

Új adatok az atopiás dermatitis kórmechanizmusáról

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

Bevezetés

Aki tudja, csinálja, aki nem tudja, az tanítja. Nem tudom, hol hallottam először, de most magamra vonatkoztatom ezt a szellemességet. Fiatal orvos koromban – a hetvenes és nyolcvanas években – sok száz, légúti allergiában szenvedő gyermeknek adtam hiposzenzibilizáló kezelést (akkoriban ez a betegek számára teljesen ingyenes volt), de emlékezetem szerint atopiás dermatitis kezelésére egyszer sem próbáltam ki, ehhez nem is értek... Hallottam viszont a közelmúltban olyan előadásokat (pl. a debreceni kollégáktól), amelyben e módszer kedvező klinikai eredményeiről számoltak be, és olvastam néhány közleményt is erről^{1,2,3}. Arról viszont legfeljebb sejtésem volt, hogyan hat ez a módszer egy általam késői típusú allergiás reakciónak vélt betegségben. Ezért okozott különös örömet az *Allergy* 2018 szeptemberi számában olvasott közlemény⁴.

Atopiás dermatitis kialakítása egereken

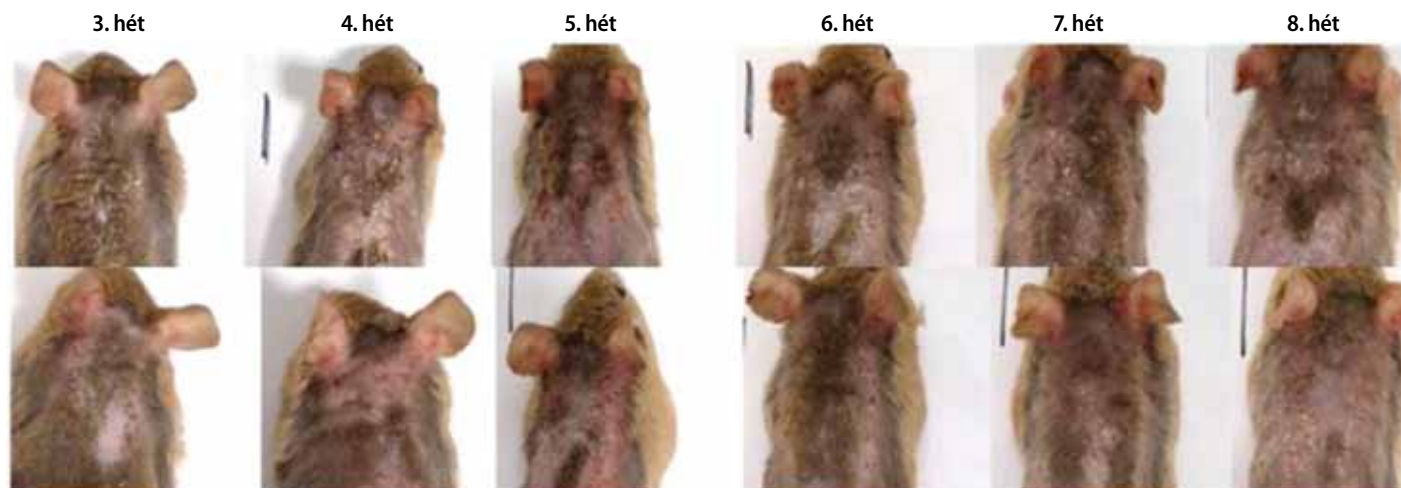
Korábban négy éven át dolgoztam kísérleti állatokkal, de azt csak most tudtam meg, hogy atopiás dermatitist is elő lehet idézni egereken. Ehhez nem kell mást tenni, mint eltüntetni a szőrt a hátukról és a fülükéről, majd a meztelen bőrükre 200 µl 4%-os Na-dodecil szulfátot kell kenni,

amitől átjárhatóvá válik a bőrük. Ezután már nincs más dolgunk, mint hogy két óra várakozás után 100 mg *Dermatophagoides farinae* (ez a háziporban élő egyik atka) kivonatot kenjünk a bőrre valamilyen kenőcsben. Ha ezt a műveletet 8 héten keresztül hetente kétszer megismételjük, már készen is lesz az atopiás dermatitis.

