proLékaře.cz | 13.11.2026

Čes-slov Derm, 86, 2011, No. 2, p. 90–96

Genetika atopickej dermatitídy

Kozáčiková Z., Vašků V.

I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně a LF MU
prednosta doc. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

SÚHRN

Atopická dermatitída (AD) je multifaktoriálne ochorenie. V jej etiopatogenéze sa uplatňujú viaceré faktory – genetická predispozícia, vplyvy vonkajšieho prostredia, humorálna a imunologická dysbalancia a porušená epidermálna bariéra.

Genómové skríningy rodín s AD ukazujú na chromozomálne úseky, ktoré sa prekrývajú s ostatnými kožnými ochoreniami, zápalovými a autoimunitnými chorobami. Tieto spolu so štúdiami kandidátskych génov poskytujú nové náhľady na patogenézu atopickej dermatitídy. Nové genetické vysokocitlivé metódy génovej identifikácie ako „DNA microarrays" a celogenómové genotypizovanie pomôžu ďalej analyzovať tieto poznatky, čo zlepší definíciu kriterií AD a povedie k cielenejšej liečbe.

Klúčové slová: **atopická dermatitída – genetické pozadie – genetické štúdie**

SUMMARY

Genetics of Atopic Dermatitis

Atopic dermatitis (AD) is a multifactorial disease. In its etiopathogenesis play role various factors including: genetic and environmental factors, metabolic and immunologic mechanisms and defect of epidermal barier. Genome screenings of families with AD have implicated chromosomal regions that overlap with other skin diseases and with inflammatory and autoimmune diseases. These, together with candidate gene studies, provide novel insights into the pathogenesis of AD. Recent genetic advances with high-throughput methods for gene identification, such as DNA microarrays and whole-genome genotyping, will help further dissect this complex trait. This will aid disease-defining criteria and more targeted therapies for AD.

Key words: **atopic dermatitis – genetic background – genetic studies**

ÚVOD

Atopická dermatitída (AD) je chronické zápalové ochorenie, charakterizované pruritom s typickým vývojom klinického obrazu od detstva až do dospelosti. Je súčasťou tzv. atopického komplexu, do ktorého patria okrem atopického ekzému aj senná nádcha a bronchiálna astma.

Spôsob dedičnosti atopických chorôb je komplexný a nepodlieha klasickým Mendelovým zákonom [5]. Klinický obraz je výsledkom interakcie hereditárneho tlaku a vplyvu prostredia [16].

Vplyvy zodpovedné za nárast incidencie alergických chorôb nie sú doteraz celkom objasnené, ale väčšina súčasných hypotéz považuje zmeny vo faktoroch životného prostredia za príčinu zvýšeného výskytu alergických chorôb u geneticky disponovaných jedincov [32].

V zásade je používaných niekoľko postupov, skúmajúcich genetické aspekty zodpovedné za komplexné ochorenia.

Pre objasňovanie relatívneho významu génov a prostredia pre manifestáciu atopických chorôb a pre určenie spôsobu prenosu špecifických znakov sú prínosné epidemiologické štúdie sledujúce populácie, rodiny a dvojčatá [41]. Štúdie dvojčiat poukazujú na silnú genetickú komponentu AD, konkordancia u monozygotných dvojčiat sa odhaduje na 76–82 % v porovnaní s 21–23 % u dizygotných dvojčiat [37, 46].

Molekulárna analýza sa zameriava na hľadanie odchýliek (variant) špecifických génov a na zistenia, či je príslušná odchýlka spojená s klinickou manifestáciou choroby („linkage analysis" – väzbové štúdie) [15].

Väzbové štúdie využívajú metódy zdieľania alel „Allele sparing methods", ktoré vychádzajú z predstavy, že skupiny postihnutých príbuzných jedincov, budú zdieľať časti genómu kritické v etiopatogenéze príslušného znaku častejšie, ako by odpovedalo náhodnej distribúcii.

Najpoužívanejšia podoba tejto analýzy študuje zdieľanie príslušných alel pármi postihnutých súrodencov.

Najväčším prínosom týchto metód sú celogenómové

proLékaře.cz | 13.11.2026

analýzy mapovania nových predisponujúcich lokusov, tzv. systematický genómový sken, ktorý vychádza z genetickej mapy ľudského genómu, tj. zostavy rovnomerne rozložených unikátnych polymorfizmov, najčastejšie typu mikrosatelitov (krátke sekvencie nukleotidov).

Doteraz bolo publikovaných 6 celogenómových štúdií zameraných na AD, plus štúdie pôvodne navrhnuté pre astmu so závermi vzťahujúcimi sa i na AD.

Všetky okrem jednej skúmali rodiny európskeho pôvodu:

1. 199 nemeckých a škandinávskych [38],
2. 148 britských [12],
3. 109 švédskych [8],
4. 100 dánskych [24],
5. 295 francúzskych rodín [23].

Neeurópska štúdia bola prevedená na 77 japonských rodinách [18].

Niektoré výsledky sa v rámci štúdií zhodujú, iné sú rozdielne. Treba zdôrazniť, že toto nie je spôsobené len genetickou heterogenitou, ale odráža aj rôznorodosť nongenetických faktorov, vrátane rozdielov medzi rodinnými príslušníkmi, rozdielnym definovaním fenotypu, odlišnou metodikou jednotlivých štúdií apod. Celogenómové štúdie prevedené len na stovkách jedincov pracujú naviac s veľkou štatistickou chybou.

