

РОЛЬ ФИЛАГГРИНА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

[Е. Е. Мальченко¹, О. Б. Немчанинова¹, В. Н. Максимов^{1,2}](#)

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава
России (г. Новосибирск)

²ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН (г. Новосибирск)

В статье представлен обзор отечественных и зарубежных научных публикаций, посвященных изучению филаггрина и мутаций в гене филаггрина. Особое внимание уделено мутациям в гене филаггрина, как одной из основных причин развития атопического дерматита, экземы, ихтиоза и псориаза. Выполненный авторами обзор и анализ литературных источников свидетельствует о важности и необходимости изучения мутаций в гене филаггрина в различных популяциях с целью разработки новых терапевтических методик лечения хронических кожных заболеваний.

Ключевые слова: филаггрин, защитный барьер кожи, мутации в гене филаггрина, атопический дерматит, экзема, ихтиоз, псориаз.

Мальченко Екатерина Евгеньевна — аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», контактный телефон: 8 (383) 225-07-43

Немчанинова Ольга Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 225-07-43

Максимов Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской генетики и биологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований ФГБУ «НИИ терапии», контактный телефон 8 (383) 229-29-69

Кожа и слизистые оболочки создают первую линию защиты на пути проникновения в организм ксенобиотиков, микроорганизмов и других антигенных субстанций из внешней среды. Как известно, кожа состоит из трех слоев: эпидермиса, дермы и гиподермы. В эпидермисе происходит постоянное обновление клеточной популяции, что связано с процессами кератинизации эпителиоцитов и их отшелушиванием [1].

Во время дифференцировки шиповатого слоя в зернистый клетки начинают накапливать кератин — специфический белок, участвующий в терминальной дифференцировке. Терминальная дифференцировка кератиноцитов приводит к образованию рогового слоя (состоящего из корнеоцитов), который является самым верхним слоем эпидермиса [2]. Корнеоциты представляют собой безъядерные клетки, состоящие из кератиновых филаментов и филаггрина, заключенные в ороговевшую клеточную оболочку [3].

В 1977 году Beverly Dale идентифицировал практически нерастворимый, богатый гистидином белок, который впоследствии был назван филаггрином (производное от англ. Filaggrin aggregating protein) [4]. В настоящее время данному белку отводят ключевую роль в процессах кератинизации эпидермиса и образовании прочного, эластичного защитного рогового слоя [5]. Мономеры филаггрина образуются в результате дефосфорилирования и протеолитического расщепления полипептида профилаггрина [6]. Дефосфорилирование осуществляется кислой фосфатазой PP2A (серинтреонинпротеинфосфатазой 2A) [7]. Профилаггрин представляет собой основной компонент кератогиалиновых гранул, находящийся в зернистом слое эпидермиса [8]. Масса профилаггрина достигает более 400 кДа. В состав профилаггрина входят 10–12 tandemных повторов филаггрина, которые прикрыты с обеих сторон терминальными N- и C-доменами. N — терминальный домен — это конец белковой молекулы, имеющий NH_2 группу. C — терминальный домен — конец белковой молекулы с группой COOH . После них следуют 10, 11 или 12 почти идентичных повторов филаггрина с кератин-связывающими свойствами. Размер каждого повтора филаггрина у человека идентичен и составляет 324 аминокислоты. Повторы связаны короткими линкерными областями, которые расщепляются во время протеолиза профилаггрина в активные мономеры филаггрина [5, 7]. Далее филаггрин протеолизируется с образованием метаболитов, располагающихся в роговом слое (гистидин, глютамин, аргинин) и аминокислот (пирролидонкарболовая кислота, транс-урокаиновая кислота), которые являются компонентами NMF [3, 5].

Система натурального увлажняющего фактора (Natural Moisturizing Factor, NMF) включает различные гидрофильные субстанции, вырабатываемые в роговом слое из липидов клеточных мембран. Компонентами NMF также являются мочевины (в концентрации до 10 %) и молочная кислота (в концентрации 5–10 %) [9]. NMF обеспечивает защитный барьер кожи, препятствуя потере воды, колонизации патогенов, проникновению токсических веществ и аллергенов [6]. Транс-урокаиновая кислота под действием ультрафиолета трансформируется в цис-урокаиновую кислоту, тем самым снижая чувствительность кожи к воздействиям ультрафиолетовых лучей, а также оказывает иммуномодулирующее свойство [10].

