



Atopik Dermatit ve Genetik

Atopic Dermatitis and Genetics

Mustafa ARGİ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji BD, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Medeniyet University, Göztepe Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

ÖZ

Atopik Dermatit (AD) genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu ile doğal ve adaptif immün yanıtın düzenlenmesini etkileyen genetik yatkınlıkların kompleks etkileşimleri AD patogeneğinde rol oynamaktadır. Son dönemlerde özellikle gelişmiş toplumlarda sıklığının yaklaşık 2-3 kat artış göstermesi sadece genetik yatkınlık ile açıklanamamaktadır. Yakın zamanda giderek artan epigenetik çalışmalarda, epidermal bariyer ve immün sistem üzerine çevresel faktörlerin neden olduğu anormal epigenetik düzenlenmenin AD gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiş olsa da halen çözüm bekleyen önemli konular bulunmaktadır. Bunların başında AD'de görülen fenotipik heterojenitenin nedeninin belirlenmesi ve genetik faktörlerle etkileşen çevresel ve gelişimsel faktörlerin hastalığa olan kişisel yatkınlıkları nasıl etkilediğinin anlaşılması gelmektedir.

Anahtar kelimeler: Atopik dermatit, genetik, epigenetik

Geliş Tarihi: 21/02/2017 • **Kabul Tarihi:** 27/11/2017

ABSTRACT

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory disease associated with genetic and environmental factors. Complex genetic predispositions related with epidermal barrier dysfunction and dysregulation of innate and adaptive immunity play a key role in the pathogenesis of AD. The two-three fold increase in the incidence of AD among developed countries in the last decade cannot be explained merely with genetic predispositions. An increasing number of genetic studies in recent years have reported the likely association between AD and abnormal epigenetic regulation of the epidermal barrier and immune system mediated by environmental factors. However, there still remain many issues that are unclear. The causes of the phenotypic heterogeneity in AD and the mechanisms through which environmental and developmental factors interacting with genetic factors affect the individual susceptibility to the disease are the main issues that need to be elucidated.

Key words: Atopic dermatitis, genetics, epigenetics

Received: 21/02/2017 • **Accepted:** 27/11/2017

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD), yatkınlık genleri ve çevresel faktörlerin kompleks etkileşimi sonucunda ortaya çıkan kronik inflamatuvar deri hastalığıdır (Şekil 1) (1-3). Son dönemde giderek artan genetik çalışmalar, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, doğal ve adaptif immün yanıt, regülatuvar T hücresi (Treg), vitamin D (vitD), sinir büyüme faktör (NGF) ve interlökin (IL) -1 ailesi sinyal yollarındaki genetik bozuklukların kompleks etkileşimlerinin AD patogeneğinde rol oynadıklarını ortaya koymuştur (4-8). AD sıklığı endüstriyel gelişime

ve yaşam tarzındaki değişikliklere paralel olarak son yirmi yılda artış göstermiştir (9,10). Ancak, bu faktörlerin AD patogenezindeki rolleri halen tam olarak açıklanamamıştır. Epigenetik, gen-çevre etkileşimleri konusunda bizlere yeni kanıtlar sunmaktadır (11). Çevresel faktörlerin genetik dizide değişikliğe neden olmaksızın genlerin ifadesinde değişikliğe yol açarak AD patogeneğinde rol oynadığı kabul edilmektedir (1-3). Bu yazıda son bilgiler doğrultusunda AD patogeneğinde rol oynayan genetik ve epigenetik faktörler tartışılmıştır.

ATOPIK DERMATİT VE GENETİK

Bugüne kadar yapılmış genetik çalışmalarda, AD gelişiminde hem epidermal bariyeri hem de immün sistem yanıtını etkileyen birçok genetik yatkınlık belirlenmiştir (Tablo I) (1-8).

I. EPİDERMAL BARIYER BOZUKLUĞU İLE İLİŞKİLİ GENETİK YATKINLIKLAR

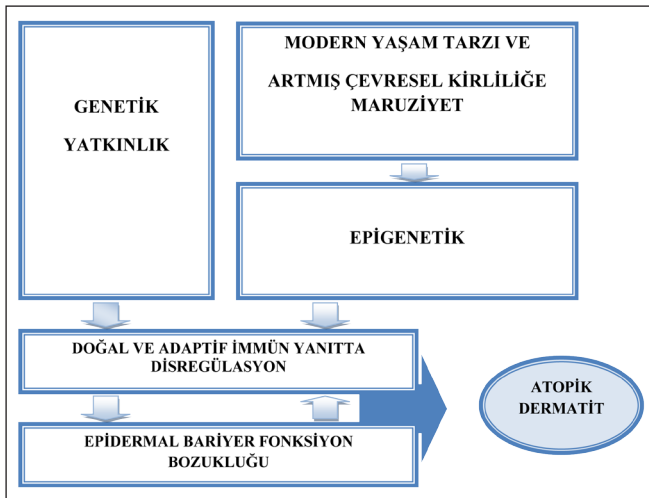
Epiderminin özellikle en üst tabakası olan stratum korneum'un (SC) oluşumunda esas rolü üstlendiği epidermal bariyer, konakçı ile çevresel faktörler arasındaki ilk savunma mekanizmasıdır (1-3). Stratum korneum, keratinositlerin farklılaşma sürecinde ortaya çıkan moleküllerin ve hücrenin kendisinin kompleks organizasyonu sonucunda oluşmaktadır. Bu tabakayı oluşturan matriks, korneodezmozomlar ve sıkı bağlantı ("**tight junction**"-(TJ)) noktaları, mikroorganizmaların ve allerjenlerin vücuda girişini önleyen aynı zamanda derinin su kaybını engelleyen oldukça etkin bir fiziksel bariyer oluşturur (2). Epidermal farklılaşmada anahtar görev üstlenen filagrin [**"Filament-aggregating protein"**, (FLG)] proteinini kodlayan genin fonksiyon kaybettirici mutasyonlarının ("**loss-of-function mutations**") neden olduğu epidermal bariyer fonksiyon bozukluğunun AD gelişiminde rol oynadığı farklı etnik popülasyonlarda yapılmış birçok çalışma ve meta-analiz sonuçlarıyla belirlenmiştir (1-3). Epidermal farklılaşmada rol oynayan aralarında FLG'nin de bulunduğu 70'ten fazla protein **epidermal farklılaşma kompleksi** (EDC) olarak adlandırılan kromozom 1q21'deki gen lokusu tarafından

sentezlenmektedir (12). Birçok EDC proteini önemli ölçüde sekans benzerlikleri gösterir. Filojenik veriler, dokuya özgü ihtiyaçları karşılamak için evrilen bu proteinlerin ortak bir atadan geldiğini desteklemektedir. Bu genler EDC içerisinde ekspresyon şekline göre kümelenirler ve sıkı bağlantı dengesizliği içinde olmaları ortak şekilde düzenlenebileceklerini gösterir. Bu lokusta yer alan genler lorikrin, involukrin, küçük prolinden zengin proteinler, geç evre kornifiye kılıf proteinleri ve FLG'nin anahtar ögesi olduğu S100 kalsiyum bağlacı proteinleri gibi birtakım proteinleri kodlar (13).

Filagrin Gen Mutasyonları

Filagrin (FLG), SC tabakasının esas yapısal proteindir (3). İlk olarak epiderminin granüler tabakasının üst kısmındaki keratinositler içerisinde profilagrin (pro-FLG) olarak isimlendiren öncül protein şeklinde üretilir ve keratohiyalin granüllerin ana maddesini oluşturur. Bu granüller başta inaktif pro-FLG olmak üzere epidermal farklılaşma ve keratinizasyonda rol oynayan lorikrin gibi diğer proteinler için depo görevi görür. Pro-FLG; büyük, histidinden zengin, başlıca hidrofobik amino asitlerden oluşan peptid parçalarla birbirine bağlanan 10-12 FLG tekrarından oluşan oldukça katyonik bir fosfoproteindir. Bu fosfoprotein, kalsiyum bağlayıcı A ucundan ve işlevi tam olarak aydınlatılamamış B ucundan oluşan bir amino terminal dizisi içerir (2).

