

GENETISCHE ASPEKTE DER ATOPISCHEN DERMATITIS

*J.V. Maksimova, E.V. Svetschnikova, V.N. Maksimov,
S.G. Lykova, I.O. Marinkin, O.B. Nemchaninova*

*BI HSW Nowosibirsker Staatliche Medizinische Universität
FSBE „Wissenschaftsinstitut der Therapie“, Sibirische Abteilung
der Russischen Akademie medizinischer Wissenschaften,
Nowosibirsk
„Medinzentrum“, GlavUpDK, Auswärtiges Amt Russlands*

Correspondence address:

*Elena V. Svetschnikova
autograff@bk.ru*

Die Struktur der Menschenpathologie besteht aus Sicht der medizinischen Genetik aus einigen Hauptgruppen der Krankheiten: Chromosomenkrankheiten, monogene Krankheiten, multifaktorielle Krankheiten und Krankheiten mit nichttraditionellem Vererbungstyp. Es wird angenommen, dass etwa 90% der Krankheiten zur multifaktoriellen Kategorie gehört. Noch am Anfang der Entwicklung der medizinischen Genetik wurde vermutet, dass sich der Anteil der multifaktoriellen Krankheiten in der Struktur der menschlichen Pathologie je nach Kumulierung fundamentaler Kenntnisse verringern wird, infolge des Überganges einiger Fälle in andere Kategorien, in erster Linie in die Kategorie der monogenen Krankheiten. Es ist interessant, aus dieser Sicht mit Bezug auf die letzten Angaben die meist verbreitetste Hautkrankheit des Kindesalters zu behandeln – atopische Dermatitis (weiter AD). Als Phänotyp stellt sie einen heterogenen Zustand, hinsichtlich der Ätiologie, dar. In dem bekannten Leitfadens zur Dermatologie werden drei Hauptarten von Defekten bei der AD unterschieden: 1. Defekte der Schrankenfunktion der Epidermis, 2. Defekte der angeborenen Immunität, 3. Defekte der Immunregulation [2]. Im Online-Katalog der Gene und genetischer Menschenkrankheiten OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) befinden sich 202 Beiträge zur Suche nach dem Schlüsselwort „atopic dermatitis“ [56]. Der bedeutendste Teil dieser Gene und Phänotypen hängt mit der Funktionsfähigkeit des Immunsystems zusammen – das ist ein Thema für selbständige Untersuchungen. In der vorliegenden Übersicht wird die Aufmerksamkeit dem restlichen Teil geschenkt.

Nach den Forschungsangaben lässt sich die durch die Familiengeschichte bedingte Belastung bei 80% der unter der AD leidenden Kinder bemerken. Dabei



J.V. Maksimova



E.V. Svetschnikova



V.N. Maksimov



S.G. Lykova



O.B. Nemchaninova



I.O. Marinkin

wird häufiger der Zusammenhang mit atopischen Krankheiten der Mutter (60–70%), seltener mit denen des Vaters (18–22%) festgestellt. Das Vorhandensein von atopischen Erkrankungen bei beiden Elternteilen steigert das Risiko der Entwicklung von AD beim Kind bis 60–80% [2]. Bei der Atopie eines der Elternteile sinkt es bis zu 45–50% [1, 2]. Dies entspricht formell dem autosomaldominanten Vererbungstyp–

50% Risiko bei der Vererbung der Krankheit. Aber dabei wurde sie nie dafür gehalten, im Gegensatz zu Ichthyosis vulgaris. Ein wesentlicher Fortschritt in der Entwicklung der molekular-genetischen Technologien und, als Folge, ihre breitere Verwendung in der praktischen Medizin verändert immer mehr unsere Vorstellungen über die ätiologische Struktur der Krankheiten, die scheinbar ausreichend erforscht sind. Ein ausgeprägtes Beispiel solcher Art ist die atopische Dermatitis. Laut den letzten westeuropäischen Angaben hat etwa die Hälfte der Kranken die Mutation im Gen Filaggrin [21].

Filaggrin ist ein Schlüsseleiweißstoff, der in der Differenzierung der Epidermiszellen und der Ausführung der Schrankenfunktion der Epidermis beteiligt ist. Er bildet sich während der abschließenden Differenzierung der Granularzellen der Epidermis heraus, wenn sich Profilaggrin der Keratohyalingranulen eiweißspaltend in die Moleküle des Filaggrins spaltet, die mit dem Keratinzytoskelett schnell koppeln, was den Kollaps der Granularzellen zu den flachen kernlosen Schuppen bedingt. Die sich herausbildende Hornschicht gilt als Barriere, die nicht nur dem Wasserverlust, sondern auch dem Eindringen der Allergene und Infektionsstoffe vorbeugt.

