

FILAGRIN - MULTIFUNKCIJSKI PROTEIN

IVANA ČEPELAK, SLAVICA DODIG i JELENA FILIPOVIĆ GRČIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb, Hrvatska

Učinkovita fizikalna, kemijska, biokemijska i imunosna funkcija kože podrazumijeva odgovarajuću strukturu epidermisa. Filagrin, jedan od epidermalnih proteina, ključan je za stvaranje korneocita i intracelularnih metabolita koji doprinose održavanju vlažnosti sloja stratum corneum i kiselog pH površine kože. Opisane su međutim, brojne mutacije gena koji kodira (pro)filagrin, upalna stanja i razni vanjski čimbenici koji rezultiraju deficitom filagrina. Deficit filagrina dokazan je u raznim kožnim bolestima, a spoznaje o njegovom metaboličkom procesiranju otkrivaju i ciljeve za novu terapijsku strategiju u takvim bolestima. U ovom pregledu opisane su glavne značajke stvaranja i metabolizma filagrina, te kliničke implikacije deficita filagrina u etiopatogenezi nekih kožnih bolesti.

Ključne riječi: stratum corneum, filagrin, profilagrin, prirodni faktor vlaženja, atopijski dermatitis

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Ivana Čepelak
Đurkov put 7
10 000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: ivcepelak@gmail.com

UVOD

Odgovarajuća strukturalna, biokemijska, kemijska i imunosna svojstva epidermisa, točnije, sloja *stratum corneum* (SC), odgovorna su za normalnu funkciju kože kao „obrambenog“ organa (1, 2). Zaštitna funkcija kože uključuje: permeabilnost, obranu od štetnih kemikalija i alergena, integritet i koheziju stanica u epidermisu, antimikrobnu i antioksidativnu obranu, zaštitu od UV-zraka, hidraciju ili gipkost, zaštitu od mehaničkih podražaja i aktivaciju citokina. Glavne građevne komponente ovog sloja epidermisa su razni proteini i lipidi, odnosno korneociti (agregirani filamenti keratina unutar rožnatog omotača), intercelularne spojnice i ekstracelularni lamelarni dvosloj. Navedene komponente oblikovane su u strukturu poznatu kao „cigla i žbuka“. Ova struktura nastaje složenim procesom terminalne epidermalne diferencijacije (3), odnosno preobrazbe keratinocita u korneocite. U ovom procesu značajnu ulogu ima protein otkriven 1977. godine kao „*Stratum Corneum Basic Protein*“ (SCBP), danas poznat kao filagrin. Odgovoran je za stvaranje makrofibrila keratina unutar korneocita i doprinosi čvrstoći i integritetu SC-a, a metaboliti filagrina su vrlo važni za održavanje vlažnosti kože, pH kao i za antimikrobna svojstva SC (4,5). Budući da je filagrin neophodan čimbenik zaštitne funkcije kože, deficit proteina je etiološki čimbenik u raznim bolestima kože (4,5).

U ovom pregledu prikazane su glavne značajke filagrina, njegovog stvaranja i metabolizma, te značenje manjka filagrina u etiopatogenezi nekih kožnih bolesti.

PRO-FILAGRIN/FILAGRIN

Naziv filagrin, koji datira iz 1981. godine (6) skraćeni- ca je opisa na engleskom, klase strukturalnog proteina SC-a „*FILament AGgregating pRoteIN*“. Broj znanstvenih radova u čijem je žarištu ispitivanje filagrina od tada do danas povećao se više stotina puta (7). Najveći broj radova odnosi se na ispitivanja filagrina i njegovih metabolita u koži, ali su ispitivanja načinjena i u drugim vrstama epitela, primjerice oralnom, nazalnom ezofagealnom, epitelu konjunktive, vagine, cerviksa, vulve, penisa.

