

NULL-MUTACIJE GENA ZA FILAGRIN I ATOPIJSKE BOLESTI

IVANA SABOLIĆ PIPINIĆ i JELENA MACAN

Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb, Hrvatska

Dosadašnja istraživanja pokazuju da su null-mutacije gena, odnosno gubitak funkcije gena koji kodira protein filagrin (*FLG*), čija je funkcija održavanje strukture i hidracije epidermisa, povezane s nastankom atopijskih poremećaja, ponajprije sa sindromom atopijskog ekcema/dermatitisa (AEDS). Sveukupno je dosad izolirano 40-tak različitih null-mutacija *FLG* čiji udio varira među svjetskim populacijama. U zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi null-mutacije *FLG* su prisutne u 10% populacije bijele rase od čega su najčešće mutacije R501X i 2282del4. Rezultati objavljenih europskih studija ukazuju da rasprostranjenost mutacija R501X i 2282del4 *FLG* ovisi o geografskoj širini, tj. da postoji gradijent učestalosti navedenih mutacija od sjevera prema jugu. Koža nosioca null-mutacije *FLG* podložnija je utjecaju različitih štetnosti te poremećena kožna barijera uzrokovana mutacijama *FLG* može biti dostatna za razvoj nespecifičnih kožnih simptoma povezanih s atopijskim i neatopijskim kožnim poremećajima. Epidemiološke studije ukazuju na povezanost null-mutacija *FLG* s AEDS, dok rezultati o povezanosti null-mutacija *FLG* s razvojem senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene, razvojem rinitisa i astme neovisno o prisutnosti AEDS nisu jednoznačni. U hrvatskoj populaciji utvrđena je mala učestalost null-mutacija *FLG* (2,6 %), te one nisu potvrđene kao značajni etiološki čimbenici u pojavi atopije i atopijskih bolesti u ispitivanoj populaciji.

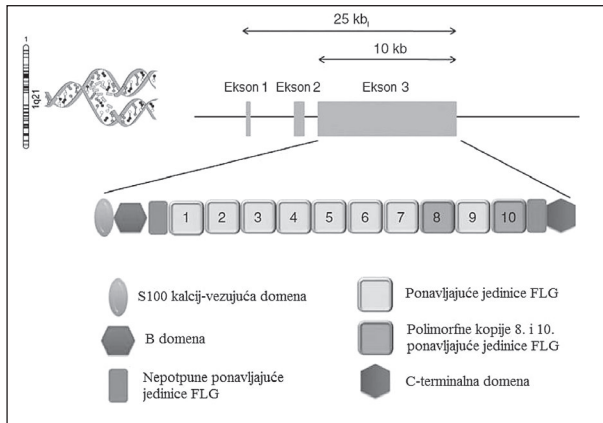
Ključne riječi: sindrom atopijskog ekcema/dermatitisa, rinitis, astma, gensko-okolišno međudjelovanje

Adresa za dopisivanje: Ivana Sabolić Pipinić, dr. med.
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rad
Ksaverska cesta 2
10001 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ivanasp@imi.hr

UVOD

Atopijske bolesti dišnog sustava i kože poput atopijske astme (AA), rinitisa (AR) i sindroma atopijskog ekcema/dermatitisa (AEDS) definiraju se kao poremećaji koji su se razvili zbog naslijeđene sklonosti organizma da stvara IgE-protutijela kao odgovor na male doze alergena koje se uobičajno pojavljuju u okolišu (1). Uzrok atopijskih bolesti do danas nije u potpunosti razjašnjen, a mnogobrojna literatura upućuje da je međudjelovanje višestrukih gena i okolišnih čimbenika implicirano u etiologiju navedenih poremećaja (2-4). Gen za koji je dosada utvrđena najčvršća povezanost s nastankom atopijskih poremećaja, ponajprije s AEDS, je gen koji kodira protein filagrin, čija je funkcija održavanje strukture i hidracije epidermisa (5). Filagrin (akronim za engl. *filament-aggregation protein*) omogućuje agregaciju keratinskih filamenata čime je odgovoran za pravilno formiranje rožnatog sloja kože (*stratum corneum*) (6), a razgradnjom molekule filagrina