Epidermal farklılaşmanın en önemli ve son basamağı geçiş zonu ("**transitional zone**") olarak adlandırılan üst granüler tabakada başlamaktadır (2). Plazminojen aktivatörü, DNAaz, RNAaz, proteaz, fosfotaz, esteraz ve asit hidrolaz gibi enzimlerin rol oynadığı bir dizi reaksiyonlar sonucunda çekirdek ve sitoplazmik organellerini kaybeden geçiş zonundaki keratinositler yassı hücrelere dönüşürler ve birbirleriyle sıkıca bağlanarak SC tabakasını oluştururlar (13). Bu süreçte pro-FLG amino terminal C bölgesi, çeşitli endoproteazlar tarafından parçalanıp defosforile olarak aktif FLG monomerlerine dönüşür (2). Filagrin, keratin ara filamentlerinin birbirleriyle disülfid bağı ile bağlanması ve toplanmasını düzenleyen ve kornifiye zarın birleşmesi için şablon görevi gören ana matriks proteindir (13). Stratum korneumun üst tabakalarında, FLG kaspaz 14 ve diğer proteazlar tarafından transüronik asit ve pirolidin karboksilik aside parçalanır ve ortaya çıkan bu moleküller doğal nemlendirici faktörün ("**natural moisturizing factor**" (NMF)) yapısına katılırlar (12-14). NFM oldukça hidroskopiktir ve SC tabakasının



Şekil 1. Atopik Dermatit patogenezini oluşturan olası genetik ve epigenetik mekanizmalar (11. kaynaktan alınmıştır).

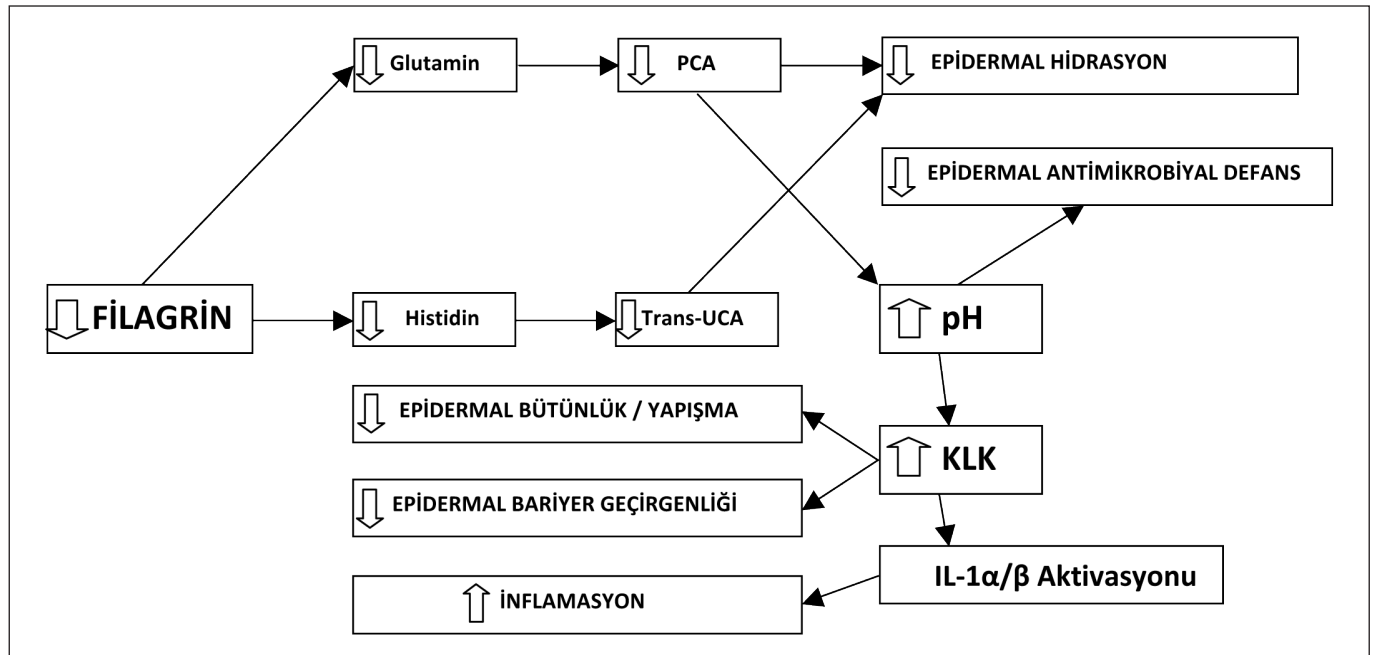
hidrasyonunda önemli rol oynar (Şekil 2) (2,3). İn vivo eşodaklı Raman spektroskopisi ile ölçülen epidermal NFM'nin, FLG null mutasyon genotipi ile güçlü şekilde korele olduğu gösterilmiştir (15). Ayrıca, epidermal şerit bantlarla saptanan ürokonik asit ve pirolidon karboksilik asit düzeyleri de FLG genotipi ile güçlü şekilde ilişkili bulunmuştur (16).

Bu organik asitlerin yıkım ürünleri ise epiderminin asidik pH'nın devam ettirilmesinde belirleyici rol oynar. Bu asidik pH, epidermal bariyerin sağlanmasında kritik öneme sahiptir (17,18). Antimikrobiyal aktivitenin oluşturulması ve devam ettirilmesi, hücrelerarası lipid yapının (örn; seramid metabolizması) oluşumunda rol oynayan enzimlerin aktivasyonu ve kornifiye hücre zarının oluşumunda rol oynayan serin proteazların (örn, kallikreinler (KLK)) aktivasyonunun düzenlenmesi için asidik pH'nın devamlılığı gereklidir (Şekil 2) (19).

Flagrin gen mutasyonuna sahip atopik dermatitli (AD_{FLG}) hastalarda, FLG gen mutasyonları ile SC'deki IL-1 düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (20). Keratinositlerden yüksek düzeyde IL-1 üretimi deri inflamasyonuna yol açmaktadır (21). Bu sitokinlerin yıkımı ve epidermal homeostazisin sağlanması için epiderminin optimal asidik pH'ında fonksiyon görebilen proteazlara ihtiyacı vardır (18). FLG gen mutasyonuna sahip olan

hastaların (AD_{FLG}) FLG gen mutasyonuna sahip olmayan atopik dermatitli ($AD_{NON-FLG}$) hastalara göre, sağlam deri bölgelerinin SC tabakasındaki IL-1 sitokin ailesi (IL-1 α , IL-1 β , IL-18) ve IL-1 reseptör antagonist düzeyleri yüksek bulunmuştur (20). Azalmış FLG düzeyi, epidermal pH ve proteaz aktivitesinde artışa neden olarak sağlam epidermiste IL-1 düzeylerini artırır (Şekil 2). Bu artışın da AD'deki inflamasyonun ilk sitokin kaskadını başlattığı kabul edilir. Bu durum AD_{FLG} hastaların sağlam derilerinde proinflamatuvar bir durumun varlığını gösterir (18).

FLG gen mutasyonları ile AD arasındaki güçlü ilişki ilk defa 2006 yılında İrlandalı ve İskoçyalı AD'li hastaların dahil olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (22). Tüm pro-FLG molekülü boyunca ilk tanımlanmış olan iki mutasyon (R501X and 2282del4) ile birlikte bu zamana kadar toplam 49 mutasyon tanımlanmıştır (11). Bu mutasyonların sıklığı toplumlar arasında önemli farklılıklar gösterir. FLG gen mutasyonları ile AD arasındaki bu kuvvetli birliktelik binlerce hastanın dahil edildiği meta-analiz çalışmalarında kanıtlanmış olup bu mutasyonlara sahip bireylerde AD görülme riski 3.12-4.78 kat artmaktadır (23,24). Aynı zamanda AD_{FLG} ve $AD_{NON-FLG}$ hastaların dahil edildiği kohort çalışmaları bu hastaların farklı fenotipik özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur. AD_{FLG} hastalarda, $AD_{NON-FLG}$ hastalara göre AD kliniğinin daha erken başladığı ve daha ağır ve persistan seyir gösterdiği, astım



Şekil 2. AD patogenezinde filagrin fonksiyon kaybına bağlı gelişen patofizyolojik olaylar (18. kaynaktan alınmıştır). **Trans-UCA:** Trans-ürokonik asit, **PCA:** Pirolidin karboksilik asit, **KLK:** Kallikrein.

Tablo I. Atopik dermatitte genetiğin rolü*.