Signifikantné dôkazy väzby s AD (tab. 1) boli nájdené na lokusoch na 3. chromozóme v oblasti p24-p22 v švédskych rodinách [8] a na 3. chromozóme v oblasti p26-p24 v dánskych rodinách [24]. Ďalšia väzba spojitosti je zvažovaná na 3. chromozóme v oblasti q13-q21v nemeckých/škandinávskych [37] a švédskych [8] súboroch a na 18. chromozóme v oblasti q11-q21 v dánskych [24] a švédskych [8] súboroch.

Vo Francúzsku boli pôvodne väzbové štúdie navrhnuté na skúmanie astmy a sennej nádchy v súbore 295 rodín s probandmi s astmou. Nakoniec výsledky týchto analýz demonštrovali väzbu na 5q13 a 11p14 u AD [23]. Neskôr dánsky tím pokračoval v ich predchádzajúcej analýze a našiel ďalší presvedčivý dôkaz väzby 3p34, 3q21 a 4q22 [10].

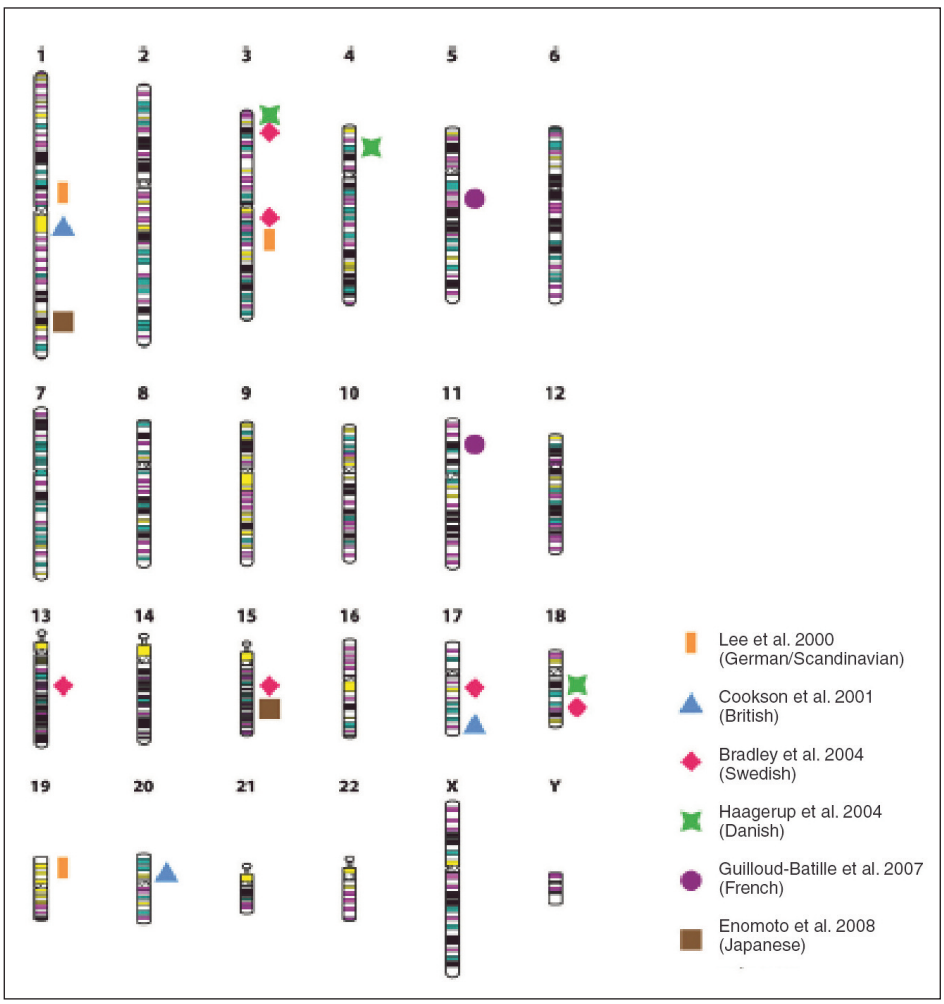
Zaujímavé je, že doteraz známe fakty svedčia o tom, že génové odchýlky pri atopickej dermatitíde prejavujú väčšiu homológiu so psoriázou ako s fenotypom atopie alebo astmy, hoci ani tieto homológie nemožno zanedbať [11].

Iná stratégia známa ako „candidate region approach" skúma špecifické oblasti genómu, kde sú umiestnené potenciálne zaujímavé gény, tzn. kandidátske gény.

Na rozdiel od väzbových štúdií na hypotézach nezávislých sú štúdie kandidátskych génov (KG) založené na predchádzajúcich znalostiach biologickej funkcie a patofyziológie produktu kandidátskeho génu na danom ochorení.

Výhoda štúdií kandidátskych génov je, že nie sú obmedzené na rodiny a môžu byť prevedené podľa testovaných hypotéz najčastejšie v designu case-control, case-case (napr. staging ochorení) alebo genotyp-fenotyp.

Kandidátske gény, ktoré boli asociované s AD aspoň jednou štúdiou, môžeme rozdeliť do troch vektorov, a to na gény asociované s atopiou, gény pôsobiacimi na dermálny zápal a imunitu a gény epidermálneho diferenciačného komplexu [11]. V tomto článku približujeme niektoré z nich.