Ген, кодирующий филаггрин (FLG), находится в кластере генов комплекса эпидермальной дифференцировки на коротком плече 1-й хромосомы (1q21), состоит из трех экзонов и двух интронов [11]. Первый экзон не кодирующий, генетическая программа для синтеза белка начинается во втором экзоне [7]. Третий экзон, самый большой, кодирует полипептид профилаггрин и содержит от 10-ти до 12-ти tandemных повторов [11, 12]. В настоящее время известно, что одной из вероятных причин низкой концентрации профилаггрина в зернистом слое эпидермиса являются нулевые мутации филаггрина, которые производят преждевременные стоп-кодоны и приводят к образованию неактивной формы белка [4, 12]. По данным Smith и соавторов, это приводит к образованию аномально тонкого слоя кератиноцитов, понижению содержания гигроскопических аминокислот NMF, трансэпидермальной потере воды и чрезмерному шелушению кожи. В зависимости от генотипа, а именно от типа и количества мутантных

аллелей, есть различия клинических проявлений и степени нарушения защитного слоя кожи [12].

В гене FLG выявлено более 40 мутаций с образованием стоп-кодона, которые специфичны для разных популяций и рас [5]. Наиболее изученные мутации гена филаггрина: 2282del4 и R501X находятся в третьем экзоне. Мутация 2282del4 представляет собой четырехнуклеотидную делецию, сдвигающую рамку считывания. Мутация R501X тоже приводит к появлению стоп-кодона [13]. Мутацию 2282del4 и R501X имеют около 9 % населения Европы [11]. В результате исследований были найдены следующие мутации в гене FLG у населения Японии: 3321delA, S2554X, S2889X, S3296X и Q1701X. Среди азиатских популяций 3321delA была обнаружена во всех четырех популяциях Восточной Азии, мутация Q2417X сообщалась в популяции Китая и Тайваня. Наиболее специфичны мутации в гене филаггрина для населения Европы, Японии, Сингапура, Китая и Тайваня. Только 2 одинаковые мутации в гене FLG были зарегистрированы в европейской и азиатской популяции: R501X и E2422X. Эти результаты выявили различия в популяционной генетике филаггрина между Европой и Азией [2].

Irvine и соавторы приводят данные о том, что основными мутациями в гене FLG европейской популяции являются R501X, 2282del4, S3247X, 3702delG, R2447X. Все эти мутации были рассмотрены в российской популяции. В одном из таких исследований среди пациентов с atopическим дерматитом были получены следующие результаты: обнаружены мутации R501X, 2282del4, S3247X, R2447X с различной частотой, носители мутации 3702delG не были обнаружены [12]. По результатам исследований, проведенных в республике Башкортостан, среди пациентов с диагнозом atopический дерматит башкирской, татарской и русской этнической принадлежности были обнаружены мутации в гене FLG 2282del4 и R501X. Мутация 2282del4, по данным авторов, встречается с частотой сходной с таковой в европейской популяции [14]. Аналогичные мутации были исследованы среди жителей Украины. Мутации 2282del4 и R501X были выявлены у пациентов с atopическим дерматитом, экземой и аллергическим дерматитом. По данным авторов, мутация R501X была обнаружена в гетерозиготном состоянии, а делеция 2282del4 как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии [10].

Носители мутаций в гене филаггрина имеют повышенный риск развития atopического дерматита, ихтиоза, аллергического ринита, бронхиальной астмы, экземы, аллергического контактного дерматита и аллергии на арахис [4]. В atopичной коже было обнаружено нарушение образования и транспортировки пластинчатых гранул. Это приводит к значительному дефициту кислот, ферментов и липидов в составе рогового слоя эпидермиса и в результате к нарушению барьерной функции кожи [8].