	Gen ve lokusu	Açıklama
Epidermal Bariyer		
	FLG	FLG gen fonksiyon kaybettirici mutasyonların AD ile kuvvetli ilişkisi otuzdan fazla çalışmada gösterilmiştir. FLG protein eksikliği epidermal bariyer fonksiyon bozukluğuna ve allergen duyarlanmasına yol açar
	SPINK5	Serin proteazların (KLKs) aktivitesinde artışa neden olur. Bu aktivite artışı korneodezmozomların yapı proteinlerini ve lipid bariyeri oluşumunda rol oynayan enzimleri parçalayarak epidermal bariyer geçirgenliği artırır.
	SPRR3	SPRR3 artışıyla sonuçlanan mutasyon varlığında, lameller cisimciklerdeki lipidlerin supramoleküler organizasyonu bozulur ve normal bariyer tabaklaşması engellenir.
	TMEM79	Lameller cisimciklerin sekresyonunu düzenleyen martin protein sentezini kodlar.
	CLDN1	Sıkı bağlantı noktası proteini olan kaludin-1 kodlar. AD'li hastaların epidermislerinde belirgin düzeyde kaludin 1 ve 23 üretim azalır.
	11q13.1	Bu gen lokusu OVO homolog-like 1 (OVOL-1) içerir. OVOL-1, epidermal embriyonik progenitor hücrelerin büyümesini durdurur.
Doğal İmmün Sistem		
PPRs	TLRs	TLR 2'deki A-16934T ve R753Q polimorfizimleri ağır AD'li, TLR 4'deki A-896G mutasyonu ağır ve komplike çocukluk dönemi AD'i ve TLR 9'daki C-1237T polimorfizmi intrinsik AD ile ilişkili bulunmuştur.
	NLRs	AD'li hastalarda, NLR geninde bazı polimorfizimler (CARD4, CARD12, CARD15, NALP1, NALP12 ve NOD1) saptanmıştır.
AMPs	DEFB1	B-Defensin 1 genindeki bazı SNP'ler AD ile ilişkili bulunmuştur, bunların bazıları hastalık şiddeti, hipereozinofili ve spesifik IgE düzeyleri ile ilişkilidir.
IL-1 ailesi sitokinleri	2q12, IL-18	Doğal immün yanıtta anahtar rol oynayan IL-1 ailesi sitokinleri (IL-1α, IL-1β, IL-18, IL-33) AD patogeneze katkıda bulunur. IL-1 ailesi sitokin reseptörlerini (IL-1RL1, IL-18R1 ve IL-18RAP) ve IL-18'i kodlayan 2q12 gen lokusunun GWAS çalışmalarında AD ile ilişkisi saptanmıştır.
TSLP ve TSLPR	TSLP, IL-7RA	TSLP, dentritik hücre aracılı Th2 tip inflamatuvar yanıtta kritik rol oynar. TSLP ve IL-7RA varyasyonları AD ile ilişkili bulunmuştur.
Vitamin D yolağı	CYP27A1, CYP2R1, VDR, 20q13	Vitamin D deri immünitesinde önemli rol oynar. Bazı çalışmalarda, vitamin D tedavisiyle AD kontrol altına alındığı saptanmıştır. CYP27A1, CYP2R1, VDR ve CYP24A1 varyantları AD ile ilişkili bulunmuştur.
Adaptif İmmün Sistem		
Th2 tip immün yanıt	IL-4, IL-5, IL-13, IL-4RA, IL-5RA, IL-13RA, STAT6, IL-31, FCERIA	IL-4, IL-5, IL-13 IL-4RA, IL-5RA ve IL-13RA ilişkili polimorfizimlerin AD gelişimine yatkınlığı etkilediği farklı populasyon çalışmalarında gösterilmiştir. IL-4 ve IL-13 aracılı immün yanıtta anahtar yazılım faktörü STAT6'yı kodlayan gendeki varyasyonların allerjik hastalıklarla ilişkisi bulunmuştur. IL-31, intrinsik (non-IgE) AD ile ilişkilidir.
Th1 tip immün yanıt	IL-12, IL-12R, IFNG, IFNGR1, IRF-2	Bu gendeki SNP'ler AD ve/veya yüksek total IgE düzeyleri ile ilişkisi saptanmıştır. IL-12, IL-12R, IFNG, IFNGR1 ve IRF-2'nin genetik varyantları AD ve AD'le ilişkili egzema herpetikumla ilişkilidir.
Treg hücre	11q13'deki LRRC32	LRRC32, Treg hücre aktivasyonuna spesifiktir ve GWAS çalışmasında AD ile ilişkili bulunmuştur.
Diğer sitokinler	IL-2, IL-2RA, IL-6, IL-6R, IL-9, IL-10	IL-2, IL-6, IL-9, ve IL-10 ve reseptör varyantları AD hastalarda belirlenmiştir. GWAS'ta yatkınlık lokusu olarak saptanan 4q27 bölgesi IL-2 ve IL-21 içermektedir.

AD: Atopik dermatit, **FLG:** Filagrin, **KLKs:** Kallikreinler, **TLR:** Toll-like reseptör, **SNP:** Tek nükleotid polimorfizm, **IL:** İnterlökin, **GWAS:** Genom boyu ilişkilendirme çalışması, **INF:** İnterferon, **CYP:** Sitokrom P450 enzimi, **TSLP:** Timik stromal lenfopoetin *11.kaynaktan alınmıştır.

başta olmak üzere diğer allerjik hastalıkların ve egzema hepetikum (EH) gibi komplikasyonların görülme sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (25,26). Orta-ağır AD'li hastaların yaklaşık %50'sinde FLG gen mutasyon varlığı mevcutken, bu sıklık hafif AD'li hastalarda yaklaşık %15 oranındadır (11).

Solunum yolu epitelinde FLG sentezlenmemesine rağmen, AD_{FLG} hastalarda AD_{NON-FLG} hastalara göre astım gelişme riskinin 1.4-1.79 kat arttığı, astım atak sıklığının daha fazla olduğu ve astım kliniğinin daha zor kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir (27,28). Halen FLG gen mutasyon varlığı, AD ve astım gelişimi arasındaki mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Epidermal bariyerdeki bozulma nedeniyle epidermise allerjen ve patojen girişindeki artış sonucunda gelişen sistemik duyarlanma, epidermal inflamasyon ve keratinositlerden timik stromal lenfopoetin (TSLP) ve IL-7 benzeri sitokinlerin salgılanmasının solunum yolu epitelindeki etkileri sonucunda astımın geliştiği kabul edilmektedir (13). Benzer şekilde, FLG gen mutasyonuna sahip bireylerde AD etkisinden bağımsız olarak besin uyarı testi ile doğrulanmış yer fıstığı allerjisi gelişme riski 3.8 kat artmaktadır (29). Bu artmış risk, AD gelişiminden bağımsız olarak FLG gen mutasyonunun neden olduğu bariyer defekti sonucunda epidermal antijen sunan hücrelerin yer fıstığı antijenine maruziyetinin artması ve buna bağlı gelişen sistemik duyarlanma ilişkili kabul edilmektedir (13).

FLG genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonlar dışında, FLG gen alleleri tarafından düzenlenen pro-FLG molekülü içindeki FLG tekrar sayısı da AD gelişimiyle ilişkilendirilmiştir (11,13). Toplumda sıklıkla 10, 11 veya 12 FLG tekrarına sahip pro-FLG molekül oluşumunu sağlayan FLG gen allel yapısı görülür. Pro-FLG içindeki her bir FLG tekrar sayısındaki artış AD gelişme riskini 0.88 kat azaltırken, 10 FLG tekrarına sahip olmak mutasyondan bağımsız olarak bireylerde AD gelişme riskini 1.67 kat artırmaktadır (30).

Kuzey Avrupa toplumlarındaki AD'li hastalar arasında FLG gen mutasyon sıklığı oldukça yüksek olmasına rağmen, Güney Avrupa ve diğer etnik toplumlardaki FLG gen mutasyon sıklığının düşük olması epidermal bariyer fonksiyon bozukluğuna yol açabilecek diğer genetik yatkınlıkların belirlenmesi çalışmalarını artırmıştır (31).

Filagrin-2 Gen Mutasyonları

Filagrin-2 (FLG-2), EDC geni tarafından sentezlenen FLG benzeri bir proteindir ve epidermal farklılaşmada rol

oynamaktadır (11). FLG geninde fonksiyon kaybettirici mutasyonların nadir olarak görüldüğü Afrika kökenli AD'li çocukları kapsayan bir çalışmada, FLG-2 genindeki fonksiyon kaybettirici mutasyonların (rs1256784 ve rs16833974) sık olarak bulunduğu ve bu mutasyonlara sahip çocuklarda AD kliniğinin persistan seyir gösterdiği belirlenmiştir (32).

