

דרמטיטיס אטופית כמחלה אפידרמית: השלכות קליניות

תקציר:

דרמטיטיס אטופית היא אחת המחלות הדלקתיות השכיחות ביותר במדינות המערב. גורמים רבים מעורבים בפתוגנזה של דרמטיטיס אטופית, אם כי במהלך השנים האחרונות ניכר התפקיד הראשוני של הפרעה במחסום האפידרמי בפתוגנזה של דרמטיטיס אטופית בפרט והתהלכה האטופית בכלל, דרך עלייה בחדירות אלרגנים לעור עם עירור תגובה דלקתית שניונית. האפידרמיס של חולים עם דרמטיטיס אטופית מדגים הפרעה בכל אחד ממרכיבי המחסום האפידרמי, לרבות חלבונים תוך תאיים (כגון פילגריין, לוריקריין) ושומנים בין תאיים (כגון צרמידיים וחומצות שומן חופשיות) והמטבוליזם שלהם, קשרים בין תאיים (כדוגמת tight junctions), ותהליך קילוף העור/נשירת תאים בשכבה החיצונית (desquamation). חקר הפגמים בתקינות המחסום האפידרמי והבנת התהליכים הדרושים לשימורו, חיוניים לשיפור הטיפול בחולים עם דרמטיטיס אטופית ולמניעת הופעת הצעדה האטופית בהמשך. במאמר זה נעמוד על החידושים בהבנת המכניזם הפתולוגי של הפרעות במרכיבי המחסום האפידרמי בדרמטיטיס אטופית, על כל ההשלכות הטיפוליות הנובעות מכך.

ליאת סמואלוב
אלי שברכרמערך העור, מרכז רפואי סוראסקי,
תל אביב

מילות מפתח: דרמטיטיס אטופית; מחסום אפידרמי; התמיינות אפידרמית; קילוף עור/ תהליך נשירת תאים בשכבה החיצונית; פילגריין; שומנים בין תאיים.
KEY WORDS: Atopic dermatitis; Epidermal barrier; Epidermal differentiation; Desquamation; Filaggrin; Inter-cellular lipids.

הקדמה

דרמטיטיס אטופית (atopic dermatitis) קיימת בכ-20% מהילדים ובכ-7% מהמבוגרים. במחצית לערך מהחולים, המחלה מופיעה כבר בששת החודשים הראשונים לחיים, אם כי עד גיל חמש שנים, רוב החולים מדגימים את ביטוייה. בניגוד לדיעה שרווחה בעבר, כי מרבית החולים לא יבטאו את ביטוי המחלה בחיים הבוגרים, כיום ידוע כי רק במחצית מהילדים לערך מודגמת רזולוציה של הממצאים בעור במהלך שנות הילדות המוקדמת, בעוד שביתר החולים מודגמים ממצאים קליניים גם בגיל הבוגר. קיימות שתי תיאוריות עיקריות בנוגע לפתוגנזה של דרמטיטיס אטופית באופן קלאסי. הראשונה היא תיאוריית ה־inside-out אשר לפיה הפנוטיפ האפידרמי הבלתי תקין בעור מעורב עם דרמטיטיס אטופית מקורו מביטוי יתר של ציטוקינים המופרשים על ידי אוכלוסיות שונות של תאי T. התיאוריה השנייה היא ה־outside-in שלפיה קיים פגם אפידרמי ראשוני עם מחסום אפידרמי פגום שגורם לשפעול (אקטיבציה) חיסוני משני לחדירת אנטיגנים [1]. האחרון מהווה בסיס לתאוריית הצעדה האטופית (atopic march) אשר לפיה פגם ראשוני (primary) במחסום העור ממלא תפקיד בריגוש אלרגני עם פתיחת השער להתפתחות מרכיביה בהמשך [2, 3].

במאמר זה, נסקרים הפגמים הקיימים בכל אחד ממרכיבי המחסום האפידרמי בחולים עם דרמטיטיס אטופית, תוך פירוט דרכי המניעה והטיפול המוכרים כיום בספרות והמכוונים לתיקון הפגמים אלו.

