

Atooppisen ekseeman periytyvyys ja siihen vaikuttavat tekijät

Henna Kärki

LuK-tutkielma Biologian tutkinto-ohjelma,
biotieteet

Oulun yliopisto

joulukuu 2020

Sisällysluettelo

Tiivistelmä	2
Johdanto	3
Taustaa	3
Taudin genetiikka.....	6
Filaggriinista	8
Mikrobiomin vaikutus	10
Ympäristön vaikutus atooppisen ekseeman periytymiseen	12
Epigenetiikan vaikutus	14
Voiko atooppista ekseemaa estää?	14
Yhteenveto	16
Keskustelua.....	17
Viitteet	18

Tiivistelmä

Atooppinen ekseema on krooninen ja tulehduksellinen ihosairaus, josta kärsii maailmanlaajuisesti n. 20–30 % lapsista ja 2 % aikuisista. Se on näin ollen yksi yleisimmistä ihosairauksista.

Atooppisen ekseeman aiheuttavat geneettiset ja ympäristölliset tekijät. Se on hyvin perinnöllinen ja siihen vaikuttavia geenejä voi olla jopa yli sata. Sen periytyminen ei kuitenkaan ole kovin yksinkertainen. Tarkkoja periytymismekanismeja ei tunneta vielä, mutta on huomattu useiden geenien yhteisvaikutuksen vaikuttavan siihen, saako lapsi atooppisen ekseeman. Filaggrini on yksi eniten tutkittu geneettinen tekijä, joka liittyy atooppiseen ekseemaan. Siinä on huomattu useampi mutaatio, jotka vaikuttavat atooppisen ekseeman kehittymiseen. Niiden on todettu periytyvän usein osittain dominanttina.

Kuitenkaan geneettiset tekijät eivät ole ainoita, jotka vaikuttavat atooppisen ekseeman periytymiseen, sillä sen puhkeamiseen voidaan tarvita ulkoisia tekijöitä. Näitä ovat mm. ympäristötekijät ja mikrobit. Miten ympäristö vaikuttaa taudin ilmenemiseen ja puhkeamiseen on aina hyvin vaikea todeta. Atooppiseen ekseemaan vaikuttavia ympäristötekijöitä on todettu tai epäilty olevan mm. saippuan käyttö, antibiootit ja pöly.

Mikrobiomin on myös todettu vaikuttavan atooppisen ekseeman kehittymiseen. Epidermin mikrobiomilla on suoria vaikutuksia sen ärsyntyemisessä ja tulehtumisessa. Atooppisen ekseeman iholla on usein *Staphylococcus aureus* -infektio, joka pahentaa tautia. Suoliston mikrobiomin on todettu vaikuttavan myös atooppiseen ekseemaan, sen puhkeamiseen ja periytymiseen. Lapsen ollessa kohdussa sen suolisto kolonisoituu istukan kautta, eli lapsi perii ainakin osaltaan äidin suoliston mikrobiomin.

Atooppisen ekseeman estämistä on tutkittu ja arvellaan, että sitä voidaan estää vaikuttamalla ympäristöön sekä mikrobiomiin. Yleisesti atooppinen ekseema on potilaalle paljon kuormittavampi kuin mitä yleensä luullaan, fyysisesti ja henkisesti. Tämän takia sen tutkiminen ja siitä opettaminen olisi tärkeää.

Johdanto

Atooppinen ekseema (eczema atopicum), tai yleisemmin tunnetulta nimeltään atooppinen iho, on geneettisten ja ympäristötekijöiden aiheuttama ihosairaus. Tauti aiheuttaa kutiavaa, tulehtuvaa ja uusiutuvaa ihottumaa, jonka vakavuus vaihtelee jokaisella potilaalla, kuivista käsistä tai taiteista koko kehon peittävään ihottumaan. Atooppinen ekseema yleisesti ilmenee jo vauvaiässä ja rauhoittuu aikuisikään mennessä. Iho voi kuitenkin jäädä herkäksi tai potilas voi saada jonkun muun ihosairauden. Tämä krooninen, mutta vaaraton, ihotauti on nyky maailman yksi yleisimmistä ihotaudeista ja siihen ei ole parannuskeinoa. Tautia voidaan vain lievittää hoitamalla erilaisilla voiteilla ja muilla lääkkeillä.

Atooppisesta ekseemasta tiedetään toisaalta paljon, mutta toisaalta vähän. Sen oireet ovat aika selkeät ja ne tunnetaan hyvin, mutta se mikä sen lopulta aiheuttaa on mysteeri. Yleisesti jos halutaan tutkia jotain, on hyvä aloittaa alusta, eli siitä miten se periytyy. Mitkä perinnölliset tekijät aiheuttavat atooppisen ekseeman ja mitkä tekijät vaikuttavat sen periytyvyyteen? Atooppisen ekseeman tutkiminen voisi antaa lisää tietoa sen patogeneesistä ja johtaa näin parempiin hoitomenetelmiin. Sen tutkimisen kautta voitaisiin saada myös lisää tietoa liittyen muihin ihosairauksiin ja atooppisiin häiriöihin.

Taustaa

Geneettisten tutkimusten tarkoitus

Tautien geneettisen tutkimuksen yksi tärkein tavoite on ymmärtää taudin mekanismit, jotta uusia hoito- ja ehkäisymenetelmiä löydettäisiin. Teknologia on edennyt niin pitkälle, että nykyisin minkä tahansa lajin DNA:sta pystytään tutkimaan lähes miljoona kohtaa yhtä aikaa, jotta tietyn taudin ja geneettisten vaihteluiden väliltä voidaan löytää yhdistäviä tekijöitä. Nyt tutkijoilla on kuitenkin uusia ongelmia, kuten miten käsitellä kaikkea taudin geneettisiin tutkimuksiin liittyvää dataa. Tämän takia matemaattisia ja tilastollisia malleja on alettu kehittämään paremmiksi, jotta ne vastaavat nykypäivän tutkimuksien tuottamaan tietomäärään, joka kasvaa jatkuvasti. Tutkijoiden on pitänyt myös miettiä uudestaan sairauksien kliinisiä kuvauksia, sillä nyt tiedetään ja ymmärretään geneettisten vaikutusten olevan paljon monimutkaisempia kuin ennen luultiin. Myös tiedetään, ettei sama tauti ilmene aina samalla tavalla kaikilla ihmisillä. (Verkkosivulta: Genes and disease, Vieira (<https://www.nature.com/scitable/topic/genes-and-disease-17/>))

