

Znaczenie bariery naskórkowej w chorobach alergicznych

Skin barrier dysfunction as a risk factor for development of allergic disorders

Cezary Kowalewski

Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliški

Post Dermatol Alergol 2009; XXVI, 5: 342–343

Słowa kluczowe: bariera naskórkowa, filagryna, ceramidy, wyprysk atopowy, astma.

Abstract

The outermost layer of the skin, the stratum corneum, primarily mediates permeability barrier function. The formation of corneocytes is considered to be the result of a finely regulated differentiation process. During the terminal differentiation process structural change of the keratinocyte is associated with the sequential formation of differentiation marker proteins keratin 5 and 14 present in the stratum basale, keratin 1 and 10 in the stratum spinosum, and late differentiation marker proteins filaggrin, loricrin and involucrin in the granular layer. The granular layer is composed of secretory cells producing polar lipids and lipid converting enzymes. Polar lipids are packed into lamellar bodies and secreted into the intercellular space to be converted by enzymes to form non-polar lipid structures. The stratum corneum lipid matrix is constituted of ceramides, fatty acids and cholesterol. Small amounts of cholesterol esters and cholesterol sulfates are also present in the stratum corneum and both play a critical role in proper structural organization of the lipids, low pH, lipid crystallization, and the desquamation process, and therefore in normal barrier function. Currently, several skin diseases are known to show a genetic defect in epidermal permeability barrier function. The most representative include atopic dermatitis and ichthyosis vulgaris associated with atopic dermatitis. In atopic dermatitis abnormal lipid processing metabolism leads to deficiency of sphingosine – a natural antimicrobial agent – because of increased expression of sphingomyelin acylase. This results in colonization of the stratum corneum by *Staphylococcus aureus* and to ceramides deficiency induced by bacterial ceramidase activity, which eventually lead to barrier dysfunction. Repeated barrier disruption, whether environmentally or genetically determined, may stimulate signalling cascades that lead to inflammation and epidermal hyperplasia. Skin barrier dysfunction may also allow entry of allergens, which can lead to primary systemic sensitization. It has been shown that loss-of-function variations within the filaggrin gene are associated with dry skin phenotype and predispose to atopic dermatitis with allergic sensitizations, associated with increased asthma severity, and predispose to phenotypes involved in the atopic march.

Key words: epidermal barrier, filaggrin, ceramides, atopic eczema, asthma.

Skóra pod względem anatomicznym jest komplekso-
wym zbudowanym organem, który z jednej strony chroni or-
ganizm przed utratą płynów wewnątrzustrojowych, nato-
miast z drugiej stanowi barierę uniemożliwiającą bądź
utrudniającą przenikanie wody, szkodliwych substancji
i alergenów do wewnątrz. Ma również zdolność do absorp-
cji szkodliwego promieniowania ultrafioletowego, a także,
oprócz funkcji bariery dla czynników mechanicznych, che-
micznych i fizycznych, dzięki obecności komórek Langer-
hansa pełni funkcję bariery immunologicznej. Skóra jest
organem stosunkowo odpornym na bodźce środowisko-
we, a niszczona ma dużą zdolność do odnowy. Najważniej-

szym elementem bariery naskórkowej jest warstwa rogo-
wa, która powstaje w procesie dojrzewania i różnicowania
się komórek naskórka – keratynocytów. Keratynocyty, róż-
nicując się, syntetyzują keratyny, cząsteczki adhezyjne oraz
lipidy. W warstwie podstawnej występują keratyny 5 i 14,
które w warstwie kolczystej ustępują miejsca keratynie 1
i 10, a w komórkach warstwy ziarnistej pojawiają się lorykry-
na, involucryna i filagryna – markery ostatecznego różni-
cowania się keratynocytów, które – kondensując – tworzą
zbitą, odporną na czynniki chemiczne i fizyczne warstwę
rogową stanowiącą szkielet architektoniczny tzw. bariery
naskórkowej. Podstawowe znaczenie dla tworzenia się war-

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Cezary Kowalewski, Klinika Dermatologiczna Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,
ul. Koszykowa 82a, 02-008 Warszawa, tel. +48 22 502 13 00, e-mail: ckowalew@amwaw.edu.pl

stwy rogowej ma filagryna – wysoko zróżnicowana keratyna powstała w warstwie ziarnistej w wyniku enzymatycznych przemian profilagryny stanowiącej główny składnik ciałek keratohialiny. Filagryna jest wbudowywana w tzw. otoczkę zrogowaciałą komórek (*cornified cell envelope*) w wyniku aktywności enzymu transglutaminazy 1. Metabolizm filagryny prowadzi do wytworzenia kwaśnego pH warstwy rogowej – optymalnego środowiska dla czynności enzymów syntetyzujących lipidy warstwy rogowej, a ponadto przyczynia się do powstawania tzw. wewnętrznego czynnika nawilżającego. Kolejne pokłady komórek warstwy rogowej oddzielone są nieprzepuszczalną dla substancji zewnątrzpochoźnych warstwą licznych blaszek tzw. *lamellar bodies*, zawierających lipidy, takie jak: glikosfingolipidy, ceramidy, wolne sterole, fosfolipidy, cholesterol, siarczan cholesterolu oraz enzymy kataboliczne. Komórki warstwy ziarnistej produkują polarne lipidy oraz enzymy kataboliczne w aparatach Golgiego, które są następnie transportowane systemem kanalików do przestrzeni między warstwą ziarnistą i rogową. W przestrzeniach zewnątrzkomórkowych polarne lipidy są enzymatycznie przekształcane w związki niepolarne, tj. nierozpuszczalne w wodzie. Odkładające się między pokładami korneocytów nierozpuszczalne lipidy, krystalizując, tworzą rozległy płaszcz lipidowy. Na formowanie się lipidowego płaszczu ma wpływ wartość pH warstwy rogowej. Badania przy zastosowaniu mikroskopu konfokalnego oraz fluorochromów wrażliwych na zmianę pH pozwoliły na ustalenie, że komórki żywej części naskórka mają pH równe 7, natomiast w warstwie rogowej pH obniża się, osiągając wartości ok. pH 5–5,5 przy powierzchni naskórka. Wyniki badań prowadzonych za pomocą techniki *X-ray diffraction* wykazały, że lipidy warstwy rogowej, krystalizując, tworzą struktury bilamelarne. Molekularna organizacja ceramidów – głównych lipidów warstwy rogowej – tworzy szczelną barierę dla wnikania substancji hydrofilnych, ponieważ nie penetrują one przez lipofilne fragmenty ceramidów, oraz barierę dla lipofilnych substancji, które zatrzymywane są na grupach polarnych ceramidów (Kowalewski 2000).