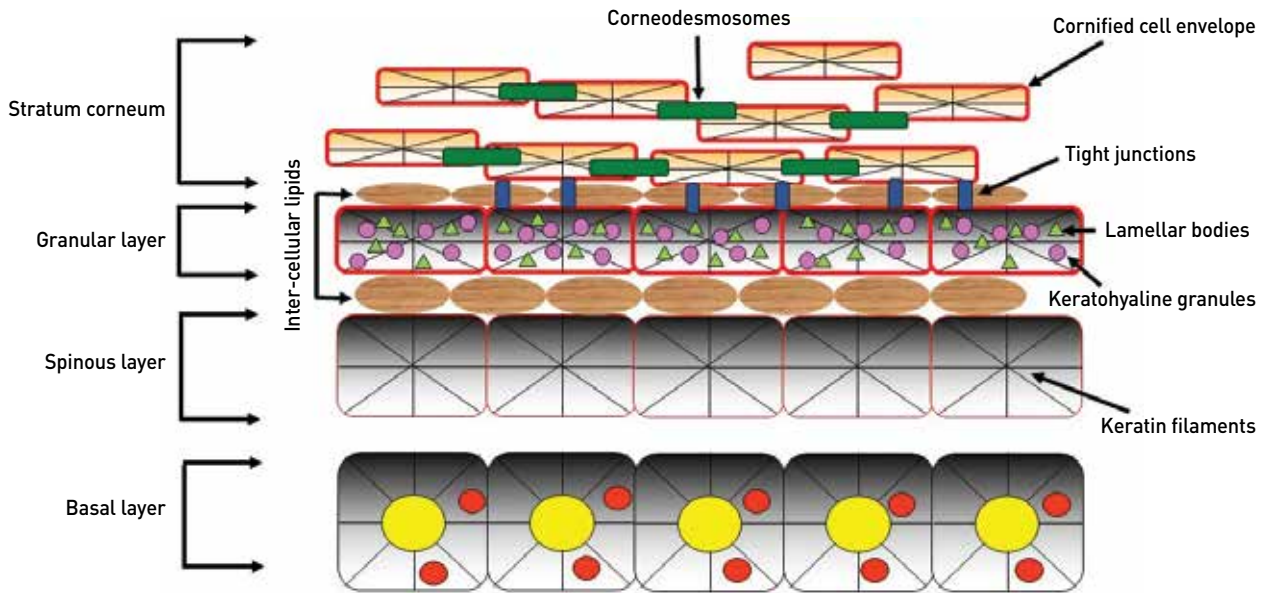
המחסום האפידרמי

האפידרמיס מורכב מתאים המכונים קרטינוציטים אשר יוצרים ארבע שכבות תאים בתהליך מבוקר של התמיינות המכונה קורניפיקציה: השכבה הבזלית הפרולפריטבית ושלוש שכבות תאים ממויינים שהן השכבה הספינוזית, הגרנולרית ושכבת הקרן (תרשים 1) [4]. תאי השכבה הגרנולרית מכילים חלבונים שונים כדוגמת פילגריין ולוריקריין, המעורבים ביצירת ה־cornified cell envelope שבאופן הדרגתי מחליפה את הממברנה הפלסמטית של הקרטינוציטים [5]. בתאי השכבה הגרנולרית נמצאות הגרנולות הקרטוהיאלוניות שבתוכן חלבונים שונים כדוגמת פילגריין, לוריקריין וקרטיין, וכן הגופים הלמלריים המכילים מרכיבים חוץ תאיים שתוכנם נשפך לחללים הבין תאיים שבשכבת הקרן והמכילים ליפידים, פרוטאזות שונות (כדוגמת קליקראינים), מעכבי פרוטאזות וקורניאודזמוזין – אחד המרכיבים של הקשרים הבין-תאיים בשכבת הקרן המכונים קורנאודזמוזומים (תרשים 1) [5].

המחסום האפידרמי מורכב משלושה מרכיבים עיקריים שהם סיבי הקרטיין התוך תאיים שיוצרים את שלד התא בקרטינוציטים, ה־cornified cell envelope והשומנים הבין תאיים שמהווים את המרכיב השלישי של המחסום האפידרמי (תרשים 1). מרכיב נוסף של המחסום האפידרמי הוא קשרים בין תאיים המכונים tight junctions (TGs), החיוניים להיצמדות הקרטינוציטים בשכבות העליונות של האפידרמיס, ואלה מהווים תמיכה נוספת למחסום

תרשים 1:

המבנה התקין של האפידרמיס ומרכיבי המחסום האפידרמי



הקורניאציט בשכבת הקרן. בשכבות העליונות ביותר של שכבת הקרן, הפילגרין ניתק מסיבי הקרטין ומונומרים של פילגרין עוברים פירוק לחומצות אמיניות חופשיות לרבות גלוטמין, ארגינין והיסטידין, אשר בהמשך הופכות ל-urocnic acid ול-pyrrolidine carboxylic acid – שתפקידן לשמור על ה-pH החומצי של העור ולספוח נוזלים לשכבת הקרן, בהתאמה. תהליך זה מתווך על ידי פרוטאזות שונות כדוגמת caspase14 ו-caspain1 [5].

