

Rolul barierei cutanate și mutațiile genei filagrinei în patogenia dermatitei atopice

*Nadejda DOLMA¹, Mircea BEȚIU²

¹Institutul Mamei și Copilului, ²Catedra Dermatovenerologie
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

*Autor corespondent: nadin.virlan@gmail.com

Epidermal barrier and mutations in the filaggrin gene in pathogenesis of atopic dermatitis

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial, heterogenous disease that arises as a result of the interaction between both environmental and genetic factors. Loss-of-function mutations found within the FLG gene encoding the structural protein, filaggrin, represent the most significant genetic factor predisposing to AD identified to date. In this article is reviewed the updated one of the genetic factors predisposing to AD, namely, a failure of skin barrier function undermined by mutations in the filaggrin gene. These genetic defects are responsible for enhanced permeability of the skin for allergens while epicutaneous sensitization promotes the development of atopic dermatitis.

Key words: atopic dermatitis, genetic mutations, filaggrin, skin barrier.

Rolul barierei cutanate în patogenia DA

Conform opiniei unor autori, procesul inflamator în dermatita atopică (DA) rezultă din unele dereglări ale barierei cutanate [11, 63]. Xeroza și, respectiv, permeabilitatea cutanată defectuoasă dirijează DA spre acutizare și/sau remisiune. Acest fapt se referă la ipoteza „*outside/inside*”, explicând consecințele secundare ale răspunsului inflamator la iritanți și alergeni [13, 28, 37, 38], facilitând interacțiunea alergencelor cu celulele antigen-prezentatoare locale și celulele efectoare (3). Dereglarea barierei cutanate, indusă experimental prin alterarea stratului cornos (SC), determină sinteza/eliberarea citokinelor de tip IL-1 α , TNF- α , GM-CSF etc., rezultând acutizarea DA [11, 29, 32, 71].

Bariera cutanată poate fi împărțită în 3 direcții: barieră fizică împotriva agenților patogeni și mecanici; biochimică – cu acțiune antimicrobiană și chimică – contra pierderilor nereglementate de apă și a substanțelor dizolvate [20]. Genele, care codifică proteinele structurale și de reglementare, sunt localizate în complexul de diferențiere epidermală (EDC) pe cromozomul 1q21 [6]. Formându-se prin diferențierea/reînnoirea keratinocitelor, bariera cutanată se află sub controlul citokinelor [20].

Pe parcursul cornificării, keratinocitele formează un înveliș care conține proteine și lipide, „*cornified envelope – CE*”, proteinele importante fiind lorricrina și involucrina [62]. Acestea sunt legate cu filamentele keratinocitare (keratinele 1, 10 etc.), stabilite prin *cross-linking*-ul FLG [28], ceea ce oferă rezistență și consolidarea corneocitelor cu lipide și ceramide [6, 28, 29, 43]. Monomerii FLG, prin înlocuirea membranei keratinocitare, oferă apărare mecanică, menținând integritatea cutanată [6, 52, 53, 54]. Când, în fine, FLG se transformă în componentele NMF (*natural moisturizing factor*) [21, 54], acestea rețin apa în corneocite și împiedică dezvoltarea spațiilor intercorneocitare, majorând rezistența la alergeni și iritanți [20, 54, 62]. Deficitul profilagrinei/

filagrinei permite pătrunderea intracutanată a alergenilor în exces, ulterior declanșând procesul inflamator și sinteza crescută a citokinelor proinflamatorii [4, 14, 56, 53]. Stratul exterior al corneocitului este constituit din ceramide și lipide, stocate în granulele lamelare și, ulterior, pe parcursul cornificării, extrădate în spațiul extracelular al stratului granular superior, formând un mortar cu lamele lipidice [30, 35]. Matricea lamelară lipidică, fiind o substanță cristalină, compusă din ceramide, acizi grași, colesterol și esteri ai colesterolului [54, 59], există ca un gel lamelar coerent, multifuncțional (prevenirea pierderii de apă transepidermală, antimicrobiană etc.) [9]. În fine, stratul cornos este format din corneocite moarte și aplatizate, legate strâns de corneodesmosomi, înconjurate de lipide insolubile [4].