Das Gen, das Filaggrin kodiert, befindet sich auf dem langen Arm des ersten Chromosoms (1q21), MIM 135940, und besteht aus 3 Exonen [11]. McKinley-Grant und Coautoren (1989) haben gezeigt, dass das Gen Filaggrin viele Tandemwiederholungen enthält und in Wirklichkeit den Polypeptid-Vorgänger oder Profilaggrin kodiert. Kurze verbindende Reihen zwischen den Wiederholungen des Filaggrins in dem synthetisierten Eiweißstoff sind gute Zielscheiben für die Wirkung der proteolytischen Enzyme. Gan und Coautoren (1990) stellten fest, dass die Wiederholungen bei der gleichen Länge sehr variabel in der Reihe sein können, obwohl die Aminosäurereihe der Molekülschlüsse konservativer ist, als die DNS-Reihe, was für die Wirkung der proteolytischen Enzyme nützlich ist. Die Reihe des Gens Filaggrin enthält von 10 bis 12 Wiederholungen, die nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden [5].

Smith und Coautoren haben gezeigt, dass Ichthyosis vulgaris mit der Mutation in Form eines Ersatzes von C zum T in der Position 1501 in der Nähe von dem Wiederholungsanfang 1 in dem Exon 3 des Gens FLG assoziiert, die zur Bildung des Stop-Kodons führt, arg501-to-stop (R501X). In drei Familien gab es Kranke mit den ausgeprägten Kennzeichen der Ichthyosis vulgaris Homozygoten nach R501X. In anderen Familien und abgesonderten Fällen gab es Patienten mit ausgeprägten Kennzeichen der Ichthyosis vulgaris Compound-Heterozygoten (R501X und 2282del4).

Die Mutation 2282del4, genauso wie R501X führt zur Bildung des Stop-Kodons und zum Abbruch der Synthese in Eiweißstoffe im Rahmen der ersten Wiederholung des Filaggrins. Die Autoren glauben, dass Ichthyosis vulgaris als eine semidominante Krankheit gilt. Das heißt, Heterozygoten haben entweder keine ausgeprägten Kennzeichen oder eine „weiche Form“ der Ichthyosis. Homozygoten und Compound-Heterozygoten haben außer ausgeprägten phänotypischen Kennzeichen der Ichthyosis auch eine histologische Ausprägung. Andere Forscher haben gezeigt [10], dass in Familien Ichthyosis vulgaris viele Homozygoten und Heterozygoten mit diesen zwei Mutationen auch atopische Dermatitis haben (MIM 603165), und in einigen Fällen auch Asthma (MIM 600807). Atopische Dermatitis war bei Personen mit milden Erscheinungsformen der Ichthyosis vulgaris anzutreffen, die Heterozygoten mit einer der Mutationen waren (R501X oder 2282del4). Aber noch öfter kam sie bei den Personen mit ausgeprägten Kennzeichen der Ichthyosis vulgaris, die Homozygoten oder Compound-Heterozygoten mit zwei beschriebenen Mutationen waren. Keines der Familienmitglieder ohne diese Mutationen hatte atopische Dermatitis. Atopische Dermatitis war in diesen Familien als halbdominantes Merkmal vererbt, mit hoher Penetranz der Homozygoten und Compound-Heterozygoten, und niedriger Penetranz der Heterozygoten. In einer anderen Studie wurde die Assoziation dieser Mutationen mit atopischer Dermatitis, mit dem Niveau Ig E, mit Überstreifung der Hände der Kranken untersucht, die unter atopischen Dermatitis leiden. Überstreifung der Hände ist sowohl für atopische Dermatitis, als auch für Ichthyosis vulgaris kennzeichnend [17]. Mutationen R501X und 2282del4 haben etwa 9% Bevölkerung Europas [10]. Von 881 Personen der Populationsstichprobe in Nowosibirsk waren 34 Personen Heterozygoten nach Deletion (3,9%) [25]. Diese Angaben entsprechen den Ergebnissen Palmer C.N. und Coautoren (2006), laut denen die Deletionshäufigkeit in der Population von Schottland 3,8% beträgt (38 Heterozygoten nach der Deletion von 1008 Probanden aus Schulen).

Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Polymorphie der Anzahl der Tandemwiederholungen des Gens Filaggrin mit Trockenheit der Haut assoziiert [6]. Nach Angaben von Ginger R.S. und Coautoren (2005) ist die Trockenheit bei den Trägern der Allele mit 12 Wiederholungen viermal seltener vertreten, als bei den Trägern der anderen Allele. Man kann vermuten, dass die Wahrscheinlichkeit der klinischen Äußerungsformen der Ichthyosis vulgaris, der atopischen Dermatitis bei den Heterozygoten mit Mutationen 2282del4 und R501X in Verbindung mit der homozygoten Trägheit der Allele mit 12 Wiederhol-

ungen weniger sein wird, im Vergleich zu der Verbindung mit der homo- oder heterozygoten Trägheit der Allele mit weniger Anzahl der Wiederholungen. Teilweise wird die Rechtmäßigkeit dieser Vermutung indirekt durch die Forschungsergebnisse bewiesen, in der die Störung der Schrankenfunktion der Haut und ihre steigende Permeabilität mit der atopischen Dermatitis bewiesen wird, darunter auch auf den nicht betroffenen Hautabschnitten [8]. Gleichwohl wird die Trägheit dieser Mutationen an und für sich bei den Kranken mit AD, wie es später gezeigt wurde, mit der bedeutenden Senkung der Hydratation stratum corneum assoziiert [23].

Außerdem korreliert bei den Kranken mit der Mutation im Gen FLG der Schwierigkeitsindex der Krankheit SCORAD stark mit dem transepidermalen Wasserverlust (TEWL), Hydratation stratum corneum (SC), Dicke SC. Und bei den Kranken mit AD ohne Mutationen fehlt eine solche Korrelation [23]. Welche Faktoren die Penetranz und Expressivität beeinflussen, kann man dabei nur vermuten. Und wenn nichtgenetische Faktoren gut erforscht sind, wurde mit der Forschung der genetischen erst jetzt begonnen, besonders die Forschung ihrer Wechselwirkungen. Zum Beispiel ist nicht bekannt, ob die bedeutende Varietät in der Reihe der Wiederholungen auf die Funktionsmerkmale des Filaggrins wirkt. Da es keine Angaben dazu gibt, wie sich die Heilmittelpräparate, die auf die Haut der Mutationsträger im FLG-Gen (10% in der Population) aufgetragen und im Vergleich zu den Individuen ohne diese Mutationen nach der Immissionseffizienz unterschieden werden. Das ganze Spektrum solcher Präparate ist jedoch ganz breit (Glukokortikoidhormone, Östradiol, Nitroglycerin, Clonidin, Fentanyl, nicht steroidale entzündungshemmende Mittel). Außerdem benutzt man in der AD-Therapie lokal in letzten Jahren immer breiter Calcineurininhibitor, Tacrolimus und Pimecrolimus. In den Inhaltsangaben und Empfehlungen kann man folgende Kontraindikation finden: Genetische Defekte der Epidermisbarriere, aber in der Erläuterung steht Neterton-Syndrom und Lamellarichthyosis, und keine Erwähnung der Mutationen im FLG-Gen, die in Westeuropa bei 50% der Kranken gefunden werden [21]. Es wurden Forschungen zum Vergleich der Effizienz von Lokalanwendungen der Glukokortikoiden und Calcineurininhibitor und ihres Einflusses auf das Expressionsprofil der Genreihe in der Haut bei AD durchgeführt. Man hat dabei das Entwicklungsrisiko des Lymphoms bewertet [28, 29, 30]. Aber diese Forschungsgruppen haben weder die Mutationen bei AD-Kranken noch die Wiederholungszahl im FLG-Gen noch die Hautdurchlässigkeit auf den nicht betroffenen Hautstellen berücksichtigt.