מוטציות loss of function בגן המקודד לפילגרין קיימות ב-25%-40% מחולי דרמטיטיס אטופית ממוצא צפון אירופאי ואסייתי, והן קשורות בגיל הופעה צעיר, במחלה חמורה ובנטייה לזיהומים [6]. כמו כן, עד 50% מחולי איכטיוזיס וולגריס (הנגרמת ממוטציה בגן המקודד לפילגרין) מדגימים דיאטזה אטופית ובכ-8% מחולי דרמטיטיס אטופית מודגמים ממצאים קליניים של איכטיוזיס וולגריס [6]. מעבר לכך, ביטוי החלבון פילגרין 2 שלאחרונה מוטציות בו נמצאו קשורות ל-peeling skin syndrome שאינו דלקתי ושהוא בעל מבנה דומה לפילגרין [7], נמצא מופחת באפידרמיס של חולים הלוקים בדרמטיטיס אטופית. בנוסף, מוטציות nonsense בגן נמצאו קשורות למחלה עמידה בחולים ממוצא אפריקאי, בעוד שמוטציות בגן המקודד לפילגרין נמצאו בחולים מצפון אירופה ואסיה, כפי שצוין לעיל [8]. חלבונים הקשורים למטבוליזם של פילגרין נמצאו אף הם קשורים לפנוטיפ של דרמטיטיס אטופית. כך, לדוגמה, חסר בחלבון SASPase, החיוני לפירוק פולימרים של פרופילגרין למונומרים, הוביל לעור יבש ומחוספס עם מיום (hydration) ירוד בעכברי hairless, ובנוסף מוטציות missense בגן המקודד לפרוטאזה

האפידרמי מתחת לשכבת הקרן (תרשים 1) [5]. אולם תקינות המחסום האפידרמי אינה תלויה רק בהימצאות התקינה של המרכיבים השונים ובמבנה התקין של האפידרמיס, אלא תלויה בנוסף גם בתהליך נשירת תאים בשכבה החיצונית (desquamation), שהוא תהליך מבוקר של פירוק קורניאודזמוזומים בשכבת הקרן על ידי פרוטאזות המופרשות מהגרנולות הלמלריות. תהליך זה מבוקר על ידי מעכבי פרוטאזות. באופן תקין, הפרוטיאזות מתבטאות בעיקר בשכבות העליונות של האפידרמיס בעוד שמעכבי הפרוטיאזות ממוקמים בשכבות האמצעיות של האפידרמיס, מה שמאפשר תהליך נשירת תאים תקין בשכבה החיצונית [5].

הפרעה במחסום האפידרמי בחולים הלוקים בדרמטיטיס אטופית

בפתוגנזה של דרמטיטיס אטופית קיימת הפרעה כמעט בכל המרכיבים של המחסום האפידרמי, לרבות החלבונים הממוקמים בגרנולות הקרטוהיאליניות (בעיקר בפילגרין ובמטבוליזם שלו), בליפידים הבין תאיים, בקשרים בין תאיים ובתהליך נשירת תאים בשכבה החיצונית.

הפרעה בפילגרין ובמטבוליזם שלו: בשכבה הגרנולרית של האפידרמיס הפרופילגרין ממוקם בתוך הגרנולות הקרטוהיאליניות כפולימר של 10-12 מונומרים של פילגרין. הפרופילגרין עובר חיתוך למונומרים בגבול שבין השכבה הגרנולרית לשכבת הקרן על ידי פרוטאזות שונות כדוגמת SASPase. מונומרים של פילגרין נקשרים לפילמנטים של קרטין והמבנה המשולב הזה מהווה חלק משמעותי ממבנה

בילדים והן במבוגרים עם דרמטיטיס אטופית קיימת ירידה בביטוי השומן בשכבת הקרן, עובדה שמסבירה את הפגם הפונקציונאלי במחסום העורי בחולים אלו [17].

הפרעה בתהליך נשירת תאים בשכבה החיצונית

(desquamation): ההומיאוסטזיס התקין של שכבת הקרן מחייב תהליך נשירת תאים בשכבה החיצונית (דסקוומציה) של קורניאוציטים, תהליך המבוקר על ידי פפטיזדות ממשפחת הקליקראינים. הפעילות הפרוטאוליטית שלהן

מוגברת ב- Ph גבוהה בשכבת הקרן בעוד שפעילותן מעוכבת על ידי מעכבי פרוטאזות כדוגמת LEKTI הממוקמים בשכבות האמצעיות של האפידרמיס. גם הפרוטאזות וגם המעכבים שלהן מאוחסנים בגופים הלמלריים ומופרשים לחלל הבין תאי שבין שכבת הקרן לשכבה הגרנולרית [5]. בדרמטיטיס אטופית חלה עלייה בפעילות הקליקראינים, ככל הנראה בשל ירידה בחומצה האורקנית (בין השאר משנית למוטציות בגן המקודד לפילגריין), המובילה לעלייה ב- Ph של האפידרמיס. עלייה בקליקראינים מובילה לפירוק יתר של קדהרינים דזמוזומיים (כדוגמת קורנאודזמוזין, דזמוגלאין 1 ודזמוקולין 1), פילגריין ואנזימים חיוניים לעיבוד של שומנים באפידרמיס [5]. בנוסף, קליקראינים מוגברים גורמים לעלייה בהפרשת ציטוקינים שונים (כדוגמת IL-1 α/β) וכן לשפעול (אקטיבציה) של PAR2 הגורם לדיכוי הפרשת תוכן הגרנולות הלמלריות, לשפעול NF- κ B, תוך עלייה בציטוקינים שונים (IL-6/8/10, TSLP) ושחרור נירופפטידים מקצות עצבים (CGRP) שפועלים סינרגיסטית עם TRPV1 בתיווך גרד. כל אלו גורמים לתהליך נרחב של נשירת תאים בשכבה החיצונית, לדלקת עמידה, להפרעה בתהליך ייצור השומנים האפידרמיים ולגרד. פולימורפיזם בגנים המשוייכים