Maturizarea perturbată și livrarea granulelor lamelare s-a semnalat în piele la atopici, determinând o deficiență considerabilă în acizi, lipide și enzime în SC și, respectiv, a funcției de barieră [20, 38, 44]. Studiile au arătat că nivelul seric al IgE totale s-a corelat cu indicii SCORAD, bariera cutanată defectuoasă și mutațiile în gena FLG [47]. Dereglările barierei cutanate facilitează creșterea reacțiilor de hipersensibilizare și a răspunsului imun sistemic, inițiind „*marșul atopic*” [26].

Procesul de descumare a corneocitelor crează un echilibru adecvat și permite o reînnoire continuă a celulelor epidermale, bariera cutanată fiind intactă pentru alergeni și iritanți în straturile profunde ale pielii [20]. Rata descumării este strict reglementată de serin-proteazele esențiale (serin-protează limfoepitelială kazal-type 5 – LEKTI), activitatea cărora depinde de pH-ul porțiunii superficiale a SC [7, 9, 10, 18, 19, 34, 60]. Nivelul pierderii transepidermale de apă (TEWL) se corelează cu activitatea proteazelor, severitatea DA și, de asemenea, cu mutațiile în genele responsabile pentru bariera cutanată [12, 13, 17, 20, 67].

Așadar, perturbările barierei cutanate în DA au loc în

Tabelul 1

Studii genetice privind mutațiile FLG în DA (Brown, 2008)

Studii populaționale	Metode de recrutare	% cazuri de eczemă cu una sau mai multe mutații FLG	Valoarea P din χ^2 , analiză	Cotă/raport (95% CI - confidence interval)
Ireland (Palmer, 2006)	52 de copii spitalizați	56	3×10^{-17}	13,4 (6.2 to 27.5)
Scotland (Palmer, 2006)	604 copii cu astm (204 cu DA)	23	$4,8 \times 10^{-11}$	3.3 (2.1 to 5.6)
Denmark (Palmer, 2006)	307 din <i>birth cohort</i> de la mame cu astm (142 cu DA)	17,5	< 0,0001	HR2.8 (1.7 to 4.5)
Germany (Weidinger, 2006)	476 părinți-copii spitalizați	22,75	$5,1 \times 10^{-8}$	-
Europe (Marenholz, 2006)	490 de familii cu DA (903 copii cu DA)	18,6	Sibling TDT: 1.9×10^{-9}	-
Germany (Marenholz, 2006)	871 din <i>birth cohort</i> (189 cu DA)	16,7	$3,5 \times 10^{-5}$	3,73 (1.98 to 7.02)
Germany (Ruether, 2006)	272 de copii spitalizați	35	$2,01 \times 10^{-8}$	7.1 (3.41 to 14.78)
Germany (Ruether, 2006)	338 de părinți-copii	14,2 (numai R501X)	0,0001	3.39 (1.75 to 6.58)
England (Barker, 2007)	163 de pacienți-adulți spitalizați	42	$1,7 \times 10^{-53}$	7.7 (5.3 to 10.9)
Germany (Stemmler, 2007)	378 de pacienți spitalizați (210 cu debutul până la 2 ani)	21,3 pentru DA cu debutul până la 2 ani	0,001 pentru toate vârstele; $7,6 \times 10^{-7}$ pentru cei cu debutul până la 2 ani	-
Germany (Weidinger, 2007)	274 de adulți spitalizați	21,1	$4,9 \times 10^{-5}$	3.53 (1.92 to 6.48)
Japan (Nomura, 2007)	7 pacienți cu ihtioză vulgară și 143 - cu DA, spitalizați	NA	0,0015*	-
Northern Europe & Asia (Morar, 2007)	148 de familii cu copii spitalizați	26,4	0,002	2.03 (1.46 to 2.81)
Europe & South Asia (Morar, 2007)	278 de familii cu copii spitalizați	26,4	0,008 (LOD=1,24)	2.03 (1.46 to 2.81)
Ireland (Sandilands, 2007)	188 de copii spitalizați (inclusiv 52 de pacienți în studiu de cohortă)	47	$2,12 \times 10^{-51}$	10.02 (6.75 to 14.89)
Germany (Novak, 2008)	56 de adulți în cohortă	Nu este calculat	Logistic regression: $3,0 \times 10^{-5}$	6.78 (2.76 to 16.64)
Italy (Giardina, 2008)	178 de cazuri cu DA	0,6	Nu este calculat	-
Sweden (Ekelund, 2008)	406 familii cu eczemă la adulți	Nu este calculat	PDT: $9,5 \times 10^{-5}$	2.21 (1.50 to 3.25)
England (Brown, 2008)	811 copii din cohorta neselectată (195 cu DA)	18,4	Fisher exact test: $1,2 \times 10^{-4}$	1.2 (0.7 to 1.9) pentru heterozigoți; 26,9 (3.3 to 217.1) pentru homozigoți
England (Henderson, 2008)	6971 de copii din cohorta neselectată (1445 cu DA)	20,7	$3,96 \times 10^{-20}$	2,73 (1.87 to 3.99) pentru heterozigoți; 4,98 (9.99 to 382.5) pentru homozigoți
Germani (Weidinger, 2008)	3099 de copii din studiul transversal (540 cu DA)	15,8	$2,5 \times 10^{-14}$	3,115 (2.326-4.173)