Die Vorgehensweise der Führung der unter AD und der Ichthyosis vulgaris leidenden Kranken ist unterschiedlich. Deswegen ist es zweckmäßig, Genotypisierung auf das Vorhandensein der Mutationen 2282del4 und R501X im Filaggrin aller unter AD und Ichthyosis vulgaris leidenden Kranken durchzuführen, um die Änderungen im Führungsplan der Träger diesen Mutationen vorzunehmen. Im Moment befinden wir uns in einer Phase der Akkumulation von Kenntnissen, und die Familiengeschichte bleibt dabei ein Integralexponent, auf den man sich bei der Interpretation der DNS-Untersuchungsangaben stützen kann. Genotypisierung kann für die Erkennung von Trägern der Mutationen bei Kindern (in den Familien der Mutationskranken), die zur AD-Entwicklung anfällig sind, sowie für die Durchführung der ersten zweckgebundenen Vorbeugung verwendet werden. Es ist besonders wichtig in den AD-Familien, weil Kinder ohne sichtbare klinische Erscheinungsformen geboren werden, im Gegensatz zur Ichthyosis vulgaris, in denen bei Kindern schon bei der Geburt die Änderung der Dermatoglyphik auf Händen und Sohlen vorhanden ist. Die Verbindung den Genotypisierungsangaben mit der Familiengeschichte ermöglicht effektivere Wege der Individualprophylaxe anzubieten [19]. Da sind noch einige Argumente für solche Behandlungen des zu behandelnden Themas. Die starke Korrelation wurde zwischen SCORAD und spezifischem IgE zum Haushaltsstaub ($r=0.66$, $P<0.05$), zum Milbenallergen ($r=0.53$, $P<0.05$) und Katzenschuppen bei den AD-Patienten mit Mutationen im FLG-Gen festgestellt, aber die AD-Patienten ohne Mutationen hatten solche Korrelation nicht [23]. Es wurde am Beispiel von zwei Kinderkohorten mit starken Wechselbeziehungen zwischen Mutationsträgern (r501x и 2282del4) im FLG-Gen und dem Kontakt mit Katzenschuppen im ersten Lebensjahr bei der AD-Frühentwicklung gezeigt [24]. Die Autoren meinen, dass die Katzenschuppen das Entwicklungsrisiko der AD bei den FLG-Mutationsträgern im ersten Lebensjahr wesentlich erhöhen. Deswegen ist die Haltung einer Katze im Haus, in dem ein solches Kind wohnt, nicht zu empfehlen. Die Mutationen im FLG-Gen sind der stärkste und der am besten bestätigte genetische Faktor des Entwicklungsrisikos der AD. Sie nehmen an den ersten Etappen der Krankheitsentwicklung teil und begünstigen seine Zeitsteuerung. Ihre Identifizierung erschafft das Potential des zweckgebundenen Eingriffs und der Behandlung, und kann im Endeffekt zur Schaffung der neuen Molekülklassifizierung des Ekzems führen. Die Wechselwirkung von Milieu- und Erbfaktoren mit Null-Allelen des FLG-Gens, die zur Entwicklung dieser komplizierten Krankheit führt, wird das größte Interesse in den nächsten Jahren hervorrufen [20].

In der russischen Population gibt es noch keine ernsthaften und massiven Forschungen von Mutationen im FLG-Gen. Aber wenn auch der gesamte Bruchteil der Null-Mutationsträger im FLG-Gen der AG-Kranken in Russland 50% erreicht, sollte man nicht annehmen, dass sich die restliche Hälfte auf multifaktorielle Zustände bezieht. AD kann nicht nur mit der Ichthyosis vulgaris verbunden sein, sondern auch mit der X-gekoppelten Ichthyosis [45] und einer ganzen Reihe von Hautveränderungen der Ichthyoseform [57], insbesondere mit dem Netertons Syndrom [31].

Der Phänotyp der AD (oder ähnliche Hautveränderungen) ist vor dem Hintergrund der Stoffwechsel-Erbkrankheiten des (meistens bei Kindern frühen Alters) anzutreffen. AD bei der Phenylketonurie und Histidinämie wurde schon vor 50 Jahren beschrieben [42, 43]. Wie man später gezeigt hat, ist es im Falle der Histidinämie mit den Veränderungen im Histamin-Wechsel verbunden [44]. Noch in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts hat man die Assoziation der AD mit der primären Hautamyloidose beschrieben [46]. Ferner wurde diese Assoziation mehrmals bestätigt [47, 48]. Ungefähr zu diesem Zeitpunkt hat man die Assoziation der Zöliakie mit der DA entdeckt [49]. In der später in Italien durchgeführten epidemiologischen Forschung wurde es festgestellt, dass in ungefähr zwei Dritteln der Fälle spezifische Symptome der Zöliakie nicht vorhanden sind. Das Massenscreening wurde mit Hilfe von biochemischer Bestandsanalyse der antigliadinen Immunkörper und mit einer weiteren endoskopischen Biopsie mit histologisch bestätigter Atrophie der Zwölffingerdarmzotten durchgeführt. Die häufigsten Beschwerden waren Bauchschmerzen, Mundfäule und atopische Dermatitis [50]. AD betrifft Zöliakiekranken dreimal öfter als Gesunde [51]. Bei Kindern, die unter AD leiden, sind oft auch andere Formen der Malabsorptionen zu finden, so erreicht in Litauen die Häufigkeit der Laktosenmalabsorption 41% und der Glukosen-Galaktosenmalabsorption — 12% [53]. Großteils sind es die hereditären autosomalrezessiven Metabolismuskrankheiten. Und ihr Erscheinungsmaß kann sich beim Vorhandensein von Mutationen im FLG-Gen bei Kranken vergrößern [54].

Das MELAS-Syndrom (Mitochondrialenzephalopathie, Laktazidose, Insultähnliche Episoden), das durch die Mutation in der Lage 3243 der mitochondrialen DNS bedingt ist, kann von AD und Scheckhaut begleitet werden. Zu so einem Ergebnis sind Karvonen SL und Coautoren (1999) gekommen sind, die 28 Kranke untergesucht haben [52].