למסלול זה (SPINK5 המקודד ל-LEKTI, PAR2 ו-KLK7) תוארו בחולים עם דרמטיטיס אטופית [18].

חשיבות תהליך נשירת תאים בשכבה החיצונית לתקינותו של המחסום האפידרמי מודגשת במחלות תורשתיות עם פנוטיפ דמויי דרמטיטיס אטופית, הכוללות את תסמונת נטרטון (עם מוטציה בגן SPINK5), peeling skin syndrome,

זו נמצאו בחולים הלוקים בדרמטיטיס אטופית [9].

הפרעה בקשרים בין-תאיים: מרכיב חשוב לתקינות

המחסום האפידרמי הוא ה-TG s שאלו הם קשרים בין תאיים בשכבה הגרנולרית המאפשרים מעבר בין-תאי דינאמי של מים, יונים וחלבונים. קשרים בין תאיים אלו מורכבים מחלבונים שונים כדוגמת קלאודינים, אוקלודינים וחלבוני פיגום שונים כדוגמת zonula occludens [10]. השכבה הגרנולרית מורכבת משלוש שכבות של תאים שטוחים (SG1-SG3), כאשר ה-TG s ממוקמים בין שכבת SG2 ו-SG1 ומציבים מחסום עורי משמעותי מאוד, מעבר למחסום של שכבת הקרן. ייחודיותו של זה האחרון היא, שעם חדירת אנטיגנים לעור ושפעול תאי לנגרנס, תאים אלו מאריכים את הדנדריטים שלהם דרך ה-TJs במנגנון ייחודי המאפשר היווצרות דינאמית של TG s בין תאי ה-SG2 לבין הדנדריטים של תאי לנגרנס [11]. הפרעה בחלבוני ה-TJs וביחוד בקלאודינים הוכחה בדרמטיטיס אטופית [12]. עכברי knock-out לגן המקודד לקלאודין 1, הדגימו פנוטיפ שהיה תלוי במידת הביטוי של החלבון [13]. בעוד שעכברים עם חסר מלא מתים כעבור 24 שעות מהתייבשות חמורה, הרי שעכברים עם ביטוי מופחת במידה בינונית הראו פנוטיפ יחסית קל עם עור מקומט ויבש בשבועיים הראשונים לחיים ועור כמעט תקין בשבוע 8, בדומה לשיפור הקיים בחלק גדול מהחולים בדרמטיטיס אטופית בגיל הילדות [13].

הפרעה בהרכב השומנים ובמטבוליזם שלהם: השומנים

הבין-תאיים מיוצרים בשכבה הגרנולרית, נשמרים בגופים הלמלריים ומופרשים לתווך החוץ תאי במעבר לשכבת הקרן [5]. הגופים הלמלריים מכילים בתוכם קודמנים (פרקורסורים) של שומנים (כדוגמת פוספוליפידים וצרמידים), אנזימים המעורבים במטבוליזם של שומנים (כדוגמת ספינגומילינאזה, סטרואיד סולפטאזה וביתא גלוקוצרברוזידאזה), פרוטאזות (קליקראינים), קורנאודזמוזין ו-anti-microbial peptides [5]. היחס המולארי התקין באפידרמיס של צרמידים, כולסטרוול וחומצות שומן חופשיות הוא 1:1:1 [5].

לאחרונה נמצא, כי החלבון הטרנסממברני TMEM79 החיוני להפרשת תוכנם של הגופים הלמלריים, ממלא תפקיד בפתוגנזה של דרמטיטיס אטופית. עכברים עם חסר בחלבון זה הדגימו דרמטיטיס קלינית והיסטולוגית בליווי רמות מוגברות של IgE, כאשר ביטוי מחדש של החלבון בעכברים טרנסגניים הוביל לשיפור ניכר [14]. בנוסף לכך, פולימורפיזמים בגן האנושי המקודד ל-TMEM79 נמצא קשור לדרמטיטיס אטופית באדם [14].