Atooppisen ekseeman synty

Maailmanlaajuisesti atooppinen ekseema on kaikista yleisin ihosairaus. Sitä sairastaa jopa 20–30 prosenttia lapsista ja 3 prosenttia aikuisista. Se esiintyy hyvin usein ruoka-aineallergian, astman tai heinänuhan kanssa, mitkä kaikki atooppinen ekseema mukaan lukien kuuluvat atooppiseen häiriöryhmään. Häiriöryhmään kuuluvilla sairauksilla on samanlaisia ominaisuuksia kuten allergeeneille herkistyminen, epiteelin suojan poikkeavuudet ja tyypin 2 immuunivasteet. (Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis, Bin ja Leung (2016))

Ensimmäiset mahdolliset historialliset merkinnät atooppisesta ekseemasta löytyvät 2000 vuoden takaa roomalaisen historioitsijan kuvailuista. Historioitsija kertoi miten keisari Augustuksella sekä hänen pojanpojallaan ja isoäidillään oli atopian oireita. Yleisesti allergioilla ja atooppisella ekseemalla on tapana siirtyä vanhemmilta lapsille ja lapsenlapsille. Perhetutkimukset ovat myös osoittaneet atooppisen ekseeman riskin olevan korkeampi henkilöillä, joilla joko yhdellä tai molemmilla vanhemmista on ollut atooppinen ekseema, minkä seurauksena lapsella riski sairastua on jopa 3–5 kertaa korkeampi. (Genetics of atopic dermatitis: from DNA sequence to clinical relevance, Løset ym (2019))

Atooppiset häiriöt ovat geneettisesti yhteydessä toisiinsa, ne saavat alkunsa mahdollisesti samoista mutaatioista tai ainakin mutaatioista, jotka ovat samoissa geneeissä. Eli esimerkiksi jos vanhemmalla on astma, lapsi ei välttämättä saa astmaa vaan saattaakin saada atooppisen ekseeman. Atooppisen ekseeman on kuitenkin huomattu olevan paljon voimakkaammin perinnöllinen kuin muut atooppiset häiriöt. Esimerkiksi Munchenin astma- ja allergiatutkimuksessa atooppista ekseemaa sairastavilla lapsilla oli isompi riski sairastua siihen, jos yhdellä tai molemmilla vanhemmista oli atooppinen ekseema, kuin jos vanhemmilla oli astma tai allerginen nuha. Tämä tukee käsitystä, jonka mukaan atooppisen ekseeman ilmenemiseen vaikuttavat myös atooppisen ekseeman fenotyypispesifiset geenit, eli geenit, jotka vaikuttavat etenkin fenotyypin ilmenemiseen. (An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009, Barnes (2009))

Oireiden seurauksena potilailla on kuivunut iho, ihossa ylimääräistä vesihäviötä ja läpäisevä ja toimimaton epidermaalinen este. Potilaiden ihoa kolonisoii yleensä *Staphylococcus aureus*, joka vaikuttaa myös sairauden patologiaan. Vaikka tauti yleensä alkaa varhaislapsuudessa, noin puolella jo kuuden kuukauden aikana, suurin osa alkaa hyvin yhtäkkiä ja spontaanisti. Joissain tapauksissa sairaus voi jatkua aikuisenakin, mutta yleensä se heikentyy ja rauhoittuu

ainakin jonkin verran. Nykyään koko ajan tulee lisää potilaita, joilla atooppinen ekseema on alkanut myöhään. 80 % potilaista on kohonnut IgE-taso seerumissa ja he ovat usein herkistyneet monille antigeeneille, joihin kuuluu mm. ympäristöallergeenit ja ihoa kolonisoivat mikrobit (Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis, Nedoszytko ym (2020)).

Viimeisten 125 vuoden aikana atooppinen ekseema on nimetty uudestaan yli kaksikymmentä kertaa, johtuen sen laajoista kliinisistä, geneettisistä ja immunologisista vaihteluista. Atooppisen ekseeman etiologiaa on kuvattu kahden vastakkaisen, mutta silti päällekkäisen hypoteesin avulla: "Sisäpuolinen hypoteesi" viittaa siihen, että tyypin 2 immuuniaktivaatio edeltää ihon esteen heikentymistä. Kokeelliset tiedot, jotka osoittavat ihosulkugeenien säätelyn immuunisytokiinien ja -välittäjien toimesta, tukevat tätä hypoteesia. Tämä hypoteesi ei kuitenkaan selitä riittävästi systeemisen tulehduksen perimmäistä syytä, korostaen vain klassisten adaptiivisten TH2-solujen, lymfosyyttien, merkitystä estohäiriöiden aiheuttamisessa. Sitä vastoin toinen hypoteesi, "ulkopuolinen-hypoteesi" viittaa siihen, että atooppisen ekseeman ilmenemiseen tarvitaan ihoestehäiriö, joka johtaa laajaan tulehdukseen. Tätä mallia tukevat suurelta osin tiedot, jotka osoittavat, että filaggrinigeenin funktion menetysmutaatiot vaikuttavat etenkin osaan atooppisen ekseeman potilaista (Leveraging Multilayered "Omics" Data for Atopic Dermatitis: A Road Map to Precision Medicine, Ghosh ym (2018)).

Ennen ekseeman luultiin lapsilla johtuvan vain immuunihäiriöistä. Nykyään tärkeimpinä tekijöinä sen kehittymisessä ja vakavuudessa pidetään isoja muutoksia ihon estotoiminnossa sekä immunologisia poikkeavuuksia. Kuitenkaan sairauteen liittyvistä solu- ja molekyylimekanismeista ei tunneta kunnolla (Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis, Paternoster ym (2011)). Tutkimukset ovat osoittaneet, että atooppisen ekseeman etiologiasta ovat vastuussa pääasiassa ihon epiteelin toiminta ja synnynnäinen/adaptiivinen immuunivaste. Kerrotaan myös, että epäkuntoinen epidermaalinen suoja ja immuunivasteet vaikuttavat vastavuoroisesti toisiinsa ja siten atooppisen ekseeman kehittymiseen (Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis, Bin ja. Leung (2016)).