Obr. 1. Väzby s AD (Kathleen C. Barnes, J. Allergy Clin. Immunol., 2010)

proLékaře.cz | 13.11.2026

GÉNY ATOPIE

Gén beta reťazca vysoko afinitného receptora IgE FceRIb (MS4A2)

FceRIb, b je podjednotka FceRI kódovaná jedným génom MS4A2, lokalizovaným na chromozóme 11q12-13 vo vnútri regiónu s potvrdenou väzbou s atopiou. Bolo dokázané, že varianty vo vnútri tohto génu sú asociované s radou atopických fenotypov, vrátane bronchiálnej hypersenzitivity, alergie na prach a trávy a atopickou astmou [42].

FceRI receptor je exprimovaný na rade buniek, vrátane bazofilov, žírnych buniek, monocytov a Langerhansových buniek. Receptor viaže konštantnú oblasť antigénového komplexu IgE molekuly a iniciuje uvoľnenie zápalových mediátorov cez intracelulárnu signálnu kaskádu. Podjednotka b FceRI receptoru posilňuje signály bunkovej aktivácie cez účinok Lyn kinázy [44].

Receptor FceRI môže fungovať aj poskladaním alfa a gama reťazcov, ale pri absencii beta reťazca stráca svoj vysokoafinitný charakter a polohovú stabilitu na bunkovej membráne [21].

Bol zistený silný efekt maternálnej dedičnosti alel na lokuse 11. chromozómu u pacientov s AD v porovnaní s kontrolnými skupinami [17], čo by mohlo súvisieť s epidemiologickou skutočnosťou, že riziko atopie a atopickej dermatitídy je vyššie u potomkov atopických matiek oproti rovnako postihnutých otcov [13].

Mastocytárna chymáza 1 (CMA1)

Mastocytárna chymáza 1 (MCC1) je kódovaná génom CMA1, ktorý sa mapuje do dlhého ramienka chromozómu 14q11, čo je ďalší región, ktorý ukazuje spojitosť s AD.

MCC1 je glykosyl-acylová chymotryptínová-serín proteáza, ktorá sa nachádza v horných vrstvách epidermis v granulách žírnych buniek a pravdepodobne sa podieľa spolu s histamínom a tryptázou na rade proinflamačných účinkoch [42]. Špecificky stimulácia purifikovaných MCC1 kože alebo peritonea morčiat spôsobuje zvýšenie mikrovaskulárnej permeability [25] a značné hromadenie zápalových buniek, včetne neutrofilov, eozinofilov, leukocytov a makrofágov [26]. Mikrovaskulárna priepustnosť, i keď nižšieho rozsahu trvá dlhšie ako pri histamíne [25].

Je tiež známe, že MCC1 má radu vlastností, ktoré hrajú rolu v remodelácii tkaniva. Tieto zahrnujú schopnosť aktivovať intersticiálnu prokolagenázu [42], premenu prokolagénu na kolagén [35] a uvoľnenie (ale nie aktiváciu) TGF b1 z extracelulárnej matrix epiteliálnych a endoteliálnych buniek [50]. Tieto vlastnosti, v kombinácii s výraznou expresiou proteínov v dermis ukazujú MCC1 (CMA1) ako vynikajúceho kandidáta pre genetické analýzy AD. Podobné závery podporuje aj zvýšenie množstva CMA1 pozitívnych buniek v chronických léziách AD [3] v porovnaní s nepostihnutými alebo psoriatickými vzorkami kože. Niekoľko štúdii ukazuje na významnú asociáciu medzi genotypmi v jednom alebo viacerých polymorfných miestach CMA1 a ich promótormi a AD statusom [40]. Mao et al. objavili asociáciu medzi AD a polymorfizmom BstXI génu CMA1, ktorý spočíva v zámene G-1903 –>A v promótorovej oblasti [40]. Avšak táto asociácia nebola potvrdená v talianskej populácii [45].

CC chemokíny: RANTES a eotaxin 1

Chemokíny sú skupina chemotaktických cytokínov, ktoré indukujú mobilizáciu zápalových buniek pomocou koncentračného gradientu [1]. Tieto molekuly môžeme rozdeliť na základe ich proteínovej štruktúry a špecifickej lokalizácie cysteinových motívov zabudovaných vo vnútri N-terminálnej domény do 3 širokých kategórií. RANTES i eotaxin 1 sú CC chemokíny, ktoré majú 2 vedľajšie N terminálne zabudované cysteinové zbytky.

RANTES, ktorý je kódovaný na dlhom ramienku chromozómu 17 [17q11.2 q12], má niekoľko známych funkcií včetne stimulácie histamínovej sekrécie z bazofilov, aktivácie eozinofilov a mobilizácie monocytov, eozinofilov a pamäťových Th lymfocytov (s preferenciou CD45RO1 a CD41 podtypov). I keď prakticky všetky jadrové krvné a tkanivové bunky produkujú chemokíny, primárnym zdrojom RANTES sú zrejme kožné fibroblasty.

Eotaxin 1 je kódovaný génom CCL11, je tiež lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 17 [17q21.1 -q21.2]. Je to selektívny chemoatraktant a aktivátor jednak eozinofilov, jednak Th2 lymfocytov a tiež sa môže uplatňovať ako záporný regulátor neutrofilov [42].

Zvýšená hladina RANTES a eotaxinu bola detekovaná v sérach pacientov s AD v porovnaní so zdravými kontrolami [42], ďalej u RANTES bola demonštrovaná signifikantná pozitívna korelácia s celkovým IgE v sére a množstvom eozinofilov. Tiež bola zistená signifikantne vyššia expresia génu z lézií tkanivovej biopsie odobranej od pacientov s AD v porovnaní s nonatopickými kontrolami [55].