По данным Grubec и соавторов, atopический фенотип, который наиболее тесно связан с нулевыми мутациями FLG, характеризуется тяжелыми и стойкими клиническими проявлениями с соответствующими высокими показателями IgE и аллергической сенсibilизацией. Кроме того, у больных atopическим дерматитом с мутациями в гене филаггрина индекс клинической тяжести заболевания SCORAD сильно коррелирует с трансэпидермальной потерей воды, гидратацией и толщиной рогового слоя. Тогда как у больных atopическим дерматитом без мутаций такая корреляция отсутствует [11]. Носители нулевых мутаций FLG имели большую частоту рецидивов и чаще нуждались в госпитализации [15]. По мнению Brown и соавторов, ксероз и воспаление кожи при экземе происходит вторично при недостатке филаггрина в качестве реакции на проникновение аллергенов, ксенобиотиков и патогенов. Цитокины, продуцируемые как часть иммунного ответа на воспаление, могут привести к еще большему снижению

экспрессии филаггрина [16].

По данным одного из проведенных на Украине исследований, у больных атопическим дерматитом и экземой, являющихся носителями мутаций 2282del4 и R501X, значительно чаще выявляются IgE — антитела к антигенам грибов *Candida* и *Malassezia*, это свидетельствует о том, что нарушение синтеза филаггрина предрасполагает к эпикутанной сенсибилизации по IgE-типу [17].

В результате исследования данных мутаций в гене филаггрина в Дании (2008) у пациентов с атопическим дерматитом и экземой, было показано, что нулевые мутации связаны с развитием ксероза, экземы кистей и аллергического контактного дерматита. Наблюдалась прямая связь с ранним началом, персистированием экземы кистей при сочетании мутаций в гене FLG и атопического дерматита [18]. Наличие связи мутаций в гене филаггрина с вульгарным ихтиозом было описано в 2006 году. Smith и соавторы обнаружили у пациентов с ихтиозом мутации 2282del4 и R501X, которые препятствуют нормальному синтезу филаггрина. Было показано, что вульгарный ихтиоз является заболеванием с неполным доминированием. В Новосибирске 44 % больных с вульгарным ихтиозом имеют делецию 2282del4 в гене филаггрина [7, 19]. В одном из зарубежных исследований был проведен анализ связи мутации гена филаггрина с возникновением псориаза. У пациентов больных псориазом в Китае была определена мутация p.K4022X в гомозиготном состоянии, после секвенирования всего гена FLG у больных псориазом, были найдены еще пять мутаций: p.W2583X, c.7945delA., c.3321delA и p.Q2417X [20].

Открытие филаггрина и мутаций в гене FLG существенно улучшило понимание механизмов нарушения кожного барьера и причин возникновения хронических кожных заболеваний. Изучение спектра мутаций в гене филаггрина показало, что разные популяции имеют уникальный набор мутаций. Однако необходимо продолжить исследование мутаций FLG в каждой популяции, что позволит в будущем разработать методики раннего скрининга, проведения профилактических мероприятий и эффективного своевременного применения средств, восстанавливающих кожный барьер.

Список литературы

1. Дерматовенерология : национальное руководство / Под ред. Ю. К. Скрипкина, Ю. С. Бутова, О. Л. Иванова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1024 с.
2. Osawa Rinko. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders / Rinko Osawa, Masashi Akiyama, Hiroshi Shimizui // Allergology international J. — 2011. — N 1.
3. Юсупова Л. А. Современное состояние проблемы сухой кожи / Л. А. Юсупова, Н. И. Мингазетдинова // Лечащий врач. — 2014. — № 5.
4. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / D. Alan [et al.] // New England. J. of medicine. — 2011. — N 6.
5. Новый набор реагентов серии «РеалБест-Генетика» в оценке распространенности мутаций гена Филаггрина среди жителей Новосибирска и детей с атопическим дерматитом / Е. Г. Комова [и др.] // Новости «Вектор-Бест». — 2014. — № 4.
6. Фуникова А. Атопический дерматит. Новые аспекты патогенеза, современные исследования. Критерии постановки диагноза / А. Фуникова // Косметолог. — 2013. — № 1.
7. Брагина Е. Е. Филаггрин и кератины в формировании защитного барьера. Обзор / Е. Е. Брагина // Пластическая хирургия и косметология. — 2011. — № 4.
8. Волосовец А. П. Роль филаггрина в аллергологии детского возраста / А. П. Волосовец, С. П. Кривоустов, Е. В. Павлик // Здоровье ребенка. — 2013. — № 2.
9. Аравийская Е. Р. Сухость кожи. Причины возникновения. Принципы коррекции / Е. Р.

