

## 9.2 Summary in Danish (dansk resume)

Det yderste lag af huden, overhuden, fungerer som en selvfornyende barriere, som beskytter vores indre kropslige miljø mod vandtab og samtidig beskytter os mod ydre miljømæssige påvirkninger. Detergenter findes i mange af vores dagligdagsprodukter og er samtidig kendt for at kunne irritere huden. Ved kontakt med detergenter, vil nogle individer være mere modtagelige overfor at udvikle en hudirritation end andre. Dette gælder særligt personer med børneeksem.

Mutationer i det gen, der koder for hudproteinet filaggrin, er for nylig blevet identificeret som værende en væsentlig risikofaktor for det at udvikle børneeksem, med tidlig debutalder og mere alvorlig sygdom. Filaggrin er et vigtigt protein i huden og mutationer i genet, der koder for filaggrin forårsager enten en delvis eller en total mangel på filaggrin i huden, hvilket medfører ændringer i hudens arkitektur samt hydrering. Mangel på filaggrin medfører således en mere tør hud, som er mere modtagelig for eksterne stimuli.

Hidtil har man undersøgt filaggrinstatus ved hjælp af blodprøver, mundskrab, hudbiopsier og tape strips og analyseret ved mRNA-ekspression, DNA, nedbrydningsprodukter og immunhistokemisk farvning. Imidlertid er filaggrin mutationer aldrig blevet kvantificeret på proteinniveauet i huden.

Det har vist sig, at individer med filaggrinmutationer har en øget risiko for arbejdsrelateret irriterende kontakteksem med dårlig prognose. Samspillet mellem gener og eksponering for hudirriterende agens er stadig uklart, og det er ikke blevet undersøgt, hvorvidt et hudirriterende stof kan påvirke mængden af filaggrin i huden. Det er kendt, at personer med børneeksem træffer visse forholdsregler for at beskytte sig mod erhvervsmæssig irritantudsættelse, men der findes ingen undersøgelser, om hvorvidt dette også gør sig gældende for individer med filaggrinmutationer.

Denne afhandling består af et epidemiologisk, et kliniskeksperimentelt og et biokemisk studie.

Det første studie havde til hensigt at udforske mulige adfærdsændringer relateret til filaggrinmutationer samt børneeksem.

Studiet tog udgangspunkt i en populationsbaseret epidemiologisk undersøgelse af 3.471 voksne individer i Danmark, hvoraf 3348 var genotyperet for filaggrinmutationer. Blandt dem, der rapporterede håndeksem på et tidspunkt i livet, var der flere individer med filaggrinmutationer der undgik erhvervsmæssig irritantudsættelse end blandt dem uden mutationer (henholdsvis 63,3% versus 50,5%). Blandt personer der debuterede med håndeksem før 15-års alderen (altså før en eventuel erhvervsmæssig eksponering), så vi det samme mønster, idet 50,6% af individer uden filaggrinmutationer, 28,6% blandt heterozygote mutationsbærere og 0% blandt filaggrin homozygote individer rapporterede arbejdsrelateret hudirritant udsættelse. Dette indikerer en adfærdsændring på baggrund af det at have filaggrinmutationer. Denne ændring kunne ikke forklare ved en varierende forekomst af personer med børneeksem. Børneeksem var derimod en signifikant faktor for udviklingen af håndeksem i voksenalderen.

I det kliniskeksperimentelle studie undersøgte vi, om personer med filaggrin mutationer havde en voldsommere hudreaktion på en detergent, hvilket kunne forklare ovenstående adfærdsændring.

Undersøgelsen omfattede 67 personer, som blev opdelt i fire grupper i henhold til børneeksem og filaggrinmutationsstatus. Vi analyserede hudens reaktion over for en kendt hudirriterende detergent, natrium lauryl sulfat (SLS), ved tre forskellige doser (0,25, 0,50 og 1% SLS). Graden af barrierepåvirkning blev vurderet ved laser Doppler flowmetry, transepidermalt vand tab, pH og kliniske vurderinger. Huden blev vurderet ved baseline samt 1 time, 25 timer og 145 timer efter fjernelse af detergenten, således at vi kunne vurdere både den akutte reaktion og den efterfølgende regenerering.