Nedávno bola popísaná bodová mutácia v proximálnej promótorovej oblasti mimo kódujúcej oblasti génu pre RANTES (CCL5). Táto varianta má za následok vznik nového zhodného väzbového miesta pre rodinu GATA transkripčných faktorov a je asociovaná so zvýšenou produkciou RANTES u pacientov s AD [4]. V multicentrickej nemeckej alergologickej štúdii sa ukázalo, že táto varianta je asociovaná s AD, ale nie s astmou [43]. Tieto výsledky neboli potvrdené v maďarskom súbore [36].

Tiež bolo identifikovaných veľa polymorfizmov v géne kódujúcom eotaxin (CCL11). U dvoch z týchto variant, lokalizovaných v promótorovej oblasti génu, bola popísaná asociácia s celkovým sérom IgE u pacientov s AD [51].

GENÓM ZÁPALOVÝCH CYTOKÍNOV

Zhluk cytokínových génov

Zhluk cytokínových génov je lokalizovaný na 5. chromozóme v oblasti q31-33 a zahŕňa pevne spojenú skupinu funkčne súvisejúcich génov, ktoré kódujú intracelulárne

proLékaře.cz | 13.11.2026

mediátory imunitnej odpovede a mediátory na povrchu buniek. Gény zahŕňajú niekoľko interleukínov (IL3, IL4, IL5, IL9, IL12, a IL13), GM-CSF (GM CSF), CD14 antigén, T-lymfocytárnu imunoglobulinovú doménu mucín doménového proteínu (TIM 1).

Väzba spojitosti bola pozorovaná v rade populácií u atopických fenotypov [7, 20, 49].

Gén IL13

IL3 pôsobí v synergii s IL4 a podporuje charakteristickú Th2 imunoreaktivitu. Na kandidátskom géne lokalizovanom na lokuse 5q31 boli doposiaľ identifikované dva funkčné SNPs. Zámena C –> T v regióne promótora v pozícii 1112, ktorá je asociovaná so zvýšenou produkciou IL13 a zvýšenou väzbou nukleárnych proteínov v tejto oblasti [53]. Okrem toho má polymorfizmus G –> *A* v 4. exóne na nukleotide 4464 za následok zámenu aminokyselín arginínu za glutamín v pozícii 130 (Arg130Gln), čo spôsobuje, že molekula IL13 má stabilnejšiu väzbu na receptore a tým pomalejšie odburávanie [2]. Polymorfizmus Arg130Gln bol asociovaný s AD u Kanaďanov [27], Japoncov [52] i Nemcov [39]. Polymorfizmus C-1112T bol asociovaný s AD len v holandskom súbore [31], avšak nebola potvrdená asociácia s AD v japonskom súbore [52]. Obidva tieto polymorfizmy sa asociujú s ostatnými alergickými fenotypmi, vrátane astmy [28, 30, 53], bronchiálnej hyperreaktivity [30] a fenotypom celkového IgE [22, 39]. Môžeme predpokladať, že gén IL13 je markerom vnímavosti pre atopiu.

Gén pre receptor pre Interleukin 4 alfa (IL4RA)

Gén IL 4 je najvýznamnejším induktorom Th2 diferenciácia a IgE izotypovej konverzie.

Je kódovaný génom IL4RA lokalizovanom na krátkom ramienku 16. chromozómu [16p12].

Bazarel et al. preukázali koreláciu hladín IgE medzi matkami a ich deťmi a predpokladali genetickú reguláciu z dvoch alel jedného lokusu [6]. Dostupné údaje o heretibilite fenotypu zvýšeného IgE nasvedčujú, že variancia znaku je podmienená genetickou varianciou znaku na 50 %. Z toho jasne vyplýva, že výlučne enviromentálna podmienenosť nadprodukcie IgE už dnes neprichádza do úvahy. Je veľmi pravdepodobné, že za vysoké IgE zodpovedá jeden autozomálne recesívny gén, ktorý ale operuje pod veľkým polygénnym vplyvom [11].

Gén pre Serin proteáza inhibítor Kazal-type 5 (SPINK5)

Ďalší gén ktorý sa nachádza v oblasti cytokínového hniezda na 5. chromozóme, presnejšie na 5q31, je SPINK5 („serine protease inhibitor Kazal typ-5“, inhibitor serínových proteáz Kazalovho typu), jeho produktom je inhibítor serínových proteáz LEKTI („lympho-epithelial Kazal-type-regulated inhibitor“, lymfoepitelový inhibítor regulovaný Kazalovým typom). Mutácia v tomto géne sa manifestuje ako Nethertonov syndróm, čo je vzácne autozómovo recesívne ochorenie charakterizované zvýšenou produkciou IgE s manifestáciou atopie a ichtyotickou kožou, vrátane charakteristických zmien vlasového stvolu [47]. Ochorenie je spôsobené chýbaním LEKTI-inhibítora serín proteáz v oblasti epidermy, slizníc a týmusu [9]. V stratum corneum preto dochádza k nadmernému a predčasnému rozpadu korneodezmozómov a k ťažkej poruche epidermálnej bariéry.

Walley et al. skúmali kódovacie sekvencie tohto génu u pacientov s AD a identifikovali šesť kódujúcich polymorfizmov. Objavili asociáciu SNP 1258G –> A, ktorý spôsobuje substitúciu Glu420Lys a SNP 1103 A –> G so substitúciou Asn368ser. Zaujímavé je, že sa u probandov zistil preferenčný prenos alely od matky [54]. Bola pozorovaná aj silná etnická závislosť polymorfizmov SPINK. SNP asociované s AD v japonských štúdiách [34] neboli asociované u severonemeckej populácie [19], v inej nemeckej štúdii bola nájdená asociácia s astmou a rinokonjuktivitídou [33].

