

Allergen-specific immunoglobulin E and interleukin-33 in atopic dermatitis

Swoista immunoglobulina E i interleukina 33 w atopowym zapaleniu skóry

Małgorzata Bernacka, Agata Liszewska, Ewa Robak, Anna Woźniacka, Jarosław Bogaczewicz

Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz, Poland

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Polska

Dermatol Rev/Przegl Dermatol 2019, 106, 257–267
DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.86908>

CORRESPONDING AUTHOR/ ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Małgorzata Bernacka
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Łodzi
pl. J. Hallera 1/6, 90-647 Łódź
tel.: +48 42 686 79 81
e-mail: malgosia.bernacka@interia.pl

ABSTRACT

Introduction. The pathogenesis of atopic dermatitis includes genetic predisposition, epidermal barrier dysfunction, immunologic abnormalities and increased immunoglobulin E levels in some of the patients.

Objective. Determination the allergen-specific immunoglobulin E level and serum interleukin-33 concentration in patients with atopic dermatitis.

Material and methods. The study included 62 patients with atopic dermatitis at the mean age of 30.4 ±11.6 years. Clinical evaluation of the SCORAD index and the objective SCORAD (oSCORAD) was performed. Serum samples were analyzed for immunoglobulin E specific allergy using immunoblot kits for 21 allergens of atopy. Serum concentration of interleukin-33 was examined by ELISA.

Results. The SCORAD index was higher ($p < 0.05$) in atopic dermatitis patients with immunoglobulin E specific to birch, dog fur, horse fur, *Cladosporium herbarum*, egg white, hazelnut, carrot, and potato than in those without such allergen-specific immunoglobulin E. Objective SCORAD was increased ($p < 0.05$) in atopic dermatitis patients with immunoglobulin E specific to birch, dog fur, *Cladosporium herbarum*, egg white, hazelnut, carrot, and potato in comparison to those without such allergen-specific immunoglobulin E. Mean serum concentration of interleukin-33 in patients with atopic dermatitis was 4.9 ±8.12 pg/ml. Serum interleukin-33 level did not correlate with such clinical parameters as the extent of skin lesions, pruritus, sleep disorders, SCORAD index and objective SCORAD. Interleukin-33 level was not higher in atopic dermatitis patients with immunoglobulin E specific to any examined antigen in comparison to those without such immunoglobulin E.

Conclusions. Our study suggests that interleukin-33 is not a reliable marker of activity in atopic dermatitis. Further studies are necessary to confirm this hypothesis.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Patogeneza atopowego zapalenia skóry obejmuje predyspozycje genetyczne, dysfunkcję bariery naskórkowej, nieprawidłowości immunologiczne oraz podwyższony poziom immunoglobulin E u części pacjentów.

Cel pracy. Ocena poziomu swoistych immunoglobulin E i stężenia interleukiny 33 w surowicy pacjentów z atopowym zapaleniem skóry.

Materiał i metody. W badaniu wzięło udział 62 pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w wieku średnio $30,4 \pm 11,6$ roku. W ramach oceny klinicznej atopowego zapalenia skóry oszacowano wskaźnik SCORAD oraz obiektywny wskaźnik SCORAD (oSCORAD). W próbkach surowicy analizowano poziom swoistych immunoglobulin E przy użyciu zestawów immunoblotów dla 21 alergenów atopii. Stężenie interleukiny 33 w surowicy badano za pomocą testu ELISA.

Wyniki. Wskaźnik SCORAD był wyższy ($p < 0,05$) u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry z obecnością immunoglobulin E swoistych dla brzozy, sierści psa, konia, *Cladosporium herbarum*, białka jaja, orzecha laskowego, marchwi i ziemniaka niż u pacjentów bez tych immunoglobulin. Wskaźnik oSCORAD był natomiast wyższy ($p < 0,05$) u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry z immunoglobulinami E swoistymi dla brzozy, sierści psa, *Cladosporium herbarum*, białka jaja, orzecha laskowego, marchwi i ziemniaka niż u pacjentów bez tych immunoglobulin. Średnie stężenie interleukiny 33 w surowicy pacjentów z atopowym zapaleniem skóry wyniosło $4,9 \pm 8,12$ pg/ml. Stężenie interleukiny 33 w surowicy nie wykazało zależności z takimi parametrami klinicznymi, jak rozległość zmian skórnych, świąd, zaburzenia snu, wskaźnik SCORAD oraz wskaźnik oSCORAD. Poziom interleukiny 33 nie był wyższy u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry z immunoglobulinami E swoistymi dla któregośkolwiek z badanych antygenów w porównaniu z pacjentami bez takich immunoglobulin.

Wnioski. Przeprowadzone badanie sugeruje, że interleukina 33 nie jest wiarygodnym wskaźnikiem aktywności atopowego zapalenia skóry. Konieczne są jednak dalsze badania potwierdzające tę tezę.

Key words: atopie dermatitis, interleukin-33, immunoglobulin E, allergen.

Słowa kluczowe: atopowe zapalenie skóry, interleukina 33, immunoglobulina E, alergen.

INTRODUCTION

Atopic dermatitis (AD) is a chronic, pruritic, inflammatory skin disease that usually starts in early life, with about 80% of cases starting before 5 years of age, and runs a course of relapses and remissions [1, 2]. The prevalence of AD varies from 1.6% in children in Tanzania [3] to 15.6% in 7-year-old children in countries of northern Europe [4]. The prevalence of adult AD is 4.9% in the US, 3.5% in Canada, 4.4% in the European Union (EU), and 2.1% in Japan, is generally lower for males than for females, and decreases with age [5]. Genetic predisposition plays a relevant role in the development of AD, as it was found that monozygotic twins run a risk of 0.86 of having AD if the twin partner had the disease, whereas the disease risk is 0.21 for dizygotic partners [6]. However, environmental factors are operating in genetically susceptible individuals and avoiding bronchiolitis before the age of two, using antibiotics properly in babies, and providing diet counseling for