dependență de factori multipli: majorarea pH-ului în straturile superioare ale epidermului, activitatea crescută a serin-proteazelor și/sau reducerea activității inhibitorilor acestora, dimensiunea corneocitelor [30], factorii *trigger* de mediu, perpetuarea pruritului [12, 13, 37, 38], precum și de mutațiile în genele responsabile pentru bariera cutanată. De notat, mutațiile în gena FLG sunt asociate cu scăderea NMF și, respectiv, majorarea TEWL [33].

Rolul mutațiilor filagrinei în patogenia DA

Diversitatea studiilor privind DA relevă identificarea genelor responsabile, inclusiv, de integritatea barierei epidermale în DA [29, 41, 43, 50, 51, 64, 65, 68, 69, 70].

Genă FLG se situează în complexul, care codifică o serie de proteine implicate în diferențierea epidermală (*epidermal differentiation complex* – EDC), unele dintre care sunt încorporate în CE [45]. Structura genomului FLG este extrem de complexă, gena fiind situată pe regiunea cromozomială 1q21, controlând diferențierea finală a keratinocitelor [31].

În prezent, mutațiile identificate în gena FLG sunt considerate de un risc înalt în dezvoltarea DA [4, 5, 29, 43], majoritatea studiilor referindu-se la forma extrinsecă a DA [12, 13, 37].

Pentru prima dată, la bolnavii cu DA, Palmer și colab. (2006), au determinat mutațiile în gena FLG [50]. Scăderea funcționalității FLG și, respectiv, a NMF rezultă în reducerea capacității corneocitelor de a reține apa și dificultăți în menținerea CE, micșorând elasticitatea și rezistența mecanică cutanată [21, 33].

S-au constatat corelații semnificative dintre severitatea maladiei și dificultățile barierei cutanate la pacienții cu DA [47]. Apropo, într-un studiu separat, efectuat în populația franceză, mutații în gena FLG nu s-au observat [25].

Depistarea mutațiilor în gena FLG la unii pacienți cu DA (forma intrinsecă, stadiul de remisiune), s-a corelat cu majorarea nivelului IL-4 și IL-17 în exudatul cutanat, explicând exprimarea inflamației reziduale în piele [73].

Studii multiple demonstrează și confirmă asocierea variantelor polimorfe ale genei FLG în DA [1, 2, 23, 27, 36, 40, 41, 48, 51, 58, 61, 64, 68, 73], excepție fiind o lucrare [15]. Concomitent s-au determinat mutații în alte gene-candidate: IL-4 [31]; IL-13 [22, 39], IL4R [49]; TNF- α [72].