Jedna z hypotéz vysvetľujúcich úlohu polymorfizmov SPINK5 v patofyziológii AD je, že defekt LEKTI ovplyvňuje ihibíciu mnohých alergénov, ktoré sú tiež serínové proteázy a znamená stratu enzýmovej opozície a zvýšenú transepitelovú penetráciu alergénov [54].

Epidermálny diferenciačný komplex

Tento komplex leží na chromozóme 1q21 v rozsahu 1.62 megabáz a obsahuje viac ako 70 génov exprimovaných počas terminálnej diferenciácie keratinocytov.

Gény vo vnútri tohto lokusu kódujú proteíny ako loricrin, involucrin, malé na prolin bohaté proteíny, neskôr exprimované proteíny rohovej vrstvy, a S100 kalcium viažuce proteíny, z ktorých filagrín je kľúčový člen.

Filagrín

Filagrín gén kóduje proteín profilagrín, ktorý je jednou z hlavných súčastí keratohyalínových granúl v horných vrstvách epidermis. V procese terminálnej diferenciácie je profilagrín proteolyticky spracovaný do 10–12 filagrínových peptidov, ktoré svojim usporiadaním vytvárajú keratínový cytoskelet a prispievajú k vzniku šupín. Teda, filagrín je esenciálna komponenta v procese vedúcom k formovaniu plne funkčnej kožnej bariéry. V súčasnosti sú popísané dve mutácie v lokuse 1q21 v exóne 3 (p.R501X a c.2282del4), ktoré vedú k strate funkcie génu kódujúceho filagrín (FLG) v súvislosti s abnormalitami kože u ichtyosis vulgaris. Ako prvý asociáciu týchto afunkčných alel s atopickým ekzémom popísal Smith et. al. [48].

Pozornejšia analýza ukázala, že homozygoti a zložený heterozygoti pre uvedené mutácie sú postihnutý ťažkou formou ichtyózy, zatiaľ čo heterozygoti sú symptomatický alebo postihnutý len mierne (je uvádzaná 90% penetrancia). Jedná sa teda o kodominantnú dedičnosť s neúplnou penetranciou u heterozygotov.

Henderson [29] vo svojej štúdii uvádza, že prítomnosť týchto aliel so sebou nesie vysoké riziko predispozície k ekzému nezávisle na veku. Odds ratio (OR) pre hetero-

proLékaře.cz | 13.11.2026

zygotov je 1,84 pre neatopický ekzém a 2,73 pre atopický ekzém. U ekzematikov bez týchto alel je patrná častejšia tendencia k vymiznutiu ťažkostí behom rastu. Mutácie v FLG sú tiež silne asociované s astmou v prítomnosti atopického ekzému (OR 3,42 pre heterozygotov), naopak u astmatikov bez ekzému sa vyskytujú vzácnejšie (OR 0,79). Podľa toho môžeme predpokladať, že existuje klinická forma astmy, ktorá vzniká na podklade porušenej epidermálnej bariéry a zvýšeného prieniku aeroalergénov do hlbších štruktúr kože.

ZÁVER

V posledných rokoch genetický výzkum v oblasti AD zaznamenal veľký pokrok.

Bola objavená rada chorobných lokusov replikácie a malý počet na teórii založených alebo pozičným klonovaním objavených kandidátskych génov. Asi najpozoruhodnejším záverom týchto výskumov je nedostatok prekrývania lokusov AD a ostatných atopických fenotypov napr. astmy [42]. Miesto toho, ďaleko väčšia miera zhody bola pozorovaná medzi AD a psoriázou [14].

Tieto závery menia doterajšie teórie a poukazujú, že okrem humorálnej a imunologickej dysbalancie aspoň časť predispozície k AD by mohla spočívať vo vnútri kože samotnej. Momentálne štúdie sa preto viac snažia zameriavať na poruchu epidermálnej bariéry ako jednu z dalších príčin spolupodieľajúcich sa na vzniku AD. Hlavným problémom ostáva zodpovedať, prečo väčšina sérového IgE nie je nasmerovaná proti špecifickým antigénom, prečo existujú intrinsic formy AD a prečo je anti IgE terapia účinná len u niektorých pacientov [42].

Určenie génov zodpovedných za toto ochorenie zlepší naše znalosti o patogenéze, a tak sa zlepší diagnostika a liečba ako jav súvisiaci s rozvojom personalizovanej medicíny. U génov možeme očakávať, že sa chovajú rôzne podľa meniacich sa vonkajších podmienok. Znalosť genetickej vnímavosti k chorobe umožní včasný nefarmakologický zásah a vyvinutie špecifickej strategickej prevencie. Porozumenie genetického základu tiež povedie k vývoju liečebných zásahov, resp. terapie cielenej na gény, ktoré sú za klinickú manifestáciu choroby primárne zodpovedné. A nakoniec by lepšie porozumenie genetickému základu atopickej choroby mohlo viesť k vývoju kauzálnej liečby, teda špecifickej génovej terapie.

Dosiahnutie týchto úsilí bude vyžadovať genetické štúdie na veľkých súboroch pacientov s presne definovaným fenotypom a korektné štatistické spracovanie dát. Toto nie je možné dosiahnuť bez prítomnosti medziodborovej spolupráce klinikov, genetikov, štatistických analytikov i molekulových biológov.