WPROWADZENIE

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą chorobą zapalną skóry przebiegającą ze świądem. Zazwyczaj pojawia się we wczesnym okresie życia (w ok. 80% przypadków przed 5. rokiem życia) i przebiega z okresami nawrotów i remisji [1, 2]. Częstość występowania AZS u dzieci wynosi od 1,6% w Tanzanii [3] do 15,6% u 7-letnich dzieci w krajach północnej Europy [4], natomiast u osób dorosłych wynosi 4,9% w Stanach Zjednoczonych, 3,5% w Kanadzie, 4,4% w krajach Unii Europejskiej (UE) i 2,1% w Japonii. Choroba występuje rzadziej u mężczyzn niż u kobiet, a jej częstość zmniejsza się z wiekiem [5]. Istotną rolę w rozwoju AZS odgrywają predyspozycje genetyczne. Potwierdzono, że u bliźniąt jednojajowych ryzyko zachorowania na AZS wynosi 0,86, jeżeli drugie z bliźniąt cierpi na tę chorobę, natomiast u bliźniąt dwujajowych 0,21 [6]. U osób podatnych genetycznie znaczenie mają także czynniki środowiskowe, przy czym korzystne mogą być takie

breastfeeding mothers may be good prevention strategies of AD [7]. In the pathogenesis of AD mutations in genes encoding stratum corneum structural proteins impact epidermal barrier function, while inflammation emerges as a downstream consequence of a sustained, barrier-driven cytokine cascade [8]. Serum immunoglobulin E (IgE) levels are increased in approximately 80% of patients with AD [9]. Immunoglobulin E plays a role in degranulation of mast cells in acute allergic response, but their involvement in AD is likely to represent one component, among others, of the chronic ongoing allergic inflammatory response that characterizes most allergic diseases, such as AD [9].

In a recent study by DaSilva-Arnold *et al.*, interleukin-33 (IL-33), which is a novel member of interleukin-1 (IL-1) family, was found in keratinocytes in lesional skin in a mouse model of AD [10]. On the other hand, IL-33 is constitutively and abundantly expressed in normal human tissues [11]. However, there is speculation that IL-33 may function, similarly to the prototype 'alarmin' HMGB1 (high mobility group box 1), as an endogenous 'danger' signal to alert the immune system after endothelial or epithelial cell damage during trauma or infection [11].

OBJECTIVE

The aim of the study was to determine allergen-specific IgE in serum of patients with atopic dermatitis, and to investigate whether serum concentration of IL-33 is linked with allergen-specific IgE and whether it corresponds to the severity of AD.

MATERIAL AND METHODS

The study included 62 patients with AD, 42 females and 20 males, at the mean age of 30.4 ± 11.6 years. The mean disease duration was 23.1 ± 14.0 years. The diagnosis was based on the classification of Hanifin and Rajka [12]. In the clinical assessment of AD evaluation of the SCORAD index and objective SCORAD was performed [13, 14].

Serum samples were analyzed for IgE specific allergy using Euroimmune kits for 21 allergens of atopy (Catalogue No DP 3710-1601 E, Euroimmun, Germany). Evaluation of incubated blot strips was performed with EURO LineScan and attached software (Euroimmun, Germany).

Serum concentration of IL-33 was examined by ELISA (R&D system, catalogue No D3300, Minneapolis, Minn., USA) according to the manufacturer's instructions. The concentrations were calculated from the standard curve generated by a curve-fitting program.

The study was approved by the local ethics committee of the Medical University in Łódź, No. RNN/5/15/KE.

czynnikami, jak brak zachorowania na zapalenie oskrzeli przed ukończeniem 2. roku życia, prawidłowe stosowanie antybiotyków u niemowląt i porady dietetyczne dla matek karmiących piersią [7]. W patogenezie AZS mutacje w genach kodujących białka strukturalne warstwy rogowej naskórka wpływają na funkcję bariery naskórkowej, natomiast stan zapalny rozwija się jako skutek kaskady cytokinowej związanej ze zmianami bariery [8]. U ok. 80% pacjentów z AZS stwierdza się podwyższony poziom immunoglobulin E (IgE) w surowicy [9]. Immunoglobuliny E odgrywają rolę w degranulacji komórek tucznych w ostrej reakcji alergicznej, jednak ich udział w AZS prawdopodobnie stanowi jeden z elementów przewlekłej, utrzymującej się alergicznej odpowiedzi zapalnej, która charakteryzuje większość chorób alergicznych, m.in. AZS [9].

W badaniu w modelu mysim AZS DaSilva-Arnold i wsp. wykazali, że interleukina 33 (IL-33) – nowy przedstawiciel rodziny interleukiny 1 (IL-1) – jest obecna w keratynocytach skóry objętej zmianami chorobowymi [10]. W innym badaniu stwierdzono, że IL-33 podlega konstytutywnej i nasilonej ekspresji w zdrowych tkankach ludzkich [11]. Spekuluje się, że IL-33 może funkcjonować – podobnie jak prototypowe „alarmowe” białko HMGB1 (białko wysokiej mobilności B1) – jako endogenne „sygnał zagrożenia” ostrzegający układ odpornościowy w przypadku uszkodzenia komórek śródłonkowych lub nabłonkowych podczas urazu lub zakażenia [11].

CEL PRACY

Celem badania była ocena poziomu swoistych IgE w surowicy pacjentów z AZS oraz ustalenie, czy stężenie IL-33 w surowicy jest związane ze swoistymi IgE, a także czy wykazuje korelację z nasileniem AZS.

MATERIAŁ I METODY

W badaniu wzięło udział 62 pacjentów z AZS, 42 kobiety i 20 mężczyzn, w wieku średnio $30,4 \pm 11,6$ roku. Średni czas trwania choroby wynosił $23,1 \pm 14,0$ lat. Rozpoznanie ustalono na podstawie kryteriów Hanifina i Rajki [12]. W ramach oceny klinicznej AZS oszacowano wskaźnik SCORAD oraz obiektywny wskaźnik SCORAD (oSCORAD) [13, 14].

W próbkach surowicy analizowano poziom swoistych IgE dla 21 alergenów atopii przy użyciu zestawów Euroimmun (nr katalogowy DP 3710-1601 E, Euroimmun, Niemcy). Ocenę inkubowanych pasków testowych przeprowadzono przy wykorzystaniu EURO LineScan i dołączonego oprogramowania (Euroimmun, Niemcy).