nastaju hidrofilne aminokiseline, urokanska kiselina, pirolidon karboksilna kiselina te alanin (7), koji čine glavni sastojak prirodnog čimbenika zadržavanja vlage (engl. *natural moisturizing factor*) i time sudjeluju u prevenciji dehidracije kože (8,9). Na taj način filagrin sudjeluje u regulaciji propusnosti kože za vodu i vanjske čestice poput alergena i haptena (7). Gen za filagrin (*FLG*) se nalazi u sklopu kompleksa epidermalne diferencijacije na kromosomu 1q21 (10), skupini od 30 gena uključenih u terminalnu diferencijaciju keratinocita (11). Inicijalno *FLG* kodira inaktivni prekursor profilagrin, kompleksnu visoko fosforiliranu i histidinom bogatu polipeptidnu molekulu veličine oko 500 kDa, koji je glavni sastojak keratohijalinskih F-granula u granularnom sloju epidermisa. Posttranslacijskom modifikacijom dolazi do cijepanja profilagrina u 10 do 12 homolognih molekula filagrina, svaka veličine oko 35kDa, koji se defosforiliraju i time omogućuju agregaciju keratinskih filamenata (sl. 1) (7,12).

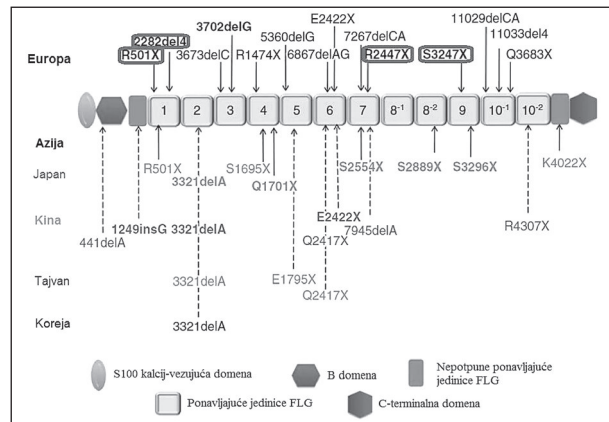


Sl. 1. *FLG* gen lociran je na 1. kromosomu unutar epidermalnog kompleksa diferencijacije te se sastoji od tri eksona i dva introna. Ekson 1 (15 parova baza) sadrži 5' netranslacijsku (UTR) sekvencu, ekson 2 (159 parova baza) sadrži translacijski početni kodon, a ekson 3 sadrži S100 kalcij-vezujuću domenu, dvije nepotpune ponavljajuće jedinice filagrina između kojih se nalazi 10 ponavljajućih jedinica filagrina te na kraju sadrži C-terminalnu domenu (3' UTR). Postoje polimorfne varijacije u broju ponavljajućih filagrinskih jedinica pa pojedine osobe mogu imati udvostručenu 8. i/ili 10. ponavljajuću jedinicu filagrina. [modificirano prema izvoru: Osawa i sur. (13) i Barnes (14)].

Prevalencija null-mutacija *FLG*

Null-mutacije *FLG* uzrokuju potpuni gubitak funkcije gena te su prisutne u 10 % populacije bijele rase zapadne Europe i Sjeverne Amerike (15) od čega su najčešće mutacije R501X i 2282del4 (16). Navedene mutacije obuhvaćaju više od 80 % svih mutacija *FLG* u populaciji bijele rase zapadne Europe, a ako se još pridodaju mutacije R2247X i S3247X, pokriva se gotovo 95 % mutacija *FLG* (8,17). Sveukupno je dosad izolirano 40-tak različitih null-mutacija *FLG*, međutim, udio svake pojedine mutacije varira među raznim svjetskim populacijama (sl. 2) (18). Dosad je najveća prevalencija R501X od ~ 6 % nađena u istraživanju provedenom među populacijom iz Irske i Škotske (16), dok je u njemačkoj populaciji nađena manja učestalost R501X od ~ 2,5 % (19,20). Niža prevalencija null- mutacija R501X nađena je u istraživanjima provedenima u Hrvatskoj (0,2 %), Poljskoj (0,8 %) i Italiji (0,0 %) (21-23). U istraživanjima provedenim u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), zapadnoj Europi i u Hrvatskoj nađeno je da prevalencija null-mutacija 2282del4 varira od 2-5% (14,21,22). Null-mutacije R2447X i S3247X su u dosadašnjim istraživanjima provedenima u Europi bile rjeđe prisutne. U njemačkoj kohorti mutacije R2447X i S3247X bile su prisutne u <1 % populacije (24), a u drugom istraživanju provedenom među njemačkom i austrijskom populacijom nađena je učestalost mutacije R2447X od 1,5 % i mutacije S3247X od 0,3 % (25). U Irskoj je nađena nešto veća kombinirana učestalost tih mutacija od ~ 2,5 % (26), a u Engleskoj na otoku Wight učestalost mutacije S3247X bila je 1,6 % dok je učesta-

