

Katrine Ross-Hansen

Skin barrier and contact allergy: genetic risk factor analyses

Resumé

Vores moderne livsstil medfører en massiv mængde af kemikalier i vores omgivelser. Gentagen eller længerevarende hudkontakt med sådanne kemiske substanser kan forårsage kontaktallergi, hvilket forekommer hyppigt i den almene befolkning. I Danmark har 10 – 15 % af den voksne befolkning kontaktallergi. Nikkel er den hyppigste kontaktallergi, som tegner sig for hele 5.9 %. Selvom allergen eksponering er en forudsætning for udvikling af kontaktallergi, peger resultaterne fra flere studier på, at der også findes arvelige risikofaktorer. Evalueringen af eventuel genetisk disponering kan tilgås ved at undersøge sammenhængen til specifikke genvarianter, der har kendt biologisk funktion. På den måde har man fundet en sammenhæng mellem henholdsvis thiomersal- og kromallergi og variation i generne, der koder for glutathion S-transferaser (GST'er). GST'er er enzymer, der fungerer i cellulær detoxificering. Ydermere har mutationer i genet, der koder for filaggrin (FLG), vist sig at medføre uregelmæssigheder i hudbarrieren, som er fundet associeret til en forhøjet risiko for at udvikle nikkelallergi. FLG koder for et epidermalt protein, som har indflydelse på flere parametre i epidermal homeostase. For nyligt blev genetisk variation i CLDN1 også fundet associeret til barrieredefekt. Dette gen koder for et andet strukturelt protein i epidermis, claudin-1, der indgår i de såkaldte 'tight junctions'.

Formålet med denne afhandling var at evaluere effekten af de ovenstående potentielle genetiske risikofaktorer på udviklingen af kontaktallergi. Vi havde særligt fokus på den påviste association mellem FLG-mutationer og nikkelallergi. Studierne tog udgangspunkt i epidemiologiske data fra den almene befolkning i Danmark samt i analyser af proteiner, der blev udvundet fra hudprøver. Kaplan-Meier overlevelseseanalyser af sammenhængen mellem nikkeleksem og FLG genotypestatus indikerede at bærere af FLG-mutationer har en lavere debutalder end vildtyper. Effekten af sensibiliseringen, der opstår når folk får huller i ørerne modsat eksponering på en intakt barriere, blev taget i betragtning i analyserne. Derudover antyder reaktionsmønstrene fra lappetestning at bærere af FLG-mutationer modsat vildtyper er mere reaktive ved nikkelkontakt. Der var nemlig relativt flere stærke reaktioner (+3 og +2) blandt mutations-bærerne, hvorimod vildtyperne havde en større andel af svagere reaktioner (+1).

Vi fandt ingen sammenhæng mellem variationerne i GST generne (type T1, M1 og P1) og kontaktallergi i den danske voksenbefolkning. Derimod tyder analyserne af CLDN1 genvarianter på, at der kan være forøget tilbøjelighed til at udvikle kontaktallergi for visse genotyper. Følgende sammenhænge blev fundet statistisk signifikante: Den mindst hyppige allel af rs9290927 og forøget risiko for nikkelallergi i individer uden huller i ørerne, den mindst hyppige allel af rs893051 og forøget risiko for parfumeallergi, den mest hyppige allel af rs17501010 og henholdsvis forøget risiko for kontaktallergi overfor organiske forbindelser og nikkeleksem. FLG-mutationerne havde ikke indflydelse på risikopotential for de genetiske varianter af hverken GST eller CLDN1.

De biokemiske analyser af hudproteiner afslørede, at humant filaggrin kan kelere nikkel. Det kunne være årsagen til den forøgede risiko for nikkelallergi, der er fundet for bærere af

FLG mutationer i befolkningsanalyser. Mangel på filaggrin kunne altså potentielt medføre øget nikkellennemtrængelighed af de yderste hudlag. Det blev også vist, at filaggrin kunne binde andre transitionsmetaller såsom zink, kobolt og kobber. Immobiliseret nikkel affinitetskromatografi med epidermale ekstrakter antydede, at der kan være andre proteiner, der har betydning for den overordnede nikkelbindingskapacitet i epidermis. Siden filaggrin er et fremherskende protein i stratum corneum, er det dog sandsynligt, at det har stor betydning for nikkeltælkeringen der.

Der er ingen tvivl om, at hvis mængden af kemikaler, der kommer på huden, begrænses, vil prævalensen af kontaktallergi følgelig falde. Vores forbrugsvaner dikterer dog, at der altid vil være et vist niveau af kemikalieeksponering på huden. I fremtiden bør man forsøge at kvantificere effekten af genetiske risikofaktorer i forebyggelsesøjemed. Det kommer muligvis til at involvere analyser af flere gener på en gang, såkaldte genetiske risikoenheder, der tilsammen har stor effekt på risikoen for at udvikle kontaktallergi.