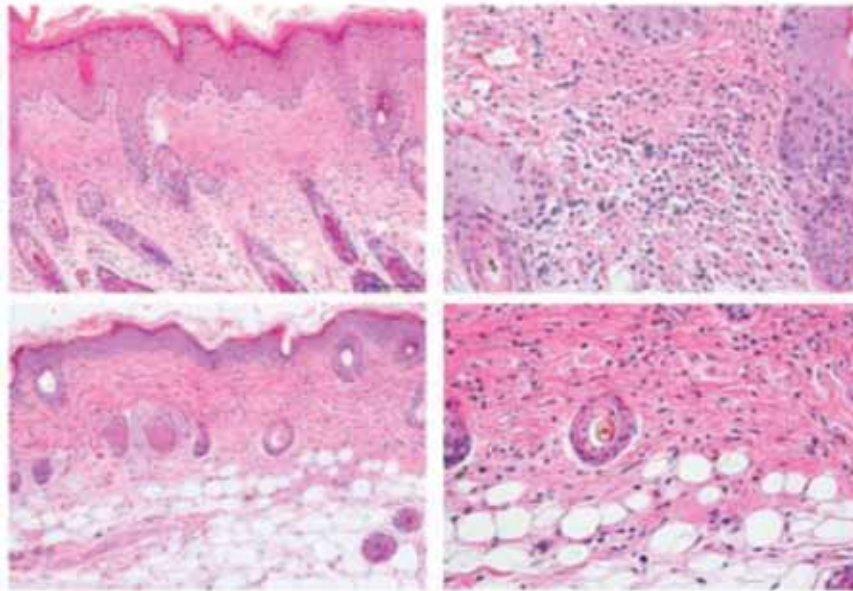
A hiposzenzibilizálást pedig úgy végezték, hogy az első hat bőrkezelés után (úgy, hogy közben tovább folytatták ezt a kezelést) elkezdtek a „kenés” mellett 100 µl foszfát pufferes sóoldatban oldott, 100 µg *Dermatophagoides farinae* injekciót adni szubkután. Ezt is hetente kétszer adták, majd a 8 hetes kezelés végén értékelték az elváltozásokat.

A hiposzenzibilizáció hatása az atopiás dermatitises egereken

Az epidermis vastagsága az atopiás dermatitises csoportban átlagosan 170 µm, a hiposzenzibilizált csoportban 50 µm lett. A hiposzenzibilizált csoportban enyhébbek voltak a klinikai tünetek és alacsonyabb volt a SCORAD score. Szövetteni vizsgálattal megállapítható volt, hogy kevesebb sejt vándorolt a dermisbe (180 vs. 500), és különösen így volt ez az eozinofil sejtek vonatkozásában (8 vs. 24).



1. kép: Klinikai javulás hiposzenzibilizáció hatására: a bőrleziók változása az atopiás dermatitises (felső sor) és a hiposzenzibilizált (alsó sor) csoportban (Shin és munkatársai nyomán)



2. kép: A hiposzenzibilizáció hatására bekövetkező szövettani változás (hematoxilín és eozin festés, a bal oldalon 100x, a jobb oldalon 200x nagyítással) (Shin és munkatársai nyomán)

A szérum immunglobulin meghatározás szerint a hiposzenzibilizált csoportban megtörtént az IgE – IgG átkapcsolódás. Az össz IgE szint az atopiás dermatitis csoportban a kezelés alatt drasztikusan emelkedett, míg a hiposzenzibilizált csoportban változatlan maradt. Az IgG4 koncentráció viszont a hiposzenzibilizált csoportban nőtt erőteljesen (40 µg/ml-ről 140 µg/ml-re). Az atka-specifikus IgE szint az atopiás dermatitis csoportban 0,8 U, a hiposzenzibilizált csoportban 0,3 U lett.

PCR vizsgálattal bizonyították, hogy hiposzenzibilizáció hatására jelentősen csökken az IL-4 és IL-13 mRNS expressziója (ezek tudvalehetőleg Th2 citokinek), ugyanakkor jelentősen megnő az IL-10 mRNS expresszió, ami viszont a regulatorikus T sejtek (Treg) citokinje. A Treg sejtek transzkripciójának a kulcsszereplője a Foxp3. Ez is emelkedett volt a hiposzenzibilizált csoportban. Immunfluoreszcens festéssel és flow citometriás vizsgálattal igazolták, hogy a hiposzenzibilizált csoportban a bőrbe kevesebb IL4+, CD4+ T limfocita (ezek Th2-es sejtek) áramlott, míg a Foxp3+CD4+ Treg sejtek száma magasabb lett. A hiposzenzibilizált csoportban észlelt magasabb IL-10 koncentrációért elsősorban a Treg sejtek a felelősek, emellett a natural killer (NK) limfociták is termelik, de a B limfociták nem.