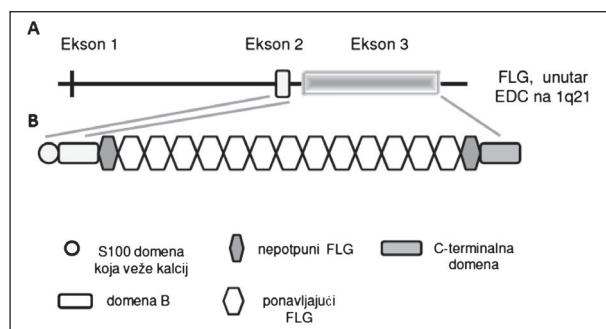
Filagrin je strukturalni protein SC-a koji u svojem slobodnom obliku veže intermedijarne filamente keratina stvarajući makrofibrile. Ima središnju ulogu u stvaranju kompaktnog, netopljivog intracelularnog matriksa, kritičnog za normalnu funkciju SC-a. Filagrin je produkt proteolitičkog djelovanja enzima iz skupine serin proteaza, daleko veće (>400 kDa) prekursorske, netopljive i funkcionalno inaktivne molekule, pro-filagrina. Pro-filagrin je glavni sastojak F-tipa keratohija-

linskih granula, još uvijek nukleiranog sloja epidermi-
sa *stratum granulosum*, SG (4).

Stvaranje ovog histidinom bogatog, baznog proteina, kodira filagrin gen (*FLG*), lokaliziran na kratkom kracu kromosoma 1. Gen pripada skupini tzv. epidermalnog diferencijacijskog kompleksa, (*epidermal differentiation complex*, *EDC*), smještenoj u regiji 1q21. Jedan je iz skupine gena koji kodiraju proteine s funkcijom stvaranja epidermisa (3).

STRUKTURA *FLG*-GENA I STRUKTURA PRO-FILAGRINA

Gen za pro-filagrin sastoji se od tri eksona i dva introna pri čemu je najveći udio mase proteina, kodiran putem eksona 3 (8) (sl. 1.).



Sl. 1. Struktura *FLG* - gena (A) i pro-filagrina (B); (prema ref. 8); (*FLG* - filagrin; *EDC* - epidermalni diferencijacijski kompleks)

U europskim i drugim zemljama identificiran je veći broj mutacija *FLG* gena. Mutacija koja rezultira smanjenim stvaranjem ili nedostatkom filagrina (tzv. *loss-of function* mutacija), značajan je rizični faktor za razvoj atopijskog dermatitisa (AD), a dokazana je uloga i u patogenezi *ichthyosis vulgaris* (IV) te nekih drugih kožnih bolesti (5,9).

Učestalost mutacije filagrina u općoj populaciji je 8-10 %, ali je češća u populaciji osoba s AD. Najčešće mutacije u europskoj populaciji su R501X (točkasta mutacija kojom se kodon CGA mijenja u TGA stop kodon), i 2282del4 mutacija, koje rezultiraju preuranjenom transkripcijom, odnosno nemogućnošću odgovarajućeg procesiranja pro-filagrina u filagrin. Nedostatak funkcionalnog filagrina rezultira poremećajem morfologije citoskeleta, dakle, neodgovarajućom zaštitnom funkcijom kože. Alergeni i drugi spojevi mogu tada ulaziti u kožu, a gubi se voda – što je temelj patogeneze raznih kožnih bolesti. Nedostatak filagrina, osim zbog genetske mutacije može nastati i kao posljedica upalnih i proupalnih medijatora koji moduliraju izražajnost i nastanak filagrina.

S obzirom na značenje monomera filagrina, za vrijeme epidermalne diferencijacije ekspresija pro-filagrina je pod kontrolom transkripcijskih čimbenika kao što su npr. članovi AP-1 familije (10).