Ihoesteen toimintahäiriöt ovat hyvin olennainen piirre atooppisen ekseeman patogeneesissä. Hyvin toimiva iho suojaa ulkoisilta stressitekijöiltä ja auttaa pitämään yllä sisäistä nestetasapainoa ja elektrofyyttien homeostaasia. Atooppista ihoa sairastavilla ei tietenkään ole

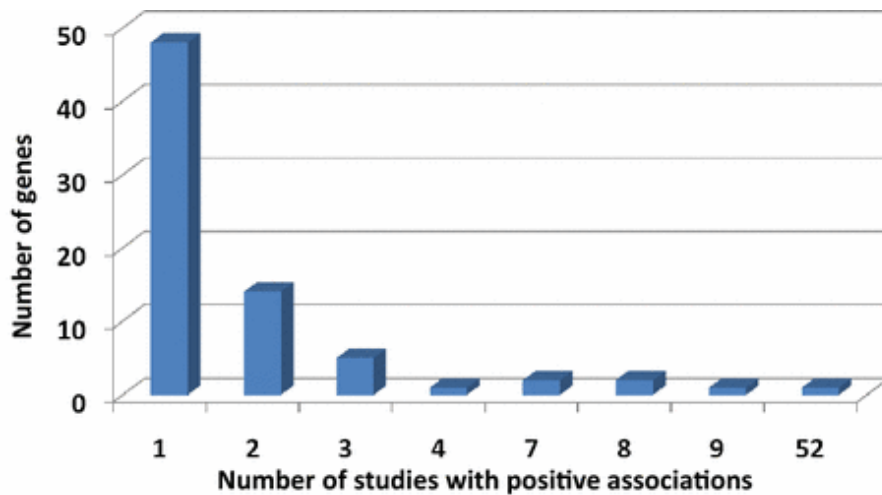
näin. Epidermaalinen este on ensimmäinen puolustuslinja isäntäorganismien ja sen ympäristön välillä. Etenkin ihon sarveiskerros on tärkeä siinä, sarveiskerroksen matriisi, korneodesmosomit ja tiukat liitokset muodostavat vahvan ja joustavan fyysisen esteen, joka minimoi vesihävikkiä sekä suojaa kehoa (The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms, Liang ym (2016)). Rikkoutunut ihoeste altistaa yleisesti kehon mikrobien, allergeenien, toksiinien ja epäpuhtauksien tunkeutumiseen, jotka johtavat ihon tulehtumiseen, allergeeneille herkistymiseen ja bakteeripesäkkeisiin (Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis, Bin ja Leung (2016)).

Tiiviillä liitoksilla on tärkeä tehtävä rakeisessa epidermin kerroksessa ihoesteen ehjänä pitämisessä ja transepidermisen vesihäviön säätelyssä. Claudiiniperhe edustaa yhden tyyppisiä tiukkojen liitosten transmembraaniproteiineja., niistä Claudin-1: n on huomattu vähentyneen atooppista ekseemaa sairastavan ihossa. Sekä Th-2 sytokiinit sekä geneettiset variantit vaikuttavat atooppisen ekseeman Claudin-1 vähenemiseen. On myös löydetty todisteita, joiden mukaan muut EDC-geenit liittyvät myös atooppiseen ekseemaan. (Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis, Bin ja Leung (2016))

Lyhyesti sanottuna atooppinen ekseema on monimutkainen krooninen tulehdussairaus, jolle tunnusomaista on epidermaalisen esteen poikkeavuus, tulehtuva iho, immuunijärjestelmän häiriöt. Nämä edistävät ihon epänormaalia tulehdusta ja immuunivasteita atooppisessa ekseemassa.

Taudin genetiikkaa

Geneettisestä näkökulmasta katsottuna atooppinen ekseema on hyvin monitekijäinen sairaus, johon vaikuttavat myös monet mikrobit ja ympäristötekijät. (An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009, Barnes (2009)). Atooppiseen ekseemaan vaikuttavia geenejä on paljon. Tutkimuksesta riippuen siihen epäiltyjä vaikuttavia geenejä on 50–100 geeniä tai enemmän. Uusia assosioituneita geenejä löytyy myös koko ajan lisää. Kuvassa 1 nähdään ainakin osa epäillyistä ja tutkituista geeneistä, joiden uskotaan vaikuttavan atooppiseen ekseemaan.



ADAM33	IRF2	CYD27A1	CD14*	RANTES*	CMA1	IL13*	IL10*	IL4RA*	FLG*
BDNF*	NAT2*	IFNG	DEFB1*	TLR2		SPINK5*	IL4*		
BFL1	PHP11	IFNGR1	NOD1	IL31					
CARD12	SCOE	IL12A	TIM1	GSTP1					
CARD15*	SMPD2	IL12RB2	VDR	IL18*					
COL29A1	SOC53	LELP1	IL-13RA1						
CSF2*	ST2	LAMA3	KIF3A						
CSTA	TAR2	IL17A	FCER1A						
CTLA4	TGFB1	NPSR1	TNFA						
CYSLTR1	TIM4	FADS2	STAT6						
EOTAXIN*	TLR9	ELOVL5	IL6*						
FCER1B	TOLLIP	GM-CSF	HRH4						
GATA3	VEGF	IL6R	HNMT						
GSTT1*	TSLP	CCL22	IL12RB1						
IL12B*	IL7R	IL9							
IL5	TSLPR	IL9R							
		MAL							
		SPRR3							

Genes in red mean new studies or increased replication of studies.
***Replication sought but failed.**
Genes tested but negatives associations: C3, CCR4, CMA1, DEFA4, DEFA5, DEFA6, GPRA, IFNG, IL13RA, IL1B, IL1RN, IL6, IL8, IL8RA, IL8RB, IRAKM, KLK7, LMP2, LMP7, MCP1, MHC2TA, MIP1A, NALP1, NALP2, NALP3, NGFB, NPSR1, PDYN, SETDB2, STAT6, TAP1, TARC, TIM3, TLR6, TNFA, IL1A, IL1B, IL1RA, LCE3B-LCE3C, LAMB3, LAMC3, IL-23R, FADS1, ACTL9, TGM3, TGM5, CD14, DEFB1, GSTT1, IL13RA2, DEFB1, GSTM1

Kuva 1. Atooppiseen ekseemaan liittyvät geenit, joista on mainittu ainakin yhdessä tutkimuksessa. Geenit on ryhmitelty positiivisten assosiaatiotutkimusten määrän perusteella. Y-akseli osoittaa geenien lukumäärän ja X-akseli vastaavan määrän raportoitua positiivista assosiaatiota. (Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis, Lianghua Bin ja Donald Y. M. Leung (2016) kuva 1) (Kuvalla on kustantajan/tekijän lainauslupa.)

Tautigeenien toiminta

Artikkelin Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis, Nedoszytko ym (2020) mukaan atooppisen ekseeman patogeneesiin vaikuttavat geenit voidaan jakaa viiteen ryhmään (kuva 2): Ensimmäiseen ryhmään kuuluvat geenit, joiden mutaatiot johtavat epidermaalisen esteen toimintahäiriöön. Toinen ja kolmas ryhmä sisältävät geenit, jotka vaikuttavat synnynnäisten tai adaptiivisten immuunivastemekanismien heikentymiseen ja aiheuttavat esim. TLR-järjestelmän ylireaktiivisuutta, Th2- sytokiinien ylituotantoa tai toimintahäiriöihin säätelevissä T-lymfosyyteissä. Th1- , Th17- ja Th22-sytokiineja koodaavilla geneilla on tärkeä rooli taudin kroonisessa vaiheessa. Neljäs ryhmä sisältää interleukiinigeenit kuten IL-25, TSP ja IL-33. Interleukiineja tuottavat stressille altistussa keratinosyytit, esimerkiksi

vasteena UV- tai mekaanisiin traumoihin. Viidenteen ja viimeiseen ryhmään kuuluvat geenit, jotka vaikuttavat D-vitamiinin metaboliaan ja sen reseptorien synteisiin. Yksi mielenkiintoinen geeni on OVOL1, joka kuuluu ensimmäiseen ryhmään. Se on transkriptiotekijä ja säätelee filaggrinin ilmentymistä. FLG (filaggrini), OVOL1 ja IL13 ovat kolme geeniä, jotka liittyivät kaikista merkittävimmin atooppiseen ekseemaan.