בדרמטיטיס אטופית, בעיקר בעור מעורב אך גם בעור לא מעורב, יש הפרעה בהרכב ובחיס התקין של השומנים הבין-תאיים [15]. כך, לדוגמה, יש עלייה בחומצות שומן חופשיות לא רוויות ובחומצות שומן חופשיות בעלות שרשרת קצרה, וזאת בניגוד לירידה משמעותית בחומצות שומן חופשיות בעלות שרשרת ארוכה. במקביל, יש עלייה בצרמידים מסוגים שונים, אולם באופן ספציפי ניתן לראות ירידה בצרמידים שמקורם ב-esterified omega hydroxy fatty acids [15]. בהתאם לכך, חלה עלייה באנזים סטרואיל קו A דהסטוראזה, שחיוני ליצירת חומצות שומן לא רוויות. בנוסף, חלה ירידה באלונגאזות שמאריכות את שרשרת הפחמנים בחומצות השומן [16]. לאחרונה נמצא, כי הן

- **בדרמטיטיס אטופית קיימת הפרעה במרכיבים רבים של המחסום האפידרמי, לרבות בחלבונים הממוקמים בשכבות העליונות של האפידרמיס (ובעיקר בפילגריין ובמטבוליזם שלו), בהרכב ובמטבוליזם השומנים הבין תאיים, בקשרים בין-תאיים ובתהליך הדסקוומציה.**
- **בניגוד לעור מעורב ולא מעורב במבוגרים הלוקים בדרמטיטיס אטופית המדגימה רמות נמוכות של פילגריין, ביטוי פילגריין וחלבוני התמימות אחרים הוא תקין בילדים הלוקים בדרמטיטיס אטופית. לעומת זאת, הפרעה בביטוי שומנים בין תאיים וחלבונים הקשורים לקשרים בין תאיים באפידרמיס, קיימת הן במבוגרים והן בילדים עם דרמטיטיס אטופית.**

- **ערכים מוגברים של אובדן מים טרנס-אפידרמי, שהוא מדד פונקציונאלי להערכת תקינות המחסום האפידרמי בימים הראשונים לחיים, הם גורם סיכון משמעותי להופעת דרמטיטיס אטופית בגיל שנה. שימון העור באופן יומיומי החל משלושת השבועות הראשונים לחיים בתינוקות בסיכון, מפחית משמעותית את שיעור ההתפתחות של דרמטיטיס אטופית בהמשך.**

לתפקוד המחסום האפידרמי הוא ה-TEWL (trans-epidermal water loss), כאשר הובחן, כי בילדים עם דרמטיטיס אטופית הוא מהווה מדד לחומרה, כך שהודגמו רמות גבוהות יותר של TEWL בעור מעורב בהשוואה לעור שאינו מעורב. נמצא, כי TEWL מוגבר בזרוע יומיים וחודשיים לאחר הלידה הוא גורם סיכון משמעותי להופעת דרמטיטיס אטופית בגיל שנה [26]. מחקרים העלו, כי שימון העור באופן יומיומי לפחות פעם ביום החל משלושת השבועות הראשונים לחיים בתינוקות בסיכון, מפחית את שיעור ההתפתחות של דרמטיטיס אטופית בשיעור של עד 50% [27]. הודגם כי שימון העור עם זלין משפיע על המיקרוביום, מנרמל pH ומשפר ביטוי של חלבוני התמיינות כדוגמת פילגרין ולוריקרין [28].

כאשר לקחו ילדים מתחת לגיל 5 שנים תוך 6 חודשים ממועד האבחנה של דרמטיטיס אטופית, הודגם באותם ילדים, שיעור מעורב ולא מעורב הדגים רמות תקינות של פילגרין ברמת הרנ"א והחלבון, בדומה לבריאים ולחולים במחלות עור אחרות כגון ספחת (פסוריאזיס), וזאת בניגוד לרמות נמוכות של פילגרין במבוגרים הלוקים בדרמטיטיס אטופית [17]. ממצאים דומים הודגמו בהקשר של חלבוני התמיינות אפידרמיים אחרים כדוגמת לוריקרין. בדומה למבוגרים, עור מעורב ולא מעורב של ילדים הלוקים בדרמטיטיס אטופית מדגים הפרעה בביטוי שומנים וחלבונים TJs, שהם ככל הנראה הפגם הראשוני במחסום האפידרמי בדרמטיטיס אטופית בילדים, ולא הירידה בביטוי של פילגרין [17].