Nem találtak különbséget az atopiás dermatitis és a hiposzenzibilizált csoportból származó egerek lépéből izolált splenocyták IL-4 mRNS szintje között, viszont az IL-10 és TGF-β-1 mRNS koncentráció szignifikánsan magasabb volt a

hiposzenzibilizált csoportban, mint az atopiás dermatitis csoportban.

Ezt követően sejtenyésztest végeztek mindkét csoport nyirokcsomóiból származó sejtekkel. Ha a táptalajhoz 10 µg/ml *Dermatophagoides farinae* kivonatot is adtak, akkor a hiposzenzibilizált csoport sejtei szignifikánsan kevesebb IL-4-et termeltek, mint az atopiás dermatitis csoportéi, viszont sokkal több IL-10-et és TGF-β-1-et választottak ki.

Flow citometriával is ellenőrizték, hogy melyik sejtféleség felelős a hiposzenzibilizált csoportban észlelt magasabb IL-10 kiválasztásért. Azt találták, hogy a regulatorikus T sejtek (Foxp3+ Treg és Foxp3– Tr1 sejtek), valamint a regulatorikus NK sejtek aránya magas volt a hiposzenzibilizált csoportban, viszont az IL-10 termelésre ugyan csak képes B limfocitáké nem.

A kísérletsorozat eredményeit összefoglalva megállapítják, hogy hiposzenzibilizáció hatására mérséklődik az epidermis megvastagodása, az eozinofil sejtes infiltráció és az allergén-specifikus IgE termelés. Emellett megnő az IL-10-et termelő Treg és NK sejtek száma, és visszaszorul a Th2-es válasz.

Azt már korábbi vizsgálatokban is megállapították, hogy a hiposzenzibilizáció hatásáért az IgG alosztályok közül elsősorban az IgG4 felelős⁵, és ezt a megfigyelést a mostani vizsgálat is megerősítette. Már egy héttel a hiposzenzibilizáció megkezdése után jelentősen emelkedett az egerek szérum IgG4 szintje és végig magas is maradt.

Az IL-10-et és TGF- β -t termelő Treg sejtek megjelenése kulcsfontosságú a hiposzenzibilizáció hatékonyságában⁶. Az már 1997 óta ismert, hogy a Treg sejtek számának a megnövelésén keresztül a hiposzenzibilizáció módosítja a T sejt választ a patogén Th2-ről a „védő” Th1-re⁷.

A most ismertetett vizsgálattal *Shin és munkatársai* azt igazolták, hogy a hiposzenzibilizáció hatására az IL4+CD4+ T (vagyis a Th2-es) sejtek száma csökkent, ugyanakkor a CD4+Foxp3+ Treg sejtek száma szignifikánsan emelkedett. Emellett a Foxp3 Treg és az NK sejtek fokozott IL-10 expresszióját is megfigyelték⁴.

Az IL-10 a hiposzenzibilizáció hatására kialakuló perifériás tolerancia kritikus citokinje. Korábbi vizsgálatokkal megállapították, hogy elnyomja a hízósejtek IgE-től függő aktivizálódását, a Th0 és a Th2 sejtek általi IL-5 termelést, ugyanakkor növeli az IgG4 produkciót⁸.

A vizsgálatból kiderült, hogy az IL-10-et termelni képes sejtek közül a Foxp3 Treg és a Foxp3– Tr1-es sejtek aránya is megnőtt a hiposzenzibilizáció hatására, sőt a regulatorikus NK sejteké is, viszont az IL-10-et ugyancsak előállítani képes regulatorikus B sejtek aránya nem különbözött a két csoport (hiposzenzibilizált és atopiás dermatitises) között⁴.

Az atopiás dermatitis kialakulásának előfeltételei

A szerencsének köszönhető, hogy még egy közleményt olvashattam az *Allergy* ugyanezen lapszámában az atopiás dermatitistről⁹. A japán és amerikai szerzők abból a megfigyelésből indulnak ki, hogy a bőr barrier diszfunkciója az atopiás dermatitis fontos előfeltétele. Ennek létrehozásában az IL-4 és az IL-13 (mindkettő Th2-es citokin) úgy vesznek részt, hogy periosztin termelést indítanak be, ami a bőr allergiás gyulladásának, a barrier funkció romlásának a beindítója¹⁰.

Másrészt, az IL-4 és az IL-13 (önmagában) képes arra, hogy lecsökkentse a filaggrin termelést. A filaggrinról tudni kell, hogy a keratinociták végső differenciálódásának és a bőr védőgát funkciójának a legfontosabb fehérjeje, és valószínűleg a STAT3 közvetítésével keletkezik¹¹.

