

Medycyna spersonalizowana w AZS: w poszukiwaniu biomarkerów

Dr hab. n. med.
**Aleksandra
Szczepankiewicz**

Pracownia Badań Komórkowych
i Molekularnych Kliniki
Pneumonologii, Alergologii
Dziecięcej i Immunologii
Klinicznej UM w Poznaniu

Kierownik Pracowni: Dr hab. n.
med. Aleksandra
Szczepankiewicz

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n.
med. Anna Bręborowicz

G E N E T Y K A – N O W O Ś C I

Personalized medicine in atopic dermatitis – in search for biomarkers

S U M M A R Y

Atopic dermatitis is characterized by complex etiology and heterogenous clinical phenotype that remains diagnostic and therapeutic challenge. A helpful in this regard may be personalized medicine, but in atopic dermatitis it is still in the early beginnings. Crucial in this regard are studies searching for biomarkers of the disease, that would enable to identify people at risk of developing atopic dermatitis, to measure components of disease severity and to choose the appropriate treatment approach. This paper is a summary of the most important recent studies analyzing possible biomarkers in atopic dermatitis. They included among others, filaggrin, TARC, TSLP, IL-33, IL-31, periostin, BDNF and miRNAs. The development of reliable biomarkers will enable in future to introduce personalized medicine of atopic dermatitis into the clinical practice.

Atopowe zapalenie skóry (AZS) należy do chorób o złożonym podłożu i heterogennym fenotypie klinicznym, co stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne. Odpowiedzią może być medycyna spersonalizowana, jednak w AZS ta dziedzina zaczyna się dopiero rozwijać. Istotne w tym względzie są badania dotyczące poszukiwania biomarkerów AZS, które umożliwią identyfikację osób z grupy ryzyka, oceny nasilenia objawów choroby oraz doboru właściwej terapii. Niniejsza praca stanowi przegląd najważniejszych badań z ostatnich kilku lat, dotyczących biomarkerów AZS. Badano w tym kontekście m.in. filagrynę, TARC, TSLP, IL-33, IL-31, periostynę, BDNF oraz cząsteczki miRNA. Opracowanie wiarygodnych biomarkerów AZS umożliwi w przyszłości zastosowanie medycyny spersonalizowanej w praktyce klinicznej.

Szczepankiewicz A.: Medycyna spersonalizowana w atopowym zapaleniu skóry – w poszukiwaniu biomarkerów. Alergia, 2016,

Atopowe zapalenie skóry (AZS) należy do chorób o złożonym podłożu i heterogennym fenotypie klinicznym, który zależy od wieku początku choroby, różnej odpowiedzi na alergeny, zmiennego nasilenia objawów, a także autoreaktywności IgE oraz występowania chorób współistniejących z AZS (takich jak astma, alergiczny nieżyt nosa, alergologia pokarmowa, choroby infekcyjne skóry) [1]. W przeciwieństwie do innych chorób alergicznych takich jak astma czy alergiczny nieżyt nosa, medycyna spersonalizowana w AZS zaczyna się dopiero rozwijać, obecnie prowadzone są badania dotyczące poszukiwania biomarkerów AZS, co jest niezwykle istotne ze względu na identyfikację osób z grupy podwyższonego ryzyka, oceny nasilenia objawów choroby oraz doboru właściwej terapii. W związku z tym szczególny nacisk kładzie się na identyfikację i weryfikację cząsteczek/związków, które mogą mieć wartość prognostyczną w AZS.

Kluczowa do opracowania wiarygodnych biomarkerów jest znajomość podłoża patogenetycznego choroby.

W oparciu o wyniki dotychczasowych badań w AZS zaproponowano podział tej choroby na kilka endofenotypów:

- AZS związany z odpowiedzią immunologiczną typu 2 (Th2), obejmujący stan zapalny skóry bez jej uszkodzenia (ostra i przewlekła postać choroby)
- AZS nie związany z odpowiedzią typu 2, w której istotny jest stan zapalny wywołany przez limfocyty Th1, Th17 i Th22. W tym endotypie obserwuje się uszkodzenie skóry i zaburzenia jej funkcji jako bariery ochronnej [1-4].

Filagryna

Przełomem w badaniach nad patogenezą atopowego zapalenia skóry było odkrycie roli filagryny, białka macierzy naskórka stymulującego spajanie włókien keratyny w trakcie dojrzewania keratynocytów. Wykazano, że niedobór tego białka spowodowany mutacjami genu FLG ma istotne znaczenie prognostyczne w rozwoju AZS [5]. Ograniczeniem zastosowania oznaczania mutacji w genie filagryny jako potencjalnych biomarkerów jest ich niska częstość w populacji europejskiej, odpowiadają one za zaledwie 30% przypadków AZS. Poza mutacjami powodującymi niedobór filagryny, ostatnio wykazano również istotną rolę polimorfizmów zlokalizowanych w tym genie, które wpływają na funkcję białka filagryny.

Polimorfizm Pro478Ser

W badaniu Lopes [6] wykazano, że polimorfizm Pro478Ser związany ze zmianą prolina na serynę w sekwencji białka filagryny jest związany z cięższą postacią AZS i większą kolonizacją skóry pacjentów gronkowcem (*S. aureus*). Wynika to z faktu, że ta substytucja nukleotydowa może odpowiadać za zwiększoną przepuszczalność bariery skóry, co ułatwia wnikanie czynnikom infekcyjnym (np. bakteriom) i sprzyja nasileniu objawów AZS.