lost R2447X <0,1 % (27). U Hrvatskoj populaciji mutacije R2447X i S3247X dosad nisu bile izolirane (21).



Sl. 2. Objavljene mutacije *FLG* u istraživanjima među različitim populacijskim skupinama. Većina mutacija su rijetke, ali nađene su mutacije koje se češće pojavljuju u određenim populacijama (otisnuto crno). Mutacije *FLG* u Europi i Aziji se razlikuju. Samo su dvije mutacije (R501X i E2422X) nađene i u europskoj i azijskoj populaciji. Mutacije *FLG* su raspoređene duž cijele sekvence profilagrina, a mutacija K4022X je najdistalnije smještena u području nepotpune ponavljajuće filagrinske jedinice uz C-terminalni kraj. Dvostruke kopije 8. i 10. ponavljajuće jedinice filagrina prezentirane su kao 8⁻¹, 8⁻², 10⁻¹ i 10⁻². Crveno zaokružene su najčešće null mutacije *FLG* u europskoj populaciji. [modificirano prema izvoru: Osawa i sur. (13)]

Rezultati objavljenih europskih studija ukazuju da rasprostranjenost R501X i 2282del4 polimorfizama *FLG* ovisi o geografskoj širini, tj. postavljena je teza o postojanju gradijenta učestalosti navedenih mutacija od sjevera prema jugu Europe (14). Uz to, istraživanja provedena u Hrvatskoj i Poljskoj ukazuju da je učestalost istraživanih mutacija sukladna rasprostranjenosti etničkih skupina u Europi odnosno da postoji različiti uzorak učestalosti R501X i 2282del4 mutacija kod slavenskih naroda u odnosu na anglosaksonsku i germansku populaciju u Velikoj Britaniji, Irskoj, SAD-u, Njemačkoj i Austriji (16,19-22,28). Usporedba učestalosti null-mutacija *FLG* 2282del4, R501X, R2447X i S3247X u općoj populaciji među državama u Europi prikazana je u tablici 1.

Tablica 1.

Usporedba prevalencija null-mutacija *FLG* 2282del4, R501X, R2447X i S3247X u općoj populaciji nekih europskih država

Null-mutacije <i>FLG</i>	2282del4	R501X	R2447X	S3247X
Njemačka (19)	6,7 %	2,9 %	-	-
Njemačka (24)	5 %	2 %	0,7 %	0,2 %
Engleska (27)	4,6 %	4,1 %	<0,1 %	1,6 %
Škotska i Irska (16)	3,8 %	5,8 %	-	-
Irska (26)	2,6 %	2,6 %	0,3 %	2,2 %
Njemačka i Austrija (25)	3,5 %	2,5 %	1,5 %	0,3 %
Poljska (22)	3,79 %	1 %	-	-
Hrvatska (21)	2,4 %	0,2 %	0 %	0 %
Italija (23)	0 %	0,5 %	-	-

Null-mutacije FLG u podlozi atopije i dermatoza

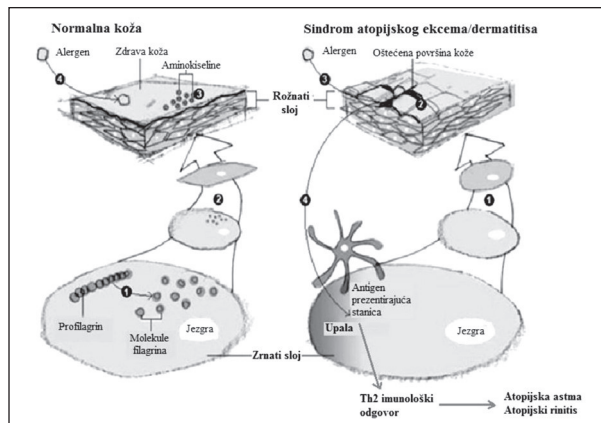
Nedostatak formiranja filagrina ponajprije je predisponirajući faktor u razvoju nekih kroničnih bolesti kože kao što su vulgarna ihtioza (29), kontaktni iritativni dermatitis (30,31) i AEDS (32). Neke epidemiološke studije ukazuju da su null-mutacije *FLG* povezane s razvojem senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene (15,24,27,33), alergijskog rinitisa (24,33), alergije na kikiriki (17) te pojavom i težinom kliničke slike astme (8,34-37).