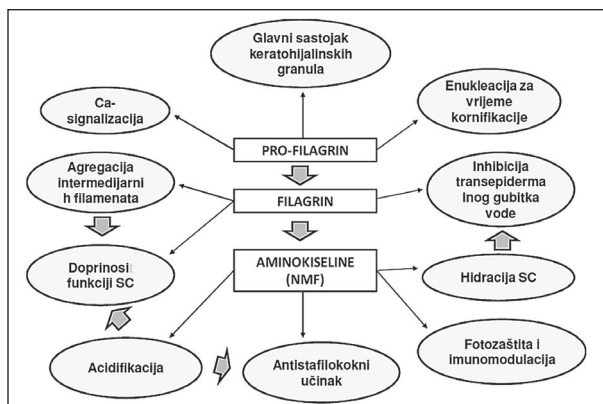
STVARANJE I METABOLIZAM FILAGRINA

Tijekom procesa diferencijacije keratinocita u graničnom području između SG-a i SC-a molekula pro-filagrina se defosforilira pod utjecajem raznih fosfataza (11). Postaje topljivija te zatim, uz djelovanje proteaza (npr. furin, proctasin, matriptaza, pro-filagrin endoproteaza-1 i dr.) podliježe, višestupnjevitom cijepanju pri čemu se odvajaju N- i C-terminalna domena. N-terminalna domena podliježe nuklearnoj translokaciji i tada se razgrađuje kao i C-terminalna domena. Zatim slijedi cijepanje središnjeg dijela pro-filagrina molekule u trimere i dimere te konačno u 10-12 funkcionalnih monomera filagrina (svaka molekula filagrina građena je od 324 aminokiseline, s Mr = 37 kDa)

Nastali filagrin tada agregira filamente keratina što rezultira kolapsom intracelularnih struktura/citoskeleta, pa keratinociti mijenjaju svoju morfologiju, postaju spljošteni korneociti. Osim s filamentima keratina filagrin se povezuje i s nekim drugim proteinima (npr. lorikrin, involukrin) putem enzima iz skupine transglutaminaza, posebice transglutaminaze-1, u izgradnji rožnatog omotača korneocita (4).

Pomicanjem korneocita prema površini SC-a, u tijeku procesa terminalne epidermalne diferencijacije, dolazi do odvajanja dijela filagrina iz strukture rožnatog omotača. Ključna reakcija za odvajanje filagrina od filamenta keratina je reakcija deimidacije, koja podrazumijeva posttranslacijsku konverziju rezidua arginina u citrulinske rezidue. U konačnici nastaje smjesa raznih higroskopskih aminokiselina (alanin, histidin, glutamin i dr.) i njihovih derivata kao što su trans-urokanična kiselina (engl. *urocanic acid*, UCA) i pirolidon-karboksilna kiselina (engl. *pyrrolidone carboxylic acid*, PCA) (12). Uz npr. laktat, natrij, kalij, magnezij, fosfate, kalcij, citrat, hijaluronsku kiselinu, metaboliti filagrina glavni su sastojci tzv. prirodnog faktora vlaženja (*Natural Moisturising Factor*, NMF).

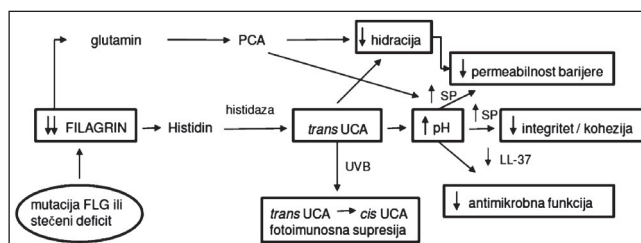
Sastojcima nastalog NMF-a pripisuju se njegove funkcije - prije svega hidracija SC-a, fotozaštita, imunosupresivna svojstva, svojstva zakiseljavanja ili modulacije pH o kojem ovisi aktivnost raznih enzima, antimikrobna obrana, a putem interakcija s keratinom i keratinskim filamentima i elastičnost kože (4,5). Na sl. 2. shematski su prikazane poznate i moguće funkcije pro-filagrina, filagrina, i njegovih razgradnih produkata.



Sl. 2. Funkcije pro-filagrina, filagrina i njegovih razgradnih produkata; (modificirano prema ref. 5). (Ca - kalcij; SC - Stratum corneum; NMF - prirodni faktor vlaženja, Natural Moisturising Factor)