Cytokina CCL17

W analizach przeprowadzonych do tej pory nad poszukiwaniem potencjalnego biomarkera atopowego zapalenia skóry istotną wydaje się cytokina CCL17 (znana też jako TARC, ang. thymus and activation regulated chemokine), która wykazała związek z ciężkością objawów AZS w wielu badaniach klinicznych. Zaobserwowano m.in. silną korelację między stężeniem TARC/CCL17 a nasileniem AZS u niemowląt, a jej obecność

głównie w skórze zmienionej zapalnie może wskazywać na zaburzone działanie bariery ochronnej skóry [7, 8].

Związek stężenia TARC w surowicy krwi ze stopniem ciężkości AZS oraz stanem klinicznym potwierdzono w wielu niezależnych badaniach, zarówno u dorosłych jak i dzieci [9-12].

Limfopoetyna zrębu grasicy

Istotną w patogenezie AZS okazała się również limfopoetyna zrębu grasicy (ang. Thymic Stromal Lymphopoeitin, TSL

Interleukiny

Interleukina 31 (IL-31) jest cytokiną produkowaną przez limfocyty T i bierze udział w powstawaniu świądu w przebiegu AZS [17]. Wykazano, że stężenie IL-31 w surowicy koreluje ze stopniem ciężkości atopowego zapalenia skóry u dzieci [14, 18, 19], ale jej stężenie nie różni się istotnie między dorosłymi pacjentami z rozpoznaniem AZS a zdrową grupą kontrolną [14].

Kolejną istotną cytokiną badaną w kontekście biomarkera AZS była interleukina 33 (IL-33). Należy ona do rodziny interleukiny 1 i jest jedną z cytokin związanych z mechanizmem obrony (należy do grupy cząsteczek nazywanych alarminami) [15]. Wykazano zwiększone stężenie IL-33 u pacjentów z AZS [16], co jednak nie zostało potwierdzone w badaniu Nygaard i wsp. [14].

Periostyna należy do białek macierzy komórkowej, które odgrywają istotną rolę w hiperplazji naskórka, zmiany histologicznej charakterystycznej dla atopowego zapalenia skóry. W badaniach Kou i wsp. [20] wykazano, że zwiększone stężenie periostyny korelowało z nasileniem objawów AZS, stężeniem cytokiny TARC i liczbą eozynofiliów w surowicy krwi.

W poszukiwaniu biomarkerów prowadzono również badania nad neurogennym elementem zapalenia w AZS. W jednym z najnowszych badań potwierdzono istotny związek stężenia neurotrofiny BDNF z atopowym zapaleniem skóry (zarówno u dorosłych jak i u dzieci) oraz z nasileniem objawów wg punktacji SCORAD. Wyższe stężenia BDNF u pacjentów z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry zaobserwowano także we wcześniejszych badaniach [21-23].

Cząsteczkami, które często służą jako biomarkery wielu chorób są małe niekodujące cząsteczki RNA tzw. miRNA. W badaniach dotyczących ekspresji miRNA w AZS wykazano m.in., że miR-155 ulega zwiększonej ekspresji w surowicy krwi w atopowym zapaleniu skóry, a jego ekspresja koreluje z nasileniem objawów choroby [24]. Ponadto, analiza profilu ekspresji miRNA z moczu i surowicy wykazała, że 2 cząsteczki miRNA (miR-203 and miR-483-5p) ulegały zwiększonej ekspresji u dzieci z rozpoznaniem atopowego zapalenia skóry [25].

Biomarkery odpowiedzi na leczenie

W leczeniu AZS jedną z opcji terapeutycznych jest stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów, jednak nie u wszystkich pacjentów leczenie jest skuteczne. W badaniu Brunner i wsp. [26] przeanalizowali kilka cytokin w celu identyfikacji biomarkerów odpowiedzi na terapię glikokortykosteroidami. Markerami dobrej odpowiedzi na terapię i poprawy klinicznej po 16 tygodniach terapii okazały się zmniejszone stężenia cytokin IL-

12p40, IL-13, IL-22, CCL17, CCL18, inhibitora peptydazy 3 (PI3) i S100A. U pacjentów, którzy słabo reagowali na leczenie glikokortykosteroidami obserwowano redukcję stężenia markerów związanych z funkcją bariery skóry (keratyna 16 i lorycyna).

Perspektywy

Zidentyfikowano szereg czynników molekularnych, które w przyszłości pozwolą na rozróżnienie podgrup pacjentów o różnym fenotypie klinicznym (nasilenie objawów, wiek pacjenta) w oparciu o stężenie biomarkerów. Istotnym aspektem są również badania nad biomarkerami, które pozwolą na identyfikację osób z grupy ryzyka, co umożliwi opracowanie skutecznych strategii prewencyjnych. Kluczowe dla indywidualizacji terapii optymalnej dla danego pacjenta będzie również wyodrębnienie predyktorów dobrej lub słabej odpowiedzi na zastosowane leczenie.



Pracę nadesłano 2016.7.9
Zaakceptowano do druku 2016.7.10

Konflikt interesów nie występuje.

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Aleksandra Szczepankiewicz

Pracownia Badań Komórkowych i Molekularnych Kliniki Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)