לסיכום

בדרמטיטיס אטופית קיימים פגמים בכל אחד ממרכיבי המחסום האפידרמי. אף על פי שמוטציות בפילגרין תוארו רק בשיעור של עד 40% מהחולים, מחקרים מהשנים האחרונות העלו פגמים ראשוניים עם פולימורפיזמים ומוטציות בגנים שונים, הקשורים לכל אחד ממרכיבי המחסום האפידרמי. הממצאים הללו תומכים בהנחה שקיים פגם אפידרמי ראשוני התורם לשפעול חיסוני משני במחלת עור שכיחה זו. יחד עם זאת, אין להתעלם מכך שלמרבית החולים אין מוטציה בגן המקודד לפילגרין. כמו כן, מידע שהצטבר במהלך השנים האחרונות מעלה, כי גם ציטוקינים במסלול ה-Th2 כדוגמת אינטרלוקינים 4 ו-13, גורמים לירידה בביטוי של חלבוני התמיינות באפידרמיס (כדוגמת לוריקרין) [29], וכי תרופות מדכאות חיסון ותרופות ביולוגיות (כדוגמת דופילומאב) מובילות לשיפור הפנוטיפ האפידרמי – בין השאר עקב השפעה על ביטוי חלבוני התמיינות באפידרמיס [30]. מכאן עולה, כי שתי התאוריות (inside-out ו- outside-in) ממלאות תפקיד בפתוגנזה של דרמטיטיס אטופית.

מחברת מכותבת: ליאת סמאלוב

מערך העור, מרכז רפואי סוראסקי
רחוב וייצמן 6, תל אביב, 64239

טלפון: 03-6974287

פקס: 03-6974810

דוא"ל: liatsa@tlvmc.gov.il

(עם מוטציה בגן CDSN המקודד לחלבון קורניאודזמוזין) ותסמונת SAM (עם מוטציה בגן DSG1 המקודד לחלבון דזמוגלאין 1 [19, 20]). זוהי קבוצת מחלות עם פנוטיפ דומה ותהליך מוגבר של נשירת תאים בשכבה החיצונית, עקב עלייה בפעילות פרוטאוליטית ו/או פגם בקשרים הבין תאיים בשכבות העליונות של האפידרמיס אשר מובילים לפגם במחסום האפידרמי, לשפעול מערכת החיסון עם נטייה לאלרגיות מרובות ולזיהומים. הדמיון הפנוטיפי במחלות אלו נובע מכך שמעכב פרוטאזה LEKTI באופן נורמלי מפרק קורניאודזמוזין ודזמוגלאין 1 בשכבות העליונות של האפידרמיס ובהיעדרו יש פירוק לא מבוקר של שני חלבונים אלו [19].

טיפולם בדרמטיטיס אטופית בהתבסס על הפגמים הראשוניים במחסום האפידרמי

באשר לאפשרות להעלות רמת ביטוי של פילגרין בדרמטיטיס אטופית, טיפול מקומי במעכב (Janus kinase inhibitor) הוביל לעלייה בביטוי של פילגרין ברמת הרנ"א בקרטינוציטים, ובמודל עכברים לדרמטיטיס אטופית הוביל טיפול זה להיפוך הפנוטיפ העורי יחד עם עלייה בביטוי של פילגרין הן ברמת הרנ"א והן ברמת החלבון [21]. אגוניסטים ל-PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) מסוג אלפא, הם קולטנים גרעיניים (נוקליאריים), חיוניים להומאוסטזיס התקין של העור, אשר מתווכים תהליכי התמיינות ושגשוג (פרוליפרציה) בקרטינוציטים עם אפקט נוגד דלקת. נמצא כי אגוניסטים אלו מעלים ביטוי פילגרין במודל תלת מימדי של עור [22].

כאמור, הבססת ה-pH של העור שכיחה בחולים עם דרמטיטיס אטופית וגורמת לשפעול KLF5. קרמים חומציים שיפרו פנוטיפ של דרמטיטיס אטופית וכן הסתמנויות נשימתיות במודל של עכברים לדרמטיטיס אטופית באמצעות דיכוי KLF5 [23]. בנוסף, אנטגוניסט ל-PAR2 הוביל לשיפור קליני וברמות ציטוקינים שונים כדוגמת TSLP במודל עכברים לדרמטיטיס אטופית [24]. תכשירים לשימון העור על בסיס צרמידים המכילים יחס מולרי של צרמידים, כולסטרול וחומצות שומן חופשיות העומד על 1:1:3, הראו שיפור במחסום העור עם נורמליזציה ה-pH של העור [25].

הפרעה אפידרמית בדרמטיטיס אטופית בילדים לעומת מבוגרים

ידוע כי בהסתכלות על הצעדה האטופית, נקודת השיא של הופעת דרמטיטיס אטופית בינקות ובילדות המוקדמת מקבילה להופעת רגישויות למזון. לעומת זאת, גנחת סימפונות (אסתמה) מופיעה מעט מאוחר יותר בשנות הילדות, ונזלת (rhinitis) אלרגית עולה בשכיחותה במחצית השנייה של העשור הראשון לחיים, במקביל לירידה בשכיחות של דרמטיטיס אטופית. אם תיאוריית הצעדה האטופית אכן נכונה, סביר כי קיים יתרון לשימור המחסום האפידרמי ולמניעת השלב הראשון של הצעדה האטופית עם פגיעה במחסום האפידרמי [1]. מדד פונקציונלי יעיל