U stanjima nedostatka filagrina te posljedično njegovih razgradnih produkata doći će do poremećaja funkcija neophodnih za odgovarajuću zaštitnu funkciju SC-a, navedenih na sl. 2. Integritet SC-a neophodan je za održavanje vlažnosti SC-a te posljedično elasticiteta kože. O optimalnoj hidraciji SC-a su ovisni mnogi fiziološki procesi, odnosno aktivnosti enzima koji sudjeluju u procesima stvaranja i deskvamacije stanica SC-a. To su npr. nastajanje lipidnih sastojaka, razgradnja pro-filagrina, filagrina, razgradnja korneodezmosoma itd. Nedovoljna vlažnost može potaknuti stvaranje proupalnih faktora, primjerice interleukina-1. Nadalje, za stvaranje i održavanje integriteta epidermalne zaštite vrlo je važan i optimalan, kiseli pH površinskog sloja kože koji se normalno nalazi u rasponu od pH 4,5 do 5,5. Mehanizmi koji održavaju pH u ovom rasponu su endogeni i egzogeni. Endogeni uključuju npr. razgradnju histidina u UCA, stvaranje masnih kiselina iz epidermalnih fosfolipida, transmembranski transport Na^+/H^+ , a egzogeni uključuju npr. metabolite mikrobnog sloja, aktivnost znojnih žlijezda te tvari porijeklom iz sebuma. Poremećaj stvaranja spojeva koji pridonose kiselosti epidermalne površine, primjerice deficit aminokiselina, UCA, PCA, sekrecija lamelarnih tijela, odražava se na zaštitnu funkciju kože. Povećanje pH vrijednosti, od neutralnih do baznih, pogoduje razvoju različitih uzročnika na površini kože, najčešće *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* (13) i dr. Promjena pH u raznim bolestima kože povećava npr. vrijednosti serinskih proteaza (aktivne u baznom pH) što će rezultirati manjim brojem korneodezmosoma i u konačnici smanjenom kohezijom SC-a. Serinske proteaze će istovremeno aktivirati citokine što će rezultirati upalnom reakcijom. Osim odgovarajuće hidracije i pH za održavanje zaštitne funkcije kože, važna je i distribucija iona kalcija, neophodnih u procesu diferencijacije stanica i stvaranja intercelularnih kontakata (14). U održavanje zaštitne funkcije kože uključeno je, dakle, nekoliko međusobno povezanih

regulacijskih mehanizama i signalnih sustava, a poremećaj jednog od njih može rezultirati poremećajem raznih funkcija u zaštiti kože (shematski prikazano na slici 3).



Sl. 3. Utjecaj smanjenog stvaranja filagrina na funkciju kožne barijere, odnosno Stratum corneum. (PCA - pirolidon karboksilna kiselina; UCA - urokanična kiselina; LL-37 - karboksiterminalni fragment humanog katelicidina; SP - serin proteaza; UVB - ultravioletno B-svjetlo (280 - 315 nm) (modificirano prema ref. 14)

POREMEĆAJI POVEZANI S DEFICITOM FILAGRINA I POTENCIJALNI TERAPIJSKI CILJEVI

Premda je karakterizacija filagrina načinjena prije 35 godina, znanstveni interes za filagrin kao važnu determinantu zaštitne funkcije kože porastao je značajnije nakon što su 2006. godine Smith i sur. objavili da homozigoti s null-mutacijom FLG gena uzrokuju *ichthyosis vulgaris*, IV (15), te istovremeno Palmer i sur. (16) da heterozigoti s ovom mutacijom imaju veći rizik za razvoj AD-a.

Od tada je otkriveno više od 40 mutacija FLG gena, a deficit filagrina ispitivan je primarno, u različitim eksperimentalnim animalnim i *in vitro* modelima kožnih bolesti, zatim u bolesnika s kožnim bolestima, ali i u raznim nekutanim bolestima (7). U tablici 1. navedene su bolesti koje su u žarištu znanstvenih istraživanja zbog povezanosti s deficitom filagrina. Većinom je u radovima potvrđeno da je mutacija gena FLG uzrok, ključni rizični faktor i modifikator kožnih poremećaja, te može biti uzrok tzv. alergijskog marša (tj. napredovanja alergijske bolesti u djetinjstvu, od alergije na hranu, atopijskog dermatitisa, do astme, odnosno rinitisa).