LITERATÚRA

1. ALAM, R. Chemokines in allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunology,* 1997, 99, p. 273–277.
2. ARIMA, K., UMESHITA-SUYAMA, R., SAKATA, Y., AKAIWA, M., MAO, XQ., ENOMOTO, T., DAKE, Y., SHIMAZU, S., YAMASHITA, T., SUGAWARA, N. et al. Upregulation of IL-13 concentration in vivo by the IL13 variant associated with bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 2002, 109, p. 980–987.
3. BADERTSCHER, K., BRONNIMANN, M., KARLEN, S., BRAATHEN, L. R., YAWALKAR, N. Mast cell chymase is increased in chronic atopic dermatitis but not in psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.,* 2005, 296, p. 503–506.
4. BAI, B., TANAKA, K., TAZAWA, T., YAMAMOTO, N., SUGIURA, H. Association between RANTES promoter polymorphism – 401A and enhanced RANTES production in atopic dermatitis patients. *J. Dermatol. Sci.,* 2005, 39, p. 189–191.
5. BARNES, K. C. Gene-environment and gene-gene interaction studies in the molecular genetic analysis of asthma and atopy. *Clin. Exp. Allergy,* 1999, 29, 4, p. 47–51.
6. BAZAREL, M., ORGEL, H. A., HAMBURGER, R. N. IgE levels in normal infants and mothers and an inheritance hypothesis. *J. Immunol.,* 1971, 107, p. 794–801.
7. BEYER, K., NICKEL, R., FREIDHOFF, L., BJORKSTEN, B., HUANG, S. K., BARNES, K. C. et al. Association and linkage of atopic dermatitis with chromosome 13q12-14 and 5q31-33 markers. *J. Invest. Dermatol.,* 2000, 115, p. 906–908.
8. BRADLEY, M., SODERHALL, C., LUTHMAN, H., WAHLGREN, C. F., KOCKUM, I., NORDENSKJOLD, M. Susceptibility loci for atopic dermatitis on chromosomes 3, 13, 15, 17 and 18 in a Swedish population. *Hum. Mol. Genet.,* 2002, 11, p. 1539–1548.
9. CHAVANAS, S., BODEMER, C., ROCHAT, A., HAMEL-TEILLAC, D., ALI, M., IRVINE, A. D., BONAFE, J. L., WILKINSON, J., TAIEB, A., BARRANDON, Y. et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat. Genet.,* 2000, 25, p. 141–142.
10. CHRISTENSEN, U., MOLLER-LARSEN, S., NYEGAARD, M., HAAGERUP, A., HEDEMAND, A., BRASCH-ANDERSEN, C. et al. Linkage of atopic dermatitis to chromosomes 4q22, 3p24 and 3q21. *Hum. Genet.,* 2009, 126, p. 549–557.
11. CHROMEJ, I. *Atopický ekzém.* 1. vydanie Banská Bystrica: Dali-BB, 2007, 240 s., ISBN 9788089090259.
12. COOKSON, W. O., UBHI, B., LAWRENCE, R., ABECASIS, G. R., WALLEY, A. J., COX, H. E. et al. Genetic linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat. Genet.,* 2001, 27, p. 372–373.
13. COOKSON, W. O., YOUNG, R. P., SANDFORD, A. J., MOFFATT, M. F., SHIRAKAWA, T., SHARP, P. A., FAUX, J. A., JULIER, C., NAKUMUURA, Y., NAKUMURA, Y. et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet,* 1992, 340 (8816), p. 381–384.
14. COOKSON, W. O., UBHI, B., LAWRENCE, R., ABECASIS, G. R., WALLEY, A. J., COX, H. E. et al. Genetic