Koža nosioca null-mutacije *FLG* podložnija je utjecaju različitih štetnosti te poremećena kožna barijera uzrokovana mutacijama *FLG* može biti dostatna za razvoj nespecifičnih kožnih simptoma povezanih s atopijskim i neatopijskim kožnim poremećajima (21). U istraživanju provedenom u Hrvatskoj populaciji potvrđeno je da su null-mutacije *FLG* nezavisni rizični čimbenik za prisutnost kožnih simptoma poput ekcema, crvenila, svrbeži i osipa (21). Druga istraživanja su objavila da su nosioci null-mutacije *FLG* podložni nastanku kontaktne alergije na nikal (38-40) i iritativnog kontaktnog dermatitisa (30,31). Utvrđeno je da osobe s funkcionalnim mutacijama *FLG* imaju 1,6 puta veći

rizik (95 % CI (engl. *confidence interval*) = 1,01-2,58) za razvoj iritativnog kontaktnog dermatitisa nego osobe bez mutacija, a rizik se još dodatno povećao (OR (engl. *odds ratio*) = 4,7) uz istodobnu prisutnost atopije (30).

Neka su dosadašnja istraživanja pokazala povezanost null-mutacija *FLG* i preosjetljivosti na uobičajene inhalacijske alergene poput peluda trava, grinje kućne prašine (*Dermatophagoides pteronyssinus* i/ili *farinae*), alergena mačke te preosjetljivosti na višestruke alergene (24,27,41). U prospektivnoj studiji je potvrđeno da djeca do 10. godine života s AEDS koja imaju null-mutacije *FLG* imaju povećan rizik od senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene u odnosu na nosioce divljeg tipa *FLG* (27). Uz to, uočeno je da prisutnost senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene kod nosioca null-mutacija *FLG*, doprinosi nastanku astme, ali nema utjecaj na rizik od rinitisa (37).

U objavljenoj literaturi kombinirana frekvencija alela null-mutacija *FLG* među bolesnicima s AEDS u sjevernoj Europi i SAD-u iznosi 15,8-56 % (22,25,28,42). U recentnom istraživanju provedenom u Sloveniji nađeno je da je od četiri genotipizirane null-mutacije *FLG* (R501X, 2282del4, R2447X i S3247X) jedino mutacija 2282del4 bila povezana s razvojem AEDS. Mutacija 2282del4 povećala je rizik od AEDS 4,33 puta (95 % CI = 1,26-14,96) s time da je taj rizik bio značajan kod djece do 8 godina života (OR = 20,91; 95 % CI = 2,73-159,9), dok u kasnijem djetinjstvu i u odrasloj dobi nije bio značajan (43). Međutim, populacijske studije provedene u Italiji i Hrvatskoj nisu dokazale povezanost null-mutacija *FLG* s AEDS (21,23). Unatoč velikom broju studija koje potvrđuju da su null-mutacije *FLG* predisponirajući faktor za nastanak AEDS, može se zaključiti da u pojedinim populacijama u genetskoj podlozi AEDS mogu biti uključene genetske varijante *FLG* specifične za pojedinu populaciju odnosno obitelj, ili varijante nekih drugih gena koji sudjeluju u proliferaciji i diferencijaciji epidermisa te prirodnoj i stečenoj imunosti (8,14,44).