Nämä geneettiset assosiaatiot koskevat kuitenkin vain osaa atooppisesta ekseemasta kärsiviä. Näitä on löydetty myös terveillä yksilöillä ja myös potilailla, joilla on tuntematon mutaatio. Tästä nousee esiin kysymys: miksi sairaus ilmenee vain joillakuilla mutaation kantajista ja miksi se ilmenee myös potilailla ilman tätä mutaatiota? (Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis, Nedoszytko ym (2020))

Pathological Process in AD	Example of Genes Involved
Epidermal barrier genes	<i>Filaggrin, filaggrin 2, hornerin</i> Corneodesmosomal genes (<i>desmoglein, desmocollin</i>) and tight junction genes (<i>claudins, occludins</i>)
Genes of the innate immune mechanisms	Epidermal protease genes (<i>kallikreins, cathepsins, caspase 14</i>), and their inhibitors (<i>SPINK5, Cystatin A</i>) <i>OVOL1</i> (ovo like transcriptional repressor)—transcription factor that regulates FLG expression
Genes of the adaptive immune mechanism	<i>TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR9, TLR10, CD14, NOD1</i> and defensins (<i>DEFB1</i>) Genes of receptor subunits for IgE (<i>FcεRI α i FcεRI-γ</i>) Genes of Th2 response: <i>IL-4, IL-5, IL-13, IL2RA, IL-13RA IL-5RA, TSLPR, IL-4R, IL-18, IL-31</i> Other genes of Th bias <i>IL17A, TNFα, IL-22</i> Treg genes: <i>STAT-6, FOXP3, LRR32</i>
Genes encoding alarmins produced by keratinocytes	<i>IL-25, TSLP, IL-33</i>
Genes regulating DNA methylation	<i>KIF3A</i>
Genes regulating vitamin D pathways	<i>CYP27A1, CYP2R1, VDR</i>

Kuva 2. Tärkeimmät atooppisen ekseeman patogeneesiin liittyvät geeniryhmät (Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis, Bogusław Nedoszytko et. al. (2020) taulukko 1) (Kuvalla on kustantajan/tekijän lainauslupa.)

Filaggrinista

Filaggrini on tärkeä epidermin ulkoisten solujen muodostumisessa, komeosyytille. Se on tärkeä kalvoproteiini ja tekijä sarveiskerroksen muodostuksessa ja sen nestetasapainon ja pH:n ylläpidossa. Filaggrini toimii myös avainproteiinina orvaskeden terminaaliossa erilaistumisessa ja näin ollen ihoesteen muodostuksessa. Filaggrini sijaitsee kromosomissa 1q21 epidermin erilaistumiskompleksissa. Se koostuu kolmesta eksonista, joista kolmas eksoni on suurin ja sisältää lähes identtisiä tandemtoistoja, joiden pituus on n. 972 emäsparia ja alleelivariantteja 10, 11 ja 12 toistoja. Kolmas eksoni koodaa oikeastaan miltei koko profilaggriniiniproteiinin.

Henkilöillä, joilla on mutaatioita filaggrinigeenissä, on yleensä kuiva ja hilseilevä iho ja he voivat herkistyä helposti allergeeneille. Ihoesteen toimintahäiriön roolia atooppisessa ekseemassa tukevat monet raportit ja ne ovat osoittaneet filaggrinigeenin funktion menetysmutaatioiden olevan yksi merkittävin ja replikoituvin riskitekijä atooppisen ekseeman kehittämisessä. Tutkimuksissa on huomattu ihon tulehtumisen laukaisuun vaikuttavat erilaistumisvirheet terminaalisisissa keratinosyyteissä, mitkä johtuvat filaggrinin mutaatioista, ja on arvioitu niiden vaikuttavan atooppisen ekseeman kroonisuuteen. Nämä johtavat lopulta alentuneisiin keramidien, filaggrinin ja antimikrobisten peptidien tasoon. (The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms, Liang ym (2016))

Ihmisen filaggrinigeenin mutaatioita on tutkittu paljon ja niiden epäillään olevan merkittävimpiä geneettisiä mutaatioita atooppisessa ekseemassa ja muissa epidermaalisen esteeseen liittyvissä mutaatioissa. (The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms, Liang ym (2016)) Filaggrinin toistojen lukumäärä on huomattavasti pienempi atooppisen ekseeman tapauksissa kuin kontroleissa. Tämä viittaa yleisten kopiomäärien vaihtelujen kasvattavan atooppisen ekseeman riskiä. (Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis, Bin ja Leung (2016))

Noin 50 % kohtalaisen vaikeista taudin tapauksista uskotaan ainakin osaltaan olevan filaggrinin-nolla-mutaatioiden aiheuttamia. Siltikin lievästä kohtalaisen vakavaan atooppisen ekseeman tapauksesta vain 15 % pystytään selittämään filaggrinilla (The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms, Liang ym (2016)). Kaksoistutkimuksien perusteella on arvioitu atooppisen ekseeman periytyvyyden olevan noin 75 % filaggrinia koodaavan geenin toimintakyvyn menetysmutaation aiheuttamaa. Perheet, joissa esiintyi astmaa, olivat harvinaisempia kuin atooppinen ekseema: 59 ihmisestä oli 1–2 filaggrinin null-alleelia, 10 % oli astmaa ja 49 % kun taas oli atooppista ekseema. Filaggrinimutaation omaavilla atooppisen ekseeman potilailla on myös suurempi riski saada eczema herpeticum (Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis Palmer ym (2006)).