proLékaře.cz | 13.11.2026

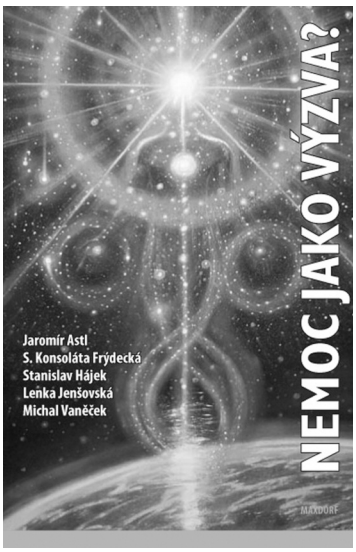
linkage of childhood atopic dermatitis to psoriasis susceptibility loci. *Nat. Genet.,* 2001, 27, p. 72–73.
15. COOKSON, W. O., MOFFATT, M. F. Genetics of asthma and allergic disease. *Hum. Mol. Genet.,* 2000, 9, p. 2359–2364.
16. COOKSON, W. The aliance of genes and environment in astma and allergy. *Nature,* 1999, 402, p. 5–11.
17. COX, H. E., MOFFATT, M. F., FAUX, J. A., WALLEY, A. J., COLEMAN, R., TREMBATH, R. C. et al. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br. J. Dermatol.,* 1998, 138, p. 182–187.
18. ENOMOTO, H., NOGUCHI, E., IIJIMA, S., TAKAHASHI, T., HAYAKAWA, K., ITO, M. et al. Single nucleotide polymorphism-based genome-wide linkage analysis in Japanese atopic dermatitis families. *BMC Dermatol.,* 2007, 7, p. 5.
19. FOLSTER-HOLST, R., STOLL, M., KOCH, WA., HAMPE, J., CHRISTOPHERS, E., SCHREIBER, S. Lack of association of SPINK5 polymorphisms with nonsyndromic atopic dermatitis in the population of Northern Germany. *Br. J. Dermatol.,* 2005, 152, p. 1365–1367.
20. FORREST, S., DUNN, K., ELLIOTT, K., FITZPATRICK, E., FULLERTON, J., MCCARTHY, M. et al. Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 1999, 104, p. 1066–1070.
21. GARMAN, S. C., KINET, J. P., JARDETZKY, T. S. Crystal structure of the human high-affinity IgE receptor. *Cell,* 1998, 95, p. 951–961.
22. GRAVES, P. E., KABESCH, M., HALONEN, M., HOLBERG, C. J., BALDINI, M., FRITZSCH, C., WEILAND, S. K., ERICKSON, R. P., VON MUTIUS, E., MARTINEZ, F. D. A cluster of seven tightly linked polymorphisms in the IL-13 gene is associated with total serum IgE levels in three populations of white children. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 2000, 105, p. 506–513.
23. GUILLOUD-BATAILLE, M., BOUZIGON, E., ANNESI-MAESANO, I., BOUSQUET, J., CHARPIN, D., GORMAND, F. et al. Evidence for linkage of a new region (11p14) to eczema and allergic diseases. *Hum. Genet.,* 2008, 122, p. 605–614.
24. HAAGERUP, A., BJERKE, T., SCHIOTZ, P. O., DAHL, R., BINDERUP, H. G., TAN, Q. et al. Atopic dermatitis – a total genome-scan for susceptibility genes. *Acta Derm. Venereol.,* 2004, 84, p. 346–352.
25. HE, S., WALLS, A. F. The induction of a prolonged increase in microvascular permeability by human mast cell chymase. *Eur. J. Pharmacol.,* 1998, 352, p. 91–98.
26. HE, S., WALLS, A. F. Human mast cell chymase induces the accumulation of neutrophils, eosinophils and other inflammatory cells in vivo. *Br. J. Pharmacol.,* 1998, 125, p. 1491–1500.
27. HE, J. Q., CHAN-YEUNG, M., BECKER, A. B., DIMICH-WARD, H., FERGUSON, A. C., MANFREDA, J., WATSON, W. T., SANDFORD, A. J. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes. Immun.,* 2000, 4, p. 385–389.
28. HEINZMANN, A., MAO, X. Q., AKAIWA, M., KREOMER, R. T., GAO, P. S., OHSHIMA, K., UMESHITA, R., ABE, Y., BRAUN, S., YAMASHITA, T. et al. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum. Mol. Genet.,* 2000, 9, p. 549–559.
29. HENDERSON, J., NORTHSTONE, K., LEE, S. P., LIAO, H., ZHAO, Y., PEMBREY, M. et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 2008, 121, p. 872–877.
30. HOWARD, T. D., WHITTAKER, P. A., ZAIMAN, A. L., KOPPELMAN, G. H., XU, J., HANLEY, M. T., MEYERS, D. A., POSTMA, D. S., BLEECKER, E. R. Identification and association of polymorphisms in the interleukin-13 gene with asthma and atopy in a Dutch population. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.,* 2001, 25, p. 377–384.
31. HUMMELSHOJ, T., BODTGER, U., DATTA, P., MALLING, H. J., OTURAI, A., POULSEN, L. K., RYDER, L. P., SORENSEN, P. S., SVEJGAARD, E., SVEJGAARD, A. Association between an interleukin-13 promoter polymorphism and atopy. *Eur. J. Immunogenet.,* 2003, 30, p. 355–359.
32. JAMES, A., MACLEAN, M. D., FRANK, J. EIDELMAN, M. D. The Genetics of Atopy and Atopic Eczema. *Arch. Dermatol.,* 2001, 137, p. 1474–1476.
33. KABESCH, M., CARR, D., WEILAND, S. K., von MUTIUS, E. Association between polymorphisms in serine protease inhibitor, kazal type 5 and asthma phenotypes in a large German population sample. *Clin. Exp. Allergy,* 2004, 34, p. 340–345.
34. KATO, A., FUKAI, K., OISO, N., HOSOMI, N., MURAKAMI, T., ISHII, M. Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in the Japanese population. *Br. J. Dermatos.,* 2003, 148, p. 665–669.
35. KOFFORD, M. W., SCHWARTZ, L. B., SCHECHTER, N. M., YAGER, D. R., DIEGELMANN, R. F., GRAHAM, M. F. Cleavage of type I procollagen by human mast cell chymase initiates collagen fibril formation and generates a unique carboxyl- terminal propeptide. *J. Biol. Chem.,* 1997, 272, p. 7127–7131.
36. KOZMA, G. T., FALUS, A., BOJSZKO, A., KRIKOVSZKY, D., SZABO, T., NAGY, A. et al. Lack of association between atopic eczema/dermatitis syndrome and polymorphisms in the promoter region of RANTES and regulatory region of MCP-1. *Allergy,* 2002, 57, p. 160–163.
37. 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, p. 487–494.
38. LEE, Y. A., WAHN, U., KEHRT, R., TARANI, L., BUSINCO, L., GUSTAFSSON, D. et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat. Genet.,* 2000, 26, p. 470–473.
39. LIU, X., NICKEL, R., BEYER, K., WAHN, U., EHRLICH, E., FREIDHOFF, L. R., BJORKSTEN, B., BEATY, T. H., HUANG, S. K. An IL13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS-90). *J. Allergy Clin. Immunol.,* 2000, 106, p. 167–170.
40. MAO, X. Q., SHIRAKAWA, T., YOSHIKAWA, T., YOSHIKAWA, K., KAWAI, M., SASAKI, S. et al. Association between genetic variants of mast-cell chymase and eczema. *Lancet,* 1996, 348, p. 581–583.
41. MEYERS, D., BLEECKER, E. *Genetics of allergic disease.* In *Allergy: Principles & Practice.* 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby–Year Book Inc, 1998, p. 40–45.
42. MORAR, N., WILLIS-OWEN, S. A., MOFFATT M. F., COOKSON, W. O. The genetics of atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 2006, 118, 1, p. 24–34.
43. NICKEL, R. G., CASOLARO, V., WAHN, U., BEYER, K., BARNES, K. C., PLUNKETT, B. S. et al. Atopic dermati-

