vezet (11).

A TJ kóros működését is kapcsolatba hozták már korábban az AD kialakulásával. A TJ-ket felépítő claudin-1 SNP-i (single nucleotide polymorphism) két észak-amerikai populációban is kapcsolatot mutattak az AD-val. A claudin-1 genetikai variációi növelhetik továbbá az ekzema herpeticum kialakulását is AD-ben (13). A TJ-k károsodhatnak szerzetten is, valószínűleg az IL-17 citokin által okozott barrierkárosodás miatt (14), (1. táblázat).

A fentiek alapján egészen nyilvánvaló, hogy az AD kezelése során alapvetően fontos törekedni az egészséges fizikokémiai bőr barrier helyreállítására és az is bizonyított, hogy a barrier helyreállító kezelések képesek csökkenteni az AD-s fellángolások számát és intenzitását (15).

	Genetikai károsodások	Szerzett károsodások
sejtes állomány (keratinociták, korneociták)	FLG mutáció: R501X, 2282del4 cornified envelope prekurzorok mutációi: loricrin, involucrin	Th2 citokinek okozta FLG, loricrin, involucrin expresszió↓
lipid mátrix	SPINK5 mutáció: LEKTI	detergensek, szappanok használata a bőr pH növekedését okozza → szerin proteáz aktivitás↑ → lipid bontás↑
sejtkapcsolatok	claudin-1,-2 mutáció: TJ károsodás	IL-17 okozta TJ működészavar

1. táblázat

A bőr fizikokémiai barrier kóros működésének legismertebb genetikai és szerzett okai.

A bőr barrier építőelemeinek génjeiben történő mutációk, polymorphizmusok, epigenetikai változások és szerzett faktorok mind hozzájárulhatnak az AD kialakulásához.

(Rövidítés: FLG = filaggrin, Th = T helper, LEKTI = lymphoepitheliális Kazal-típus-kapcsolt inhibitor, SPINK5 = szerin proteáz inhibitor Kazal-típus 5, TJ = tight junction)

Immunológiai faktorok atópiás dermatitisben

Az egészséges bőr immunbarrier megfelelő működéséhez számos sejttípus összehangolt működése szükséges, melyek közé stromális sejtek (keratinociták, fibroblasztok, endoteliális sejtek) és csontvelő eredetű sejtek, mint pl. dendritikus sejtek (DC), makrofágok, természetes ölk (Natural Killer, NK) sejtek, hízósejtek, T sejtek stb. is tartoznak. Ezek a sejtek a veleszületett (innate) és szerzett (adaptív) immunitásban játszanak szerepet. AD-ben mind az adaptív, mind az innate immunitás zavara fennáll, szinte valamennyi felsorolt sejttípus működésében kimutatható károsodás.

Innate immunválasz szerepe atópiás dermatitisben

AD-ben szerepet játszó keratinocita eredetű citokinek közül mai tudásunk szerint az egyik legfontosabb szereppel a Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) bír. Ez egy IL-7-szerű citokin, melyet elsősorban a barrierek, a bőr, a tüdő, a bél epithel sejtei termelnek. Nagy szerepe van a Th2 típusú immunválasz elindításában. A bőrben számos környezetből érkező trigger (mechanikai sérülés, *S. aureus* membrán, flagellin, lipoproteinek) hatására TLR2 aktiválódásán keresztül a keratinocitákban TSLP termelődik, mely aktiválja a DC-ket, NK sejteket, hízósejteket (16, 17). A TSLP által stimulált DC-k jellegzetes tulajdonsága, hogy a naív T sejtek proliferációját, majd a sejtek Th2 sejtekké differenciálódását segítik elő. Ennek köszönhetően megnő az IL-4, IL-5, IL-13 citokinek szintje. Ezek a citokinek hatást gyakorolnak a keratinocitákra, tovább növelik azok TSLP termelését, mely így circulus vitiosusként hoz létre Th2 dominanciát (18, 19). Az AD patogenezisében betöltött fontos szerepe miatt terápiás célponttá vált, nemrég TSLP elleni monoklonális antitestet fejlesztettek ki (tezepelumab), melynek klinikai vizsgálatai jelenleg is folynak (20).

