

ATOPIK DERMATİTTE HAYVAN MODELLERİ

37 BÖLÜM

Nurcan METİN
Çağrı TURAN

GİRİŞ

Atopik dermatit (AD), atopi zemininde ortaya çıkan sık görülen, kronik, kaşıntılı, tekrarlayıcı, inflamatuvar alerjik bir deri hastalığıdır.^(1,2) Atopi astım, alerjik rinit, konjunktivit ve/veya AD öyküsü ve/veya immünoglobülin E (IgE) antikorlarının aşırı üretimi, kişisel veya ailesel tip 1 alerji olarak tanımlanır.⁽³⁾ Batı ülkelerindeki çocukların %25'ini ve yetişkinlerin %1-3'ünü etkiler, ancak bu rakamlar, özellikle kentsel alanlarda daha temiz yaşam koşulları (hijyen hipotezi) nedeniyle artmaya devam etmektedir.⁽⁴⁾ AD'in en önemli özelliği, bariyer fonksiyonunu korumada görevli olan deri genlerindeki kusurlardan dolayı ortaya çıkan kuru kaşıntılı deridir.⁽²⁾ AD en sık 3-6 ay arasında bebeklik döneminde başlar. Olguların çoğu ergenlik döneminde iyileşirken, %10-30'luk bir hasta grubunda iyileşme görülmez. Hastaların daha az bir kısmında ise ilk bulgular erişkin dönemde başlar.⁽³⁾ Hanifin ve Rajka kriterleri ile Amerikan Dermatoloji Akademisi Konsensüs Kriterleri, AD özelliklerine dayanan tanı araçlarıdır. Çoğu hastada hastalık hafif klinik bulgularla seyrederken yaklaşık %20'sinde klinik tablo ağırdır. AD şiddeti, AD Skoruması (SCORAD) veya Egzema Alanı ve Şiddet Endeksi gibi onaylanmış yöntemler kullanılarak değerlendirilebilir.⁽¹⁾ Hastaların çoğunda uygun

tedavi seçimi ve tedaviye uyum ile AD belirtilerinde düzelme, hastalığın tekrarlama oranında ve komplikasyonlarda azalma sağlanabilir. AD tedavisinin temelini alerjen ve kimyasallardan korunma önlemleri, nemlendiriciler, topikal ve sistemik tedaviler oluşturur.⁽⁵⁾

PATOGENEZ

AD, etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış multifaktöriyel bir hastalıktır. Çok sayıda çalışma genetik, epidermal bariyer fonksiyon bozukluğu, deri ve barsak mikrobiyomunun bozulması, immün ve nöroimmün aracılı anormallikler gibi nedenlerin AD patolojisine katkıda bulunduğunu göstermiştir.^(1,6,7,8)

1.Genetik

Birçok çalışma AD için genetik şüphenin olduğuna dair kuvvetli bulgular sunar. AD ile ilgili 46 gen tanımlanmıştır. Bu genler, doğal ve kazanılmış immün sistem faktörlerinin yanı sıra, keratinositlerin terminal farklılaşmasına katılan proteinleri kodlar. Mutasyonlar en sık filaggrin (FLG) proteinin ekspresyonunu etkiler. Dünyada AD'li hastaların %10-50'sinde FLG gen mutasyonu bulunmuştur.⁽⁶⁾ FLG geni kromozom1q2 üzerinde bulunur ve stratum korneum (SK) 'da önemli bir yapısal protein olan FLG proteinini-

Daha da önemlisi, artan TESK ile bariz bir cilt bariyeri disfonksiyonu sergilerler. ⁽²⁾

h. SK kimotriptik enzim transgenik fareler

Serin proteazın kallikrein grubuna ait SK kimotriptik enzim, kornifiye epitelde ekspresyone edilir. AD'nin kronik lezyonlarında ekspresyonu daha da artar. Farelerin suprabasal epidermal keratinositlerinde SK kimotriptik enzim transgeninin aşırı ekspresyonu, AD benzeri deri inflamasyona ve kaşıntıya yol açar. Kaşıntı belirtilerinin epidermal kalınlaşma sonrası ortaya çıkması pruritusun SK kimotriptik enziminin doğrudan etkisi yerine derideki değişikliklere ikincil olduğunu düşündürmektedir. ⁽²⁾