Una sau mai multe mutații în gena FLG se constată în 14-56% cazuri de eczemă [4, 5, 23, 29, 50, 55, 69 et al.]. În tabelul 1 sunt prezentate studiile de identificare a mutațiilor în gena FLG.

În genere, pentru ihtioza vulgară și DA, în populația europeană, s-au determinat 21 de asocieri ale variantelor polimorfe în gena FLG, iar în cea asiatică – 17 [1, 4, 5, 16, 48, 57, 68, 69]. Regiunea cromozomială 1q21 este implicată și în apariția ihtiozei vulgare [16, 24, 50], xeroza fiind comună pentru ambele maladii.

Asocieri de variante polimorfe în gena FLG, R501X și 2282del4, sunt cele mai des demonstrate în populația europeană [41, 50], fiind corelate cu nivelul seric înalt al

IgE, debutul precoce al DA, evoluția persistentă, precum și predispunerea la astm bronșic extrinsec [2, 4, 5, 16, 23, 46, 68, 70].

De asemenea, s-au determinat și alte asocieri de variante polimorfe în gena FLG cu frecvența înaltă a alelelor: în populația europeană – 3702delG, R2447X, S3247X; în populația euro-americană și europeană – R1474X, 5360delG, 6867delAG, 7267delCA, 11029delCA, 11033del4, Q3683X, R4307X, dar cu frecvența alelelor mult mai mică [4, 5, 16, 57]; la pacienții din China, Japonia, Singapore cu ihtioză vulgară și eczemă, s-au stabilit mutații în exonul 3 al genei FLG – 441delA, 1249insG, 3321delA, Q2147X, E2422X, S2554X, 7945delA, S2889X, S3296X [8, 48, 58]; în populația Rusiei – 2282del4, R501X [45, 73]. Diversitatea asocierilor în gena FLG pentru ihtioza vulgară, precum și pentru eczemă este în dependență etnică [4, 5, 73].

Descoperirea mutațiilor în gena FLG permite aprofundarea cunoștințelor privind patogenia DA în beneficiul îngrijirii adecvate a pacienților [4, 5, 29, 38].

Așadar, xeroza cutanată la pacienții cu DA rezultă din pierderi transepidermice excesive de apă, deficit de ceramide și FLG la nivel tegumentar, cauzat de variațiile funcționale în gena FLG [29, 37, 38]. Persoanele cu mutații în gena FLG sunt predispuse la sensibilizări diverse [68]. Perturbările în sinteza FLG au o importanță deosebită în patogenia DA, dar nu pot să explice exhaustiv mecanismul în majoritatea cazurilor de DA, inclusiv și în formele severe [13].

Totuși, descoperirea asocierilor de variante polimorfe în gena FLG reprezintă o realizare importantă pentru înțelegerea predispoziției ereditare a DA și conturează posibilități de îngrijire adecvată a pacienților.

Concluzii

Determinismul genetic al DA rămâne a fi precizat în studii complexe de identificare a mutațiilor în genele-candidate esențiale pentru DA. În acest context, studierea maladiilor multifactoriale, inclusiv a DA, necesită o abordare holistică a particularităților clinice, imunologice și genetice.

Bibliografie

1. Barker JWN, Palmer CN, Zhao Y. Null mutation in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J. Invest. Dermatol.* 2007;127:564-567.
2. Baurecht H, Irvine AD, Novak N, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120:1406-12.
3. Bieber T, Bruijnzeel-Koomen C. Langerhans cells in the pathophysiology of atopic dermatitis. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;124(4):753-60.
4. Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:128-37.
5. Brown SJ, Relton CL, Liao H, et al. Filaggrin null-mutations and childhood atopic eczema: a population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:940-6e943.