Vores patientpopulation reagerede ensartet og med en mere udtalt hud reaktion og en ringere regenerering i sammenligning med raske kontrol individer. Den kraftigste reaktion og den ringeste regenerering var blandt individer med børneeksem uden filaggrinmutationer. Patientgruppernes reaktioner kunne ikke adskilles statistisk fra hinanden. Data blev yderligere analyseret ved mere komplekse metoder, Anova Simultaneous Component Analysis. Her så vi et højere inflammatorisk respons før og umiddelbart efter fjernelsen af detergenten og ligeledes et mere svært eksem blandt individer med mutationer, og særligt blandt dem, der også havde børneeksem, hvilket adskilte dem fra de øvrige grupper.

I det biokemiske studie undersøgte vi mængden af filaggrinprotein i overhuden fra hudbiopsier taget fra den ovennævnte population. Vi tog en 4mm stansebiopsier før irritantudsættelse og tre biopsier i 0,50% SLS kammeret efter hhv. 1, 25 og 145 timer efter fjernelse af detergenten.

For at analysere proteinniveauet adskilte vi overhuden fra biopsierne, hvorefter vi etablerede en metode til at udvinde filaggrin fra overhuden. Vi fremstillede et enzym-linked immunosorbent assay, hvorved vi kunne kvantificere mængden af filaggrinprotein i overhuden fra hudbiopsier fra det eksperimentelle studie, og vi analyserede resultaterne efter filaggrinmutationsstatus og børneeksem. I alt blev 262 biopsier analyseret.

Ved baseline fandt vi, at filaggrin indholdet faldt på en dosisafhængig måde, i henhold til hvor muteret individerne var. Vi fandt en reduktion i filaggrinindhold mellem vildtype og de heterozygote individer på 65% og en reduktion i filaggrin indholdet på 100% mellem heterozygote og homozygote individer. Vi fandt ligeledes en reduktion i filaggrin indholdet mellem vildtype og heterozygote uden børneeksem på 50%.

Ved sammenligning af individer af samme mutationsgrad, men med og uden børneeksem, fandt vi et fald i indholdet af filaggrin i relation til det at have børneeksem. Dette indikerer en funktionel filaggrinindsættelse grundet børneeksem, selvom dette ikke var statistisk signifikant. Mængden af filaggrin steg i biopsierne taget 1 time efter fjernelse af kammeret med detergenten, men faldt derefter til et niveau under baseline på alle efterfølgende tidspunkter.

Konklusion: Den laveste mængde af filaggrin i overhuden var blandt dem med filaggrinmutationer, men en reduktion i mængden af filaggrinprotein sås ligeledes i relation til det at have børneeksem. Dog var denne forskel ikke statistisk signifikant. Ved 145 timer efter fjernelse af detergenten, var indholdet af filaggrinprotein fortsat under baselineværdierne, hvilket tyder på en øget filaggrinomsætning efter hudirritation for derved at genopbygge hud barrieren.

Personer med filaggrinmutationer og tidlig debut af håndeksem fravælger erhvermæssig irritantudsættelse på baggrund af deres gener. Denne undgåelse kan eventuelt forklares ud fra deres svære hudsygdom eller forklares ved at disse personer har et højere inflammatorisk beredskab ved udsættelse af en detergent, som vist i vores kliniskeksperimentelle studie. Det inflammatoriske beredskab var dog mest udtalt blandt personer med samtidig børneeksem.

Hudirriterende stoffer såsom detergenter kan forårsage irritativt kontakteksem og ligeledes påvirke niveauet af filaggrin protein i huden. Øget bevidsthed om hudbeskyttelse samt undgåelse af irritanter og derved forebygge og mindske risikoen for irritativt kontakteksem er derfor uden tvivl vigtigt.