Tablica 1.
Bolesti povezane s mutacijama gena FLG

Kožne bolesti	Referenca
Kožne infekcije	4, 5
<i>Ichthyosis vulgaris</i>	4, 5, 17, 18
Atopijski dermatitis	19, 20
Preosjetljivost na nikal	21
Nealergijski kontaktni dermatitis	22, 23
Psorijaza	24
Karcinom kože	25
Atopijske bolesti	
Alergijski „marš“	26
Astma	27
Alergijski rinitis	5, 28
Alergija na hranu	29
Ostale bolesti	
Alergija na kikiriki	5, 7
Bolesti oka	30
Dijabetes	31
Reumatoidni artritis	32

Povećani broj ispitivanja deficita filagrina u kožnim bolestima rezultirao je i novim terapijskim ciljevima kod ovih vrlo čestih bolesti u općoj populaciji. Primarni stupanj intervencije uključivao bi tako kao potencijalne ciljeve, poboljšanje nastajanja pro-filagrina, nadoknadu filagrina i prirodnog NMF-a, sekundarni obnavljanje profila ekstracelularnih lipida kože, optimalnog pH i vlažnosti kože te tercijarni kontrolu upale (33). Postojeći terapijski pristup npr. AD-a i IV-a uključuje protupalne, imunosupresivne lijekove, modulatore diferencijacije keratinocita, keratolitičke spojeve, dakle lijekove više usmjerene na supresiju imunodne reakcije, a ne na pojačanje ili supstituciju sudionika filagrinskog puta. U novim terapijskim pristupima, težište se prenosi upravo na ovaj dio, odnosno popravak mehanizama bitnih za homeostazu barijerne funkcije kože (33). Smatra se da bi ovakav tip terapije mogao biti povoljan za veliki spektar bolesti povezanih s deficitom filagrina, kako onih s *null* mutacijama pro-filagrin gena, onih s funkcionalnim deficitom nastalim zbog upale, smanjenih vrijednosti zbog niskog intragenetskog broja kopija (engl. *low intragenic copy number*) ili zbog genetskih ili upalnih varijacija enzima procesiranja pro-filagrina u filagrin.

Istraživanja s novim lijekovima za sada su preliminar- na, uglavnom načinjena na animalnim modelima i u istraživanjima *in vitro*. Manji je broj istraživanja načinjenih na humanim uzorcima i za sada češće, bez procjene statusa mutacije *FLG* gena. Budući da je pokazano da relativno malo povećanje vrijednosti filagrina od 5 % do 10 % (33) smanjuje rizik za npr. AD, primarni terapijski ciljevi usmjereni su povećanju i nadoknadi filagrina. U ovoj skupini ispituju se npr. agonisti *peroxisome proliferator-activated receptor* –beta/delta (PPAR), PPAR-alfa koji stimuliraju stvaranje filagrina i diferencijaciju keratinocita, sericinom-bogata prehrana, apigenin, bakterijski antimikrobni peptid

plantaricin A, ureja i dr. Za nadoknađivanje NMF-a korišteno je nekoliko topikalnih formulacija, primjerice smjesa gliceril glukozida, NMF-a i ceramida, zatim ureja i laktat, a bilo je pokušaja i s pirolidonskom kiselinom. Za obnovu ekstracelularne lipidne faze, također važne za barijernu funkciju, kao mogući kandidati koriste se emolijenti. Preferira se mješavina npr. ceramida, kolesterola, slobodnih masnih kiselina, a ne pojedinačni lipidi. Površina kože osoba s deficitom filagrina ima promijenjen pH površine kože. Povećani pH povećava, kako je spomenuto, aktivnost serin proteaza i posljedično razgradnju korneodezmosoma, inhibira aktivnost enzima koji sudjeluju u procesiranju lipida, smanjuje antimikrobnu aktivnost i stimulira otpuštanje proupalnih citokina. Međutim, neki autori smatraju da se gubitak filagrina u smislu acidifikacije može kompenzirati s drugim mehanizmima (sekretorna fosfolipaza A2 i Na/H izmjenjivač -1 (NHE1)). Terapijsko zakiseljavanje kože kod osoba s deficitom filagrina za sada još nije načinjeno te ga je potrebno primijeniti kako bi se donio konačan zaključak o potrebi terapije kod takvih osoba (33).