6. Candi E, Schmidt R, Melino G. The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2005;6:328-40.
7. Caubet C, Jonca N, Brattsand M, et al. Degradation of corneodesmosome protein by two serineproteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J Invest Dermatol.* 2004;122:1235-44.
8. Chen H, Ho JC, Sandilands A, et al. Unique and recurrent mutations in the filaggrin gene in Singaporean Chinese patients with ichthyosis vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1669-75.
9. Cork MJ, Danby SY, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2009;129:1892-1908.
10. Deraison C, Bonnart C, Lopez F, et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell.* 2007; 18:3607-19.
11. Elias PM, Choi EH. Interactions among stratum corneum defensive functions. *Exp Dermatol.* 2005;14:719-26.
12. Flohr C, Johansson SG, Wahlgren CE, Williams H. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:150-158.
13. Flohr C. Eczema and allergic sensitisation – what is the link? *J Allergy Clin Immunol.* 2013;26(3):131-134.
14. Gan SQ, McBride OW, Idler WW, et al. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. *Biochemistry.* 1990;29:9432-40.
15. Giardina E, Paolillo N, Sinibaldi C, et al. R501X and 2282del4 filaggrin mutations do not confer susceptibility to psoriasis and atopic dermatitis in Italian patients. *Dermatology.* 2008;216:83-84.
16. Greisenegger E, Novak N, Maintz L, et al. Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:607-10.
17. Gupta J, Grube E, Ericksen MB, et al. Intrinsically defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:725-30, e2.
18. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, et al. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 2003;121:345-53.
19. Hachem JP, Houben E, Crumrine D, et al. Serine protease signaling of epidermal permeability barrier homeostasis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:2074-86.
20. Hänel KH, Cornelissen Ch, Lüscher B, Baron JM. Cytokines and the Skin. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14(4):6720-6745.
21. Harding CR, Bartolone J, Rawlings AV. Effects of natural moisturizing factor and lactic isomers on skin function. In: *Dry Skin & Moisturisers, Chemistry and Function, Dermatology: Clinical & Basic Science Series* (M. Loden, HI Maibach, eds). London: CRC Press, 2000;229-41.
22. He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun.* 2003;4:385-389.
23. Henderson J, Northstone K, Lee SP, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population – based, longitudinal birth cohort study. *Allergy Clin. Immunol.* 2008;121:872-877.
24. Howard MS, et al. Loss of function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in stratum corneum *JID.* 2008; 4:178-181.
25. Hubiche T, Ged C, Benard A, et al. Analysis of SPINK5, KLK7 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:499-505.
26. Hudson TJ. Skin barrier function and allergic risk. *Nat Genet.* 2006;38:399-400.
27. Jungersted JM, Scheer H, Mempel M, et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *S Allergy.* 2010;65(7):911-8.
28. Jung T, Stingl G. Atopic dermatitis: Therapeutic concepts evolving from new pathophysiologic insights. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122:1074-81.
29. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2011;365:1315-1327.
30. Kashibuchi N, Hirai Y, O'Goshi K, Tagami H. Three-dimensional analyses of individual corneocytes with anatomic force microscope: morphological changes related to age, location and to the pathologic skin conditions. *Skin Res Technol.* 2002;8:203-11.
31. Kawasaki H, Nagao K, Kubo A, et al. Altered stratum corneum barrier and enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:1538-1546.
32. Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, et al. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet.* 1998;35:502-4.
33. Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, 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 [Epub ahead of print].
34. Komatsu N, Saijoh K, Kuk C, et al. Human tissue kallikrein expression in the stratum corneum and serum of atopic dermatitis patients. *Exp Dermatol.* 2007;16:513-9.
35. Lavker RM, Matoltsy AG. Formation of horny cells: the fate of organelles and differentiation products in ruminal epithelium. *J Cell Biol.* 1970;44:501-12.
36. Levin AM, Mathias RA, Huang L, et al. A meta-analysis of genome-wide association studies for serum total IgE in diverse study populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:1176-1184.
37. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2003;361:151-160.
38. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int.* 2013;62:151-161.
39. Liu X, Nickel R, Beyer K, et al. An IL13 coding region variant associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS-90). *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:167-70.
40. Ma L, Zhang L, Di ZH, et al. Association analysis of filaggrin gene mutations and atopic dermatitis in Northern China. *Br J Dermatol.* 2010;162(1):225-7.
41. Marenholz I, Nickel R, et al. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *Allergy Clin Immunol.* 2013;13:478-486.
42. Maximova IuV, et al. The role of filaggrin gene polymorphism in familial predisposition to atopic dermatitis. *Clin Dermatol and Venereol.* 2014;2:24-26.
43. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:280-291.
44. Mecheleidt O, Kaiser HW, Sanhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound omega-hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2002;119:166-73.
45. Mischke D, Korge BP, Marenholz I, et al. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins for magene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21. *J Invest Dermatol.* 1996;106:989-92.
46. Morar N, Saffron Willis-Owen A, Miriam Moffatt F, et al. The genetics of atopic dermatitis. *Am. Acad. Allergy, Asthma and Immunol.* 2006;24-34.
47. Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, et al. Clinical severity

- correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol.* 2009;129:682-9.
48. Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, et al. Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japan. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:1436-41.
49. Oiso N, Fukai K, Ishii M. Interleukin4 receptor alpha chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol.* 2000;142:1003-6.
50. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.
51. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2012;44:187-192.
52. Presland RB, Coulombe PA, Eckert RL, et al. Barrier function in transgenic mice over-expressing K16, involucrin, and filaggrin in the suprabasal epidermis. *J Invest Dermatol.* 2004;123:603-6.
53. Presland RB, Kimball JR, Kautsky MB, et al. Evidence for specific proteolytic cleavage of the N-terminal domain of human profilaggrin during epidermal differentiation. *J Invest Dermatol.* 1997;108:170-8.
54. Rawlings AV. Trends in stratum corneum research and the management of dry skin conditions. *Int J Cosmetic Sci.* 2003;25:63-95.
55. Ruether A, Stoll M, Schwarz T, et al. Filaggrin loss-of-function variant contributes to atopic dermatitis risk in the population of Northern Germany. *Br J Dermatol.* 2006;155:1093-1094.
56. Samed K, Haesam M. Changes in lesional skin of patients with atopic dermatitis following topical pimecrolimus 1% cream. *EDOJ.* 2009;91:1146-1157.
57. Sandilands A, O'Regan GM, Liao H, et al. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2006;126:1770-5.
58. Sasaki T, Kudoh J, Ebihara T, et al. Sequence analysis of filaggrin gene by novel shotgun method in Japanese atopic dermatitis. *Dermatol Sci.* 2008;51(2):113-20.
59. Sator PG, Schmidt JB, Honigsmann H. Comparison of epidermal hydration and skin surface lipids in healthy individuals and in patients with atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Acad. Dermatol.* 2003;48:352-358.
60. Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study on pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol.* 1995;75:429-33.
61. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, et al. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):722-4.
62. Steinert PM, Marekov LN. The proteins elafin, filaggrin, keratin intermediate filaments, loricrin, and small proline-rich proteins 1 and 2 are isodipeptide cross-linked components of the human epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem.* 1995;270:17702-11.
63. Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis.* 1999;41:177-80.
64. Tamari M, Hirota T. Genome-wide association studies of atopic dermatitis. *J Dermatol (Japan).* 2014;41:213-220.
65. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3' UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2004;123:62-6.
66. Vickery B. Skin barrier function in atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr.* 2007;19:89-93.
67. Voegeli R, Rawlings AV, Doppler S, et al. Increased basal transepidermal water loss leads to elevation of some but not all stratum corneum serineproteases. *Int J Cosmet Sci.* 2008;30:435-42.
68. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(1):214-219.
69. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1203-9e1201.
70. Weidinger S. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2007;127:724-6.
71. Wood LC, Stalder AK, Liou A, et al. Barrier disruption increases gene expression of cytokines and the 55kD TNF receptor in murine skin. *Exp Dermatol.* 1997;6:98-104.
72. Karpova AV. Sochetannyi analiz allelnogo polimorfizma genov tsitokinov TNFA, IL-4, IL-5 i HLA-DRB1, - DQA1, - DQB1 pri razlichnikh variantakh klinicheskogo techeniya atopicheskogo dermatita. Dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk, 2009;116.
73. Salikova TI. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika bolnikh atopicheskim dermatitom s mutatsiyami v gene filaggrina. Dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk, 2011;132.