AD-ben a TSLP-n kívül, leginkább betegség-specifikus keratinocita által termelt citokinek az IL-25 és IL-33. Kiemelkedően fontos szerepük van a betegség kialakulásában, hiszen aktiválják a Th2 sejteket és a 2-es típusú innate lymphoid sejteket, melyek IL-5 és IL-13 citokinek termelését elindítják. Továbbá hatással vannak a DC-kre is, melyek erősítik a Th2 típusú immunválaszt (21).

A keratinociták a fő termelői a veleszületett immunrendszerhez tartozó antimikrobiális peptideknek (AMP). Az AMP-k, mint a humán β defenzinek, cathelicidin olyan peptid, melyek gyorsan képesek gátolni a mikrobiális növekedést azáltal, hogy a baktériumok sejtmembránján egy pórust képeznek, mely destabilizálja a membránt és sejtlízishez vezet. Ezenkívül immunmoduláló szerepük is ismert, képesek ugyanis stimulálni a mintázat felismerő receptorokat (PRR), és elősegítik a neutrophil, T sejt, hízósejt és monocita beáramlást a sérülés vagy fertőzés helyére (22). Ismert, hogy AD-ben a Th2 citokinek, főleg az IL-4, IL-13 valamint az IL-33 is csökkentik egyes AMP-k termelését is, ami segíti a *S. aureus* infekció kialakulását a bőrön, ezzel tovább növelve a már kialakult bőrgyulladást és barrierkárosodást (23, 24).

Az immunsejtek felszínén található PRR-ek (pathogen recognition receptors) a mikroorganizmusok ún. pathogén-asszociált molekuláris mintázatait (PAMP) ismerik fel. A PRR-ek folyamatosan expresszálódnak mind a keratinocitákon, mind a veleszületett immunitás egyéb rezidens sejtjein. A PRR-ek közé tartoznak a TLR-ek (toll-like receptors) is. Feladatuk a mikrobák felismerésén túl a bőrgyulladás elindítása, vagy az immuntolerancia kialakítása (25). A TLR-2 génjének polimorfizmusa esetén megnő a bakteriális és vírusinfekciók kialakulásának esélye (18, 26). AD-s betegek 11,5%-ánál találtak mutációt a TLR-2 génben (27).

A dendritikus sejtek (DC) antigénprezentáló sejtek, képesek aktiválni a naív T sejteket és citokin termelő képességüktől, valamint a kostimulatórikus, gátló molekulák expressziójától függően elősegítik a T sejtek differenciációját. AD-s betegekben a mieloid típusú rezidens epidermális DC-k, a Langerhans-sejtek jellemzője, hogy nagy affinitású IgE receptorokat (Fc ϵ RI) expresszálnak. Fontos szerepet töltenek be az immunválaszok beindításában azáltal, hogy az epidermisbe penetráló idegen antigéneket prezentálják és így részt vesznek az allergiás szenzitizáció kialakításában. A betegekben az epidermisben egy másik, csak az AD-re jellemző DC is megtalálható, az ún. inflammatórikus dendritikus epidermalis sejt (IDEC). Az IDEC-ek az AD lézió kialakulásának első 48 órájában már infiltrálják az epidermist, illetve újabb adatok szerint a dermisben is megjelennek (28). CD11b-t, CD11c-t és Fc ϵ RI-t expresszálnak a felszínükön. Fő feladatuk AD-ben a gyulladásos citokinek termelése, a gyulladás fenntartása a T sejtek aktivitása révén. AD-ben a gyulladás során létrejövő Th2 citokin miliőben a mieloid DC-k nem tudnak anti-inflammatórikus hatású IL-10-et termelni, mely hozzájárulhat a bőrgyulladás krónikussá válásához (29).

A plazmocitoid DC-k egészséges bőrben 1-es típusú interferon termeléssel részt vesznek a vírus infekciók elleni védelemben. AD-ben a számuk drasztikusan lecsökken, mivel a Th2 citokinek apoptosist váltanak ki ennél a sejttípusnál. Emiatt megnő a vírusfertőzések, főképp az ekzema herpticum kialakulása AD-ben (30).

Az NK sejtek képesek előzetes aktiváció nélkül elpusztítani mikroorganizmusokat vagy tumorsejteket. Az NK sejtek számos citokint termelnek, köztük az IFN- γ -t, TNF- α -t, GM-CSF-t, IL-5-öt, IL-8-at. AD-ben a bőrben található és a keringő NK sejtek száma is csökkent. A lézionális AD-s bőrben az NK sejtek szoros kontaktusban vannak a mieloid DC-vel, ami Th2 típusú immunválasz kialakulásához vezethet. TSLP hatására az NK sejtek aktiválódnak és Th2 immunválaszt indukálnak a bőrben (5, 30, 31), (2. táblázat).

