

Hopp om nya terapier för svåra genetiska hudsjukdomar

Det är ingen överdrift att påstå att vi lever 3 µm från döden! Det är nämligen tjockleken på det skikt i hornlagret som utgör överhudens egentliga barriär mot vattenförluster. Men epidermis fyller också många andra livsviktiga funktioner. En förutsättning för liv på land är utvecklingen av mekanismer som skyddar celler mot uttorkning, skador av ultraviolett ljus, upptag av skadliga kemikalier och mot intrång av patogena organismer. »Barriärer» måste finnas där kroppens vävnader kommer i kontakt eller har förbindelse med omgivningen, som till exempel i mag-tarmkanalen, i luftvägarna och i huden.

En viktig del av hudens barriärfunktion är immunologisk [1], men den fysikalisk-kemiska barriär som bildas av hornlagret, stratum corneum, spelar också en avgörande roll. Att producera och upprätthålla hornlagerbarriären är överhudens viktigaste uppgift. Den mycket aktiva roll epidermis spelar i hudspecifika immunologiska och inflammatoriska reaktioner kan i stora delar ses som försvar, upprätthållande och vid behov återställande av den fysikalisk-kemiska hudbarriären. Att en plötslig och utbredd hudavlossning till följd av brännskada eller allvarlig läkemedelsreaktion kan vara livshotande är därför inte förvånande. Mindre välkänt är att subtila abnormiteter i hudens barriärfunktion, till exempel till följd av en genetisk defekt, också kan orsaka allvarlig sjukdom.

En välfungerande hudbarriär förutsätter nämligen välreglerad produktion och omsättning av ett stort antal strukturproteiner, komplicerade lipider och enzymer. Det betyder att många gener är inblandade och därigenom finns också förutsättningar för många olika ärftliga sjukdomar som på ett eller annat

sätt medför störningar i hudens barriärfunktion. Avsikten med denna artikel är att beskriva nya rön om barriärfunktionen och om orsaken till vissa så kallade keratiniseringsrubbingar. Tagna tillsammans kan dessa kunskaper leda till helt nya terapier av flera svårartade genodermatoser.

Hornlagret – den fysikalisk-kemiska barriären

Den yttersta delen av huden, hornlagret, mäter 10–20 µm i tjocklek, utom

”Men människans skinn är tunt och genomsläppligt, fullt av hål och öppningar likt en trasig rock”

Willy Kyrklund, ur Mästaren Ma, 1953

i handflator och fotsulor där tjockleken är betydligt större (100–1 000 µm). Byggestenarna i hornlagret, korneocyterna, representerar slutstadiet av hud-epitelcellernas, keratinocyternas, differentiering. De morfologiska förändringar som är resultat av keratinocyternas differentiering leder till en stratifiering av epidermis som är lätt iakttagbar i ljusmikroskop (Figur 1). Låt oss titta på några egenskaper hos stratum corneum och knyta samman dessa med några viktiga inslag i epidermis differentiering. Därefter ska vi belysa några andra egenskaper hos huden med avgörande betydelse för dess förmåga att upprätthålla sin barriärfunktion.

Korneocyten är fyllt av keratinfilament, för övrigt saknas cellorganeller. I stället för plasmamembran har korneocyten en »cellvägg» (cornified cell envelope). Denna synnerligen motståndskraftiga struktur består av tvärbundna proteiner och har på sin externa yta ett monolager kovalent bundna lipider. Den enskilda korneocyten är bunden till närliggande korneocyter via desmosomer. Extracellulärutrymmet i hornlagret är utfyllt av lipider arrangerade i lamellära skikt med karakteristisk

Sammanfattat

- Hudens geniala konstruktion minimerar vattenläckage och optimerar resistensen mot yttre skadeverknings. En obruten kedja av olika proteinmolekyler, från dermis till hornlager, svarar tillsammans med speciella fetter i hornlagret för barriärfunktionen.
- Keratinocyter nybildas kontinuerligt och omvandlas till hornceller, vilka stöts av i en process som upprätthåller barriärhomeostas.
- Vid utbredd hudavlossning eller defekt utmognad av keratinocyterna på genetisk basis finns risk för livshotande eller handikappande komplikationer.
- Ärftliga defekter i basalmembranet orsakar epidermolysis bullosa. Vid iktyos och andra keratiniseringssjukdomar ses abnormt förtjockat hornlager med nedsatt barriärfunktion på grund av defekta enzymer och strukturproteiner.
- Ny kunskap om genodermatosernas etiologi möjliggör exakt diagnostik och adekvat genetisk rådgivning. Kutan genterapi för de svåraste sjukdomarna kan bli aktuell.

periodicitet. Lipiderna består av ceramider, fria fettsyror och kolesterol i ungefär ekvimolära mängder och några procent kolesterolsulfat.