Kazal-Tip Serin Proteaz İnhibitör Gen Mutasyonları

Kazal-tip serin proteaz inhibitör (SPINK5) geni diğer serin proteaz inhibitör genleriyle birlikte 5.kromozomda (5q21) bulunur (1). SPINK5 geni, epitel ve mukozalarda fonksiyon gören bir lenfoepitelyal kazal-tip tripsin inhibitör tip 1 (LEKTI) olarak isimlendirilen serin proteaz inhibitör proteinini kodlar. LEKTI, kallikrein (KLK) gibi serin proteazların aktivitesini inhibe ederek epidermal farklılaşma ve bariyerin oluşumunda rol oynar (2-11). SPINK5 genindeki otozomal resesif fonksiyon kaybettirici mutasyon sonucunda ağır AD benzeri dermatoz, mukozal atopi ve besinle ilişki anafilaktik reaksiyonların görülmesi ile karakterize Netherton Sendromu gelişir. Bu hastaların epidermisinde, rezidüel LEKTI düzeyi ile artmış KLK aktivitesi arasında ters bir ilişki mevcuttur (33). Asya kökenli hastaların dahil edildiği genetik çalışmalarda, SPINK5 mutasyonları ile AD arasında ilişki belirlenmiştir (34,35). Artmış KLK aktivitesi, epidermal lipid tabakası ve korneodezmozomların oluşumu bozarak epidermal bariyerin ciddi şekilde hasar görmesine ve SC tabakasının incelmeye neden olur (33). Epidermal lipid tabakasının oluşumu için epidermal farklılaşma sırasında keratinositlerde lameller cisimcikler şeklinde depolanmış glukoserebrosidaz ve fosfolipidlerin; β -glukoserebrosidaz, asidik sifingomyelinidaz, sekretuar fosfolipaz A₂ ve steroid sülfataz enzimleri tarafından hidrolize edilerek lipid bariyerini oluşturacak seramid, kolesterol ve serbest yağ asitlerine dönüştürülmesi gereklidir (18). Artmış KLK aktivitesi epidermal lipid bariyer oluşumunda rol oynayan bu lipid dönüştürücü enzimleri inhibe eder ve korneodesmozomları oluşturan yapısal proteinlerin parçalanmasına yol açar (11,18).

LEKTI'den yoksunlaştırılmış hayvan model çalışmaları bizlere AD patogenezi için önemli bilgiler sunar (2,3,13). LEKTI yokluğunda artmış KLK düzeyleri granüler keratinositlerin plazma membranında bulunan proteaz aktive edici reseptör 2'yi (PAR2) uyarır. Bu reseptörün uyarımı nükleer faktör- κ B yolağının aktivasyonuna ve keratinositlerden TSLP üretimine yol açar. Adaptif immün yanıt TSLP varlığında TH₂ yönüne kayar (18).

Netherton sendromlu hastalarda artmış KLK (KLK 5-SC triptik enzim) düzeyi PAR2'yi aktive eder ve keratinositlerde TSLP üretime yol açar (36). Bu durum ise AD patogenezinde antijen sunumu olmaksızın nasıl TH₂ yönünde adaptif immün yanıt gelişebileceğinin kanıtı olarak kabul edilmektedir (18).

SPPR3 Mutasyonları

SPPR3, kornifiye hücre zarı oluşumunda rol oynayan öncül proteindir ve normal deride hemen hemen hiç saptanmaz (18). Santral uçta oluşan ekstra 24 bp bozukluğunu, çerçeve içi ("*in-frame*") delesyonlarını ve insersiyonlarını da içeren SPPR3'deki birçok mutasyon tipi AD ile ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlara sahip AD'li hastalarda SPPR3 üretimi normale göre artar. Bu artış kornifiye hücre zarı iskeletinin bozulması yol açar. Bunun sonucunda ise lipid bariyeri oluşturan moleküllerin organizasyonu bozulur ve epidermal bariyer fonksiyon kaybı gelişir (37,38). Ultrastrüktürel çalışmalar, SPPR3 gen mutasyonuna sahip hastaların kornifiye zar yapılarının normale göre daha ince ve kusurlu olduğunu gösterir (18).

TMEM79 Mutasyonları

Son dönemlerde, AD_{NON-FLG} hastalarda matrin ("*matrin*") proteinini kodlayan TMEM79 geninde nonsense ve missense mutasyonları varlığı tanımlanmıştır. Matrin, granüler keratinositlerin sitoplazmasında bulunan ve özellikle trans-golgi ağında rol alan bir proteindir. Matrin düzeyindeki azalma, lamellar granül ve içeriğinin (proteaz, anti-proteaz ve lameller lipidler) sekresyonunu engeller ve epidermal lipid tabakasının bozulmasına neden olur. Matrin gen mutasyonu taşıyan farelerde lipid sekresyonundaki bozulma sonucunda AD benzeri dermatit gelişir (39,40). Bu genetik yatkınlık (TMEM79), lameller cisimciklerin sekresyonundaki bozukluklar sonucunda da AD gelişebileceğini göstermesi açısından son derece önemlidir (18).

Sıkı Bağlantı Mutasyonları

Yapılan çalışmalarda, sıkı bağlantı (TJ) noktalarındaki bozukların AD ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Klaudin-1 ("*claudin-1*", (CLDN-1)) ve -23 TJ proteinlerinin sentezindeki azalma sonucunda AD'li hastalarda, epidermisin biyoelektrik bariyer fonksiyonunda belirgin bir bozulma oluşur. Kuzey Amerika popülasyonunda yapılan bir çalışmada tek nükleotid polimorfizmini ("*single nucleotide polymorphism*" (SNP)) taşıyan CLDN-

1 haplotipinin AD ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu haplotipteki genetik varyantların AD'li bireylerde artmış EH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (41).

II. İMMÜN YANIT VE İNFLAMASYON İLE İLİŞKİLİ GENETİK YATKINLIKLAR

AD patogenezinde epidermal bariyer bozukluğunun yanında deri inflamasyonu ve sistemik olarak artan allerjik TH₂ ve Th₁₇/Th₂₂ hücre yanıtı da önemli rol oynamaktadır. Bu immünolojik olaylar ile ilgili gen varyantları AD'deki immün yanıt ve anormal inflamasyona katkıda bulunur (Tablo I) (1-3).

Patern-Tanıyıcı Reseptörler ve Antimikrobiyal Peptitler ile İlişkili Mutasyonlar

Patern taşıyıcı reseptörler (PRPs), mikroorganizmadaki patojen-ilişkili molekül paternlerini (PAMPs) tanıyarak konakçıyı mikrobiyal patojenlerden korur. Antimikrobiyal peptitler (AMPs) ise konakçı derisindeki patojenlerin temizlenmesinde anahtar rol oynar (2). Toll-like reseptörler (TLRs) ve nucleotide-binding oligomerization domain-like reseptörlerdeki (NLRs) mutasyonlar ile AD arasında ilişki saptanmıştır (11). Ağır AD'li hastaların TLR2 gen polimorfizimlerine (A-1934T ve R753Q) sahip olduğu gösterilmiştir. Bu mutasyonlar, AD hastalarda birçok sitokin (IL-2, IL-6, IL-8 ve IL-12) üretimini ve TLR 2 ekspresyonunu bozmaktadır (42,43). TLR 4 (A-896G) ve TLR 6 gen mutasyonları çocukluk çağında erken başlangıçlı, ağır ve komplike seyirli AD gelişimi ile ilişkili bulunmuşken, TLR 9 (C-123T) polimorfizmi intrinsek AD'li hastalarda raporlanmıştır (44). Aynı zamanda, NLR geniyle ilişki bazı polimorfizimler de (CARD4, CARD12, CARD15, NALP1, NALP12 ve NOD1) AD hastalarda gösterilmiştir (45). B-defensin 1 geninde (DEFB1) görülen birkaç SNP'de AD gelişimi ile ilişkili bulunmuş, bunlardan bazılarıyla hastalığın şiddeti, hipereozinofili ve spesifik IgE varlığı arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (46).