Stężenie IL-33 w surowicy oznaczono za pomocą testu ELISA (R&D system, nr katalogowy D3300, Minneapolis, Minn, USA) zgodnie z zaleceniami producenta.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Statistica v 12.0. As laboratory data did not fit a Gaussian distribution according to the Shapiro-Wilk test, all results were expressed as mean \pm standard deviation of the mean, median and lower (25th centile) and upper (75th centile) quartiles, and the nonparametric Mann-Whitney *U* test was calculated to compare results in two groups. For correlation studies, Spearman's rank correlation was used. In all calculations, $p < 0.05$ was regarded as statistically significant.

RESULTS

Clinical characteristics of patients with AD are shown in table 1.

The profile of allergen-specific IgE in patients with AD is displayed in table 2.

The SCORAD index was higher ($p < 0.05$) in AD patients with IgE specific to birch, dog fur, horse hair, *Cladosporium herbarum*, egg white, hazelnut, carrot, and potato than in those without such allergen-specific IgE, which is shown in figure 1.

Objective SCORAD was increased ($p < 0.05$) in AD patients with IgE specific to birch, dog fur, *Cladosporium herbarum*, egg white, hazelnut, carrot, and potato in comparison to those without such allergen-specific IgE, which is shown in figure 2.

Mean serum concentration of IL-33 in patients with AD was 4.9 ± 8.12 pg/ml, with median (lower and upper quartiles) 0.0 (0.0–7.13) pg/ml. Serum IL-33 level did not correlate with such clinical parameters as the extent of skin lesions, pruritus, sleep disorder, SCORAD index and objective SCORAD. Interleukin-33 level was not higher in AD patients with IgE specific to any examined antigen in comparison to those without such IgE. Serum IL-33 level did not correlate with length of the disease. There were no differences in serum concentration of IL-33 between patients treated with psoralen and UVA phototherapy (PUVA) ($n = 5$), ultraviolet B phototherapy UVB ($n = 23$), glucocorticosteroids ($n = 34$), UVA1 phototherapy ($n = 27$), antihistaminic drugs ($n = 57$) or cyclosporine ($n = 12$). There were no differences in serum concentration of IL-33 between patients with AD and asthma ($n = 21$), AD and allergic rhinitis ($n = 35$) and AD and allergic conjunctivitis ($n = 32$).

DISCUSSION

Identifying allergen-specific IgE in patients with AD provides the possibility for the prevention of accidental exposure to such allergens [15]. Food allergens can penetrate the skin via the bloodstream, whereas airborne allergens can enter the skin through

Stężenia obliczono z krzywej standardowej wygenerowanej przez program do dopasowywania krzywych.

Badanie zostało zatwierdzone przez właściwą komisję bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi (nr decyzji RNN/5/15/KE).

Analiza statystyczna

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu pakietu Statistica 12.0. Ponieważ według testu Shapiro-Wilka dane laboratoryjne nie były zgodne z rozkładem Gaussa, wszystkie wyniki wyrażono jako średnią \pm odchylenie standardowe, medianę, dolny (25. centyl) i górny (75. centyl) kwartył. Przeprowadzono także nieparametryczny test *U* Manna-Whitneya w celu porównania wyników w dwóch grupach. W badaniach korelacji zastosowano korelację rang Spearmana. We wszystkich obliczeniach wartość $p < 0,05$ uznawano za istotną statystycznie.

WYNIKI

Charakterystykę kliniczną pacjentów z AZS przedstawiono w tabeli 1.

Profil swoistych IgE u pacjentów z AZS zaprezentowano w tabeli 2.

Wskaźnik SCORAD był wyższy ($p < 0,05$) u pacjentów z AZS, u których stwierdzono obecność IgE swoistych dla brzozy, sierści psa, konia, *Cladosporium herbarum*, białka jaja, orzecha laskowego, marchwi i ziemniaka, niż u pacjentów bez wymienionych swoistych IgE (ryc. 1).

Wskaźnik oSCORAD był z kolei wyższy ($p < 0,05$) u pacjentów z AZS z IgE swoistymi dla brzozy, sierści psa, *Cladosporium herbarum*, białka jaja, orzecha laskowego, marchwi i ziemniaka niż u pacjentów bez IgE swoistych dla tych alergenów (ryc. 2).

Średnie stężenie IL-33 w surowicy pacjentów z AZS wyniosło $4,9 \pm 8,12$ pg/ml, a mediana (dolny i górny kwartył) 0,0 (0,0–7,13) pg/ml. Stężenie IL-33 w surowicy nie korelowało z takimi parametrami klinicznymi, jak rozległość zmian skórnych, świąd, zaburzenia snu, wskaźnik SCORAD oraz wskaźnik oSCORAD. Poziom IL-33 nie był wyższy u pacjentów z AZS z IgE swoistymi dla któregośkolwiek z badanych antygenów w porównaniu z pacjentami bez takich IgE. Nie wykazano zależności między poziomem IL-33 w surowicy a czasem trwania choroby. Nie stwierdzono różnic pod względem stężenia IL-33 w surowicy między pacjentami leczonymi psoralenem i fototerapią UVA (PUVA) ($n = 5$), fototerapią UVB ($n = 23$), glikokortykosteroidami ($n = 34$), fototerapią UVA1 ($n = 27$), lekami przeciwhistaminowymi ($n = 57$) i cyklosporyną ($n = 12$). Nie wykazano różnic w stężeniu IL-33 w surowicy między pacjentami z AZS i pacjentami z astmą ($n = 21$), AZS i alergicznym zapaleniem błony

Table 1. Characteristics of patients with atopic dermatitis. Results are expressed as mean \pm standard deviation of the mean and median with lower (25th centile) and upper (75th centile) quartiles

Tabela 1. Charakterystyka pacjentów z atopowym zapaleniem skóry. Wyniki wyrażono jako średnią \pm odchylenie standardowe i mediany dla dolnego (25. centyl) i górnego (75. centyl) kwartyla