Kao jedan od budućih ciljeva terapije razmatraju se i lijekovi koji će inhibirati aktivnost točno određenih citokina, koji mogu, kako je opisano, smanjiti mRNA i proteinske vrijednosti filagrina, primjerice IL-4, IL13, IL-25 IL-22, IL-17, IL-1 R (34). Od ostalih terapijskih ciljeva u literaturi se spominju inhibitori serin proteaza čija se aktivnost pojačava sekundarno nakon povećanja pH u bolesnih osoba. Smatra se također da bi ove, na filagrinski put usmjerene terapije, mogle imati povoljan učinak i na bolesti u kojima se temeljno radi o defektu drugih proteina koji sudjeluju u terminalnoj diferencijaciji ili defektima enzima koji sudjeluju u procesiranju lipida.

ZAKLJUČCI

Epidermalna zaštita kože u kojoj značajnu ulogu imaju filagrin i njegovi metaboliti neosporno je presudna za homeostazu, odnosno kvalitetu kože. Eksperimentalnim, *in vitro* te u zadnje vrijeme i kliničkim ispitivanjima deficit filagrina i disfunkcija zaštite kože u centru je istraživanja kožnih bolesti poput AD-a, IV-a, atopijskih, alergijskih i drugih bolesti. Međutim, kako su osim genetskih faktora u većini kožnih bolesti s poremećajima keratinizacije važni i okolišni faktori, kao i povezanost s poremećajima imunološkog sustava, potrebna su daljnja klinička, genetska i imunološka ispitivanja na ovom području. Budući da je veći dio dosadašnjih ispitivanja kožnih bolesti načinjen bez definiranja statusa 'mutacije *FLG* gena, daljnja će istraživanja koja će uključiti i ovaj aspekt, odgovoriti i na za sada još neriješena pitanja. Saznanja o ulozi fi-

lagrina u održavanju zaštitne funkcije kože omogućit će preventivni pristup rizičnim osobama, ali i ciljani individualizirani pristup liječenju kožnih bolesti.

L I T E R A T U R A

1. Hogan MB, Peele K, Wilson VW. Skin barrier function and its importance at the start of the atopic march. Hindawi Publishing Corporation J Allergy 2012; Article ID 901940, Doi 10.1155/2012/901940.
2. Elias PM, Eichenfield LF, Fowler JF, Horowitz P, McLeod RP. Update on structure and function of the skin barrier: Atopic dermatitis as an exemplar of clinical implications. *Semin Cutan Med Surg* 2013; 32 (Suppl. 2): 21-4.
3. Hoffjan S, Stemmler S. On the role of the epidermal differentiation complex in ichthyosis vulgaris, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 157: 441-9.
4. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: Role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* 2009; 122: 1285-94.
5. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: Filaggrin. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (3 Pt 2): 751-62.
6. Steinert PM, Canieri JS, Teller DC, Landsale-Eceles JD, Dale BA. Characterization of a class of cationic proteins that specifically interact with intermediate filaments. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 4097-101.
7. Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, V-VI.
8. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 365: 1315-27.
9. Marten CG Winge, Bradle M. Prevalence of Filaggrin gene Mutations: an evolutionary perspective. U: Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, 119-28.
10. Jang SI, Steinert PM. Activator protein-1 activity is involved in the regulation of the cell-type specific expression from the proximal promoter of human profilaggrin gene. *J Biol Chem* 1996; 271: 24105-14.
11. Kam E, Resing KA, Lim SK, Dale BA. Identification of rat epidermal profilaggrin phosphatase as a member of the protein phosphatase 2A family. *J Cell Sci* 1993; 106 (Pt 1): 219-26.
12. Kamata Y, Taniguchi A, Yamamoto M i sur. Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deiminated filaggrin into aminoacids. *J Biol Chem* 2009; 284: 12829-36.
13. Ali SM, Yosipovitch G. Skin pH: from basic science to basic skin care. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 261-7. Doi: 10.2340/00015555-1531.
14. Prausnitz MR, Elias PM, Franz TJ i sur. *Skin barrier and transdermal drug delivery in dermatology, 3rd ed.. JL Bologna, JL Jorizzo, and JV Schaffer, Elsevier Limited, 2012, 2065-73.*
15. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. Loss-of-function mutations in gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006; 38: 337-42.
16. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A i sur. Common loss-of-function variants of epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441-6.
17. Thyssen JP, Godoy-Gijon E, Elias PM. Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1155-66.
18. Talasila S, Paller AS. Ichthyosis vulgaris and other disorders of cornification. U: Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, 223-34.
19. Thomsen SF. Atopic dermatitis. Natural history, diagnosis and treatment. Hindawi Publishing Corporation, ISRN Allergy 2014; Article ID 354250; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/354250>, 1-7.
20. Tsakok T, Flohr C. Atopic dermatitis. U: Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, 153-68.
21. Alde J, Castillo-Martinez C, Valdez-Rodriguez R, Hernandez-Blanco D, Moncada B, Gonzales FJ. Use of Raman spectrometry in the analysis of nickel allergy. *J Biomed Optics* 2013; 18: 1-6.
22. Thyssen JP. Atopic dermatitis, filaggrin mutations and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2013; 168: 233-4.
23. Thyssen JP, Linneberg A, Ross-Hansen K i sur. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. *Contact Dermatitis* 2013; 68: 273-6.
24. Winge MCG, Suneson J, Lysell J i sur. Lack of association between filaggrin gene mutations and onset of psoriasis in childhood. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e124-e7.
25. Skaaby T, Husemoen LLN, Thyssen JP i sur. Filaggrin loss-of-function mutations and incident cancer: a population-based study. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1407-14.
26. Spergel JM. From atopic dermatitis to asthma: the atopic march. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 105: 99-106.
27. Ziyab AH, Karmaus W, Hang 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.
28. Vogel TA, Schuttelaar M-AL. Filaggrin mutations, skin barrier, dysfunction and sensitization in allergic rhinitis. U: Thysen JP, Maibach HI, eds. Filaggrin, Basic science, epidemiology, clinical aspects and management. New York: Springer, 2014, 183-93.
29. Venkataraman D, Soto-Ramírez N, Kurukulaarachy RJ i sur. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with food allergy in childhood and adolescence. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 876-82.
30. Lapp T, Auw-Haedrich C, Reinhard T, i sur. Analysis of filaggrin mutations and expression in corneal specimens from