Mi a STAT3, STAT6?

Mivel már nem emlékeztem arra, mi is az a STAT3, ennek is utánanéztam. Ez egy transzkripciósfaktor, a STAT protein család tagja, a teljes neve „signal transducer and activator of transcription 3” és az ezt kódoló gén a 17-es kromoszóma 17q21.1 helyén található. Ez a fehérje foszforilációval aktiválódik, amelyet különböző citokinek idézhetnek elő (pl. interferonok, IL-5, IL-6 stb.).

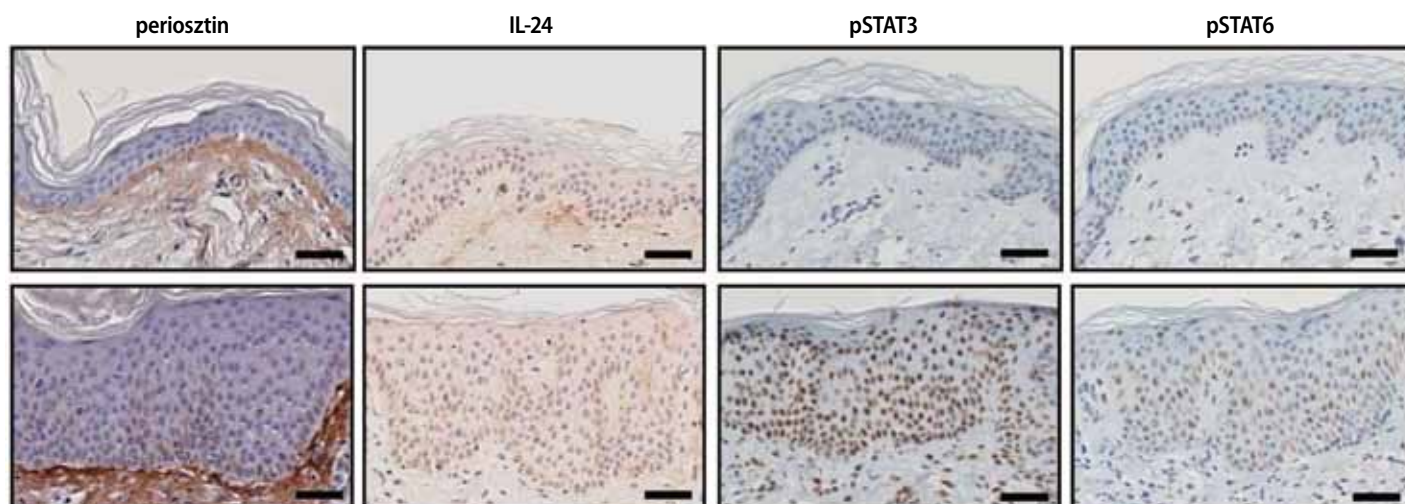
Később szó lesz még a STAT6-ról. Ez ugyanígy egy transzkripciósfaktor, melynek génje a 12-es kromoszóma 12q13.3 helyén van. Igen fontos szerepe van az IL-4 által kiváltott biológiai válaszok befolyásolásában. Például ez felel az IL-4 antiapoptotikus aktivitásáért. Egérkísérlettel azt is bizonyították, hogy szerepet játszik a Th2-es sejtek differenciációjában és az immunglobulin osztályok közötti átkapcsolódásban.

A fibroblasztokból származó periosztin a keratinociták hiperproliferációját vagy aberrális proliferációját váltja ki, ami a bőr barrier funkciójának romlásához vezet. Koncentrációja atopiás dermatitisben szenvedő betegek szérumban a betegség súlyosságával egyenesen arányosan nő.

Az IL-24 szerepe

Mitamura és munkatársai korábban megfigyelték, hogy az IL-24 minden más segítség nélkül is képes arra, hogy lecsökkentse a filaggrin expressziót (mint már említettem, a filaggrin barrier építő, tehát „jó”).

Erről az IL-24-ről annyit kell tudnunk, hogy az IL-10 család tagja, és eredetileg egy tumorelles proteinként is-



3. kép: Immunhisztokémia periosztin antitesttel, anti-IL-24 antitesttel, pSTAT3 antitesttel és pSTAT6 antitesttel egészséges donor (felső sor) és atopiás dermatitises beteg (alsó sor) esetén (méretjelzés 50 μ m) (*Mitamura és munkatársai* nyomán)

merték fel, de fontos szerepe van a sebgyógyulásban is. Expresszióját az IL-4 mellett egyéb citokinek (pl. interferon- γ , IL-17A, IL-22, IL-31 stb.) is elő tudják idézni. Fokozott mennyiségben mutatható ki az atopiás dermatitisben szenvedő egyének és az allergiás bőrgyulladásos kísérleti állatok epidermisében¹².