Filaggrinia koodaavassa geenissä on huomattu kaksi itsenäistä toiminnan häviön mutaatiota: R510X ja 2282fel4. Nämä ovat vahvoja altistavia tekijöitä atooppiselle ekseemalle, joita kantaa ~9 % eurooppalaista alkuperää edustavista ihmisistä. (Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis Palmer ym (2006)) 49 menetys -mutaatiota on havaittu koko

profilagriinimolekyylin pituudelta, mukaan lukien R501X ja 228del4. Näiden mutaatioiden esiintyvyys vaihtelee eri etnisissä ryhmissä ja populaatioissa. On huomattu filaggrinin toiminnan menetys -mutaatioiden edustavan ryhmää potilaissa, joilla on hyvin vaikea ja varhain alkava atooppinen ekseema ja joka voi jatkua myös aikuisikään. (The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms, Liang ym (2016)) Koko filaggrinin täydellinen sekvensointi on paljastanut useita vaihtelevia polymorfismeja etnisten ryhmien välillä. Kuitenkin alleelitaajuus atooppisen ekseeman potilailla R501X- ja 228del4- mutaatioille oli 18 % ja 45 % joten todettiin, että nämä kaksi nollamutaatiota olivat vahvimpia ja isoimpia atooppisen ekseeman geneettisiä riskitekijöitä (An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009, Barnes (2009)).

Heterotsygoottiset filaggrini mutaatiot ovat paikoin yleisiä ja maailmanlaajuisesti nämä mutaatiot ovat hyvin vaihtelevia. Yhdistyneen kuningaskunnan väestöstä noin 9 prosentilla on näitä mutaatioita. Toiminnan menetysmutaatiot filaggrinigeenissä johtavat heterotsygootissa epidermaalisen filaggrinin ja sen hajoamistuotteiden vähenemiseen ja homotsygootissa niiden täydelliseen puuttumiseen. Nämä johtavat joka tapauksessa orvaskeden toimintahäiriöön ja estofunktion heikkenemiseen. (Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis, McPherson (2016))

Tästä kaikesta voisi olettaa atooppisen ekseeman periytyvän puolidominanttina perheissä, joissa esiintyy filaggrinin mutaatiosta joko homotsygoottinen tai heterotsygoottinen versio. Filaggrinilla on todennäköisesti muitakin rooleja estotoiminnan lisäksi, joilla on merkitystä atooppisessa ekseemassa ja myös muissa sairauksissa ja niiden hoidossa. Vaikka filaggrini on tärkeä, siltikin vain 40 % ihmisistä, joilla on null-mutation filaggrinissa ja 60 % heterotsygooteista ei saa atooppista ekseemaa. Eli filaggrini ei ole ainoa periytyvä tekijä atooppisessa ekseemassa. Myös on syytä huomioida, että filaggrinin mutaatiot periytyvät ehkä osittaisdominantteina, mutta atooppinen ekseema ei. (Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis, McPherson (2016))

Mikrobiomin vaikutus

Pelkät geenit eivät ainoastaan vaikuta atooppisen ekseeman periytyvyyteen tai sen ilmenemiseen ja vakavuuteen. Yksi vaikuttava tekijä on mikrobiomi.

Ihmisen ihoa kolonisoivat monet mikro-organismit, kuten bakteerit, virukset ja sienet. Ne muodostavat mikrobiomin. Mikrobiomi on yksilöllinen ja muuttuu iän myötä. Se on myös erilainen eri sukupuolilla. Yleisesti useat tutkimukset ovat osoittaneet selvän eron atooppisen ekseeman ja terveen ihon mikrobiomin välillä, mikä voi liittyä sairauden tilaan. Atooppisen ekseeman iholla on usein *S. aureus* -infektio, joka pahentaa tautia tulehdusmekanismien kautta. (Leveraging Multilayered “Omics” Data for Atopic Dermatitis: A Road Map to Precision Medicine, Ghosh ym (2018)). On ilmeistä, että muutokset ihon mikrobiomissa ovat kaikkein kriittisimpiä varhaisessa iässä, jolloin ihon estotoiminto ja immuunijärjestelmä ovat vielä kehittyvässä. (Microbiome in atopic dermatitis, Wollina (2017)).

Eräässä tutkimuksessa *Staphylococcus*-sekvenssejä (enimmäkseen *S. aureus*) oli runsaammin taudin puhkeamisen aikana, kun ihossa oli pienempi mikrobien monimuotoisuus verrattuna lähtötilanteeseen tai hoidon jälkeisiin olosuhteisiin, kun ihossa oli jo suurempi mikrobien monimuotoisuus. Nämä havainnot paljastavat yhteydet mikrobiyhteisöjen ja tulehdussairauksien, kuten atooppisen ekseeman, välillä ja osoittavat, että ihmisen sairauteen liittyvän mikrobiomin korkean resoluution tutkimus voi antaa uudenlaisen kuvan taudin etenemisen ja hoidon kannalta merkityksellisistä bakteerien globaaleista muutoksista (Leveraging Multilayered “Omics” Data for Atopic Dermatitis: A Road Map to Precision Medicine, Ghosh ym (2018)).

Tuloksista huomataan, että koagulaasinegatiiviset *Staphylococcus* -kannat, joilla on antimikrobista vaikutusta, ovat yleisiä normaalipopulaatiossa, mutta harvinaisia atooppisen ekseeman potilailla. Toinen tutkimus osoitti, että ulkoiset kortikosteroidit voivat vaikuttaa vaurioituneen potilaan ihon mikrobiomiin, joka muistuttaa ei-vaurioitunutta potilaan ihon mikrobiomia, mutta molemmilla on erilliset ominaisuudet kuin normaalilla ihon mikrobiomilla. Lisätutkimukset suolen mikrobiomista ovat myös ehdottaneet, että suoliston mikrobiomin muutokset voivat liittyä muuttuneeseen isännän immuunitoimintaan, joka myös voi liittyä atooppiseen ekseemaan (Leveraging Multilayered “Omics” Data for Atopic Dermatitis: A Road Map to Precision Medicine, Ghosh ym (2018)).

Suoliston mikrobiomi ja atooppinen ekseema

Sikiön suolisto kolonisoituu ennen synnytystä äidin istukan kautta. Synnytystapa vaikuttaa myös suoliston mikrobiomiin. On osoitettu, että keisarileikkauksella annettu toimitus vähentää *Bacteroides*-bakteerien kolonisaatiota, mutta lisää *Clostridiae*-bakteerien määrää.

On oletettu, että ohutsuolen läpäisevyys voi kasvaa atooppisen ekseeman potilailla. Suoliston läpäisevyys on yksi tekijä hankituissa ruoka-aineallergioissa. Suoliston mikrobiomin häiriöt voivat olla riskitekijä atooppisen ekseeman jatkokehitykselle.