Criterion/Kryterium	Results/Wyniki
Extent of skin lesions/Rozległość zmian skórnych	65.47 \pm 32.2, 56% (27–100)
Pruritus/Świąd	7.4 \pm 2.9, 8 (5–10)
Sleep loss/Zaburzenia snu	3.6 \pm 3.5, 1 (1–8)
SCORAD index/Wskaźnik SCORAD	71.1 \pm 15.9, 72.4 (57.7–82.4)
Objective SCORAD/Wskaźnik oSCORAD	60 \pm 13.26, 62 (49.3–72.5)

Table 2. Profile of allergen-specific IgE in patients with atopic dermatitis

Tabela 2. Profil swoistych IgE u pacjentów z atopowym zapaleniem skóry

Allergen/Alergen	% of patients/% pacjentów
Timothy grass/Tymotka łąkowa	42.6
Cultivated rye/Żyto	42.6
Birch/Brzoza	39.3
Mugwort/Bylica	36
Dermatophagoides pteronyssinus/Dermatophagoides pteronyssinus	32.7
Cat's fur/Sierść kota	41.6
Dog fur/Sierść psa	37.7
Horse hair/Sierść konia	6.5
Cladosporium herbarum/Cladosporium herbarum	14.7
Alternaria alternata/Alternaria alternata	14.7
Egg white/Białko jaja	16.3
Cow's milk/Mleko krowie	4.9
Codfish/Dorsz	8.1
Wheat flour/Mąka pszenna	11.4
Rice/Ryż	11.4
Soybean/Soja	8.1
Hazelnut/Orzech laskowy	24.5
Carrot/Marchew	11.4
Potato/Ziemniak	19.6
Apple/Jablko	1.6

the stratum corneum. As a result of the combination of immunoglobulin E bound to a specific Fc receptor on dendritic cells and cutaneous mast cells and allergens, inflammatory response in the skin is activated, in which T lymphocytes also play an important role [2]. In line with that, an open-label pilot study using extracorporeal immunoabsorption and anti-IgE antibody omalizumab in patients with severe AD found clinical improvement during the treatment period [16]. Taking into consideration the prevalence of allergen-specific IgE in patients with AD in a study conducted in Germany, the most frequent IgEs were those specific to birch (*Betula*), which were found in 23.9%, house-dust mite (*Dermatophagoides*) in 23%, Timothy grass (*Phleum*) in 21.2%, and cat (*Felis*) in

śluzowej nosa ($n = 35$) oraz AZS i alergicznym zapaleniem spojówek ($n = 32$).

DYSKUSJA

Identyfikacja swoistych IgE u pacjentów z AZS umożliwia zapobieganie przypadkowemu narażeniu na te alergeny [15]. Alergeny pokarmowe mogą przenikać do skóry przez krew, natomiast alergeny wziewne mogą docierać do warstwy rogowej naskórka. W wyniku połączenia immunoglobuliny E związanej ze specyficznym receptorem Fc na komórkach dendrytycznych i skórnych komórkach tłuszczowych oraz alergenów dochodzi do aktywacji odpowiedzi zapalnej w skórze, w której istotną rolę odgrywają również limfocyty T [2]. Potwierdzeniem są

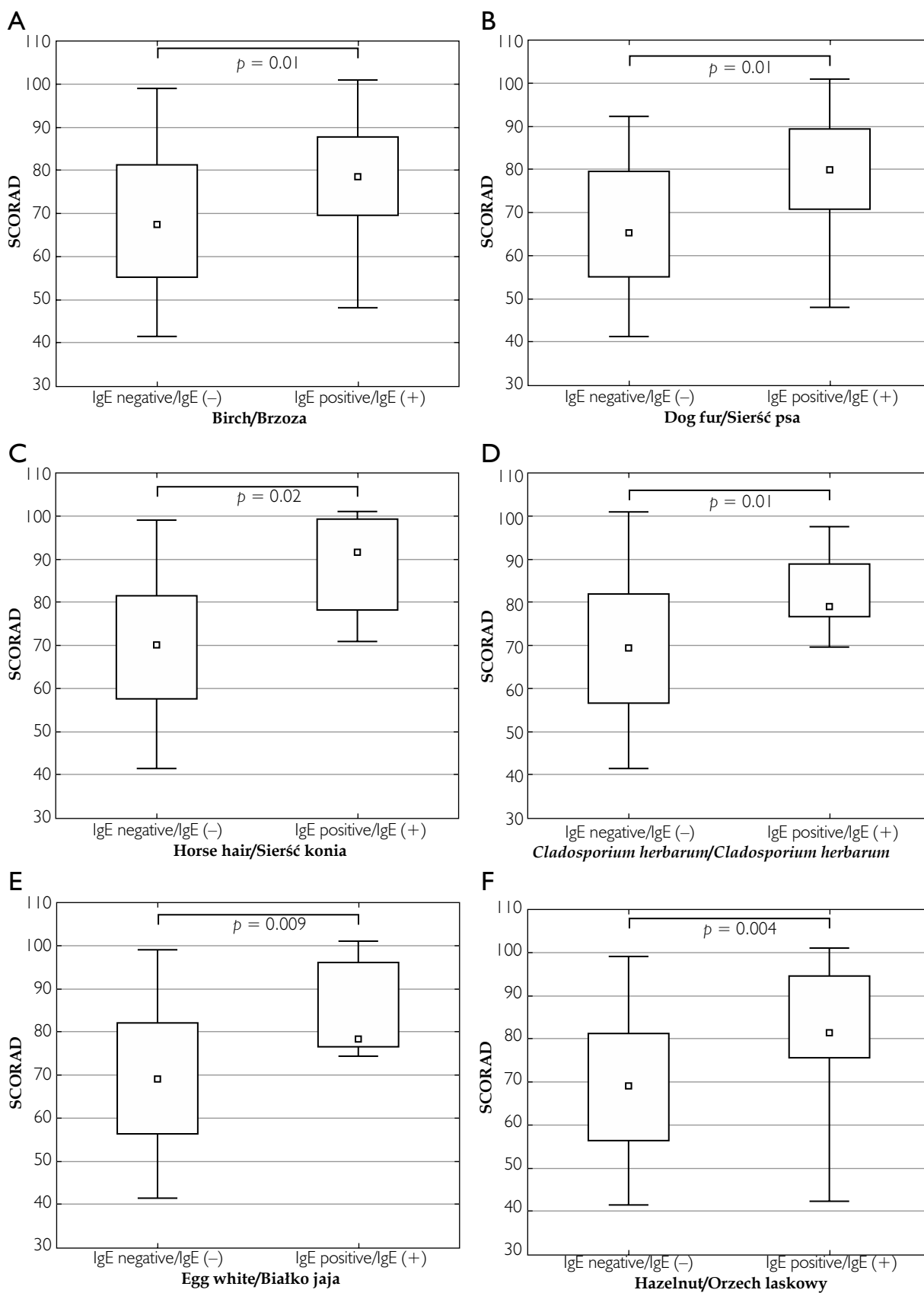


Figure 1. Increased SCORAD index in AD patients with IgE specific to birch (A), dog fur (B), horse hair (C), *Cladosporium herbarum* (D), egg white (E), hazelnut (F)