İnterlökin-1 Sitokin Ailesi Gen Mutasyonları

İnterlökin-1 ailesi sitokinleri (IL-1 α , IL-1 β , IL-18) doğal immün yanıtta ve AD patogenezinde anahtar rol oynar (1-3). Ağır AD'li hastaların sağlam deri bölgelerinin SC tabakalarında artmış düzeyde IL-1 α , IL-1 β , IL-18 ve IL-1R antagonist düzeyleri saptanmıştır. İnterlökin-1, AD patogenezinde inflamasyonu başlatan sitokin kaskadının ilk basamağını oluşturur (20). Serum IL-1R1/IL-18RAP AD şiddetini belirlemede bir belirteç olarak kullanılır

(11). İnterlökin-33 ve reseptör düzeyleri (ST2 ve IL-1AcP) atopik dermatit lezyonlarının bulunduğu bölgelerde artar. Bu yolağın aktivasyonu Th2 tip inflamasyonu başlatacak proinflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olur (47). Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında ("*Genome-wide association study*", GWAS), IL-1 ailesi reseptörlerini (IL-1RL1, IL-18R1 ve IL-18RAP) kodlayan 2q12 lokusu AD'ye yatkınlık bölgesi olarak tanımlanmıştır (7).

Timik Stromal Lenfopoetin ve Reseptör Mutasyonları

Timik stromal lenfopoetin (TSLP), dentritik hücre aracılı Th2 tip inflamatuvar yanıt oluşumunda kritik role sahiptir ve bu biyolojik etkilerini IL-7α ve TSLP reseptörleri üzerinden gösterir (48). İnflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-4, IL-13 ve TNF-α) varlığında, derinin fiziksel travmaya (kaşıma) maruz kalmasıyla, bakteri, virüs veya onların ürünlerine (peptidoglikan, lipoteikoik asit, çift sarmal RNA) veya tirpsin ve papain gibi proteazlara sahip aeroallerjenlere (alternaria) maruziyet sonrasında başta keratinositler olmak üzere solunum ve gastrointestinal sistem epitel hücreleri tarafından TSLP üretimi ve salınımı artırmaktadır (49). AD'li hastaların lezyon bölgelerindeki artmış TSLP düzeyi ve AD ile TSLP arasındaki kuvvetli ilişki son on yılda yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (1-3). TSLP genindeki dört farklı (rs1898671, rs11466749, rs10043985 ve rs2289276) ve IL-7RA genindeki iki farklı (rs12516866 ve rs1053496) SNP'nin AD gelişimiyle, bu haplotipteki TSLP genetik varyantların (rs1898671) AD'li bireylerde artmış EH riskiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (49-51). Ayrıca, TSLP geninin düzenleyici bölgesindeki DNA demetilasyonu AD'li çocukların lezyon bölgesindeki artmış TSLP düzeyi ile ilişkili bulunmuştur (49,52). Benzer çalışma sonuçları artmış TSLP düzeyinin, AD klinik şiddeti ve kronikleşmesiyle atopik marş seyrinde duyarlanma, allerjik rinit ve astım gelişimiyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (49,53).

Vitamin D İlişkili Mutasyonlar

Vitamin D, deri immünitesinde oldukça önemli bir role sahiptir (2,3). Klinik çalışmaların bazılarında vitamin D tedavisi ile AD kliniğinde düzelme sağlandığı gösterilmiştir (54). Çin toplumunda çocukluk çağı AD'e ile vitamin D yolağı arasındaki ilişkinin araştırıldığı olgu-kontrol çalışması, AD ile CYP27A1 enzimi genindeki rs4674343 polimorfizim varlığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. CYP2R1 enzimi VDR haplotipleri AD yatkınlığı değiştirirken, bu enzim kodlayan gendeki

bazı polimorfizimlerle periferik eozinofili (rs2060793 ve rs1553006) ve total IgE düzeyleri (rs7935792) arasında düzenleyici bir ilişki bulunmuştur (55).

Th2 İmmün Yanıtta Rol Oynayan Sitokinlerle İlişkili Mutasyonlar

AD'deki adaptif immün yanıtta, IL-4, IL-5, IL-13 ve IL-31 gibi Th2 tip sitokinler ile IL-22 gibi Th22 tip sitokinlerin üretimi artar (1-3). Bu sitokinlerin, alfa (α) reseptörlerindeki (IL-4RA, IL-5RA ve IL-13RA) bazı polimorfizimlerin farklı toplumlar üzerinde yapılan çalışmalarda AD'e genetik yatkınlığı artırdığı gösterilmiştir (56,57). Aynı zamanda, IL-4 ve IL-13 aracılı immün yanıtta anahtar yazılım faktörü STAT6 ["*Signal transducer and activator of transcription 6*"]-(STAT6)]'yı kodlayan gendeki varyasyonların allerjik hastalıklarla ilişkili olduğu saptanmıştır (58). Bir Th2 tip sitokin olan IL-31 şiddetli kaşıntıya yol açar (1). Bu sitokini kodlayan ortak bir haplotip, intrinsik AD fenotipiyle ilişkili bulunmuştur (59). AD gelişiminde Th2 immün yanıtın oluşumunda aynı zamanda Th1 immün yanıtın zayıflatılmış olması da oldukça önemlidir. Th1 immün yanıt oluşumunda anahtar rol oynayan IL-12, interferon-gama (INF-γ) ve bunların reseptörlerinin (IL-12R, INF-γR1) genetik varyantları ile AD gelişimi arasındaki anlamlı ilişkiler olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (11,60). İnterferon düzenleyici faktör (IRF)-2 genetik varyantları ile AD ile ilişkili EH arasında da ilişki saptanmıştır (61).

Yüksek Afiniteli İmmünglobülin E Reseptörünün α-Zinciri Kodlayan Gen Mutasyonları

Yüksek afiniteli immünglobülin (Ig) E reseptörünün α-zinciri (FCεR1) kodlayan gen (FCERIA), allerjik duyarlanma ve IgE sentezinde oldukça önemlidir (11). FCERIA'nın promotor bölgesindeki SNP'ler yüksek serum total IgE seviyesi ve AD ilişkili bulunmuştur. Ayrıca, GWAS sonuçları da bu genin AD gelişimdeki rolünü desteklemektedir (62,63).

EPİGENETİK, ÇEVRE VE ATOPIK DERMATİT

Dünya genelinde AD önemli bir sağlık sorunudur ve başta gelişmiş toplumlarda olmak üzere sıklığı her geçen gün artmaktadır (1-9). Genetik faktörler bu artışta tek başına açıklayamamaktadır (11). Ayrıca fonksiyon kaybettirici FLG gen mutasyonlarına sahip bireylerin yaklaşık %50'sinde AD gelişmesi, bu bireylerde hastalığın oluşumu için başka faktörlerin de gerekli olduğunu göstermektedir (13,18). Endüstriyel gelişime paralel

olarak, toplumun yaşam tarzındaki değişiklikler (hijyen hipotezi, batı tarzı beslenme, artmış stres, sedanter yaşam, obezite, antibiyotiklerin fazla kullanımı), artmış çevre kirliliği ve sigara dumanı maruziyeti (ETS) gibi çevresel faktörlerin bu artışla ilişkili olduğu kabul edilir. Bu faktörlerin başta AD olmak üzere diğer allerjik hastalıkların patogenezindeki rolünü aydınlatabilmek için son dönemde önemli çalışmalar yapılmıştır (9-13). Çevresel faktörler genetik dizide değişikliğe neden olmaksızın genlerin ifadesinde değişikliğe sebep olabilir. Bu epigenetik işaretlenme üç temel mekanizma; DNA metilasyonu, histon kuyruklarının modifikasyonu ve kodlamayan RNA'lar üzerinden gerçekleşir (64). Bu değişiklikler çoğunlukla sadece etkilenen bireye özgüdür ve kalıcı değildir. Epigenetik, DNA yapısında meydana gelen bu tür değişikliklerin hastalıklardaki rolünü inceleyen bilim dalıdır. Epigenom dinamik bir yapıdadır; çevresel etmenlere, beslenme şekline ve yaşlanmaya bağlı olarak değişiklik gösterir (65). Epidermal bariyerin ve immün sistemin epigenetik düzenlenmesindeki bozukluklar AD patogenezinde katkıda bulunur (1,11,18).

1. İmmün Sistemle İlişkili Anormal Epigenetik Düzenlenme

Epigenetik mekanizmalar, immün sistem gelişim sürecinde, yaşa bağlı ve bireye özgü immün yanıt oluşumunda rol oynarlar. Perinatal dönem, immünolojik toleransın başladığı ve immün sistem maturasyonunun büyük ölçüde tamamlandığı önemli bir evredir (66). Yaşamın bu döneminde çevresel faktörler (artmış çevre kirliliği, ETS, mikrobiota ve beslenme) nedeniyle epigenetik düzenlenmedeki bozulma immün sistem gelişiminde kalıcı istenmeyen etkilere neden olarak allerjik hastalıkların gelişimine neden olabilir (66,67).