- Аравийская, Е. В. Соколовский // Дерматовенерология и косметология. — 2002. — № 2.
10. Зуева М. И. Некоторые генетические аспекты аллергодерматозов на примере анализа мутаций R501X и 2282del4 гена FLG / М. И. Зуева, Н. Н. Иванова // Клин. иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2012. — № 1.
 11. Наследственность и атопический дерматит [Электронный ресурс] / Ю. В. Максимова [и др.] // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. — 2013. — № 6. — Режим доступа : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1224). — Дата обращения : 20.04.2015.
 12. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children / E. G. Komova [et al.] // Genetic testing and molecular biomarkers J. — 2014. — N 12.
 13. Зуева М. И. Однонуклеотидный и инсерционно-делеционный полиморфизм гена FLG человека при кожных заболеваниях / М. И. Зуева, Д. О. Парфенова, Л. А. Атраментова // Факторы экспериментальной эволюции организмов. — 2013. — Т. 13. — С. 303–306.
 14. Анализ ассоциации мутаций в гене филаггрина с атопическим дерматитом в республике Башкортостан / Г. Ф. Гималова [и др.] // Материалы II Всероссийской школы-конференции. — Уфа. — Биомика. — 2011. — № 2.
 15. Rupnik H. Filaggrin loss-of-function mutations are not associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood / H. Rupnik, M. Rijavec, P. Korosec // British j. of Dermatology. — 2015. — N 2.
 16. Brown Sara J. Atopic eczema and the filaggrin story / Sara J. Brown, Alan D. Brown // Semin. Cutan. Med. Surg. — 2008.
 17. Показатели сенсibilизации к антигенам условно-патогенных грибов Malassezia и Candida у больных аллергодерматозами с мутациями гена филаггрина / А. П. Белозерова [и др.] // Дерматология и венерология. — 2011. — № 4.
 18. Fillaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis : results from a general population study / J. P. Thyssen [et al.] // British j. of Dermatology. — 2010. — N 1.
 19. Трудности в оценке риска развития заболевания на основе результатов ДНК-исследований [Электронный ресурс] / Ю. В. Максимова [и др.] // Медицина и образование в Сибири : сетевое научное издание. — 2010. — № 4. — Режим доступа : (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=440). — Дата обращения : 20.04.2015.
 20. Loss-of-function mutations in filaggrin gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population / Z. Hu [et al.] // Human Genetic J. — 2012. — N 7.

FILAGGRIN ROLE IN DEVELOPMENT OF CHRONIC DERMAL DISEASES. LITERATURE REVIEW

[*E. E. Malchenko¹, O. B. Nemchaninova¹, V. N. Maksimov^{1,2}*](#)

¹*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)*

²*FSBE «SRI of therapy and preventive medicine» SB RAMS (Novosibirsk)*

The review of domestic and foreign scientific publications devoted to studying of filaggrin and mutations in filaggrin gene is presented in article. Special attention is paid to mutations in filaggrin gene, as one of the main reasons for development of atopic dermatitis, eczemas, ichthyosis and psoriasis. The review made by authors and analysis of references testifies to importance and need of studying of mutations for filaggrin gene in various populations for the purpose of development of new therapeutic techniques of treatment of chronic dermal diseases.

Keywords: filaggrin, protective barrier of a skin, mutation in filaggrin gene, atopic dermatitis, eczema, ichthyosis, psoriasis.