Wyniki badań uzyskane w XXI w. dostarczają wielu dowodów na to, że defekt czynności bariery naskórkowej jest pierwotną przyczyną zapadalności na wyprysk atopowy (Elias 2008). Badania molekularne wskazują na predyspozycję do zapadalności na choroby atopowe u osób z heterozygotycznymi mutacjami w obrębie genu kodującego filagrynę. Te same mutacje genu dla filagryny w układzie homozygotycznym lub jako złożone mutacje heterozygotyczne odpowiedzialne są za bardzo ciężki przebieg rybiej łuski zwykłej zawsze współistniejącej z ciężkim wypryskiem atopowym (Sandidas 2006). Jednym z najważniejszych elementów obrazu histologicznego rybiej łuski zwykłej jest słabo wykształcona warstwa ziarnista, w której nie widać na poziomie mikroskopu optycznego ciałek keratohialiny, co jest wynikiem braku lub znacznego niedoboru filagryny. Zaburzony metabolizm filagryny u chorych na rybią łuskę zwykłą, a także w mniejszym stopniu

u pacjentów z wypryskiem atopowym jest odpowiedzialny za suchość skóry związaną z nieprawidłowo wykształconą warstwą rogową i zmniejszeniem ilości wewnętrznego czynnika nawilżającego, a także za większe od fizjologicznego pH warstwy rogowej. Wzrost pH spowodowany defektem filagryny prowadzi do nadmiernej odpowiedzi immunologicznej związanej ze zwiększoną liczbą komórek dendrytycznych w naskórku, a ponadto do ciężkich zaburzeń funkcji enzymów syntetyzujących lipidy bariery naskórkowej funkcjonujących optymalnie w pH ~5,5. Fundamentalne znaczenie dla rozwoju wyprysku atopowego ma niedobór ceramidu I – sfingomieliny, który odgrywa rolę naturalnego czynnika antybakteryjnego. Ilość sfingomieliny w skórze pozornie zdrowej w wyprysku atopowym jest ok. 6 razy mniejsza niż w prawidłowej skórze (Murata i wsp., 1996). Zasiedlenie gronkowcami skóry u chorych na wyprysk atopowy dodatkowo nasila defekt bariery poprzez produkcję enzymu – ceramidazy gronkowcowej, powodującego destrukcję innych ceramidów bariery naskórkowej (Ohnishi i wsp., 1999). Powiązanie defektów filagryny z atopią wskazuje, że kluczowym czynnikiem rozwoju wyprysku atopowego może być zmieniona przepuszczalność naskórka utrudniająca penetrację alergenów (Irvine i McLean, 2006, Hudson, 2006). Jest to hipoteza, która może wyjaśnić obserwowane zwiększenie częstości występowania chorób alergicznych skóry w populacji narażonej na czynniki uszkadzające barierę naskórkową (częste mycie, detergenty itp.). Zależność występowania mutacji w genie kodującym filagrynę z pojawianiem się astmy sugeruje, że wzrost przepuszczalności naskórka może być także istotnym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi procesów alergicznych w innych narządach (Irvine i McLean, 2006, Hudson, 2006). W ostatnim czasie udowodniono ponadto, że skłonność do reakcji atopowych jest nie tylko związana z wrodzonym defektem filagryny, ale może być również wynikiem nabytego jej defektu. Wykazano np., że zwiększona aktywność interleukiny 4, która może być uwarunkowana genetycznie (Kiyohara i wsp., 2008), powoduje nie tylko nadreaktywność układu immunologicznego, ale również wpływa na zmniejszenie syntezy filagryny (Howell i wsp., 2007). Stwierdzono również, że polimorfizm genu *SPINK* kodującego inhibitor proteaz LEKTI powoduje nasiloną degradację filagryny drogą wzmożonej proteolizy (Hewett i wsp., 2005, Kiyohara i wsp., 2008). Powiązanie uszkodzeń bariery naskórkowej z wypryskiem atopowym ma implikacje kliniczne, ponieważ wskazuje, że prawidłowa pielęgnacja suchej skóry u matych dzieci może mieć znaczenie w zapobieganiu nie tylko rozwojowi choroby alergicznej skóry, ale również innych schorzeń atopowych, np. astmy (Ying i wsp., 2006), a nawet alergii kontaktowej na nikiel, której związek z defektem filagryny został udowodniony (Thyssen i wsp., 2008).

Piśmiennictwo

U autora.