Die AD-Erscheinungen begleiten häufig die Chromosomenänderungen. Natürlich ist volle

Trisomie, sowohl nach Autosomen (13, 18, 21 Chromosome), als auch nach Geschlechtschromosomen gewöhnlich nicht schwer in der Diagnostik. Das Vorhandensein des spezifischen Phänotyps dient als Indikation für die Durchführung der karyologischen Analyse, die in der Regel die Ausgangsdiagnose bestätigt. Manchmal kommen auch Funde bei angeborenen Entwicklungsmissbildungen vor [34, 35], und besonders in Fällen von multiplen angeborenen Entwicklungsmissbildungen — 49, XXXXY [32]. Es sind auch manche spezifischen Phänotypen bekannt, die mit geringen Chromosomenaberrationen verbunden sind, wobei AD oft anzutreffen ist, z. B. DiGeorge-Syndrom [39]. Es wird viel komplizierter in Bezug auf die Chromosomenumgestaltungsträger, die keine spezifischen Erscheinungsformen [33], oder die kleine Größen haben und keine karyologische Standardanalyse, sondern eine FISH-Methode brauchen [38]. Teilweise kommen solche Funde unter Patienten in Kliniken vor, die die extrakorporale Befruchtung anwenden. Beim anderen Teil der Patienten gilt torpider Krankheitsverlauf der AD als einzige klinische Erscheinungsform der Chromosomenumgestaltung [37]. Es werden auch andere kompliziertere Fälle beschrieben, wenn sich AD mit der Enzymbehandlung und der Chromosomenumgestaltung [36] oder mit dem idiopathischen hipereosinophilen Syndrom und der Trisomie im 7. Chromosomenpaar im Zellstamm aus Blut und Lymphknoten verbindet [40]. Es kann in solchen Fällen schwer sein, die ätiopathogenetischen Beziehungen zu bestimmen. Höchst wahrscheinlich unterschätzen wir die Rolle der chromosomen Instabilität und der Defekte der DNS-Reparatur in der AD-Ätiologie. Karaman A. und Aliagaoglu C. (2006) haben gezeigt, dass die Schwesterchromatidenwechsel (SCE) bei den AD-Patienten wesentlich höher sind, unabhängig vom Geschlecht, Alter, Dauer und Schwierigkeit der Krankheit [41]. Die Erweiterung der technischen Möglichkeiten der molekularbiologischen Forschungen kommt heutzutage seiner praktischen Nutzung in der Medizinpraxis wesentlich zuvor. Die Analyse der Umgestaltung von Kleinchromosomen auf speziellen Chips, die im technischen Sinne schon fast normal geworden ist, kollidiert mit bedeutenden Problemen bei Beweisen der Kausalketten. Wie verwendbar diese Methode bei der Suche nach der Ätiologie im Falle eines schweren torpiden AD-Verlaufs wird, wird die Zukunft zeigen.

Die Suche nach Genen und seinen Polymorphismen, die mit der AD als einer multifaktoriellen Krankheit verbunden sind, werden bis heute fortgesetzt. Heutzutage sind in der Basis HuGE Navigator (Version 2.0) 171 Gene registriert, in denen die der AD-Assoziation nachgeprüft ist [55]. Zu den fol-

genden Genen gibt es nicht weniger als drei Publikationen: FLG, IL10, IL4, IL13, TNF, IL4R, SPINK5, IL6, GSTM1, GSTP1, IL1B, TLR2, IL18, FCER1A, DEFB1, CD14, GSTT1, IL5, IL12B, TLR4, STAT6. Es gibt zudem noch 33 Gene, zu denen es zwei Publikationen gibt. Alle anderen Gene wurden auf die AD-Assoziation einmalig nachgeprüft [55]. Es wurden dutzende vollgenomische Assoziativforschungen (GWAS) durchgeführt. Genauso wie zu anderen multifaktoriellen Krankheiten sind schon viele Informationen gesammelt, aber es ist immer noch kein Übergang aus der Quantität in die Qualität zustande gekommen. Es erfolgte noch kein Qualitätsdurchbruch in der Auffassung seiner Ätiopathogenese, der zur Entwicklung der Krankheitsführungsalgorithmen herbeiführen könnte, die beweiskräftige Medizin und personalisierte Behandlung verbinden würden.

Wenn man also die AD aus der Sicht der Ätiologie betrachtet, was für das Erreichen der maximalen Effizienz der therapeutischen Eingriffe nützlich ist, dann muss es zugegeben werden, dass — in Anbetracht der sich in diesem Bereich schnell ansammelnden Kenntnisse - die bestehenden Herangehensweisen (Algorithmen) an die Suche nach seinen Entwicklungsgründen bei jedem konkreten Individuum eine regelmäßige Nachbearbeitung brauchen.