Rycina 1. Podwyższony wskaźnik SCORAD u pacjentów z AZS z IgE swoistymi dla brzozy (A), sierści psa (B), sierści konia (C), *Cladosporium herbarum* (D), białka jaja (E), orzecha laskowego (F)

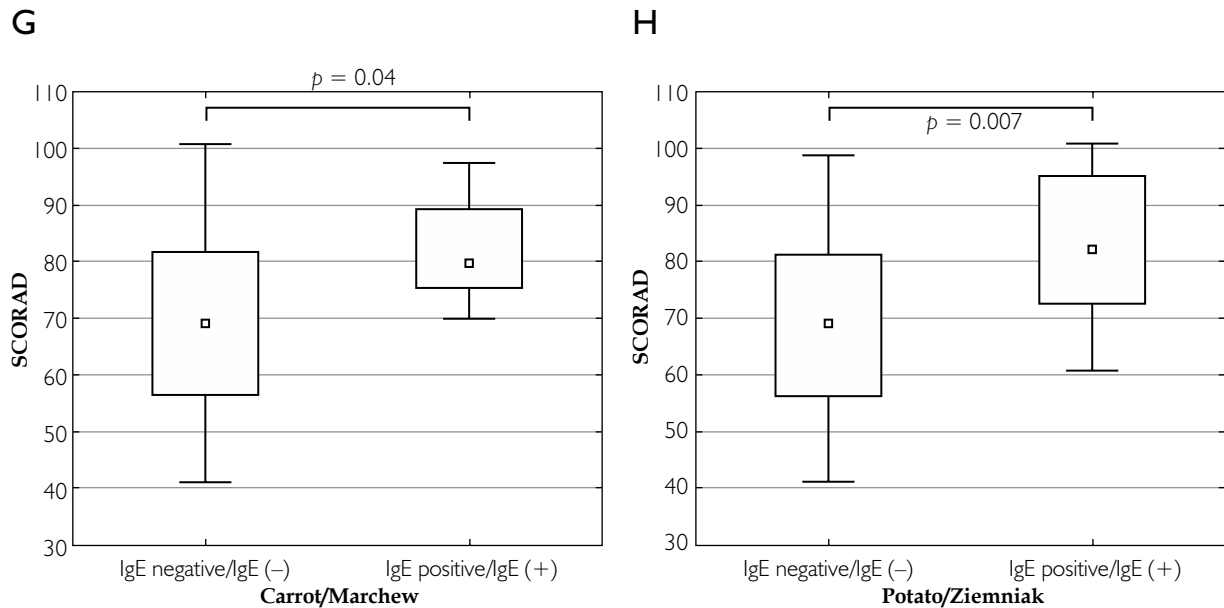


Figure 1. Cont. carrot (G), and potato (H)

Rycina 1. Cd. marchwi (G) i ziemniaka (H)

19.5% [17]. In the study of Bonyadi *et al.*, who enrolled AD patients in Iran the most prevalent IgEs were specific to cultivated rye (48.6%), Timothy grass (42.6%), house dust mites (22.7%), and dog (16.7%) [15]. In our study the most frequent IgEs were those specific to Timothy grass, found in 42.6% of AD patients, cultivated rye in 42.6%, cat in 41.6%, and birch in 39.3%. The SCORAD index was increased in AD patients with IgE specific to birch, dog fur, horse, *Cladosporium herbarum*, egg white, hazelnut, carrot, and potato. Objective SCORAD was increased in AD patients with IgE specific to birch, dog, *Cladosporium herbarum*, egg white, hazelnut, carrot, and potato. However, the role of allergens in allergy extends far beyond IgE-mediated mast cell degranulation, as it was found in the study of Haselden *et al.* that in sensitized asthmatic patients intradermal administration of short, allergen-derived peptides could directly initiate a T cell dependent late asthmatic reaction, without the requirement for an early IgE/mast cell-dependent response [18]. Purified IgE-reactive major allergen of the birch pollen allergen (Bet v 1) and non-IgE reactive hypoallergenic fragments thereof, which together comprise the full T cell epitope of the Bet v 1 allergen but lack IgE reactivity and allergenic activity used in the atopy patch test in patients with AD, induced chronic allergic skin inflammation [19]. Thus, the contribution of IgE-mediated versus non-IgE-mediated mechanisms to chronic inflammation in patients with AD is a matter of ongoing discussion [19]. However, some patients with AD are not atopic, which implies that continued use of the term AD is problematic [20]. Therefore the other aim of our