Vid optimal hydrering har korneocyterna en hög grad av elasticitet. Om hornlagret torkar ut tappar det sin elasticitet och spricker lätt; vid alltför hög grad av hydrering, till exempel under ockluderande bandage, försämras dess barriäregenskaper.

Hornlagret, och därmed den fysika-

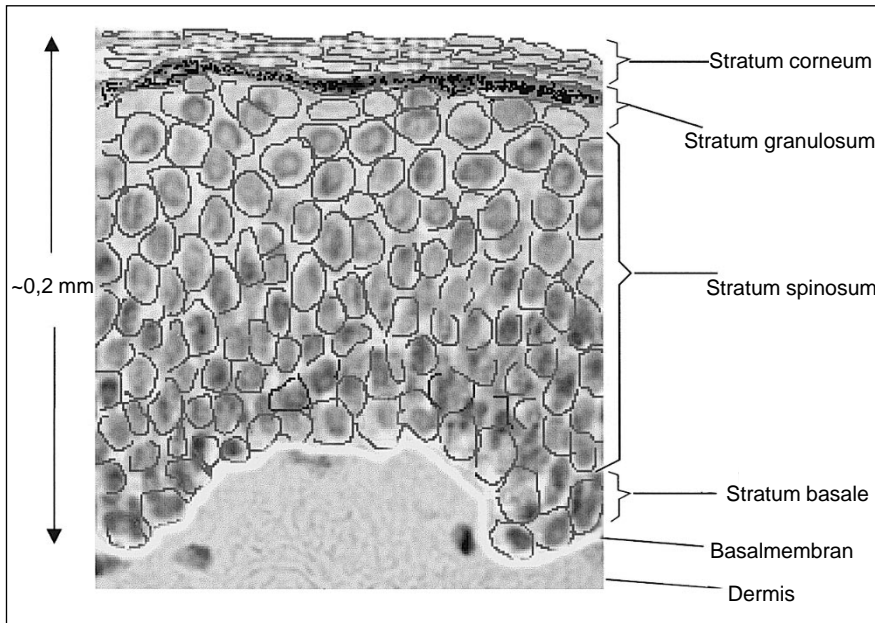
Författare

TORBJÖRN EGELRUD

professor, överläkare, hudklinik, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå

ANDERS VAHLQUIST

professor, överläkare, hudklinik, Akademiska sjukhuset, Uppsala.



Figur 1. Halvschematisk bild av epidermis. Man kan vid rutinfärgning identifiera ett basalcellslager, stratum basale, bestående av ett enkelt skikt lågdifferentierade, proliferativt aktiva celler, stratum spinosum, bestående av flera lager celler som påbörjat differentiering, stratum granulosum, med celler som befinner sig i slutstadiet av differentiering men som fortfarande är levande, och slutligen stratum corneum, bestående av korneocyter som saknar cellorganeller förutom ett speciellt utvecklat cytoskelett och är »döda», det vill säga de saknar proteinsyntes och är inte energiberöende. Till basalmembranzonen hör nedre delen av de basala keratinocyterna, själva basalmembranet och översta delen av dermis.

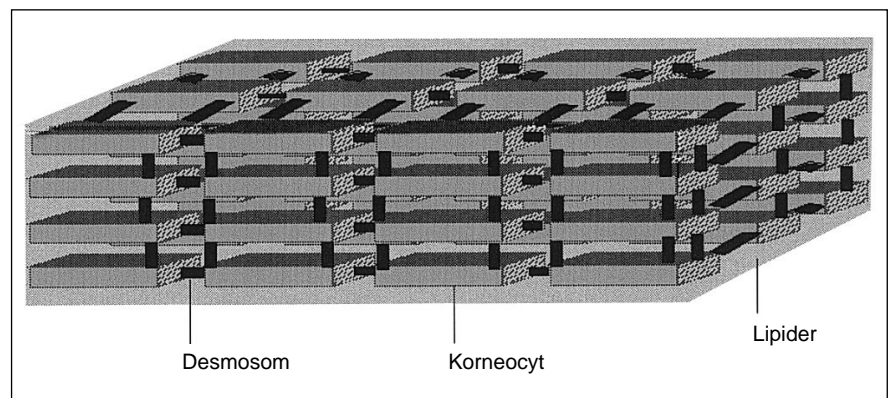
lisk-kemiska hudbarriären, kan således sägas bestå av en diskontinuerlig fas – de via desmosomer sammanbundna korneocyterna – och en kontinuerlig fas – de extracellulära lipiderna (Figur 2) [2]. Denna uppbyggnad förklarar hornlagrets låga permeabilitet för vatten och andra hydrofila substanser, och varför permeabiliteten och därmed vattenförluster genom hornlagret ökar efter exponering för organiska lösningsmedel och ytaktiva ämnen. Den förklarar också den relativa lätthet med vilken vissa lipofila substanser kan upptas via huden, till exempel läkemedel som kan ges i »plåsterform».