proLékaře.cz | 13.11.2026

tis is associated with a functional mutation in the promoter of the C-C chemokine RANTES. *J. Immunol.,* 2000, 164, p. 1612–1616.
44. ON, M., BILLINGSLEY, J. M., JOUVIN, M. H., KINET, J. P. Molecular dissection of the FcRbeta signaling amplifier. *J. Biol. Chem.,* 2004, 279, 45, p. 782–790.
45. PASCALE, E., TARANI, L., MEGLIO, P., BUSINCO, L., BATTILORO, E., CIMINO-REALE, G., VERNA, R., D'AMBROSIO, E. Absence of association between a variant of the mast cell chymase gene and atopic dermatitis in an Italian population. *Hum. Hered.,* 2001, 51, 3, p. 177–179.
46. SCHULTZ-LARSEN, F. V., HOLM, N. V. Atopic dermatitis in a population based twin series. Concordance rates and heritability estimation. *Acta Derm. Venereol. Suppl.,* 1985, 114, p. 159.
47. SMITH, D. L., SMITH, J. G., WONG, S. W., DESHAZO, R. D. Netherton's syndrome: a syndrome of elevated IgE and characteristic skin and hair findings. *J. Allergy Clin. Immunol.,* 1995, 95, p. 116–123.
48. SMITH, F. J., IRVINE, A. D., TERRON-KWIATKOWSKI, A. et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat. Genet.,* 2006, 38, p. 337–342.
49. SODERHALL, C., BRADLEY, M., KOCKUM, I., WAHLGREN, C. F., LUTHMAN, H., NORDENSKJOLD, M. Linkage and association to candidate regions in Swedish atopic dermatitis families. *Hum. Genet.,* 2001, 109, p. 129–135.
50. TAIPALE, J., LOHI, J., SAARINEN, J., KOVANEN, P. T., KESKI-OJA, J. Human mast cell chymase and leukocyte elastase release latent transforming growth factor-beta 1 from the extracellular matrix of cultured human epithelial and endothelial cells. *J. Biol. Chem.,* 1995, 270, p. 4689–4696.
51. TSUNEMI, Y., SAEKI, H., NAKAMURA, K., SEKIYA, T., HIRAI, K., FUJITA, H. et al. Eotaxin gene single nucleotide polymorphisms in the promoter and exon regions are not associated with susceptibility to atopic dermatitis, but two of them in the promoter region are associated with serum IgE levels in patients with atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.,* 2002, 29, p. 222–228.
52. TSUNEMI, Y., SAEKI, H., NAKAMURA, K., SEKIYA, T., HIRAI, K., KAKINUMA, T., FUJITA, H., ASANO, N., TANIDA, Y., WAKUGAWA, M. et al. Interleukin-13 gene polymorphism G4257A is associated with atopic dermatitis in Japanese patients. *J. Dermatol. Sci.,* 2002, 30, p. 100–107.
53. VAN DER POUW KRAAN, T. C., VAN VEEN, A., BOEIJE, L. C., VAN TUYL, S. A, DE GROOT, E. R., STAPEL, S. O., BAKKER, A., VERWEIJ, C. L., AARDEN. L. A, VAN DER ZEE. J. S. An IL-13 promoter polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun.,* 1996, 1, p. 61–65.
54. WALLEY, A. J., CHAVANAS, S., MOFFATT, M. F., ESNOUF, R M., UBHI, B., LAWRENCE, R., WONG, K., ABECASIS, G. R., JONES, E. Y., HARPER, J. I. et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat. Genet.,* 2001, 29, p. 175–178.
55. YAWALKAR, N., UGUCCIONI, M., SCHARER, J., BRAUNWALDER, J., KARLEN, S., DEWALD, B. et al. Enhanced expression of eotaxin and CCR3 in atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.,* 1999, 113, p. 43–48.

Do redakce došlo dne 10. 1. 2011.

Kontaktní adresa:
MUDr. Zuzana Kozáčiková
I. dermatovenerologická klinika FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: zuzana.kozacikova@azet.sk



NEMOC JAKO VÝZVA?
Jaromír Astl, S. Konsoláta Frýdecká, Stanislav Hájek, Lenka Jenšovská, Michal Vaněček

Maxdorf 2010, 96 str.
ISBN 978-80-7345-227-8
Cena: 195 Kč
Formát: 135 x 205 mm, váz.

Anotace:
Problémy života, smrti, zdraví, nemoci a věcí souvisejících nemají jednoduchá řešení. Vlastně asi ani na žádnou obecně položenou otázku neexistuje jasná odpověď. Tato kniha chce především inspirovat čtenáře k otázkám. K otázkám, které si následně sám zodpoví. Nebo si je možná sám nezodpoví, ale objeví třeba nový prostor ve své mysli pro vlastní úvahy a bude si klást své vlastní otázky, na které bude hledat odpověď.

Objednávky zasílejte e-mailem nebo poštou: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, Sokolská 31, 120 26 Praha 2, fax: 224 266 226, e-mail: nts@cls.cz. Na objednávce laskavě uveďte i jméno časopisu, v němž jste se o knize dozvěděli.