wyniki otwartego badania pilotażowego, w którym immunoadsorpcja pozaustrojowa oraz omalizumab – przeciwciało skierowane przeciwko IgE – w grupie pacjentów z ciężkim AZS przyniosły poprawę kliniczną podczas leczenia [16]. W badaniu przeprowadzonym w Niemczech dotyczącym częstości występowania swoistych IgE u pacjentów z AZS wykazano, że najpowszechniej występują IgE swoiste dla brzozy (*Betula*), które stwierdzono u 23,9% badanych, a także roztoczy kurzu domowego (*Dermatophagoides*) – 23%, tymotki (*Phleum*) – 21,2% i sierści kota (*Felis*) – do 19,5% [17]. W badaniu Bonyadiego i wsp. u pacjentów z AZS w Iranie najczęściej występowały IgE swoiste dla żyta (48,6%), tymotki łąkowej (42,6%), roztoczy kurzu domowego (22,7%) i sierści psa (16,7%) [15]. W naszym badaniu najczęściej występowały IgE swoiste dla tymotki łąkowej (42,6% pacjentów z AZS), żyta (42,6%), sierści kota (41,6%) i brzozy (39,3%). Wskaźnik SCORAD był podwyższony u pacjentów z AZS i IgE swoistymi dla brzozy, sierści psa, sierści konia, *Cladosporium herbarum*, białka jaja, orzecha laskowego, marchwi i ziemniaka. Natomiast wskaźnik oSCORAD był zwiększony u pacjentów z AZS i obecnością IgE swoistych dla brzozy, sierści psa, *Cladosporium herbarum*, białka jaja, orzecha laskowego, marchwi i ziemniaka. Należy jednak podkreślić, że rola alergenów w alergii znacznie wykracza poza degranulację komórek tucznych przy udziale IgE. W badaniu Haselden i wsp. wykazano, że u uczulonych pacjentów z astmą śródskórne podawanie krótkich peptydów pochodzących z alergenów może bezpośrednio inicjować zależną od limfocytów T późną reakcję astmatyczną bez konieczności wczesnej odpowiedzi IgE lub komórek tucznych [18]. Oczyszczony główny zaleźny od IgE alergen pyłku

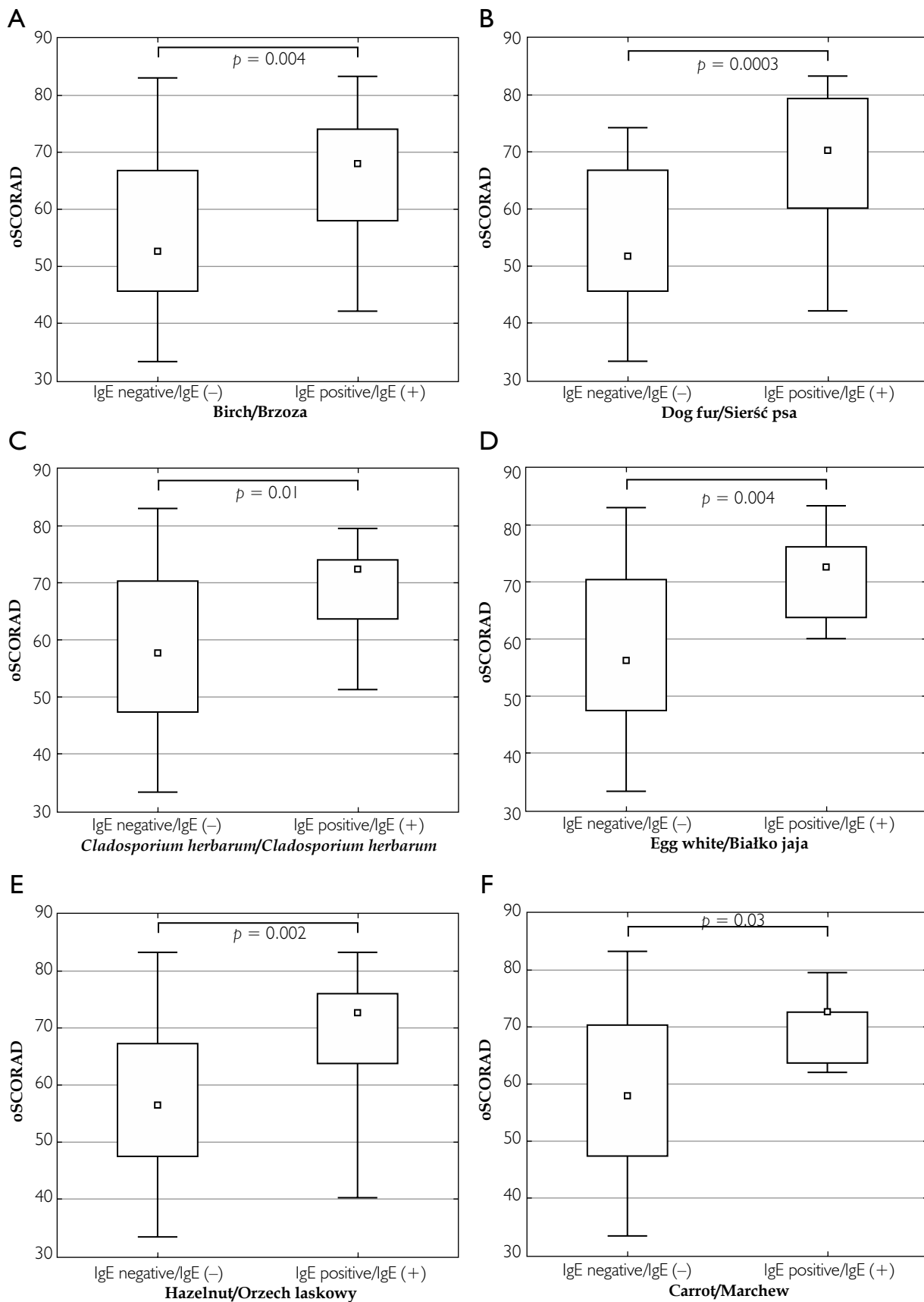


Figure 2. Increased objective SCORAD in AD patients with IgE specific to birch (A), dog furs (B), *Cladosporium herbarum* (C), egg white (D), hazelnut (E), carrot (F)

Rycina 2. Podwyższony wskaźnik oSCORAD u pacjentów z AZS z IgE swoistymi dla brzozy (A), sierści psa (B), *Cladosporium herbarum* (C), białka jaja (D), orzecha laskowego (E), marchwi (F)