Regülatör T (Treg) hücreleri, erken dönemdeki immün sistem programlanmasında ve immün sistemin vereceği yanıtın ne yönde olacağının belirlenmesinde (tolerans ya da proallerjik) esas rolü oynar (1,11). Bu hücreler fonksiyonları için mutlaka gerekli olan "***forkhead box transcription factor 3***" (FOXP-3) proteinini içerir. FOXP-3 proteini, bu hücrelerinin gelişmesi ve baskılayıcı fonksiyonunda önemli rol oynar. Bu proteinin üretimi, transkripsiyonel düzenleyici bölgenin DNA metilasyonu ile düzenlenir. Treg hücresine özgü demet ile bölgenin ("***Treg-specific demethylated region***"-(TSDR)) demetilasyonu bu hücrelerdeki sabit FOXP-3 ekspresyonunun sorumludur (68,69). Prenatal dönemde maternal allerji,

sitokin üretimi ve ETS'ye maruziyet sonucunda kord kanı örneklerindeki FOXP-3 lokusundaki DNA metilasyonu değişiklik gösterir (70). Doğumda TSDR demetilasyonu ile saptanan Treg hücre sayısının düşük olduğu çocuklar (TSDR demetilasyonu ile saptanır) yaşamın ilk üç yılında AD gelişimi ya da besin allerjenlerine karşı duyarlanma açısından artmış risk altındadır (70,71).

Dentritik hücreler ve monositlerde yüksek afiniteli IgE reseptör (FcεRI) üretimindeki artış AD patogenezinde katkıda bulunur. AD'li hastalardan alınan monositlerde, FCER1G lokusundaki spesifik düzenleyici bölgenin DNA hipo ve/veya demetilasyonu sonucunda bu hücrelerde FcεRI aşırı üretiminin sağlandığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (72). Aynı zamanda, TSLP aracılı pSTAT5 yolak aktivasyonu da, monositlerde FCER1G lokusunda demetilasyona neden olarak FcεRI aşırı üretimine neden olabilmektedir (11).

Yenidoğan döneminde epigenetik düzenlenme, gelişmekte olan fetüse karşı zararlı olabilecek hücreyel immün yanıtları önleyebilmek için Th1 immün yanıt oluşumunu engellemeye yöneliktir (1,2). Erişkinlere göre neonatal dönemdeki uyarılmamış CD4+ hücrelerde, Th1 immün yanıt oluşumunda önemli rol oynadığı bilinen INF-γ geni (INFG) aşırı metilasyona uğramış halde bulunur (73). Benzer şekilde, Th1 hücre serisinin başlıca düzenleyicisi olan TBX21 lokusundaki kromatin erişebilirliği, neonatal dönemdeki CD4+ hücrelerinde erişkin dönemdeki hücrelere göre azalmıştır (11). Doğum sonrası farklı mikroorganizmalara maruziyet ve oluşan mikrobiota sonucunda epigenetik düzenleme, immün yanıtın Th1 yönüne kaymasını sağlar (2). Doğum öncesi dönemde gram negatif bakterilere maruz bırakılan farelerin doğan yavrularında INFG'deki histon H4 asetilasyonu sonucunda artmış INF-γ düzeyleri saptanması bu epigenetik düzenlemeye güzel bir örnektir (74). Epidemiyolojik çalışmalar, kommensal floradaki değişimlerin allerjik hastalıklarla ilişkili olabileceğini bizlere gösterir (75). Allerjik hastalığa sahip süt çocuklarında kommensal floranın değiştiği ve hayatın erken dönemindeki antibiyotik kullanımının da kommensal florayı değiştirerek allerjik hastalık gelişim riskini arttırabileceği bu çalışmalarda belirlenmiştir (76,77). Aynı zamanda deneysel hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalar, kommensal flora değişiminin, Th2 tip sitokin aracılı allerjik inflamasyon gelişimini nasıl etkilediğini bizlere göstermektedir. Bu sonuçlar allerjik hastalık gelişiminde bir risk faktörü olan "hijyen hipotezini" kanıtlayan güzel örnekler olmasına rağmen allerjik

hastalıkların gelişiminde epigenetik mekanizmaların etkisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır (11).

Çevresel kirleticilere maruziyet, epigenetik düzenlenmeyi değiştirerek allerjik hastalık gelişimine neden olabilir. Annenin polisiklik aromatik hidrokarbonlara (PAH) maruz kalması, kord kan örneklerinde ACSL3 geninin promotör bölgesinde metilasyon düzeyini değiştirmekte ve bu annelerden doğan çocuklarda beş yaşından önce astım gelişim riski artmaktadır (78). Aynı zamanda izlem çalışmaları, PAH maruziyetinin kord kanı DNA'sında IFNG metilasyonunu artırarak IFN- γ düzeyinde azalmaya neden olabileceğini göstermiştir (79).

Epidemiyolojik veriler diyet içeriğindeki değişikliklerin (örn; batı tarzı beslenme), endüstriyel toplumlardaki artmış allerjik hastalık sıklığından sorumlu bir faktör olabileceğini gösterir. Diyetin, DNA metilasyonunu içeren epigenetik mekanizmalar üzerinden astım ve allerjen duyarlılığını etkilediği düşünülmektedir. DNA metilasyonunda görevli tek metil donörü olan S-adenozil-metionin üretimi için diyetle alınan folat ve kolin gibi metil donörlerine ihtiyaç vardır. Ayrıca, DNA metilasyonunda gerekli metiyonin sentezi için diyetle alınan betain ve vitamin B12'ye de ihtiyaç duyulur. Diyetle bu besinlerin tüketimindeki farklılıklar DNA metilasyon düzeyi değiştirerek gen ürün düzeylerinde değişikliklere yol açabilir (80).

Deneyisel çalışmalarda, yüksek metil içerikli diyetle beslenen farelerin DNA metilasyon düzeyindeki değişimin atopik hastalık gelişimiyle sonuçlanabileceği saptanmıştır. Prenatal dönemde yüksek metil içerikli (folik asit, kolin ve vitamin B12) diyet desteğinin, Runt-ilişkili transkripsiyon faktör (Runx 3) gen metilasyonunun artırarak Runx 3 protein üretimini azalttığı ve bu durumun artmış atopi ve havayolu duyarlılığı ile sonuçlandığı gösterilmiştir (81). Perinatal metil donör düzeylerinin incelendiği doğum kohort çalışma sonuçlarından elde edilen veriler ise oldukça çelişkili bulunmuştur (11).

II. Epidermal Bariyer ile İlişkili Anormal Epigenetik Düzenlenme

Son dönemde yapılan epigenom boyu ilişkilendirme çalışması, sağlıklı ve AD'li hastaların epidermislerinin DNA metilasyonunda ve buna paralel gen yazılım düzeylerinde anlamlı düzeyde farklılıklar bulunduğunu göstermiştir (82). Bu genler esas olarak epidermal farklılaşma ve doğal immün yanıtta ilişkilidir. Bunlar EDC'de bulunan S100A, keratini kodlayan KRT6A ve KRT6B, doğal immün yanıtın

oluşumunda esas rol oynayan INF tarafından düzenlenen OAS1, OAS2 ve OAS3 genleridir (83,84). Bu sonuçlar, AD'li hastaların epidermisinde keratinosit farklılaşması ve doğal immün yanıtta rol oynayan bazı genlerin metilasyon ve ekspresyon düzeylerinin değiştiğini gösterir (11).

Astım ve AD gelişiminde TSLP hayati göreve sahiptir (2). Akut ve kronik AD'li hastaların keratinositlerinde TSLP üretimi ve salınımı artar (1). TSLP gen düzenleyici bölgesinde DNA demetilasyonu, AD'li hastaların epidermisinde TSLP artışa neden olur (85). Son dönemde yapılan bir çalışmada, prenatal ETS maruziyetinin kord kanında TSLP gen DNA demetilasyonuna yol açarak AD gelişimine neden olabileceği gösterilmiştir (10).

III. Atopik Dermatit ve MikroRNA'lar

MikroRNA'lar (miRNA), kısa tek zincirli RNA molekülleridir. Bu moleküller iş ortağı proteinlerle birlikte hedef mRNA'ların parçalanmasına veya bunların yazılımının inhibe edilmesine neden olur (11). Bu moleküller (miRNA), hücre çoğalması ve farklılaşması, apoptozis, uyarı taşınması ve organ gelişiminde önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptir. Bunlarla birlikte, immün homeostazında ve lenfoid hücre serilerin gelişiminde miRNA aracılı gen ekspresyonunun kontrolü, önemli bir düzenleyici mekanizmadır. Günümüzde miRNA'lar bu biyolojik etkileri nedeniyle insan hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli potansiyel hedef olarak kabul edilmektedir (86).