Suolen mikrobiomi on dynaaminen kolmen ensimmäisen elinvuoden aikana ennen vakautumista. Toisin kuin ihon mikrobiomi, suoliston mikrobiomi voi olla paljon perinnöllisempää ja vaikuttaa hyvin merkittävästi atooppisen ekseeman periytymiseen. (Microbiome in atopic dermatitis, Wollina (2017))

Ympäristön vaikutus atooppisen ekseeman periytymiseen

Moni tekijä atooppisessa ekseemassa on perinnöllinen, mutta sen yleisyys on kasvanut viime vuosikymmenien aikana enemmän kuin mikään muutos geenivarastossa voisi mahdollistaa. Tämä osoittaa eksogeenisillä tekijöillä olevan merkitystä. Kuinka nämä tekijät vaikuttavat atooppisen ekseeman avaingeenien ilmentymiseen on tärkeää atooppisen ekseeman puhkeamiselle. (Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis, McPherson (2016))

Atooppisen ekseeman oireiden ilmenemiseen ja vaihteluun vaikuttavat mm. ikä, sukupuoli ja kansalaisuus. Ulkoisia epäiltyjä tekijöitä ovat altistuminen allergeeneille, pöly, infektiot, imetys, antibioottien käyttö ja ihoa ärsyttävien aineiden käyttö. Ihoa ärsyttäviin aineisiin kuuluu esimerkiksi saippua, jonka on huomattu kuivattavan ihoa ja lisäävän ihon vesihäviötä. Saippuan emäksisyys nostaa myös ihon pH-arvoa (Leveraging Multilayered “Omics” Data for Atopic Dermatitis: A Road Map to Precision Medicine, Ghosh ym (2018)).

Atooppisen ekseeman riski lapsella saattaa liittyä myös äidin antibioottien kulutukseen synnytyksen aikana, etenkin atooppisesta ekseemasta kärsivien äitien lapsilla. Samoin imetyksen aikana antibioottien kulutus saattaa vaikuttaa riskiin. Sekä prenataalinen että postnataalinen altistuminen antibiooteille voi vaikuttaa vastasyntyneiden suoliston mikrobien monimuotoisuuteen, mikä johtaa myöhemmin atooppisten sairauksien ilmenemiseen. Muita synnytystä koskevia altistuksia ovat äidin ahdistuksen aiheuttama oksidatiivinen stressi. Äidin altistuminen ilman epäpuhtauksille, savulle, ftalaatille, kadmiumille, kodin pölypunkeille ja kotieläimille voi myös vaikuttaa lapsen atooppisen ekseeman kehittymiseen. (Leveraging Multilayered “Omics” Data for Atopic Dermatitis: A Road Map to Precision Medicine, Ghosh ym (2018)).

Yhä enemmän todisteita on siitä, että kovan veden käyttö saattaa olla riskitekijä atooppisen ekseeman kehittämisessä. Veden kovuudella tarkoitetaan veden sisältämien kalsium- ja magnesiumsuolojen määrää. Mitä enemmän kyseisiä suoloja, sen kovempaa vesi on. Tuoreen tutkimuksen mukaan syksyn ja talven syntymäkausi ja altistuminen kovalle vedelle liittyivät atooppisen ekseeman suhteellisen esiintyvyyden lisääntymiseen ensimmäisten 18 elinkuukauden aikana. Muita potentiaalisia tekijöitä olivat meteorologiset tekijät ja epäpuhtaudet, allergeeniset siitepölyt, homeet, probiootit ja D-vitamiinialtistukset. (Leveraging Multilayered “Omics” Data for Atopic Dermatitis: A Road Map to Precision Medicine, Ghosh ym (2018)).

On myös todisteita, jotka osoittavat modernin elämäntavan johtaneen atooppisen ekseeman yleisyyden kasvuun teollistumisen myötä. Modernin elämäntavan tekijöitä ovat esim. kasvanut hygienia ja länsimainen ruokavalio. Yleisin epäilty tekijä on esimerkiksi kontaktin puute bakteerigeeneihin nuoruudessa, jota kutsutaan ”hygieniahypoteesiksi”.

Atooppisen ekseeman geneettisen epidemiologian haaste geenien ja ympäristön välisten vuorovaikutusten suhteen tutkimisessa on ensinnäkin selvittää mitkä ympäristötekijät pitäisi ottaa huomioon. Esimerkiksi synnyntäisen immuunivasteen ytimessä ovat bakteerien LPS: n tai endotoksiinin läsnä olevat fragmentit. Monet tutkimukset, joissa keskitytään endotoksiinialtistukseen varhaisessa iässä, viittaavat suojavaikutukseen allergisen taudin kehittämisessä yleensä vääristämällä TH-profiilia kohti TH1:tä, kuten hygieniahypoteesi väittää. Mielenkiintoista on, että hygieniahypoteesin roolille alttiudessa atooppiseen ekseemaan on jonkin verran tukea. Allergeeneja ja lääkkeitä potilaille, joilla on geneettisiä muutoksia ihon estogeneisissä, on myös harkittu. Vaurioitunut ihoneste potilailla, joilla on filaggrinin puutos, saattaa lisätä altistumista tietyille aeroallergeeneille, kuten pölypunkeille ja lemmikkieläinten allergeeneille. Ekseeman riski on huomattavasti suurempi lapsilla, joilla on filaggrini--mutaatioita, mutta riskin on huomattu kasvavan huomattavasti, jos lapset altistetaan esim. kissan allergeeneille syntymän jälkeen. Tärkeitä huomioita tulevaisuudessa tehtävissä vastaavissa tutkimuksissa olisi havaita tällaiset yhteisvaikutukset muunnelmilla, joilla on pienempi vaikutuskoko tai ajallinen suhde ympäristölle altistumisen ja sairausriskin välillä (ts. Perinataalinen altistuminen tai myöhemmin lapsuudessa tapahtuva altistuminen) (An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009, Barnes (2009)).

Epigenetiikan vaikutus

Epigenetiikan huomioiminen allergisten sairauksien yhteydessä on aloittanut uuden aikakauden ympäristötekijöiden roolin tutkimisessa atooppisen ekseeman patogeneesissä. Epigenetiikassa tutkitaan periytyviä muutoksia geeniekspressiossa, jotka tapahtuvat ilman suoraa muutosta DNA-sekvenssissä. Epigeneettisten merkkien kolme pääluokkaa ovat DNA:n metylaatio, histonien modifikaatiot ja ei-koodaavat RNA:t. Epigenomi on dynaaminen ja muuttuu ympäristön tai ruokavalion muutoksen ja ikääntymisen seurauksena. Immuunijärjestelmän epänormaalin epigeneettisen säätelyn on havaittu vaikuttavan atooppisen ekseeman patogeneesiin (The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms, Liang ym (2016)).

Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet epigeneettisten muutosten profiilin olevan poikkeava atooppisen ekseeman potilailla. Tämä koskee genejä, jotka vaikuttavat immuunivasteen ja tulehduksellisten prosessien säätelyssä. On myös osoitettu ihon DNA-metyylaatioprofiilien eroavan atooppisen ekseeman potilaiden orvaskedessä, terveisiin ihmisiin verrattuna. Tähän liittyy genejä, joilla on tunnettu rakenteellinen ja antimikrobinen toiminta, eli S100- tai keratiinigeenit. Lisäksi tämä vaikuttaa myös OAS-klusteriin, joka koodaa entsyymejä, joita tarvitaan spesifisten antiviraalisten RNA:en aktivaatioon osallistuvien adensiinireseptorien synteisiin. Näitä genejä säätelee interferoni ja ne osallistuvat luontaiseen immuunipuolustukseen. Lisäksi TSLP-promoottorin demetylaatio havaittiin atooppisen ekseeman potilaista eristetyissä keratinosyyteissä, mikä johti tämän Th2-painottuneen alarminin yli-ilmentymiseen heidän epidermissään. Samoin havaittiin FCER1G:n promoottorin demetylaatio potilaiden monosyyteissä, mikä johti sen yli-ilmentymiseen näiden solujen pinnalla. Lisäksi KIF3A-geenin on äskettäin osoitettu osallistuvan ihonestoimintaan. Sairauksiin liittyvät KIF3A-variantit muuttavat geenimetylaatiota ja ilmentymistä, jotka vaikuttavat ihon esteeseen ja atooppisen dermatiitin riskiin (Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis, Nedoszytko ym (2020)).

Voiko atooppista ekseemaa estää?

Patogeneesin ymmärtämisen myötä on löytynyt enemmän tietoa, joiden mukaan uskotaan, että jotkut atooppisen ekseeman tapaukset pystyttäisiin mahdollisesti estämään vaikuttamalla tiettyihin tekijöihin, jotka vaikuttavat atooppiseen ekseemaan. Lapsen, joka on niin sanotusti

geneettisesti altistunut atooppiselle ekseemalle, ympäristön muuttaminen voisi vaikuttaa atooppisen ekseeman kehittymiseen sekä myös atooppisen marssin kehitykseen.

Joissain tutkimuksissa on osoitettu saippuan välttämisen syntymästä lähtien vähentävän riskiä. Myös äidin ottamat probiootit myöhäisessä raskauden vaiheessa ja rintaruokinnan aikaan voivat pienentää riskiä huomattavasti mikrobien parantumisen myötä.

Kun atooppinen ekseema on niin pitkällä, että se voidaan todeta, on sitä enää vaikea peruuttaa. Jatkuvat tulehdukset ekseemaa sairastavien lasten ihossa yleensä johtavat proaktiiviseen hoitoon paikallisesti kortikosteroideilla ja kalsineuriinin estäjillä, jotka ovat hyvin tehokkaita atooppisen ekseeman hallinnassa ja sen leimahduksien ehkäisemisessä. On myös huomattu muiden toimenpiteiden, jotka keskittyvät patologiin mekanismeihin, vähentävän taudin aktiivisuutta.

Myös on olemassa hyvin houkutteleva teoria, jonka mukaan aikainen ja aggressiivinen ekseeman hoito voi auttaa estämään kroonista sairautta ja heikentää atooppista ekseemaa, estämällä ihoesteen ja immuunivuorovaikutuksen syklin, joka johtaa ihon tulehdukseen. Tutkimukset nykyisin perustuvat siihen tietoon mitä on opittu ja ymmärretty patogeneesistä ja allergeeneille altistumisesta. (Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis, McPherson (2016))

Mikrobiomi atooppisen ekseeman hoidossa:

Ihon mikrobiomiin kohdistuvia hoitoja on monenlaisia ja ne vaihtelevat sen mukaan mihin halutaan vaikuttaa. Paljon on todisteita siitä, että epidermaalisen estofunktion heikkeneminen ja häiriintynyt ihon mikrobiomi voivat olla yhteydessä toisiinsa. Antibiootit ja antiseptit voivat vähentää *S. aureus* -bakteerin kolonisaatiota, mutta eivät paranna mikrobiomia. Toisaalta kortikosteroidien, kalsineuriinin estäjien tai jopa kosteusvoiteiden ja pehmittimien paikalliset hoidot pystyvät palauttamaan estotoiminnon ja normalisoimaan ihon mikrobiomin. Ihon mikrobiomin palauttamiseksi atooppisessa ekseemassa mikrobiomin siirto terveiltä vapaaehtoisilta saattaa olla myös yksi vaihtoehto. (Microbiome in atopic dermatitis, Wollina (2017))

Toimivat tekstiilit voivat parantaa ihon laatua. Esimerkiksi kitosaanilla päällystetyt pitkähihaiset pyjamahousut ja housut, joita käytettiin yön yli 8 viikon ajan, paransivat eräässä

tutkimuksessa atooppisen ekseeman -indeksin vakavuuspisteitä lähtötasosta 43,8%: lla potilaista, kun taas vain 16,5 % parani päällystämättömillä pyjamoilla.

Koagulaasinegatiivisten stafylokokkien merkittävä väheneminen havaittiin iholla kitosaanilla päällystetyn tuotteen kanssa. Toisaalta ei ole varmaa vaikuttavatko mitkään näistä ihon ja ihonalaisiin rasvakudoksiin, jotka ovat merkittävä osa ihon mikrobiomia.

Suoliston mikrobiomiin kohdistuvissa hoidoissa on testattu esimerkiksi suun kautta otettavaa probiootti *Bifidobacterium animalis subsp lactis* (LKM512), joka lievitti kutinaa aikuisilla potilailla lumekontrolloidussa prospektiivisessä tutkimuksessa. Eräässä kokeessa 130 raskaana olevaa naista hoidettiin *B. breve* M16V: llä ja *Bifidobacterium longum* BB536: lla kuukautta ennen synnytystä; 36 äiti-lapsi-paria toimi kontrollina. Synnytyksen jälkeen lapsia hoidettiin 6 kuukautta samalla probioottien yhdistelmällä. Atooppisen ekseeman riski pieneni merkittävästi ensimmäisten 18 kuukauden aikana. Tilapäiset muutokset suoliston mikrobiomissa havaittiin vauvoilla, joille kehittyi atooppinen ekseema. (Microbiome in atopic dermatitis, Wollina (2017))

Yhteenveto

Atooppinen ekseema on hyvin periytyvä sairaus. Siihen voi vaikuttaa mahdollisesti jopa yli 100 geeniä ja niissä useampi lokus.