Sl. 3. Normalna koža (lijevo): U zrnatom sloju normalne kože, velika molekula profilagrina se defosforilira i enzimatski cijepa na 10-12 pojedinačnih molekula filagrina (1). Kako stanice putuju prema površini kože postaju plosnate radi agregacije keratinskih struktura uz pomoć molekula filagrina (2). U rožnatom sloju filagrin se razgrađuje u aminokiseline koje su esencijalne za održavanje vlage u površinskim slojevima kože (3). Neoštećena kožna barijera sprječava prodor alergena, patogena (bakterija i virusa) i kemijskih iritansa u tijelo (4). Sindrom atopijskog ekcema/dermatitisa (desno): Mutacija *FLG* znatno smanjuje količinu ili uzrokuje potpuni gubitak proteina filagrina u koži (1), što uzrokuje oštećenje kožne barijere (2) i izlaže unutarnje slojeve kože alergenima (3). Kada strane čestice poput alergena prođu kroz oštećenu kožnu barijeru aktiviraju antigen prezentirajuće stanice imunološkog sustava (Langerhansove stanice i dendritične stanice) što uzrokuje upalnu reakciju kože te potiče T_H2 imunološki odgovor i nastanak atopijskog rinitisa i astme (4). [modificirano prema izvoru: McLean (50)].

Uočeno je da brojnost molekularnih jedinica filagrina može biti povezana s nastankom AEDS. Postoji 10 visoko homolognih filagrinskih molekula s time da mogu postojati tandemske duplikacije pojedinih filagrinskih molekula pa među pojedincima broj molekularnih jedinica filagrina varira od 10 do 12 odnosno od 20 do 24 kod oba alela (8,12). Najkraći genotip, odnosno osobe koje imaju 2 alela koji kodiraju 10 molekularnih jedinica filagrina imaju 1,67 puta veći rizik od AEDS nego osobe koje imaju 12 ponavljajućih jedinica filagrina na svakom alelu. Izračunato je da svaka dodatna molekularna jedinica filagrina smanjuje rizik od AEDS za 0,88 te da povećanje ekspresije filagrina u epidermisu za 10-20 % može imati protektivni ili

terapijski učinak na AEDS (8). Prisutnost upale, odnosno AEDS sam po sebi može utjecati na ekspresiju filagrina u epidermisu. Koža zahvaćena s AEDS sadrži povećanu koncentraciju citokina IL_4 i IL_{13} , a keratociti koji su se diferencirali u takvim uvjetima imaju značajno smanjenu ekspresiju *FLG* (45).

Null-mutacije *FLG* i atopijske bolesti dišnog sustava

U bronhalnoj sluznici nije dokazana ekspresija *FLG* (46), dok postoje dokazi da je filagrin sastavni dio oralne i nazalne sluznice (47,48) čime se objašnjava povezanost null-mutacija *FLG* s razvojem rinitisa neovisno o prisutnosti AEDS, kao i razvoja astme uz AEDS (24,33). Postoji teorija da je astma u osoba s AEDS sekundarna zbog systemske senzibilizacije koja se pojavljuje nakon pojačanog unosa alergena kroz poremećenu kožnu barijeru (sl. 3) (49). Eksperimentalna studija je pokazala da disfunkcija kožne barijere ne dovodi samo do povećane senzibilizacije putem kože, već da može uzrokovati i sistemski alergijski odgovor kao što je povećanje koncentracije serumskih IgE-protutijela i hiperreaktivnost dišnih puteva (51). Na temelju navedenog može se zaključiti da su null-mutacije *FLG* značajan rizik od atopijskih poremećaja, ali s različitim omjerom izgleda za svaki pojedini atopijski fenotip (8,52). Neke studije nisu utvrdile izravnu povezanost null-mutacije *FLG* i alergijskih respiratornih bolesti bez pratećeg AEDS (5,33,41,49,53). Međutim, postoje i oprečni rezultati koji ukazuju da su null-mutacije *FLG* rizični čimbenik za nastanak AR neovisno o prisustvu AEDS (24,33,37). U studiji provedenoj na njemačkoj populaciji rizik za pojavu AR u osoba s null-mutacijama *FLG* bio je, neovisno o prisutnosti AEDS, veći 2,64 puta (95 % CI = 1,75–4,00) nego u osoba s divljim tipom *FLG* (24). U nizozemskoj populaciji nađen je gotovo 4 puta veći rizik od AR kod osoba s null-mutacijama *FLG* (OR = 3,9; 95 % CI = 1,5–10,5) (33), dok je u Engleskoj rizik bio nešto manji (RR (engl. *risk ratio*) = 1,37; 95 % CI = 1,16–1,63) (37). Uz to, u kohorti iz Poljske je nađena povezanost null-mutacije *FLG* i AA uz odsustvo AEDS (OR = 2,02; 95 % CI = 1,07–3,81) (22).