Adaptív immunválasz szerepe atópiás dermatitisben

AD-ben mind a lézionális, mind a non-lézionális bőrben Th2/Th22 típusú immunválasz mutatható ki, valamint kisebb mértékben Th1, Th17 sejtek és általuk termelt citokinek is detektálhatók. Ez a T sejt mintázat mind a betegség akut, mind pedig a krónikus fázisában jellemző, a különbség a sejt infiltráció mértékében van, a krónikus betegségstádiumban jóval nagyobb számban vannak jelen a felsorolt T sejt alosztályok (32, 33). A korábban leírt T sejt és citokin váltás

Innate immunitás	Változások AD-s bőrgyulladásban	Következmény
Keratinociták	TSLP ↑	DC aktiválódás → Th2 immunválasz ↑
	IL-25, IL-33 ↑	Th2, innate lymphoid sejt aktiváció
AMP	AMP ↓	infekciók ↑
PRR	TLR2 kóros működése	Staphylococcus-, vírusinfekciók ↑
DC-k		
mieloid	LC sejtfelszíni FcεRI ↑	szenzitizáció kialakulása
	IDEC ↑	Th2 immunválasz ↑
plazmocitoid	szám ↓	vírusfertőzések ↑
NK sejtek	szám ↓	Th2 immunválasz ↑
Adaptív immunitás		
Th sejtek	Th2/Th22 ↑, Th1 ↑, Th17 ↑	bőrgyulladás, bőr barrier károsodás
Treg sejtek	Treg funkció ↓	Th aktivitás ↑ → bőrgyulladás

2. táblázat

Az innate és adaptív immunitás elemeinek fő változásai AD-s bőrgyulladásban.

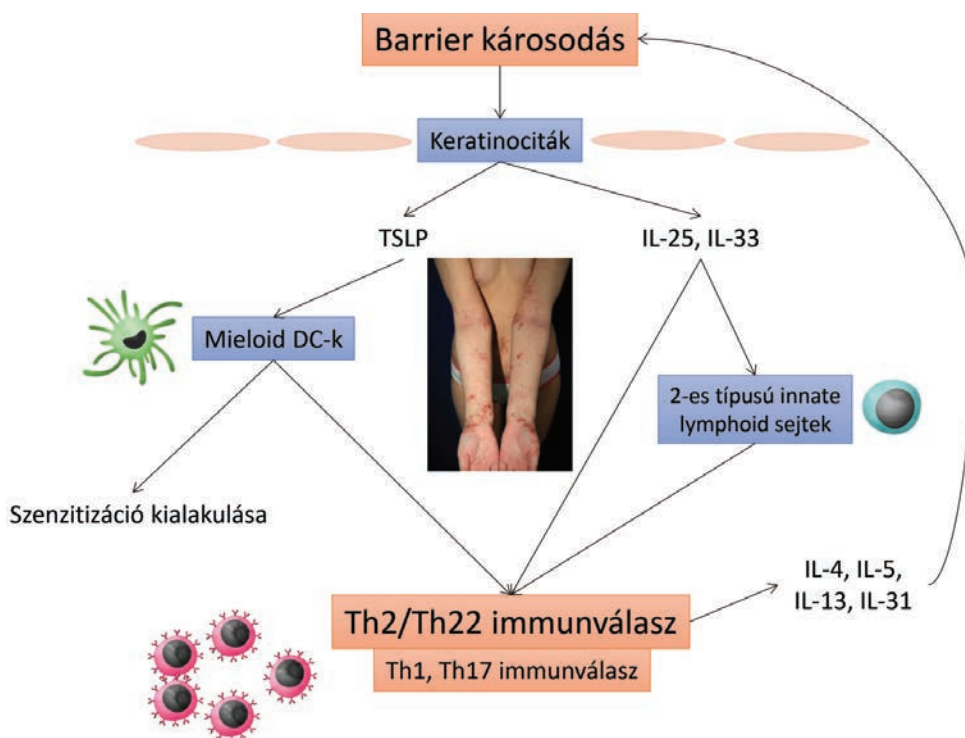
(Rövidítés: TSLP = Thymic stromal lymphopoietin, IL = interleukin, AMP = antimikrobiális peptid, PRR = pattern recognition receptor, DC = dendritikus sejt, LC = Langerhans sejt, NK = natural killer, Th = T helper sejt, Treg = regulatórikus T sejt, ↑ = emelkedés, ↓ = csökkenés, → = következmény)

(Th2-ről Th1-re krónikus szakban) már nem elfogadott az irodalomban, a betegség lefolyása során végig a Th2/Th22 környezet fontosságát emelik ki friss kutatások (32).

A Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) és Th22 (IL-22) citokinek fő hatása, hogy csökkentik a keratinociták terminális differenciációjáért felelős gének működését, a TJ-k egyik alkotóelemének a claudinnak, és a már említett FLG és más barrier felépítő elemeknek a termelődését, így jelentősen hozzájárulnak a barrier károsodás kialakulásához. Az IL-4 a bőr barrier funkciójáért felelős számos gén expresszióját csökkenti (24). Az IL-31 felelős a viszketés kialakulásáért. Ismert, hogy AD-s betegek bőrén az IL-31 expressziója jelentősen emelkedett (34). A Th2 polarizáció elősegíti továbbá a *S. aureus* kolonizációját a bőrfelszínen, csökkenti az AMP-k termelését is, ami tovább fokozza a *S. aureus* infekció kialakulását (24). A Th2 sejteknek az AD patomechanizmusában játszott kiemelkedő szerepe miatt Th2 citokinek elleni terápiás célú monoklonális antitestek fejlesztése történt az elmúlt évben, melyek a klinikai vizsgálatok különböző fázisaiban vannak már. Az IL-4/IL-13 közös receptor alegysége ellenes monoklonális antitest esetén (dupilumab) már fázis III-as klinikai vizsgálatok zajlanak, míg az IL-13 ellenes monoklonális antitestek (lebrikizumab, tralokinumab) fázis II-es vizsgálatai folynak világszerte. Az IL-31 receptor ellenes antitestnek (nemolizumab), mely csökkentette a betegek viszketésének mértékét, jelenleg fejeződtek be fázis I-es vizsgálatai (20, 34).

A Th17 asszociált molekulák (IL-17A, peptidáz inhibitor 3, CCL20) expressziója emelkedettebb akut és krónikus AD-s betegekben, de nem olyan mértékben, mint psoriasisban. Szerepe nem teljesen tisztázott még AD-ben. A Th17 és Th22 által termelt IL-22 kulcsfontosságú az epidermalis hyperplasia kialakításában (24).

A regulatórikus T sejtek (Treg) a perifériás immuntolerancia kiváltásában kulcsszerepet játszanak. A Treg-ek egy alcsoportja (CD4+CD25^{bright}FOXP3+) többek között részt vesz az allergén-specifikus immunfolyamatok szabályozásában. Munkacsoportunk korábban már bizonyította, hogy AD-s betegekben ugyan szignifikánsan emelkedett a Treg-ek aránya egészséges kontrollokhoz viszonyítva, de a Treg-ek immunszuppresszív hatása csökken az *S. aureus* által termelt *S. enterotoxin B* jelenlétében (35), (2. táblázat). Ebből is látható, hogy a *S. aureus*nak mennyire fontos szerepe van a betegségben. AD-ben a bőrfelszín normál mikrobiótájának nemcsak a száma, hanem a diverzitása is lecsökken az *S. aureus* előnyére. A bőr mikrobiotáját befolyásolhatják endogén faktorok, mint a FLG mutáció jelenléte, valamint exogén hatások, mint szappanok, topikális kortikoszteroidok, antibiotikumok használata. Ezek jelenléte miatt a szervezet az allergénekre, patogénekre, szöveti károsodásra megváltozott, kevésbé effektív válaszokat fog aktiválni AD-ben (36). A mikrobiom szerepéről AD-ben egy külön cikk foglalkozik a Szemle ezen számában.



2. ábra

Az AD patomechanizmusa. Két hipotézis ismert az AD kialakulására. Az inside-out hipotézis kiinduló pontnak a Th2 aktivációt tartja, mely károsítja a bőr fizikokémiai barrierét. Ezzel szemben az outside-in hipotézis szerint a bőr fizikokémiai barrier károsodása az elsődleges, ami a keratinocitákon, DC-en hatva Th2 immunválaszt fog létrehozni.