LITERATUR

1. Atopic dermatitis: New Approaches to Prevention and External Therapy. Recommendations for doctors/ edited by Yu.V. Sergeev — M.: Medicine for all, 2005. — 64.
2. HÖGER PETER H.: Kinderdermatologie/ Translate and edited by A.A. Kubanova, A.N. Lvov. — M.: Publisher Panfilov; Binom. Knowledge Lab, 2013. — c. 648
3. BADEN, H. P.; ROTH, S. I.; GOLDSMITH, L. A.; LEE, L. D. Keratohyalin protein in disorders of keratinization. // *J Invest Dermatol.* 1974 Apr;62(4):411–4.
4. COOKSON, W. O.; MOFFATT, M. F. The genetics of atopic dermatitis. // *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2002 Oct;2(5):383–7.
5. GAN, S.-Q.; MCBRIDE, O. W.; IDLER, W. W., ET AL. Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene. // *Biochemistry.* 1990 Oct 9;29(40):9432–40.
6. GINGER RS, BLACHFORD S, ROWLAND J, ROWSON M, HARDING CR. Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype. // *Arch Dermatol Res.* 2005 Dec;297(6):235–41.
7. HOLBROOK, K. A.; DALE, B. A.; BROWN, K. S. Abnormal epidermal keratinization in the repeated epilation mutant mouse. // *J Cell Biol.* 1982 Feb;92(2):387–97.
8. JAKASA I, VERBERK MM, ESPOSITO M, BOS JD, KEZIC S. Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients. // *Invest Dermatol.* 2007; 127:129–34.
9. MCKINLEY-GRANT, L. J.; IDLER, W. W.; BERNSTEIN, I. A., ET AL. Characterization of a cDNA clone encoding human filaggrin and localization of the gene to chromosome region 1q21. // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989 Jul;86(13):4848–52.
10. PALMER, C. N. A.; IRVINE, A. D.; TERRON-KWIATKOWSKI, A., ET AL. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. // *Nat Genet.* 2006 Apr;38(4):441–6.
11. PRESLAND, R. B.; HAYDOCK, P. V.; FLECKMAN, P., ET AL. Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus. // *J Biol Chem.* 1992 Nov 25; 267 (33): 23772–81.
12. ROTHNAGEL, J. A.; LONGLEY, M. A.; BUNDMAN, D. S., ET AL. Characterization of the mouse lorcin gene: linkage with profilaggrin and the flaky tail and soft coat mutant loci on chromosome 3. // *Genomics.* 1994 Sep 15; 23 (2): 450–6.
13. SANDILANDS A, O' REGAN GM, LIAO H, ZHAO Y, TERRON-KWIATKOWSKI A, WATSON RM, CASSIDY AJ, GOUDIE DR, SMITH FJ, MCLEAN WH, IRVINE AD. Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis. // *J Invest Dermatol.* 2006 Aug; 126 (8): 1770–5.
14. SMITH, F. J. D.; IRVINE, A. D.; TERRON-KWIATKOWSKI, A., ET AL. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. // *Nat Genet.* 2006 Mar;38(3):337–42.
15. SYBERT, V. P.; DALE, B. A.; HOLBROOK, K. A. Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules. // *J Invest Dermatol.* 1985 Mar;84(3):191–4.
16. VOLZ, A.; KORGE, B. P.; COMPTON, J. G., ET AL. Physical mapping of a functional cluster of epidermal differentiation genes on chromosome 1q21. // *Genomics.* 1993 Oct;18(1):92–9.
17. WEIDINGER S, ILLIG T, BAURECHT H., ET AL. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. // *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):214–9.
18. WELLS R. S., KERR C. B. Clinical features of autosomal dominant and sex linked ichthyosis in an England population. // *Brit. med. J.*, 1966, v. 1, P. 947–948.
19. GUTTMACHER AE., COLLINS FS, CARMONA RH. The Family History — More Important Than Ever // *The New England Journal of Medicine.* 25, 2004. P 2333–2336.
20. O'REGAN GM, SANDILANDS A, MCLEAN WH, IRVINE AD. Filaggrin in atopic dermatitis. // *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(4):P 689–93.
21. SANDILANDS A, TERRON-KWIATKOWSKI A, HULL PR ET AL. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in