ביבליוגרפיה

1. *Czarnowicki 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. The Journal of allergy and clinical immunology 2017; 139: 1723.*
2. *Spergel JM & Paller AS, Atopic dermatitis and the atopic march. The Journal of allergy and clinical immunology 2003; 112: S118-127.*
3. *Rottem M, Darawsha J & Zarfin J, Atopic dermatitis in infants and children in Israel: clinical presentation, allergies and outcome. The Israel Medical Association journal: IMAJ 2004; 6: 209-212.*
4. *Houben E, De Paepe K & Rogiers V, A keratinocyte's course of life. Skin pharmacology and physiology 2007; 20: 122-132.*
5. *Egawa G & Kabashima K, Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march. The Journal of allergy and clinical immunology 2016; 138: 350-358 e351.*
6. *Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A & al, Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. Nature genetics 2006; 38: 441-446.*
7. *Mohamad I, Sarig O, Godsel LM & al, Filaggrin 2 Deficiency Results in Abnormal Cell-Cell Adhesion in the Cornified Cell Layers and Causes Peeling Skin Syndrome Type A. The Journal of investigative dermatology 2018.*
8. *Margolis DJ, Gupta J, Apter AJ & al, Filaggrin-2 variation is associated with more persistent atopic dermatitis in African American subjects. The Journal of allergy and clinical immunology 2014; 133: 784-789.*
9. *Matsui T, Miyamoto K, Kubo A & al, SASPase regulates stratum corneum hydration through profilaggrin-to-filaggrin processing. EMBO molecular medicine 2011; 3: 320-333.*
10. *Brandner JM, Zorn-Kruppa M, Yoshida T & al, Epidermal tight junctions in health and disease. Tissue barriers 2015; 3: e974451.*
11. *Yokouchi M, Atsugi T, Logtestijn MV & al, Epidermal cell turnover across tight junctions based on Kelvin's tetrakaidecahedron cell shape. eLife 2016; 5.*
12. *De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY & al, Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology 2011; 127: 773-786 e771-777.*
13. *Tokumasu R, Yamaga K, Yamazaki Y & al, Dose-dependent role of claudin-1 in vivo in orchestrating features of atopic dermatitis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2016; 113: E4061-4068.*
14. *Saunders SP, Goh CS, Brown SJ & al, Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. The Journal of allergy and clinical immunology 2013; 132: 1121-1129.*
15. *Van Smeden J, Janssens M, Kaye EC & al, The importance of free fatty acid chain length for the skin barrier function in atopic eczema patients. Experimental dermatology 2014; 23: 45-52.*
16. *Danso M, Boiten W, van Drongelen V & al, Altered expression of epidermal lipid biosynthesis enzymes in atopic dermatitis skin is accompanied by changes in stratum corneum lipid composition. Journal of dermatological science 2017; 88: 57-66.*
17. *Brunner PM, Israel A, Zhang N & al, Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. The Journal of allergy and clinical immunology 2018; 141: 2094-2106.*
18. *Lee JH, Kim KW, Gee HY & al, A synonymous variation in protease-activated receptor-2 is associated with atopy in Korean children. The Journal of allergy and clinical immunology 2011; 128: 1326-1334 e1323.*
19. *Samuelov L & Sprecher E, Peeling off the genetics of atopic dermatitis-like congenital disorders. The Journal of allergy and clinical immunology 2014; 134: 808-815.*
20. *Samuelov L, Sarig O, Harmon RM & al, Desmoglein 1 deficiency results in severe dermatitis, multiple allergies and metabolic wasting. Nature genetics 2013; 45: 1244-1248.*
21. *Amano W, Nakajima S, Kunugi H & al, The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. The Journal of allergy and clinical immunology 2015; 136: 667-677 e667.*
22. *Wallmeyer L, Lehnen D, Eger N & al, Stimulation of PPARalpha normalizes the skin lipid ratio and improves the skin barrier of normal and filaggrin deficient reconstructed skin. Journal of dermatological science 2015; 80: 102-110.*
23. *Jang H, Matsuda A, Jung K & al, Skin pH Is the Master Switch of Kallikrein 5-Mediated Skin Barrier Destruction in a Murine Atopic Dermatitis Model. The Journal of investigative dermatology 2016; 136: 127-135.*
24. *Zhu Y, Underwood J, Macmillan D & al, Persistent kallikrein 5 activation induces atopic dermatitis-like skin architecture independent of PAR2 activity. The Journal of allergy and clinical immunology 2017; 140: 1310-1322 e1315.*
25. *Sajic D, Asiniwasis R & Skotnicki-Grant S, A look at epidermal barrier function in atopic dermatitis: physiologic lipid replacement and the role of ceramides. Skin therapy letter 2012; 17: 6-9.*
26. *Kelleher M, Dunn-Galvin A, Hourihane JO & al, Skin barrier dysfunction measured by transepidermal*

water loss at 2 days and 2 months predates and predicts atopic dermatitis at 1 year. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2015; 135: 930-935 e931.