patients with or without atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163: 20-4.

31. Thyssen JP, Linneberg A, Carlsen BC i sur. A possible association between a dysfunctional skin barrier (filaggrin null-mutation status) and diabetes: a cross-sectional study. *Br Med J Open* 2011; 1:e000062 Doi:10.1136/bmjopen-2011-000062.

32. Szarka E, Babos F, Magyar A, Hudecz F, Nagy G, Sár-may G. Identification of a new citrullinated epitope on filaggrin

for the early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: A1. Doi:10.1136/ard.2010.129577b

33. Carlsen BC. Therapeutics and other interventions. U: Thyssen JP, Maibach HJ, eds. *Filaggrin, basic science, epidemiology, clinical aspects and management*. New York: Springer, 2014, 359-73.

34. Elias PM. Startum corneum acidification: how and why? *Exp Dermatol* 2015; 24: 179-80.

SUMMARY

FILAGRIN – MULTIFUNCTIONAL PROTEIN

I. ČEPELAK, S. DODIG and J. FILIPOVIĆ GRČIĆ

University of Zagreb, Faculty of Pharmaceutics and Biochemistry, Zagreb, Croatia

Effective physical, chemical, biochemical and immune function of the skin requires a corresponding structure of the epidermis. Filaggrin, one of epidermal proteins, is essential for the formation of corneocytes and intracellular metabolites, which in turn contribute to maintaining the *stratum corneum* humidity and acidic pH of the skin surface. However, a number of profilaggrin gene mutations have been described, as well as different inflammatory conditions and different external factors that all resulted in filaggrin deficiency. Filaggrin deficiency is recorded in different skin diseases and discoveries related to metabolic processing of filaggrin point to new goals in therapeutic strategies. In this preview, the main properties of the formation and metabolism of filaggrin are described, as well as clinical implications of filaggrin deficiency in the etiopathogenesis of some skin diseases.

Key words: *stratum corneum*, filaggrin, profilaggrin, natural moisturizing factor, atopic dermatitis