(Rövidítés: FLG = filaggrin, DC = dendritikus sejt, Th = T helper, TSLP = Thymic stromal lymphopoietin, IL = interleukin)

Hipotézisek az atópiás dermatitis kialakulására

A fent leírt eltérések (fizikokémiai barrier, immunbarrier) közötti összefüggések és a betegség kialakulásának megértése céljából két hipotézis született az AD patomechanizmusának területén végzett kutatások alapján. Egyikük szerint (inside-out hipotézis) az AD kialakulása során elsődleges a Th2 típusú immunaktiváció kialakulása a bőrben, mely károsítja a bőr fizikokémiai barrierjének építőelemeit, különösképpen a FLG-t. A barrierkárosodás hatására a keratinociták TSLP-t és más citokineket kezdenek termelni, melyek tovább aktiválják a DC-ket, amik fokozzák a Th2 immunválasz kialakulását. Ezzel szemben az outside-in hipotézis a bőr fizikokémiai barrierkárosodását tartja az elsődleges kiinduló folyamatnak. Ez a károsodás létrejöhet a FLG mutációja miatt, de bármilyen más genetikai vagy szerzett, környezetből érkező faktor is okozhatja. A barrier káros működése miatt allergének, patogén kórokozók kerülnek a szervezetbe. A károsodott barrieret alkotó keratinociták jellegzetes citokintermelése (TSLP, IL-33, IL-25) folytán a DC-k aktiválódnak és a Th2 típusú immunválasz elindításában fognak részt venni. A Th2 sejtek által termelt citokinek visszahatva a bőr barrierre, az alkotóinak (FLG, loricrin, involucrin) expresszióját csökkentik, tovább rontva a bőr barrier működését (37). Mindkét hipotézis elfogadott, hiszen jelenleg még nem ismert, hogy mi a pontos kiváltó oka az AD kialakulásának. (2. ábra)

IRODALOM

1. Leung D. Y., Bieber T.: Atopic dermatitis. *Lancet* (2003) 361, 151-60.
2. Oyoshi M. K., He R., Kumar L. és mtsai.: Cellular and molecular mechanisms in atopic dermatitis. *Advances in immunology* (2009) 102, 135-226.
3. Baroni A., Buommino E., De Gregorio V. és mtsai.: Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in dermatology* (2012) 30, 257-62.
4. Elias P. M., Hatano Y., Williams M. L.: Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis: outside-inside-outside pathogenic mechanisms. *The Journal of allergy and clinical immunology* (2008) 121, 1337-43.
5. Cork M. J., Robinson D. A., Vasilopoulos Y. és mtsai.: New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *The Journal of allergy and clinical immunology* (2006) 118, 3-21 quiz 2-3.
6. Candi E., Schmidt R., Melino G.: The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nature reviews. Molecular cell biology* (2005) 6, 328-40.
7. Irvine A. D., McLean W. H., Leung D. Y.: Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *The New England journal of medicine* (2011) 365, 1315-27.
8. Brown S. J., McLean W. H.: One remarkable molecule: filaggrin. *The Journal of investigative dermatology* (2012) 132, 751-62.
9. Howell M. D., Kim B. E., Gao P. és mtsai.: Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *The Journal of allergy and clinical immunology* (2007) 120, 150-5.
10. Mócsai G., Gáspár K., Nagy G. és mtsai.: Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patients with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology* (2014) 170, 617-24.
11. Liang Y., Chang C., Lu Q.: The Genetics and Epigenetics of Atopic

- Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms. Clinical reviews in allergy & immunology (2016) 51, 315-28.
12. Cork M. J., Danby S. G., Vasilopoulos Y. és mtsai.: Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. The Journal of investigative dermatology (2009) 129, 1892-908.
 13. De Benedetto A., Slifka M. K., Rafaels N. M. és mtsai.: Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology (2011) 128, 242-6 5.
 14. Yuki T., Tobiiishi M., Kusaka-Kikushima A. és mtsai.: Impaired Tight Junctions in Atopic Dermatitis Skin and in a Skin-Equivalent Model Treated with Interleukin-17. PloS one (2016) 11, 0161759.
 15. Hon K. L., Leung A. K., Barankin B.: Barrier repair therapy in atopic dermatitis: an overview. American journal of clinical dermatology (2013) 14, 389-99.
 16. Takai T.: TSLP expression: cellular sources, triggers, and regulatory mechanisms. Allergy international: official journal of the Japanese Society of Allergology (2012) 61, 3-17.
 17. He R., Geha R. S.: Thymic stromal lymphopoietin. Ann NY Acad Sci (2010) 1183, 13-24.
 18. Jariwala S. P., Abrams E., Benson A. és mtsai.: The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (2011) 41, 1515-20.
 19. Soumelis V., Reche P. A., Kanzler H. és mtsai.: Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. Nat Immunol (2002) 3, 673-80.
 20. Lauffer F., Ring J.: Target-oriented therapy: Emerging drugs for atopic dermatitis. Expert Opin Emerg Drugs (2016) 21, 81-9.
 21. Ong P. Y.: New insights in the pathogenesis of atopic dermatitis. Pediatric research (2014) 75, 171-5.
 22. Afshar M., Gallo R. L.: Innate immune defense system of the skin. Veterinary dermatology (2013) 24, 32-8 8-9.
 23. Homey B., Steinhoff M., Ruzicka T. és mtsai.: Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology (2006) 118, 178-89.
 24. Werfel T., Allam J. P., Biedermann T. és mtsai.: Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology (2016) 138, 336-49.
 25. Skabytska Y., Kaesler S., Volz T. és mtsai.: The role of innate immune signaling in the pathogenesis of atopic dermatitis and consequences for treatments. Seminars in immunopathology (2016) 38, 29-43.
 26. Ermertcan A. T., Ozturk F., Gunduz K.: Toll-like receptors and skin. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV (2011) 25, 997-1006.
 27. Niebuhr M., Langnickel J., Draing C. és mtsai.: Dysregulation of toll-like receptor-2 (TLR-2)-induced effects in monocytes from patients with atopic dermatitis: impact of the TLR-2 R753Q polymorphism. Allergy (2008) 63, 728-34.
 28. Guttman-Yassky E., Lowes M. A., Fuentes-Duculan J. és mtsai.: Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis. The Journal of allergy and clinical immunology (2007) 119, 1210-7.
 29. Schakel K., Hansel A.: News from dendritic cells in atopic dermatitis. Current opinion in allergy and clinical immunology (2011) 11, 445-50.
 30. Wollenberg A., Rawer H. C., Schaubert J.: Innate immunity in atopic dermatitis. Clinical reviews in allergy & immunology (2011) 41, 272-81.
 31. Wu W. H., Park C. O., Oh S. H. és mtsai.: Thymic stromal lymphopoietin-activated invariant natural killer T cells trigger an innate allergic immune response in atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology (2010) 126, 290-9, 9 e1-4.
 32. Brunner P. M., Guttman-Yassky E., Leung D. Y.: The immunology of atopic dermatitis and its reversibility with broad-spectrum and targeted therapies. The Journal of allergy and clinical immunology (2017) 139, S65-S76.
 33. Gittler J. K., Shemer A., Suarez-Farinas M. és mtsai.: Progressive activation of T(H)2/T(H)22 cytokines and selective epidermal proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology (2012) 130, 1344-54.
 34. Nemoto O., Furue M., Nakagawa H. és mtsai.: The first trial of CIM331, a humanized antihuman interleukin-31 receptor A antibody, in healthy volunteers and patients with atopic dermatitis to evaluate safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. The British journal of dermatology (2016) 174, 296-304.
 35. Gáspár K., Baráth S., Nagy G. és mtsai.: Regulatory T-cell subsets with acquired functional impairment: important indicators of disease severity in atopic dermatitis. Acta dermato-venereologica (2015) 95, 151-5.
 36. Zaniboni M. C., Samorano L. P., Orfali R. L. és mtsai.: Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin. Anais brasileiros de dermatologia (2016) 91, 472-8.
 37. Elias P. M., Steinhoff M.: "Outside-to-inside" (and now back to "outside") pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. The Journal of investigative dermatology (2008) 128, 1067-70.

Érkezett: 2017. 06. 17.

Közlésre elfogadva: 2017. 09. 01.

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Beja Katalin

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Tel.: 267-4685

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Adress of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu | Open access

Leader of the office: Katalin Beja

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Phone: 267-4685