Null-mutacije *FLG* u gensko-genskim i gensko-okolišnim istraživanjima

Objavljeno je da oko 40 % nosilaca null-mutacija *FLG* nikada ne razvije simptome atopijskih bolesti kože što se objašnjava različitim genetskim i okolišnim čimbenicima koji mogu modificirati očitovanje atopijskih bolesti (12). Istraživanje gensko-genskog međudjelovanja je objavilo da pojedine genetske varijante za TSLP (engl. *thymic stromal lymphopoietin*) uz null-mutacije *FLG* mogu biti povezane s blažom kliničkom slikom AEDS (54). U gensko-okolišnom istraživanju uočeno je da nosioci null-mutacija *FLG*

imaju 2 puta veći rizik za AEDS, a držanje mačke za kućnog ljubimca u ranom djetinjstvu dodatno povećava taj rizik, i to za 6 puta, u odnosu na osobe koje nemaju null-mutaciju *FLG* i nisu u kontaktu s mačkom u ranom djetinjstvu (33). Dodatno povećanje rizika za AEDS (HR (od engl. *hazard ratio*) = 3,82–11,11) kod osoba s null-mutacijama *FLG* ako su imali mačku za kućnog ljubimca u ranom djetinjstvu nađeno je i u istraživanju Bisgaard i sur. (2008) (55). Držanje psa nije bilo povezano s AEDS kod osoba s null-mutacijama *FLG* (33,55). Gensko-okolišno istraživanje u Njemačkoj ukazuje da djeca s null-mutacijama *FLG* koja imaju stariju braću i sestre, imaju dva puta veći rizik za AEDS u odnosu na nosioce divljeg tipa gena, a taj rizik se smanjuje pohađanjem jaslica (56). Epigenetski mehanizmi poput DNK-metilacije i modifikacije histona također mogu utjecati na očitovanje *FLG* te time doprinijeti nastanku AEDS. Nedavno je objavljeno da povećana metilacija (86 %) CpG otoka u intragenomskoj regiji *FLG* koji sadrži null-mutaciju može dodatno povećati rizik od AEDS (RR = 5,48) (57).

ZAKLJUČAK

U zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi null-mutacije *FLG* su prisutne u 10 % populacije bijele rase od čega su najčešće mutacije R501X i 2282del4. Rezultati objavljenih europskih studija ukazuju da rasprostranjenost mutacija R501X i 2282del4 *FLG* ovisi o geografskoj širini, tj. da postoji gradijent učestalosti navedenih mutacija od sjevera prema jugu, što potvrđuje i studija iz Hrvatske s utvrđenom prevalencijom null-mutacija *FLG* od 2,6 %. Koža nosioca null-mutacije *FLG* podložnija je utjecaju različitih štetnosti te poremećena kožna barijera uzrokovana mutacijama *FLG* može biti dostatna za razvoj nespecifičnih kožnih simptoma povezanih s atopijskim i neatopijskim kožnim poremećajima. Epidemiološke studije ukazuju na povezanost null-mutacija *FLG* s AEDS, dok rezultati o povezanosti null-mutacija *FLG* s razvojem senzibilizacije na uobičajene inhalacijske alergene, razvojem rinitisa i astme neovisno o prisutnosti AEDS nisu jednoznačni. U hrvatskoj populaciji null-mutacije *FLG* nisu potvrđene kao značajni etiološki čimbenici u pojavi atopije i atopijskih bolesti u ispitivanoj populaciji, uključujući i AEDS. Može se pretpostaviti da će u različitim populacijama pojedine null-mutacije *FLG* doprinijeti nastanku atopijskih bolesti ovisno o učestalosti tih mutacija u pojedinoj populaciji. Vjerojatno se u podlozi atopijskih poremećaja kod populacija s malom učestalosti analiziranih mutacija *FLG* nalaze druge mutacije *FLG* specifične za tu populaciju ili drugi genetski i/ili okolišni čimbenici.