AD için nakavt modellerinin kullanımı sınırlıdır. FLG nakavt fareler hem C57BL/6 hem de BALB/c suşlarında üretilmiştir, ancak bu fareler SPF içermeyen koşullar altında dermatit geliştirmezler. Bu modellerin önemli bir dezavantajı, transgen ekspresyonunu indükleyen ajanın az olması yetersiz protein ekspresyonuna neden olurken, çok fazla olması da toksik yan etkilerin gelişmesine yol açabilir. Ayrıca, uyarıcı ajan hastalık fenotipini potansiyel olarak etkileyebilir, anti-proteaz etkisi olabilir. Antibiyotikler yüzey mikrobiyosunu etkileyebilirler. Bu modellerin üretilmesi zaman alır ve ticari bulunabilirlikleri sınırlıdır. ^(2,19)

Deri bariyer fonksiyonunu sağlayan proteinleri kodlayan çeşitli genler üzerinde yapılan çalışmalar FLG'yi kodlayan genlerdeki genetik mutasyonun anahtar defekt olduğunu göstermektedir. FLG mutasyonu en güçlü genetik risk belirleyicisi olmakla birlikte AD'li hastaların tümünde FLG mutasyonu olmadığı gibi, FLG mutasyonu olan hastaların tümünde de AD görülmemektedir. Ancak AD'li hastalarda FLG mutasyon varlığının hastalığın erken başlangıç gösterip persistan ve ağır bir süreç izlemesinin yanı sıra astım ve diğer alerjik hastalıklara yatkınlığı artırdığı kabul edilmektedir. Bu nedenle AD transgenik hayvan modellerinin bir çoğu

FLG gen mutasyonu oluşturulmuş farelerde yapılmaktadır. ^(2,19)

Sonuç

AD özellikle çocukluk döneminde sık görülen, etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış, şiddetli kaşıntı nedeniyle yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan bir hastalık olduğundan etyopatogenezi anlayabilmek ve tatmin edici tedaviler geliştirmek gereklidir. İnsan denekleri kullanan çalışmalarda sınırlamalar vardır ve deneysel yaklaşımın hastalara uygulanması oldukça zordur. Bu nedenle, laboratuvar hayvanları kullanılarak analiz şarttır. Şuana kadar yapılan AD fare modelleri, AD patogenezi için önemli bir ışık tutmuş olsa da bu konuda yapılacak olan ileri model ve çalışmalara ihtiyaç duyulduğu da aşıkardır.

Anahtar Kelimeler: Atopik Dermatit, Patogenezi, Hayvan modeli,

KAYNAKLAR

1. Kim J, Kim BE, Leung DYM. Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:84-92.
2. Jin H1, He R, Oyoshi M, et al. Animal models of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2009;129:31-40.
3. Ertam İ, Su Ö, Alper S, et al. Türkiye atopik dermatit tanı ve tedavi kılavuzu-2018 *Turkderm.* 2018;52:6-23
4. Löwa A, Jevtić M, Gorreja F, et al. Alternatives to animal testing in basic and preclinical research of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2018;27:476-483.
5. Atakul G, Uzuner N, Çocuklarda Atopik Dermatit Tedavisi. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi.* 2017;2:103-108.
6. Guttman-Yassky E, Waldman A, Ahluwalia J, et al. Atopic dermatitis: Pathogenesis. *seminars in cutaneous medicine and surgery.* 2017;36
7. Brunner PM, Leung DYM, Guttman-Yassky E. Immunologic, microbial, and epithelial interactions in atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;120:34-41.
8. Lowe AJ, Leung DYM, Tang MLK, et al. The skin as a target for prevention of the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120:145-151.
9. Kaufman BP, Guttman-Yassky E, and Alexis AF. Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups-Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment. *Exp Dermatol.* 2018; 27:340-357.
10. Egawa G, Kabashima K. Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergol Int.* 2018; 67:3-11.
11. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016; 12:52.
12. Suzuki H, Makino Y, Nagata M, et al. A rare variant