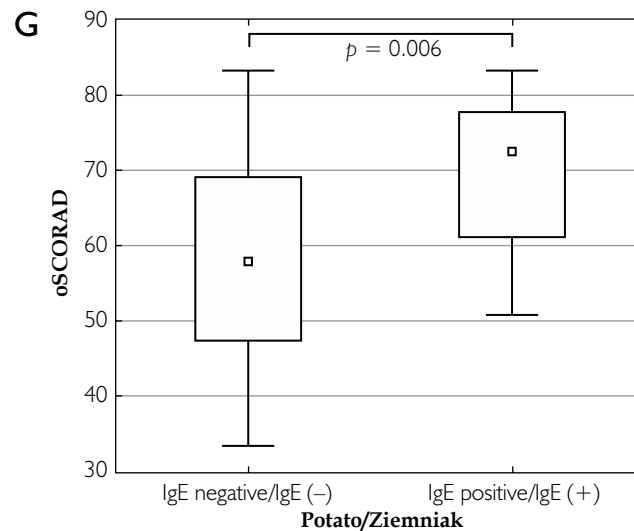


Figure 2. Cont. potato (G)

Rycina 2. Cd. ziemniaka (G)

study was to determine whether serum concentration of interleukin 33, a new member of the IL-1 family, is linked with allergen-specific IgE and whether it corresponds to the severity of atopic dermatitis. In contrast to many other interleukins, IL-33 was found to act not only through its primary receptor ST2, and the co-receptor IL-1RAcP, but also to translocate to cell nuclei and to regulate gene expression via modulation of the transcription factor NF- κ B [21–24]. Moreover, attributing the role of IL-33 in immune reactions only would be an oversimplification. Seltmann *et al.* found in keratinocytes collected from patients with AD that IL-33 downregulated mRNA for filaggrin [25]. The molecular background of this phenomenon was elucidated by a study of Ryu *et al.*, who revealed in normal human epidermal keratinocytes that IL-33 downregulated filaggrin expression (mRNA) by inducing STAT3 and ERK phosphorylation in human keratinocytes [26]. In our study serum IL-33 level was not correlated with parameters of AD activity, such as the extent of skin lesions, pruritus, sleep disorder, SCORAD index and objective SCORAD. Interleukin-33 level was not higher in AD patients positive for tested allergen-specific IgE either. Thus, we conclude that IL-33 is not a reliable marker of activity of AD. However, research data bring diverse conclusions, especially those related to animal models of the disease. In transgenic mice the expression of IL-33 in the skin activated an immune response involving group 2 innate lymphoid cells [27]. In the study of Salimi *et al.*, who used lesional skin biopsies from patients with AD, group 2 innate lymphoid cells were more prevalent and showed a coincident up-regulation of IL-33 [28]. The study of Savinko *et al.* found that the role of IL-33 may differ between various target tissues from a main inducer of a Th2

brzozy (Bet v 1) i jego niezależne od IgE hipoaergiczne fragmenty, które łącznie stanowią pełen epitop limfocytów T alergenu Bet v 1, nie wykazują jednak zależności od IgE ani aktywności alergicznej. Wykorzystywane w atopowych testach płatkowych u pacjentów z AZS indukowały przewlekłe alergiczne zapalenie skóry [19]. Udział mechanizmów zależnych od IgE i niezależnych od IgE w przewlekłym stanie zapalnym u pacjentów z AZS jest więc nadal przedmiotem dyskusji [19]. Należy zaznaczyć, że u niektórych pacjentów z AZS nie występuje atopia, co wskazywałoby, że dalsze stosowanie terminu „atopowe zapalenie skóry” jest dyskusyjne [20]. Z tego względu kolejnym celem naszego badania było ustalenie, czy stężenie w surowicy IL-33, nowego przedstawiciela rodziny IL-1, ma związek ze swoistymi IgE i czy wykazuje korelację z nasileniem AZS. Stwierdzono, że w przeciwieństwie do wielu innych interleukin IL-33 nie tylko oddziałuje poprzez swój główny receptor ST2 i współreceptor IL-1RAcP, lecz także ulega translokacji do jąder komórkowych i reguluje ekspresję genów poprzez modulację czynnika transkrypcyjnego NF- κ B [21–24]. Ponadto stwierdzenie, że IL-33 odgrywa rolę wyłącznie w reakcjach immunologicznych, byłoby nadmiernym uproszczeniem. W badaniu Seltmana i wsp. na podstawie analizy keratynocytów pozyskanych od pacjentów z AZS stwierdzono, że IL-33 osłabia ekspresję mRNA dla filagryny [25]. Podłoże molekularne tego zjawiska wyjaśnili Ryu i wsp. w badaniu w zdrowych keratynocytach naskórka ludzkiego, wykazując, że IL-33 obniża ekspresję filagryny (mRNA) poprzez indukcję fosforylacji STAT3 i ERK w ludzkich keratynocytach [26]. W naszym badaniu stężenie IL-33 w surowicy nie wykazywało korelacji z takimi parametrami aktywności AZS, jak rozległość zmian skórnych, świąd, zaburzenia snu, wskaźnik SCORAD oraz wskaźnik oSCORAD. Stężenie IL-33 nie było również podwyższone u pacjentów

cytokines in asthmatic airways to a dispensable role for the development of Th2 response in the sensitized skin [29].

CONCLUSIONS

Therefore one can conclude that the immunoregulatory role of IL-33 is multiple and complex and needs further studies.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

z AZS i dodatnim mianem swoistych IgE. Na tej podstawie stwierdzamy, że IL-33 nie jest wiarygodnym wskaźnikiem aktywności AZS. Wnioski z badań, zwłaszcza prowadzonych w modelu zwierzęcym choroby, nie są jednoznaczne. U myszy transgenicznych ekspresja IL-33 w skórze wywoływała aktywację odpowiedzi odpornościowej przy udziale wrodzonych komórek limfoidalnych typu 2 [27]. W badaniu Salimi i wsp. na materiale biopsyjnym pobranym ze zmian chorobowych pacjentów z AZS wrodzone komórki limfoidalne typu 2 występowały częściej i wykazywały nasilenie ekspresji IL-33 [28]. W badaniu Savinko i wsp. stwierdzono, że rola IL-33 może różnić się w zależności od tkanki docelowej: od głównego czynnika wyzwalającego cytokiny Th2 w drogach oddechowych u pacjentów z astmą do drugorzędnej roli w rozwoju odpowiedzi Th2 w skórze objętej uczuleniem [29].