Voidaan yhteenvetona todeta, että atooppiseen ekseemaan mahdollisesti liittyvät ehdokasgeenit osoittavat epidermaalisen esteen toimintahäiriöiden, lisääntyneen Th2-immuunijärjestelmän signaloinnin, heikentyneen luontaisen immuunivasteen, IL-1-signaloinnin D-vitamiinireitin, geenimutaatioiden jne. kaikkien osallistuvan atooppisen ekseeman patogeneesissä. Epigeneettiset tutkimukset osoittavat myös modifikaatioita näihin osallistuvissa geeneissä. Epäkuntoinen epidermaalinen este ja immuunivasteet vaikuttavat toisiinsa vastavuoroisesti ja johtavat siten atooppisen ekseeman puhkeamiseen. (Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis, Bin ja Leung (2016))

Tulevaisuudessa olisi tärkeää tunnistaa biomarkkerit, joilla on prognostinen eli ennustava arvo atooppiselle ekseemalle. Tällaiset biomarkkerit voisivat johtaa atooppisen ekseeman lääketieteessä uusiin ja parempiin hoitomenetelmiin. Tähänastiset tutkimukset edelleenkin vahvistavat filaggriniinimutaatioiden ja tyypin 2 reitin olevan atooppisessa ekseemassa suurimmat riskitekijät. Terapeuttiset reagenssit, jotka parantavat filaggrinin toimintaa sekä

Th2-sytokiinejä estävät aineet kuten anti-IL-4-reseptori alfa, anti-IL4/IL-13 tai TSLP voitaisiin kehittää hoitomuodoksi vaikeasta atooppisesta ekseemasta kärsiville potilaille. (Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis, Bin ja Leung (2016))

Alalla on isoja haasteita: tarvittaisiin laajennettuja analyyseja ihoesteiden toimintahäiriögeneistä, jotka vaikuttavat Stratum corneumiin, sekä analyyseja tiukkojen liitosten -geneistä, jotka sijaitsevat Stratum granukosumissa. Vaadittaisiin myös laajempaa keskittymistä sekä harvinaisiin että yleisiin variantteihin, väestötutkimuksia pitäisi myös laajentaa etnisistä ryhmistä monimuotoisimpiin ryhmiin ja pitäisi ottaa paremmin huomioon ympäristötekijöiden vaikutukset fenotyyppiin. Jokainen näistä parannuksista edellyttäisi potilaiden fenotyyppien näytekokojen laajentamista ja tarkempia tilastollisia menetelmiä. Kuitenkaan mikään näistä tavoitteista ei ole saavutettavissa ilman monitieteistä lähestymistapaa, joka edellyttäisi yhteistyötä monien asiantuntijoiden kanssa kuten kliinisten ja geneettisten asiantuntijoiden, tilastollisten analyytikoiden sekä molekyylibiologien. (An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009, Barnes (2009))

Atooppisen ekseeman patogeneesistä lyhyesti: se on monimutkainen sairaus, johon vaikuttaa heikentynyt ihoeste, herkistävät aineet, mikrobiomi, epigeneettisyys ja toimintahäiriöinen immuunivaste. Ymmärryksen ja tietomme näistä tekijöistä voi johtaa parempiin ennaltaehkäisy- ja hallintastrategioihin atooppisessa ekseemassa.

Keskustelua

”Miksi lapsellani on atooppinen iho?” tätä kysyy moni vanhempi klinikalle mennessään. Vastaus kysymykseen miksi yksi lapsi monesta kehittää atooppisen ekseeman on monimutkainen.

Atooppista ekseemaa ei yleisesti pidetä kovin vakavana sairautena, se on vain inhottava. Näin ajattelevat vain ne, jotka eivät tiedä tai ymmärrä paremmin. Mietitäänpä miten jatkuvasti tulehtuva ja haavoilla oleva iho voi altistaa monille muille infektioille, bakteereille ja viruksille. Atooppisen ekseeman fyysinen puoli on jo kuormittava, sen jatkuva hoitaminen, kutina, kipu, siihen lisätynä vielä henkinen puoli. Potilaat voivat kärsiä unen puutteesta jatkuvan kutinan seurauksena ja ekseema voi heikentää itsetuntoa. Nykyisin onneksi ymmärretään atooppisesta ekseemasta enemmän kuin ennen, mutta se silti voi johtaa syrjimiseen ja kiusaamiseen ja pahimmassa tapauksessa kasvattaa itsemurha riskiä

(Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality, Sandhu, Wu, Bui ym (2018)). Nuoren tai lapsen, jonka iho on muiden mielestä ruma ja kauhea, voi kehittyä negatiivinen minäkuva. Muiden tuijottelu ja supina, rumaksi haukkuminen ja pelko, että saa tartunnan eivät ole hyvä alku nuorelle lapselle, kun joutuu muutenkin taistelemaan tämän sairauden kanssa.

Lapset ja nuoret osaavat olla julmia. Monesti etenkin jostain hyvin näkyvästä sairaudesta kärsivä joutuu helposti silmätikuksi. Tämä voi johtua tietämättömyydestä kyseisestä sairaudesta ja myötätunnon puutteesta siitä kärsivää kohtaan. Näiden takia olisi tärkeää lisätä koulussa opetusta edes vähän atooppisesta ekseemasta. Ihmiset yleisesti syrjivät jotain, joka on tuntematon heille. Tämä tietämättömyys pitäisi kitkeä pois, jotta syrjiminen ja kiusaaminen vähenisivät atooppisesta ekseemasta kärsiviä kohtaan.

Moni atooppista ekseemasta ja siitä johtuvasta syrjinnästä ja kiusaamisesta kärsinyt vanhempi voi pelätä lapsensa joutuvan kokemaan saman. Yhtenä heistä en halua kenenkään kokevan samaa minkään sairauden tai muun niin sanotun vian takia.

Viitteet:

*An update on the genetics of atopic dermatitis: Scratching the surface in 2009, Kathleen C. Barnes (2009)

* Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis, Lianghua Bin ja Donald Y. M. Leung (2016)

* Leveraging Multilayered “Omics” Data for Atopic Dermatitis: A Road Map to Precision Medicine, Debajyoti Ghosh ym (2018)

* The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis—Filaggrin and Other Polymorphisms, Liang ym (2016)

*Genetics of atopic dermatitis: from DNA sequence to clinical relevance, Mari Løset ym (2019)

- * Current Understanding in Pathogenesis of Atopic Dermatitis, Tess McPherson (2016)
- * Genetic and Epigenetic Aspects of Atopic Dermatitis, Bogusław Nedoszytko ym (2020)
- * Association Between Atopic Dermatitis and Suicidality, Jeena K. Sandhu, Kevin K. Wu, Thanh-Lan Bui ym (2018)
- * Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis Colin Palmer ym (2006)
- * Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis, Lavinia Paternoster ym (2011)
- * Verkkosivu Genes and disease Alexandre Vieira (<https://www.nature.com/scitable/topic/genes-and-disease-17/>) (15.12.2020)
- * Microbiome in atopic dermatitis, Uwe Wollina (2017)