- ichthyosis vulgaris and atopic eczema. // *Nat Genet.* 2007 May;39(5):650–4.
22. IRVINE AD. Fleshing out filaggrin phenotypes. *J Invest Dermatol* 2007;127:504–7.
 23. NEMOTO-HASEBE I, AKIYAMA M, NOMURA T, SANDILANDS A, MCLEAN WH, SHIMIZU H. Clinical severity correlates with impaired barrier in filaggrin-related eczema. *J Invest Dermatol.* 2009 Mar;129(3):682–9.
 24. BISGAARD H, SIMPSON A, PALMER CN, BØNNE-LYKKE K, MCLEAN I, МУКНОПАДНУАЙ S, PIPPER CB, HALKJAER LB, LIPWORTH B, HANKINSON J, WOODCOCK A, CUSTOVIC A. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. // *PLoS Med.* 2008 Jun 24;5(6):e131.
 25. МАКСИМОВ В.Н., КУЛИКОВ И.В., СЕМАЕВ С.Е., МАКСИМОВА Ю.В., ПРОСТЯКОВА Е.М., МАЛЮТИНА С.К., РОМАЩЕНКО А.Г., ВОЕВОДА М.И. Делеция 2282del4 в гене филлагрина в популяции жителей Новосибирска и у больных вульгарным ихтиозом // *Медицинская генетика.* № 8, 2007. С. 21–23.
 26. САЛИКОВА Т.И., МАКСИМОВ В.Н., МАКСИМОВА Ю.В., АЛАХВЕРДЯН А.А., КЛИМОВ В.В., ДЕНИСОВ А.А., КОШОВКИНА Т.В. Мутации в гене филлагрина как предрасполагающий фактор развития атопического дерматита // *Клиническая дерматология и венерология.* 2010 № 3, С. 4–7.
 27. CARR WW. Topical Calcineurin Inhibitors for Atopic Dermatitis: Review and Treatment Recommendations. // *Paediatr Drugs.* 2013 P. 303–310.
 28. DÄHNHARDT-PFEIFFER S, DÄHNHARDT D, BUCHNER M, WALTER K, PROKSCH E, FÖLSTER-HOLST R. Comparison of effects of tacrolimus ointment and mometasone furoate cream on the epidermal barrier of patients with atopic dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013 May; 11(5): 437–43
 29. GRZANKA A, ZEBRACKA-GALA J, RACHOWSKA R, BOZEK A, KOWALSKA M, JARZAB J. The effect of pimecrolimus on expression of genes associated with skin barrier dysfunction in atopic dermatitis skin lesions. *Exp Dermatol.* 2012 Mar; 21(3): 184–8.
 30. JENSEN JM, SCHERER A, WANKE C, BRÄUTIGAM M, BONGIOVANNI S, LETZKUS M, STAEDTLER F, KEHREN J, ZUEHLSDORF M, SCHWARZ T, WEICHTHAL M, FÖLSTER-HOLST R, PROKSCH E. Gene expression is differently affected by pimecrolimus and betamethasone in lesional skin of atopic dermatitis. *Allergy.* 2012 Mar; 67(3): 413–23.
 31. WALLEY AJ, CHAVANAS S, MOFFATT MF, ESNOUF RM, UBHI B, LAWRENCE R, WONG K, ABECASIS GR, JONES EY, HARPER JI, HOVNANIAN A, COOKSON WO. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet.* 2001 Oct; 29(2): 175–8.
 32. HOU JW. 49, XXXXY syndrome. *Chang Gung Med J.* 2004 Jul; 27(7): 551–4.
 33. ZOUBOULIS CC, STRATAKIS CA, RINCK G, WEGNER RD, GOLLNICK H, ORFANOS CE. Ulerythema ophryogenes and keratosis pilaris in a child with monosomy 18p. *Pediatr Dermatol.* 1994 Jun; 11(2): 172–5.
 34. SRIPANIDKULCHAI R, SUPHAKUNPINYO C, JET-SRISUPARB C, LUENGWATTANAWANICH S. Thai girl with ring chromosome 18 (46XX, r18). *J Med Assoc Thai.* 2006 Jun; 89(6): 878–81.
 35. ONER G, JAUCH A, EGGERMANN T, HARDWICK R, KIRSCH S, SCHIEBEL K, RAPPOLD G, ROBSON L, SMITH A. Mosaic rearrangement of chromosome 18: characterization by FISH mapping and DNA studies shows trisomy 18p and monosomy 18p both of paternal origin. *Am J Med Genet.* 2000 May 15; 92(2): 101–6.
 36. SUEYOSHI F, ABE Y, KATAYAMA I, BABA T, YOSHIMOTO M. Late-onset atopic dermatitis in complex glycerol kinase deficiency with chromosome Xp21 region deletion: is there a pathogenic relationship? *Dermatology.* 1999; 198(1): 98–9.
 37. MINAKAWA S, NAKANO H, TAKEDA H, MIZUKAMI H, YAGIHASHI S, SATOU T, SAWAMURA D. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome associated with severe eczema. *Clin Exp Dermatol.* 2009 Apr;34(3):410–1.
 38. CHEN CP, LIN SP, CHERN SR, TSAI FJ, WU PC, LEE CC, CHEN YT, CHEN WL, WANG W. A de novo 7.9 Mb deletion in 22q13.2→qter in a boy with autistic features, epilepsy, developmental delay, atopic dermatitis and abnormal immunological findings. *Eur J Med Genet.* 2010 Sep–Oct; 53(5): 329–32.
 39. STAPLE L, ANDREWS T, McDONALD-MCGINN D, ZACKAI E, SULLIVAN KE. Allergies in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome) and patients with chronic granulomatous disease. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005 May;16(3): 226–30.
 40. ROUMIER AS, GARDEL N, LAI JL, BECQUERIAUX I, GHOMARI K, DE LAVAREILLE A, ROUFOSSE F, PRIN L, CAPRON M. Hypereosinophilia with abnormal T cells, trisomy 7 and elevated TARC serum level. *Haematologica.* 2003 Jul; 88(7): ECR24.
 41. KARAMAN A, ALIĞAOĞLU C. Frequency of sister chromatid exchanges in the lymphocytes of patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2006 Sep; 33(9): 596–602.
 42. VICKERS CF. Eczema and phenylketonuria. *Trans St Johns Hosp Dermatol Soc.* 1964;50:56–7.
 43. Histidinemia and atopic dermatitis. *Arch Dermatol.* 1968 Sep; 98(3): 317–9.
 44. IMAMURA I, WATANABE T, HASE Y, SAKAMOTO Y, FUKUDA Y, YAMAMOTO H, TSURUHARA T, WADA H. Histamine metabolism in patients with histidinemia: determination of urinary levels of histidine, N tau-methylhistamine, imidazole acetic acid, and its conjugate(s). *J Biochem.* 1984 Dec; 96(6): 1925–9.
 45. HARANGI F, MORAVA E, ADONYI M. [Occurrence of X-linked ichthyosis along with atopy]. *Orv Hetil.* 2000 Jun 4; 141(23):1301–3.
 46. SHANON J. Cutaneous amyloidosis associated with atopic disorders. *Dermatologica.* 1970; 141(4): 297–302.