- in CYP27A1 and its association with atopic dermatitis with high serum total IgE. *Allergy*. 2016; 71:1486–1489.
13. Kelleher MM, Dunn-Galvin A, et al. Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137:1111–1116
14. Berdyshev E, Goleva E, Bronova I, et al. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines. *JCI Insight*. 2018; 3 pii: 98006 [Epub ahead of print].
15. Li S, Villarreal M, Stewart S, et al. Altered composition of epidermal lipids correlates with *Staphylococcus aureus* colonization status in atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 2017; 177:125–127.
16. Czarnecki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139:1723–1734.
17. Rerkmitt P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etio-pathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen*. 2017; 37:14.
18. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4:1.
19. Karaman M. Alerjik Hastalıklarda Fare, Sıçan Modelleri. *Klinik Tip Pediatri*. 2017; 2: (186-193).
20. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2016; 387:1109–1122.
21. Matsuda H, Karasuyama H, Kohara Y et al. A major determinant quantitative trait locus responsible for atopic dermatitis like skin lesions in NC/Nga mice is located on Chromosome 9. *Immunogenetics*. 2001; 53:15–21
22. Mizutani H, Nishiguchi T, and Murakami T. Animal Models of Atopic Dermatitis. *JMAJ*. 2004; 47:501–507.
23. Martel BC, Lovato P, Bäumer W, et al. Translational Animal Models of Atopic Dermatitis for Preclinical Studies. *Yale J Biol Med*. 2017; 90:389–402.
24. Tanaka A, Amagai Y, Oida K, et al. Recent findings in mouse models for human atopic dermatitis. *Exp Anim*. 2012; 61:77–84.
25. Katayama I, Yamaga K, and Murota H. (2018). Evolution of Animal Models of Atopic Dermatitis. Ichiro Katayama, Hiroyuki Murota, Takahiro Satoh (Ed.), *Evolution of Atopic Dermatitis in the 21st Century* (165–177). Singapore: Springer Nature.
26. Spengel J, Mizoguchi E, Brewer J, et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest*. 1998; 101: 1614–22.
27. Man MQ, Hatano Y, Lee SH, et al. Characterization of a Hapten-Induced, Murine Model with Multiple Features of Atopic Dermatitis: Structural, Immunologic, and Biochemical Changes following Single Versus Multiple Oxazolone Challenges. *J Invest Dermatol*. 2008; 128(1): 79–86.
28. Sozmen SC, Karaman M, Micili SC, et al. Resveratrol ameliorates 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like lesions through effects on the epithelium. *PeerJ*. 2016; DOI 10.7717/peerj.1889
29. Guo JZ, Wang WH, Li LF, et al. The role of metallothionein in a dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like murine model. *Sci Rep*. 2018; 8:11129.
30. Laouini D, Kawamoto S, Yalcindag A, et al. Epicutaneous sensitization with superantigen induces allergic skin inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 981–987.
31. Bromley SK, Larson RP, Ziegler SF, et al. IL-23 induces atopic dermatitis-like inflammation instead of psoriasis-like inflammation in CCR2-deficient mice. *PLoS One*. 2013; 8:e58196.
32. Han RT, Back SK, Lee J, et al. Effects of Exposure of Formaldehyde to a Rat Model of Atopic Dermatitis Induced by Neonatal Capsaicin Treatment. *J Vis Exp*. 2017; 27:127.
33. Kim S, Back SK, Na HS, et al. Capsaicin induces atopic dermatitis-like manifestations through dysregulation of proteolytic system and alteration of filaggrin processing in rats. *Exp Dermatol*. 2018; 27:332–339.
34. Jin M, Choi JK, Choi YA et al. 1,2,4,5-Tetramethoxybenzene Suppresses House Dust Mite-Induced Allergic Inflammation in BALB/c Mice. *International archives of allergy and immunology*. 2016; 170:35–45.
35. Shimura S, Takai T, Iida H, et al. Epicutaneous Allergic Sensitization by Cooperation between Allergen Protease Activity and Mechanical Skin Barrier Damage in Mice. *J Invest Dermatol*. 2016
36. Bjerre RD, Bandier J, Skov L, Engstrand L, and Johansen JD. The role of the skin microbiome in atopic dermatitis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2017; 177:1272–1278.
37. Jensen-Jarolim E, Isabella Pali-Schol, and Franziska Roth-Walter. Outstanding animal studies in allergy II. From atopic barrier and microbiome to allergen-specific. *Animal models on immunomodulation in atopy and allergy*. 2017; 3:180–187.
38. Kitamura A, Takata R, Aizawa S, et al. A murine model of atopic dermatitis can be generated by painting the dorsal skin with hapten twice 14 days apart. *Sci Rep*. 2018; 8:5988.
39. Ewald DA, Noda S, Oliva M, et al. Major differences between human atopic dermatitis and murine models, as determined by using global transcriptomic profiling. *J Allergy Clin Immunol*. 2016.
40. Zhao J, Jia S, Xie P, et al. Topical application of *Dermaphagoides farinae* or oxazolone induces symptoms of atopic dermatitis in the rabbit ear. *Arch Dermatol Res*. 2017; 309:567–578.
41. Chan LS, Robinson N, Xu L. Expression of interleukin-4 in the epidermis of transgenic mice results in a pruritic inflammatory skin disease: an experimental animal model to study atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001; 117:977–83
42. Yoo J, Omori M, Gyarmati D, al. Spontaneous atopic dermatitis in mice expressing an inducible thymic stromal lymphopoietin transgene specifically in the skin. *J Exp Med*. 2005; 202:541–9
43. Kim E, Lee JE, Namkung JH, et al. Association of the single nucleotide polymorphism and haplotype of the interleukin 18 gene with atopic dermatitis in Koreans. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37:865–71