WNIOSKI

Można stwierdzić, że immunoregulacyjna rola IL-33 jest złożona i zróżnicowana oraz wymaga dalszych badań.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

References

Piśmiennictwo

1. Hywel W., Kim T., Smethurst D., Ravenscroft J., Charman C.: Atopic eczema. [In:] Evidence-based Dermatology. W. Hywel, M. Bigby, T. Diepgen, A. Herxheimer, L. Naldi, B. Rzany (eds). BMJ Publishing Group, London, 2003, 144-218.
2. Werfel T.: The role of leukocytes, keratinocytes, and allergen specific IgE in the development of atopic dermatitis. Review. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 1878-1891.
3. Henderson C.A.: The prevalence of atopic eczema in two different villages in rural Tanzania. *Br J Dermatol* 1995, 133 Suppl. 45, 50.
4. Schultz Larsen F., Diepgen T., Svensson A.: The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34, 760-764.
5. Barbarot S., Auziere S., Gadhari A., Girolomoni G., Puig L., Simpson E.L., et al.: Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy* 2018, 73, 1284-1293.
6. Larsen F.S., Holm N.V., Henningsen K.: Atopic dermatitis. A genetic-epidemiologic study in a population-based twin sample. *J Am Acad Dermatol* 1986, 15, 487-494.
7. Ho C.L., Chang L.I., Wu W.F.: The prevalence and risk factors of atopic dermatitis in 6-8 year-old first graders in Taipei. *Pediatr Neonatol* 2019, 60, 166-171.
8. Elias P.M.: Primary role of barrier dysfunction in the pathogenesis of atopic dermatitis. Review. *Exp Dermatol* 2018, 27, 847-851.
9. Leung D.Y.: Role of IgE in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 1993, 5, 956-962.
10. DaSilva-Arnold S.C., Thyagarajan A., Seymour L.J., Yi Q., Bradish J.R., Al-Hassani M., et al.: Phenotyping acute and chronic atopic dermatitis-like lesions in Stat6^{VT} mice identifies a role for IL-33 in disease pathogenesis. *Arch Dermatol Res* 2018, 310, 197-207.
11. Moussion C., Ortega N., Girard J.P.: The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One* 2008, 3, e3331.
12. Hanifin J.M., Rajka G.: Diagnostic features of atopic eczema. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980, 92, 44-47.
13. Consensus Report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993, 186, 23-31.
14. Kunz B., Oranje A.P., Labrèze L., Stalder J.F., Ring J., Taïeb A.: Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 1997, 195, 10-19.
15. Bonyadi M.R., Hassanzadeh D., Seyfizadeh N., Borzoueisileh S.: Assessment of allergen-specific IgE by immunoblotting method in atopic dermatitis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017, 49, 213-219.

16. Zink A., Gensbaur A., Zirbs M., Seifert F., Suarez I.L., Mourantchian V., et al.: Targeting IgE in severe atopic dermatitis with a combination of immunoadsorption and omalizumab. *Acta Derm Venereol* 2016, 96, 72-76.
17. Mediaty A., Neuber K.: Total and specific serum IgE decreases with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergy but not in patients with atopic dermatitis. *Immun Ageing* 2005, 2, 9.
18. Haselden B.M., Kay A.B., Larché M.: Immunoglobulin E-independent major histocompatibility complex-restricted T cell peptide epitope-induced late asthmatic reactions. *J Exp Med* 1999, 189, 1885-1894.
19. Campana R., Mothes N., Rauter I., Vrtala S., Reininger R., Focke-Tejkl M., et al.: Non-IgE-mediated chronic allergic skin inflammation revealed with rBet v 1 fragments. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121, 528-530.
20. Flohr C., Johansson S.G., Wahlgren C.F., Williams H.: How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114, 150-158.
21. Lingel A., Weiss T.M., Niebuhr M., Pan B., Appleton B.A., Wiesmann C., et al.: Structure of IL-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RAcP receptors: insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes. *Structure* 2009, 17, 1398-1410.
22. Ali S., Mohs A., Thomas M., Klare J., Ross R., Schmitz M.L., et al.: The dual function cytokine IL-33 interacts with the transcription factor NF-kappaB to dampen NF-kappaB-stimulated gene transcription. *J Immunol* 2011, 187, 1609-1616.
23. Choi Y.S., Park J.A., Kim J., Rho S.S., Park H., Kim Y.M., et al.: Nuclear IL-33 is a transcriptional regulator of NF-kappaB p65 and induces endothelial cell activation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012, 421, 305-311.
24. Kakkar R., Hei H., Dobner S., Lee R.T.: Interleukin 33 as a mechanically responsive cytokine secreted by living cells. *J Biol Chem* 2012, 287, 6941-6948.
25. Seltmann J., Roesner L.M., von Hesler F.W., Wittmann M., Werfel T.: IL-33 impacts on the skin barrier by downregulating the expression of filaggrin. *J Allergy Clin Immunol* 2015, 135, 1659-1661.
26. Ryu W.I., Lee H., Bae H.C., Ryu H.J., Son S.W.: IL-33 down regulates filaggrin expression by inducing STAT3 and ERK phosphorylation in human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2016, 82, 131-134.
27. Imai Y., Yasuda K., Sakaguchi Y., Haneda T., Mizutani H., Yoshimoto T., et al.: Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013, 110, 13921-13926.
28. Salimi M., Barlow J.L., Saunders S.P., Xue L., Gutowska-Owsiak D., Wang X., et al.: A role for IL-25 and IL-33-driven type-2 innate lymphoid cells in atopic dermatitis. *J Exp Med* 2013, 210, 2939-2950.
29. Savinko T., Karisola P., Lehtimäki S., Lappeteläinen A.M., Haapakoski R., Wolff H., et al.: ST2 regulates allergic airway inflammation and T-cell polarization in epicutaneously sensitized mice. *J Invest Dermatol* 2013, 133, 2522-2529.

Received: 26.08.2018

Accepted: 8.02.2019

Otrzymano: 26.08.2018 r.

Zaakceptowano: 8.02.2019 r.

How to cite this article

Bernacka M., Liszewska A., Robak E., Woźniacka A., Bogaczewicz J.: Allergen-specific immunoglobulin E and interleukin-33 in atopic dermatitis. *Dermatol Rev/Przegl Dermatol* 2019, 106, 257-267. DOI: <https://doi.org/10.5114/dr.2019.86908>.