47. LEE DD, HUANG CK, KO PC, CHANG YT, SUN WZ, OYANG YJ. Association of primary cutaneous amyloidosis with atopic dermatitis: a nationwide population-based study in Taiwan. *Br J Dermatol*. 2011 Jan; 164 (1): 148–53.
48. CHIA B, TAN A, TEY HL. Primary localized cutaneous amyloidosis: association with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar 12.
49. COOPER BT, HOLMES GK, COOKE WT. Coeliac disease and immunological disorders. *Br Med J*. 1978 Mar 4; 1 (6112): 537–9.
50. MAZZETTI DI PIETRALATA M, GIORGETTI GM, GREGORI M, DE SIMONE M, LEONARDI C, BARLETTA PA, RICCIARDI MM, SANDRI G. Subclinical coeliac disease. *Ital J Gastroenterol*. 1992 Jul–Aug; 24 (6): 352–4.
51. CIACCI C, CAVALLARO R, IOVINO P, SABBATINI F, PALUMBO A, AMORUSO D, TORTORA R, MAZZACCA G. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 Jun; 113 (6): 1199–203.
52. KARVONEN SL, HAAPASAARI KM, KALLIOINEN M, OIKARINEN A, HASSINEN IE, MAJAMAA K. Increased prevalence of vitiligo, but no evidence of premature ageing, in the skin of patients with bp 3243 mutation in mitochondrial DNA in the mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes syndrome (MELAS). *Br J Dermatol*. 1999 Apr; 140 (4): 634–9.
53. RUDZEVICIENE O, NARKEVICIUTE I, EIDUKEVICIUS R. Lactose malabsorption in young Lithuanian children with atopic dermatitis. *Acta Paediatr*. 2004 Apr; 93 (4): 482–6.
54. LINNEBERG A, FENGER RV, HUSEMOEN LL, THUESEN BH, SKAABY T, GONZALEZ-QUINTELA A, VIDAL C, CARLSEN BC, JOHANSEN JD, MENNÉ T, STENDER S, MELGAARD M, SZECSEI PB, BERG ND, THYSSSEN JP. Association between Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene and Self-Reported Food Allergy and Alcohol Sensitivity. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013; 161(3): 234–42.
55. <http://hugenavigator.net/>
56. <http://omim.org/>
57. MORDOVTSSEV V.N., MORDOVTSSEVA V.V., MORDOVTSSEVA V.V. «Genetic disorder and skin anomalies»: Atlas //M.: Nauka, 2004. – 174.