About authors:

Malchenko Ekaterina Evgenyevna — post-graduate student of dermatovenerology and cosmetology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-07-43

Nemchaninova Olga Borisovna — doctor of medical science, professor, head of dermatovenerology and cosmetology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 225-07-43

Maksimov Vladimir Nikolaevich — doctor of medical science, professor of medical genetics and biology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», head of laboratory of molecular and genetic researches at FSBE «SRI of therapy and preventive medicine» SB RAMS, office phone: 8 (383) 229-29-69

List of the Literature:

1. Dermatovenerology: national guidacne / Under the editorship of Y. K. Skripkin, Y. S. Butov, O. L. Ivanov. — M.: GEOTAR-media, 2011. — 1024 P.
2. Osawa Rinko. Filaggrin gene defects and the risk of developing allergic disorders/Rinko Osawa, Masashi Akiyama, Hiroshi Shimizui//Allergology international J. — 2011. — N 1.
3. Yusupova L. A. Current state of problem of dry skin / L. A. Yusupova, N. I. Mingazetdinov // Attending physician. — 2014. — N 5.
4. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases/D. Alan [at al.]/New England. J. of medicine. — 2011. — N 6.
5. A new set of reagents of the Realbest-Genetic series in assessment of prevalence of mutations of Filaggrin gene among residents of Novosibirsk and children with atopic dermatitis / E. G. Komova [et al.] // News of «Vector-Best». — 2014. — No 4.

6. Funikova A. Atopic dermatitis. New aspects of pathogenesis, modern researches. Criteria of statement of the diagnosis / A. Funikova // Cosmetologist. — 2013. — N 1.
7. Bragina E. E. Filaggrin and keratins in formation of protective barrier. Review / E. E. Bragina // Plastic surgery and cosmetology. — 2011. — N 4.
8. Volosovets A. P. Role of filaggrin in allergology of children's age / A. P. Volosovets, S. P. Krivopustov, E. V. Pavlik // Health of the child. — 2013. — N 2.
9. Arabian E. R. Xeroderma. Emergence reasons. Principles of correction / E. R. Araviyskaya, E. V. Sokolovsky // Dermatovenereology and cosmetology. — 2002. — N 2.
10. Zuyeva M. I. Some genetic aspects of allergodermatosis on the example of the analysis of mutations of R501X and 2282del4 FLG gene / M. I. Zuyeva, N. N. Ivanova//Klin. immunology. Allergology. Infetology. — 2012. — N 1.
11. Heredity and atopic dermatitis [electron resource] / Y. V. Maximova [et al.] // Medicine and education in Siberia: online scientific publication. — 2013. — N 6. — Access mode: (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1224). — Access date: 20.04.2015.
12. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in Children/E. G. Komova [et al.]//Genetic testing and molecular biomarkers J. — 2014. — N 12.
13. Zuyeva M. I. Odnonukleotidny and insertional делеционный a polymorphism of a gene of FLG of the person at dermal diseases / M. I. Zuyeva, D. O. Parfyonov, L. A. Atramentov//Factors of experimental evolution of organisms. — 2013. — T. 13. — P. 303-306.
14. The analysis of association of mutations in filaggrin gene with atopic dermatitis in the Republic of Bashkortostan / G. F. Gimalova [et al.] // Materials II of the All-Russian school conference. — Ufa. — Biomika. —2011. — N 2.
15. Rupnik H. Filaggrin loss-of-function mutations aren't associated with atopic dermatitis that develops in late childhood or adulthood / N. of Rupnik, M. Rijavec, P. Korosec//British j. of Dermatology. — 2015. — N 2.
16. Brown Sara J. Atopic eczema and the filaggrin story/Sara J. Brown, Alan D. Brown//Semin. Cutan. Med. Surg. — 2008.
17. Sensibilization indicators to antigens of opportunistic candida of Malassezia and Candida at patients of allergodermatosis with mutations of filaggrin gene / A. P. Belozeroва [et.] // Dermatology and venereology. — 2011. — N 4.
18. Fillaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study/J. P. Thyssen [et al.]//British j. of Dermatology. — 2010. — N 1.
19. Difficulties in assessment of development risk of disease on the basis of results of DNA researches [electron resource] / Y. V. Maximova [et al.] // Medicine and education in Siberia: online scientific publication. — 2010. — N 4. — Access mode: (http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=440). — Access date: 20.04.2015.
20. Loss-of-function mutations in filaggrin gene associate with psoriasis vulgaris in Chinese population / Z. Hu [et al.] // Human Genetic J. — 2012. — N 7.