L I T E R A T U R A

1. Johansson SG, Bieber T, Dahl R i sur. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-6.
2. Blumenthal MN. The role of genetics in the development of asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 141-5.
3. Steinke JW, Rich SS, Borish L. 5. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121Suppl 2: 384-7.
4. Binia A, Kabesch M. Respiratory medicine - genetic base for allergy and asthma. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: 13612.
5. Rodríguez E, Baurecht H, Herberich E i sur. Meta-analysis of filaggrin polymorphisms in eczema and asthma: robust risk factors in atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1361-70.
6. McGrath JA, Uitto J. The filaggrin story: novel insights into skin-barrier function and disease. *Trends Mol Med* 2008; 14: 20-7.
7. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 689-93.
8. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 751-62.
9. Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther* 2004; 17 Suppl 1: 43-8.
10. Compton JG, DiGiovanna JJ, Johnston KA i sur. Mapping of the associated phenotype of an absent granular layer in ichthyosis vulgaris to the epidermal differentiation complex on chromosome 1. *Exp Dermatol* 2002; 11: 518-26.
11. Mischke D, Korge BP, Marenholz I, Volz A, Ziegler A. Genes encoding structural proteins of epidermal cornification and S100 calcium-binding proteins form a gene complex ("epidermal differentiation complex") on human chromosome 1q21. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 989-92.
12. McGrath JA. Filaggrin and the great epidermal barrier grief. *Australas J Dermatol* 2008; 49: 67-73.
13. Osawa R, Akiyama M, Shimizu H. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders. *Allergol Int* 2011; 60: 1-9.
14. Barnes KC. An update on the genetics of atopic dermatitis: scratching the surface in 2009. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 16-29.
15. van den Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: 2433.
16. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. 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.
17. Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ i sur. Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 661-7.
18. Akiyama M. *FLG* mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol* 2010; 162: 472-7.
19. Stemmler S, Parwez Q, Petrasch-Parwez E, Epplen JT, Hoffjan S. Two common loss-of-function mutations within the filaggrin gene predispose for early onset of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 722-4.
20. Weidinger S, Rodríguez E, Stahl C i sur. Filaggrin mutations strongly predispose to early-onset and extrinsic atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 724-6.
21. Sabolić Pipinić I, Varnai VM, Turk R, Breljak D, Kezić S, Macan J. Low frequency of filaggrin null mutations in Croatia and their relation with allergic diseases. *Int J Immunogenet* 2013; 40: 192-8.
22. Ponińska J, Samoliński B, Tomaszewska A i sur. Filaggrin gene defects are independent risk factors for atopic asthma in a Polish population: a study in ECAP cohort. *PLoS One* 2011; 6: 16933.
23. Giardina E, Paolillo N, Sinibaldi C, Novelli G. R501X and 2282del4 filaggrin mutations do not confer susceptibility to psoriasis and atopic dermatitis in Italian patients. *Dermatology* 2008; 216: 83-4.
24. Weidinger S, O'Sullivan M, Illig T i sur. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1203-9.
25. Greisenegger E, Novak N, Maintz L i sur. Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 607-10.
26. Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR i sur. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007; 39: 650-4.
27. Ziyab AH, Karmaus W, Yousefi M i sur. Interplay of filaggrin loss-of-function variants, allergic sensitization, and eczema in a longitudinal study covering infancy to 18 years of age. *PLoS One* 2012; 7: 32721.
28. Margolis DJ, Apter AJ, Gupta J i sur. The persistence of atopic dermatitis and filaggrin (*FLG*) mutations in a US longitudinal cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 912-7.
29. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38: 337-42.
30. Visser MJ, Landeck L, Campbell LE i sur. Impact of atopic dermatitis and loss-of-function mutations in the filaggrin gene on the development of occupational irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 326-32.
31. de Jongh CM, Khrenova L, Verberk MM i sur. Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 621-7.
32. Baurecht H, Irvine AD, Novak N i sur. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 1406-12.