27. *Simpson EL, Chalmers JR, Hanifin JM & al, Emollient enhancement of the skin barrier from birth offers effective atopic dermatitis*

prevention. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014; 134: 818-823.

28. *Chunharas A, Wisuthsarewong W, Wanankul S & al, Therapeutic efficacy and safety of loratadine syrup in childhood atopic dermatitis treated with mometasone furoate 0.1 per cent*

cream. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2002; 85: 482-487.

29. *Kim BE, Leung DY, Boguniewicz M & al, Loricrin and involucrin expression is down-regulated by Th2 cytokines through STAT-6. Clinical*

immunology 2008; 126: 332-337.

30. *Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B & al, Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. The Journal of allergy and clinical immunology* 2019; 143: 155-172.

כרוניקה

דרך חדשה להתגבר על חסר ביסודות קורט



בפולימר, הם נספגו היטב במעי. החוקרים מדווחים על ניסויים רפואיים שבהם השתמשו ברקמת מעי של אדם, כדי לדייק במבנה המיקרו קפליות, להגברת קליטת ברזל, לשיפור הזמינות הביולוגית של החומרים, וכן לשמור על יציבותם בתנאי בישול וייצור מסחרי. החוקרים סוברים כי שיטה זו תוכל לשפר את קליטת חומרי התזונה הנדירים במקרים של חסר (Sci Transl Med 2019;11: eaaw3680). איתן ישראלי

חסר ביסודות קורט עלול לגרום פגיעה בהתפתחות האדם ובבריאותו, בעיקר במדינות העולם המתפתחות. אומנם ניתן להוסיף למונות יסודות אלה, אך חלקם נהרסים בבישול או עקב חמצון, וכן עלולות להיות בעיות ספיגה. **אנסלמו** חוב' פיתחו פולימר המצפה את החומרים הדרושים ושומר על פעילותם, תוך הגנה בפני חמצון, חום ותנאים אחרים. בניסויים במכרסמים נמצא, כי האכלה במיקרו קפליות שהכילו את החומרים הנ"ל מצופים

כרוניקה

לקטוזה מגבירה את תגובת השתל נגד המאכסן



החוקרים הסיקו, כי הסוכר לקטוזה מעודד את התרבותם של חיידקים אלה, ומטופלים שספיגת הלקטוזה במעיהם הייתה פגועה, נשאו חיידקי אנטרוקוק בכמויות גדולות יותר. בניסויים בעכברים שצרכו ברות (דיאטה) נטולת לקטוזה, גידול החיידק במעי הוגבל, תגובת השתל נגד מאכסן הייתה מתונה יותר ואף הישרדות העכברים הייתה משופרת (Science 2019;366:1143).

איתן ישראלי

השתלת תאי מערכת הדם מתורם זר (אלוגנית) מקובלת במספר מחלות סרטן של תאי הדם. במקרים אלה, יש סיכון להתפתחות תגובה של תאי השתל נגד רקמות המאכסן, עם שיעורי תחלואה ותמותה גבוהים. **סטיין תורניגר** חוב' ביצעו ניתוח רחב טווח של יותר מ-1,300 מטופלים שהושתלו בהם תאים מתורם זר, בארבעה מרכזים רפואיים. הממצאים העלו, כי ריכוזים גבוהים של סוג החיידק אנטרוקוק היו קשורים עם היארעות גבוהה יותר של מחלת שתל נגד מאכסן, עם שיעורי תמותה גבוהים יותר.

כרוניקה

חומר אנטיביוטי חדש מחיידקים קוטל חיידקים גראם שליליים



גידול חיידקים גראם שליליים הן בניסויי מבחנה והן בדגם של זיהום בעלי חיים. מוטנטים העמידים לחומר זה נושאים מוטציה באזור BamA, שהוא צ'פרון חיוני הקשור עם קיפול חלבוני קרום התא. החוקרים מסכמים, כי ממצאיהם מצביעים על האפשרות שחיידקים סימביוטים של בעלי חיים, עשויים להכיל אנטיביוטיקה יכולים להוות את הפיתוחים הבאים של קבוצת חומרים זו (Nature 2019;576:459).

איתן ישראלי

חיידקים גראם שליליים עמידים לסוגים שונים של אנטיביוטיקה, ומבנה הדופן שלהם בולם מעבר חומרים אל תוך התא. מסיבה זאת, החומר האנטיביוטי האחרון נגד חיידקים אלה פותח בשנות השישים. **אימאי** חוב' מדווחים על גילוי חומר אנטיביוטי חדש שהופק מחיידק הנקרא פוטוראדוס, שהוא סימביונט של תולעים עגולות. החומר כונה על ידי החוקרים דארובקטין, והוא מקודד על ידי אופרון מושתק ונוצר בריבוזום. לחומר יש מבנה לא רגיל, בעל שתי טבעות המתחברות לאחר תרגום החלבון. ניסויים הצביעו, כי החומר מעכב