AD'li hastaların derilerinde bazı miRNA'nın (miR-21, miR-146 ve miR-223) düzeyleri artar. Son dönemde yapılan bir çalışmada, annenin prenatal ETS'ye maruziyeti ile yüksek miRNA-223 düzeyi ve düşük Treg hücre sayısı arasında anlamlı bir ilişkili bulunmuştur (70). Doğumda düşük Treg hücre sayısına sahip çocukların hayatlarının ilk üç yılında AD gelişimine yatkın olduğu belirlenmiştir (70,71,87). miR-155, sağlıklı kontrollere göre AD'li hastaların deri lezyonlarında düzeyi en fazla artış gösteren miRNA'dır (87). Ayrıca, stafilokok süperantijenleri ve lipopolisakkarit gibi bazı çevresel faktörlerin de atopik deride miR155 düzeyini artırdığı yine son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (88,89). Sağlam deri bölgesine topikal allerjen maruziyeti sonrasında da miR-155 üretimi artar. Bu artış sitotoksik T hücrelerinde CTLA-4 üretiminde azalmaya ve T hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde olumsuz etkiye neden olur. Sonuç olarak bu durumda kronik inflamasyona neden olacak şekilde T hücre proliferatif yanıtını artırır (87).

Sonuç olarak, AD çocuklarda ve erişkinlerde çeşitli klinik fenotiplerde kendini gösteren, patogenezinde genetik yatkınlığın ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı kompleks bir hastalıktır. Özellikle gelişmiş toplumlarda sıklığının son dönemlerde yaklaşık 2-3 kat artması hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin yanında çevresel faktörlerin de kritik öneme sahip olduğunu göstermektedir. Epidermal bariyer, doğal ve adaptif immün yanıt fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilecek kompleks genetik faktörler AD gelişiminde rol oynar. Son dönemde giderek artan epigenetik çalışmalar, AD patogenezindeki gen-çevre etkileşimlerinin rolünü açıklamada önemli bilgilere ulaşılmasını sağlamıştır. Bu çalışmalarda, epidermal bariyer ve immün sistem üzerine çevresel faktörlerin neden olduğu anormal epigenetik düzenlenmenin AD gelişimi ile ilişkili olabileceği gösterilmiş olsa da halen çözüm bekleyen önemli konular bulunmaktadır. Bunların başında AD’de görülen fenotipik heterojenitenin nedeninin belirlenmesi ve genetik faktörlerle etkileşen çevresel ve gelişimsel faktörlerin hastalığa olan kişisel yatkınlıkları nasıl etkilediğinin anlaşılması gerekmektedir. Aynı zamanda bu konuların açıklığa kavuşturulması daha spesifik ve etkin tedavi seçeneklerin ortaya çıkmasına da olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hei RE (eds). *Middleton’s Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 540-64.
2. Plager DA, Bieder T, Pittelkow MR. Structure of the skin and cutaneous immunology. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hei RE (eds). *Middleton’s Allergy Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2014: 518-39.
3. Novak N, Leung DYM. Role of barrier dysfunction and immune response in atopic dermatitis. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, Akdis C, Sampson HA (eds). *Pediatric Allergy Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2016:438-47.
4. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet* 2009;41:596-601.
5. Paternoster L, Standl M, Chen CM, Ramasamy A, Bonnelykke K, Duijts L, et al; EArly Genetics & Lifecourse Epidemiology (EAGLE) Consortium. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2011;44:187-92.
6. Sun LD, Xiao FL, Li Y, Zhou WM, Tang HY, Tang XF, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet* 2011;43:690-4.
7. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, Tsunoda T, Tomita K, Sakashita M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet* 2012;44:1222-6.
8. Ellinghaus D, Baurecht H, Esparza-Gordillo J, Rodríguez E, Matanovic A, Marenholz I, et al. High-density genotyping study identifies four new susceptibility loci for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2013;45:808-12.
9. Morales Suárez-Varela M, García-Marcos L, Kogan MD, Llopis González A, Martínez Gimeno A, Aguinaga Ontoso I, et al. Parents’ smoking habit and prevalence of atopic eczema in 6-7 and 13-14 year-old schoolchildren in Spain. *ISAAC phase III. Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:336-42.
10. Wang IJ, Chen SL, Lu TP, Chuang EY, Chen PC. Prenatal smoke exposure, DNA methylation, and childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:535-43.
11. Liang Y, Chang C, Lu Q. The genetics and epigenetics of atopic dermatitis-filaggrin and other polymorphisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51: 315-28.
12. O’Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3 Suppl 2):R2-6.
13. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011;365:1315-27.
14. Hoste E, Kemperman P, Devos M, Denecker G, Kezic S, Yau N, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol* 2011;131:2233-41.
15. O’Regan GM, Kemperman PM, Sandilands A, Chen H, Campbell LE, Kroboth K, et al. Raman profiles of the stratum corneum define 3 filaggrin genotype-determined atopic dermatitis endophenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:574-80.
16. Kezic S, O’Regan GM, Yau N, Sandilands A, Chen H, Campbell LE, et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy* 2011;66:934-40.
17. Leung DY. New insights into atopic dermatitis: Role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol Int* 2013;62:151-61.
18. Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:781-91.
19. McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:280-91.
20. Kezic S, O’Regan GM, Lutter R, Jakasa I, Koster ES, Saunders S, et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1031-9.

21. Murphy JE, Robert C, Kupper TS. Interleukin-1 and cutaneous inflammation: A crucial link between innate and acquired immunity. *J Invest Dermatol* 2000;114:602-8.
22. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, 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.
23. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E, Wagenpfeil S, Brown SJ, Cordell HJ, et al. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: Robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1361-70.
24. Van der Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b2433.
25. Brown SJ, Sandilands A, Zhao Y, Liao H, Relton CL, Meggitt SJ, et al. Prevalent and low-frequency null mutations in the filaggrin gene are associated with early-onset and persistent atopic eczema. *J Invest Dermatol* 2008;128:1591-4.
26. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:507-13.
27. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T, Baurecht H, Depner M, Rodriguez E, et al. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1203-9.
28. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:64-8.
29. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, Campbell LE, Zhao Y, Liao H, et al. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7.
30. Brown SJ, Kroboth K, Sandilands A, Campbell LE, Pohler E, Kezic S, et al. Intragenic copy number variation within filaggrin contributes to the risk of atopic dermatitis with a dose-dependent effect. *J Invest Dermatol* 2012;132:98-104.
31. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin Exp Allergy* 2015;45:21-31.
32. Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ, Ganguly T, Hoffstad O, Papadopoulos M, et al. Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:784-9.
33. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, Crumrine D, Lissens W, Jayakumar A, et al. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome. *J Invest Dermatol* 2006;126:1609-21.
34. Zhao LP, Di Z, Zhang L, Wang L, Ma L, Lv Y, et al. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Northeast China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:572-7.
35. Kusunoki T, Okafuji I, Yoshioka T, Saito M, Nishikomori R, Heike T, et al. SPINK5 polymorphism is associated with disease severity and food allergy in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:636-8.
36. Briot A, Deraison C, Lacroix M, Bonnart C, Robin A, Besson C, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 2009;206:1135-47.
37. Kelsell DP, Byrne C. SNPing at the epidermal barrier. *J Invest Dermatol* 2011;131:1593-5.
38. Marenholz I, Rivera VA, Esparza-Gordillo J, Bauerfeind A, Lee-Kirsch MA, Ciechanowicz A, et al. Association screening in the Epidermal Differentiation Complex (EDC) identifies an SPRR3 repeat number variant as a risk factor for eczema. *J Invest Dermatol* 2011;131:1644-9.
39. Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, Palmer CN, Porter RM, Cole C, et al. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1121-9.
40. Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, Kawasaki H, Ishida-Yamamoto A, Yamada T, et al. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1111-20.
41. De Benedetto A, Slifka MK, Rafaels NM, Kuo IH, Georas SN, Boguniewicz M, et al. Reductions in claudin-1 may enhance susceptibility to herpes simplex virus 1 infections in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:242-6.
42. Potaczek DP, Nastalek M, Okumura K, Wojas-Pelc A, Undas A, Nishiyama C. An association of TLR2-16934A >T polymorphism and severity/phenotype of atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:715-21.
43. Niebuhr M, Langnickel J, Draing C, Renz H, Kapp A, Werfel T. 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.
44. Novak N, Yu CF, Bussmann C, Maintz L, Peng WM, Hart J, et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. *Allergy* 2007;62:766-72.
45. Weidinger S, Klopp N, Rummeler L, Wagenpfeil S, Novak N, Baurecht HJ, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:177-84.
46. Kim E, Lee JE, Namkung JH, Kim PS, Kim S, Shin ES, et al. Single nucleotide polymorphisms and the haplotype in the DEFB1 gene are associated with atopic dermatitis in a Korean population. *J Dermatol Sci* 2009;54:25-30.
47. Savinko T, Matikainen S, Saarialho-Kere U, Lehto M, Wang G, Lehtimäki S, et al. IL-33 and ST2 in atopic dermatitis: Expression profiles and modulation by triggering factors. *J Invest Dermatol* 2012;132:1392-400.
48. Jariwala SP, Abrams E, Benson A, Fodeman J, Zheng T. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1515-20.

49. Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target. *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1463-74.
50. Gao PS, Rafaels NM, Mu D, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, et al. Genetic variants in thymic stromal lymphopoietin are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1403-7.
51. Beck LA, Boguniewicz M, Hata T, Schneider LC, Hanifin J, Gallo R, et al. Phenotype of atopic dermatitis subjects with a history of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:260-9.
52. Luo Y, Zhou B, Zhao M, Tang J, Lu Q. Promoter demethylation contributes to TSLP overexpression in skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:48-53.
53. Wang JJ, Wu LS, Lockett GA, Karmaus WJ. TSLP polymorphisms, allergen exposures, and the risk of atopic disorders in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:139-45.
54. Benson AA, Toh JA, Vernon N, Jariwala SP. The role of vitamin D in the immunopathogenesis of allergic skin diseases. *Allergy* 2012;67:296-301.
55. Wang SS, Hon KL, Kong AP, Tang MF, Sy HY, Chan JC, et al. Eczema phenotypes are associated with multiple vitamin D pathway genes in Chinese children. *Allergy* 2014;69:118-24.
56. He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun* 2003;4:385-9.
57. Hershey GK, Friedrich MF, Esswein LA, Thomas ML, Chatila TA. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor. *N Engl J Med* 1997;337:1720-5.
58. Tamura K, Suzuki M, Arakawa H, Tokuyama K, Morikawa A. Linkage and association studies of STAT6 gene polymorphisms and allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131:33-8.
59. Schulz F, Marenholz I, Fölster-Holst R, Chen C, Sternjak A, Baumgrass R, et al. A common haplotype of the IL-31 gene influencing gene expression is associated with nonatopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1097-102.
60. Takahashi N, Akahoshi M, Matsuda A, Ebe K, Inomata N, Obara K, et al. Association of the IL12RB1 promoter polymorphisms with increased risk of atopic dermatitis and other allergic phenotypes. *Hum Mol Genet* 2005;14:3149-59.
61. Gao PS, Leung DY, Rafaels NM, Boguniewicz M, Hand T, Gao L, et al. Genetic variants in interferon regulatory factor 2 (IRF2) are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Invest Dermatol* 2012;132:650-7.
62. Mahachie John JM, Baurecht H, Rodríguez E, Naumann A, Wagenpfeil S, Klopp N, et al. Analysis of the high affinity IgE receptor genes reveals epistatic effects of FCER1A variants on eczema risk. *Allergy* 2010;65:875-82.
63. Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E, Baurecht H, Mempel M, Klopp N, et al. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet* 2008;4(8):e1000166.
64. Wang Y, Liang Y, Lu Q. MicroRNA epigenetic alterations: Predicting biomarkers and therapeutic targets in human diseases. *Clin Gene* 2008;74:307-15.
65. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253-62.
66. Martino D, Kesper DA, Amarasekera M, Harb H, Renz H, Prescott S. Epigenetics in immune development and in allergic and autoimmune diseases. *J Reprod Immunol* 2014;104-105: 43-8.
67. Prescott S, Saffery R. The role of epigenetic dysregulation in the epidemic of allergic disease. *Clin Epigenetics* 2011;2:223-32.
68. Liu J, Lluís A, Illi S, Layland L, Olek S, von Mutius E, et al. T regulatory cells in cord blood--FOXP3 demethylation as reliable quantitative marker. *PLoS One* 2010 12;5:e13267.
69. Polansky JK, Kretschmer K, Freyer J, Floess S, Garbe A, Baron U, et al. DNA methylation controls Foxp3 gene expression. *Eur J Immunol* 2008;38:1654-63.
70. Herberth G, Bauer M, Gasch M, Hinz D, Röder S, Olek S, et al. Maternal and cord blood miR-223 expression associates with prenatal tobacco smoke exposure and low regulatory T-cell numbers. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:543-50.
71. Hinz D, Bauer M, Röder S, Olek S, Huehn J, Sack U, et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy* 2012;67:380-9.
72. Liang Y, Wang P, Zhao M, Liang G, Yin H, Zhang G, et al. Demethylation of the FCER1G promoter leads to FcεRI overexpression on monocytes of patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2012;67:424-30.
73. White GP, Watt PM, Holt BJ, Holt PG. Differential patterns of methylation of the IFN-gamma promoter at CpG and non-CpG sites underlie differences in IFN-gamma gene expression between human neonatal and adult CD45RO+ T cells. *J Immunol* 2002;168:2820-7.
74. Brand S, Teich R, Dicke T, Harb H, Yildirim AÖ, Tost J, et al. Epigenetic regulation in murine offspring as a novel mechanism for transmaternal asthma protection induced by microbes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:618-25.
75. Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: Interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity? *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1087-94.
76. Amberbir A, Medhin G, Erku W, Alem A, Simms R, Robinson K, et al. Effects of *Helicobacter pylori*, geohelminth infection and selected commensal bacteria on the risk of allergic disease and sensitization in 3-year-old Ethiopian children. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1422-30.
77. Kummeling I, Stelma FF, Dagnelie PC, Snijders BE, Penders J, Huber M, et al. Early life exposure to antibiotics and the subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first 2 years of life: The KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2007;119:e225-31.

-
78. Perera F, Tang WY, Herbstman J, Tang D, Levin L, Miller R, et al. Relation of DNA methylation of 5'-CpG island of ACSL3 to transplacental exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and childhood asthma. *PLoS One* 2009;4:e4488.
 79. Tang WY, Levin L, Talaska G, Cheung YY, Herbstman J, Tang D, et al. Maternal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and 5'-CpG methylation of interferon- γ in cord white blood cells. *Environ Health Perspect* 2012;120:1195-200.
 80. Sharma S, Litonjua A. Asthma, allergy, and responses to methyl donor supplements and nutrients. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1246-54.
 81. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantzios S, Li Z, Tomfohr J, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3462-9.
 82. Rodríguez E, Baurecht H, Wahn AF, Kretschmer A, Hotze M, Zeilinger S, et al. An integrated epigenetic and transcriptomic analysis reveals distinct tissue-specific patterns of DNA methylation associated with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2014;134:1873-83.
 83. Jarzab J, Filipowska B, Zebracka J, Kowalska M, Bozek A, Rachowska R, et al. Locus 1q21 Gene expression changes in atopic dermatitis skin lesions: Dereglulation of small proline-rich region 1A. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:28-37.
 84. Sugiura H, Ebise H, Tazawa T, Tanaka K, Sugiura Y, Uehara M, et al. Large-scale DNA microarray analysis of atopic skin lesions shows overexpression of an epidermal differentiation gene cluster in the alternative pathway and lack of protective gene expression in the cornified envelope. *Br J Dermatol* 2005;152:146-9.
 85. Luo Y, Zhou B, Zhao M, Tang J, Lu Q. Promoter demethylation contributes to TSLP overexpression in skin lesions of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2014;39:48-53.
 86. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: From the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. *Allergy* 2012;67:1475-82.
 87. Sonkoly E, Janson P, Majuri ML, Savinko T, Fyhrquist N, Eidsmo L, et al. MiR-155 is overexpressed in patients with atopic dermatitis and modulates T-cell proliferative responses by targeting cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:581-9.
 88. Quinn SR, Mangan NE, Caffrey BE, Gantier MP, Williams BR, Hertzog PJ, et al. The role of Ets2 transcription factor in the induction of microRNA-155 (miR-155) by lipopolysaccharide and its targeting by interleukin-10. *J Biol Chem* 2014;289:4316-25.
 89. Elton TS, Selemon H, Elton SM, Parinandi NL. Regulation of the MIR155 host gene in physiological and pathological processes. *Gene* 2013;532(1):1-12.