33. Schuttelaar ML, Kerkhof M, Jonkman MF i sur. Filaggrin mutations in the onset of eczema, sensitization, asthma, hay fever and the interaction with cat exposure. *Allergy* 2009; 64: 1758-65.
34. Palmer CN, Ismail T, Lee SP i sur. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 64-8.
35. Basu K, Palmer CN, Lipworth BJ i sur. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma exacerbations in children and young adults. *Allergy* 2008; 63: 1211-7.
36. Garrett JP, Hoffstad O, Apter AJ, Margolis DJ. Racial comparison of filaggrin null mutations in asthmatic patients with atopic dermatitis in a US population. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 1232-4.
37. Ziyab AH, Karmaus W, Zhang H i sur. Association of filaggrin variants with asthma and rhinitis: is eczema or allergic sensitization status an effect modifier? *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164: 308-18.
38. Novak N, Baurecht H, Schafer T i sur. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1430-5.
39. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A i sur. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1278-85.
40. Ross-Hansen K, Menne' T, Johansen JD i sur. Nickel reactivity and filaggrin null mutations—evaluation of the filaggrin bypass theory in a general population. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 24-31.
41. Henderson J, Northstone K, Lee SP i sur. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 872-7.
42. Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27: 128-37.
43. Rupnik H, Rijavec M, Korošec P. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood. *Br J Dermatol* 2015; 172: 455-61.
44. Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol Int* 2013; 62: 21-8.
45. Howell MD, Kim BE, Gao P i sur. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 Suppl 2: 7-12.
46. Ying S, Meng Q, Corrigan CJ, Lee TH. Lack of filaggrin expression in the human bronchial mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1386-8.
47. Presland RB, Dale BA. Epithelial structural proteins of the skin and oral cavity: function in health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 383-408.
48. De Benedetto A, Qualia CM, Baroody FM, Beck LA. Filaggrin expression in oral, nasal, and esophageal mucosa. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1594-7.
49. Vercelli D. Discovering susceptibility genes for asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 169-82.
50. McLean WHI. The allergy gene: how a mutation in a skin protein revealed a link between eczema and asthma. *F1000 Med Rep* 2011; 3: 2.
51. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *Clin Invest* 1998; 101: 1614-22.
52. Ziyab AH, Karmaus W, Zhang H i sur. Allergic sensitization and filaggrin variants predispose to the comorbidity of eczema, asthma, and rhinitis: results from the Isle of Wight birth cohort. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1170-8.
53. Marenholz I, Nickel R, Rüschemdorf F i sur. Filaggrin loss-of-function mutations predispose to phenotypes involved in the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 866-71.
54. Margolis DJ, Kim B, Apter AJ i sur. Thymic stromal lymphopoietin variation, filaggrin loss of function, and the persistence of atopic dermatitis. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 254-9.
55. Bisgaard H, Simpson A, Palmer CN i sur. Gene-environment interaction in the onset of eczema in infancy: filaggrin loss-of-function mutations enhanced by neonatal cat exposure. *PLoS Med* 2008; 5: 131.
56. Cramer C, Link E, Horster M i sur. Elder siblings enhance the effect of filaggrin mutations on childhood eczema: results from the 2 birth cohort studies LISApplus and GINIpplus. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1254-60.
57. Ziyab AH, Karmaus W, Holloway JW, Zhang H, Ewart S, Arshad SH. DNA methylation of the filaggrin gene adds to the risk of eczema associated with loss-of-function variants. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: 420-3.

SUMMARY

FILAGGRIN GENE NULL-MUTATIONS AND ATOPIC DISEASES

I. SABOLIĆ PIPINIĆ and J. MACAN

Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croatia

Null-mutations which cause loss of function of the gene encoding filaggrin (*FLG*) have been strongly linked to the development of atopic disorders, predominantly atopic eczema/dermatitis syndrome (AEDS). Filaggrin plays a key role in epidermal barrier function by upholding epidermal structure and moisturization. Up to now, around 40 variants of *FLG* null-mutations have been genotyped among different world populations. *FLG* null-mutations are present in up to 10% of the Caucasian population in Western Europe and North America, with R05X and 2282del4 as the most common null-mutations. Epidemiological studies conducted in Europe indicate a latitude dependent distribution of common *FLG* null-mutations with a decreasing north-south gradient of R501X and 2282del4 mutation frequencies. *FLG* null-mutation carriers are prone to develop unspecific skin symptoms related to atopic and non-atopic skin disorders due to their defect of epidermal barrier function, which allows greater skin penetration of various hazards. Epidemiological studies indicate an association of *FLG* null-mutations with AEDS, whereas results regarding an association of *FLG* null-mutations with sensitization to common inhalant allergens and development of rhinitis and asthma are incoherent. A study conducted in Croatia found a low frequency of *FLG* null-mutations in general population (2.6%) and did not confirm *FLG* null-mutations as an etiological factor for atopy and atopic disease in the studied population.

Key words: eczema/dermatitis syndrome, rhinitis, asthma, gene-environment interaction