Jelen közleményünkben *Mitamura és munkatársai* emberi bőrsejtekkel végzett szövettani vizsgálatával bebizonyították, hogy a keratinociták a legfőbb IL-24 termelő sejtek, melyeket az IL-13 stimulál, periosztin-dependens módon a STAT6 segítségével⁹. A megtermelt IL-24 (a STAT3 segítségével) szignifikánsan csökkenti a filaggrin expressziót, ezzel hozzájárul az IL-13/periosztin úton kialakuló barrier diszfunkció kialakulásához.

Ha az egereket atkával immunizálták, az epidermisükben megnőtt az IL-24 expresszió és aktiválódott a STAT3 fehérje. Mindez nem jött létre a (mesterségesen létrehozott) STAT6-hiányos és/vagy periosztin-hiányos egereken. Ez arra bizonyíték, hogy a STAT6 és a periosztin is szükséges a barrier funkció romlásának a kialakulásához. Az IL-24 expresszió fokozódást ki tudták mutatni atopiás dermatitiszes betegek epidermisében⁹.

Összefoglalás

A most elmondottakat összefoglalva annyi megállapítható, hogy az atopiás dermatitisben észlelhető bőr barrier romlás kialakulásához szükség van a Th2-es sejtek által termelt IL-13-ra, ami (a STAT6 segítségével) fokozza a periosztin-termelést, és ez már magában véve is barrier romláshoz vezet. Ha ez nem lenne elég, az IL-13 hatására újonnan létrejövő IL-24 (a STAT6 közvetítésével) lecsökkenti a filaggrin termelést, ami szintén a barrier romlásához vezet.

Ennek az elméletnek tűnő fejtegetésnek gyakorlati haszna is van. Létezik már egy tofacitinib nevű (kipróbálás alatt lévő) gyógyszer, amely az IL-24 termelés csökkentésével jelentősen javítja az atopiás dermatitiszes betegek állapotát¹³.

Az atopiás dermatitisben sikeres hiposzzenzibilizáció hatékonysága pedig nagy valószínűséggel azon alapszik, hogy hatására csökken a Th2-es sejtek száma, nő a Treg populáció és az IL-10 koncentráció. Az IL-10 a hiposzzenzibilizáció

hatására kialakuló perifériás tolerancia kritikus citokinje. Elnyomja a hízósejtek IgE-től függő aktivizálódását, a Th0 és a Th2 sejtek általi IL-5 termelést, ugyanakkor növeli a (blokkoló) IgG4 produkciót. ■

Irodalom

1. Novak N, Bieber T, Hoffmann N, et al. Efficacy and safety of subcutaneous allergen-specific immunotherapy with depigmented polymerized mite extract in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 925-931.
2. Bae JM, Choi YY, Park CO, et al. Efficacy of allergen-specific immunotherapy for atopic dermatitis: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 110-117.
3. Lee J, Park CO, Lee KH. Specific immunotherapy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015; 7: 221-229.
4. Shin JU, Kim SH, Noh JY, et al. Allergen-specific immunotherapy induces regulatory T cells in an atopic dermatitis mouse model. *Allergy* 2018; 73: 1801-1811.
5. Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis JN, et al. Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity. *J Immunol* 2004; 172: 3252-3259.
6. Lou W, Wang C, Wang Y, et al. Responses of CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) and IL-10 secreting type 1 T regulatory cells to cluster-specific immunotherapy for allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23: 140-149.
7. Ebner C, Siemann U, Bohle B, et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from Th2 to Th1 in T cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1007-1015.
8. Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, et al. IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10. *J Immunol* 1998; 160: 3555-3561.
9. Mitamura Y, Nunomura S, Nanri Y, et al. The IL-13/periosztin/IL-24 pathway causes epidermal barrier dysfunction in allergic skin inflammation. *Allergy* 2018; 73: 1881-1891.
10. Furue M, Chiba T, Tsuji G, et al. Atopic dermatitis: immune deviation, barrier dysfunction, IgE autoreactivity and new therapies. *Allergol Int* 2017; 66: 398-403.
11. Amano W, Nakajima S, Kunugi, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 667-677.
12. Jin SH, Choi D, Chun YJ, et al. Keratinocyte-derived IL-24 plays a role in the positive feedback regulation of epidermal inflammation in response to environmental and endogenous toxic stressors. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 280: 199-206.
13. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol* 2016; 175: 902-911.