Knock out-resultat visar vägen

Synsättet att hudens och särskilt epidermis viktigaste och livsavgörande funktion är att bilda, upprätthålla och vid behov förnya den fysikalisk-kemiska hudbarriären i form av hornlagret får starkt stöd av ett nyligen beskrivet experiment [3]. Man framställde möss där båda generna för en transkriptionsfaktor, *Klf4*, inaktiverats. Dessa möss (*Klf4* -/-) hade en normal fosterutveckling och kunde vid födelsen inte särskiljas från sina heterozygota (*Klf4* +/-) kullsyskon. De avled emellertid inom 15 timmar post partum. De visade sig ha en kraftigt försämrad hudbarriär med ökad genomsläpplighet för hydrofila substanser och en snabb uttorkning på grund av stora vattenförluster genom avdunstning.

De enda histopatologiska föränd-

ringar som kunde påvisas i djuren fanns i epidermis stratum granulosum och i hornlagret. I hornlagret saknades den normalt välordnade strukturen hos de extracellulära lipiderna. Den uppreglering av ett antal gener som kodar för proteiner som ingår i korneocyten cellvägg, som kunde påvisas hos djuren med *Klf4* -/-, antogs kunna ligga bakom den bristfälliga organisationen av lipiderna och därigenom den nedsatta barriärfunktionen. Författarna framhåller möjligheten att deras resultat kan ligga till grund för utveckling av nya och förbättrade metoder för att skynda på utveckling av en väl fungerande hudbarriär och därmed



Figur 2. Schematisk bild av stratum corneum, modifierat efter Elias [3]. Hornlagret kan betraktas som uppbyggt av en diskontinuerlig, hydrofil fas bestående av korneocyter sammanhållna av desmosomer och en kontinuerlig, hydrofob fas bestående av lipider. Korneocyterna ger hornlagret dess stora fysikalisk-kemiska motståndskraft, medan lipiderna står för barriärfunktionen mot till exempel vattenförluster.

minska medicinska risker för prematurt födda barn.

Epidermis' differentiering

I samband med keratinocyten differentiering upp- och nedregleras ett flertal gener, bland annat dem som motsvarar olika strukturproteiner. Detta gäller till exempel för keratinerna, de proteiner som bygger upp en viktig del av cytoskelettet i epitelceller. I det basala celllagret uttrycks keratinerna K5 och K14. I celler som lämnat basalmembranet försvinner uttrycket av dessa keratiner. I stället uttrycks keratinerna K1 och K10, längre upp i epidermis även K2. I handflator och fotsulor uttrycker suprabasala keratinocyter även keratinet K9. K1, K2, K9 och K10 är epidermisspecifika keratiner och bygger upp de keratinfilament som i slutstadiet av differentieringen helt fyller ut cellerna.

I stratum spinosum (Figur 1) börjar produktion av lösliga proteiner som kommer att utgöra byggstenar i korneocyten cellvägg. Till dessa proteiner hör involucrin, loricrin, och SPRR (small proline rich proteins). Samtidigt börjar enzymet (epidermalt) transglutaminas produceras. Detta enzym aktiveras i de allra översta viabla keratinocyterna och katalyserar tvärbinding av cellväggsprekursorer. Tvärbindingarna är kovalenta och bildas mellan sidokedjorna i aminosyror lysin och glutamin. Eftersom transglutaminaset är lokaliserat till insidan av plasmamembranet resulterar dess aktivitet i bildning av den motståndskraftiga cellvägg som omger hornlagercellerna. En genetisk brist på enzymet leder till kraftigt förtjockning av hornlagret vid så kallad lamellär iktyos (se nedan).

Sent i keratinocyten differentiering produceras profilaggrin, som utgör en huvudbeståndsdel i de basofila keratohyalingranula som gett stratum granulosum dess namn. Vid övergången till stratum corneum omsätts profilaggrin

<p>Iktyoser och hyperkeratoser</p>  <p>Epidermolytiska sjukdomar</p>	<p>Genprodukt</p> <p>Steroidsulfatas FALDH Transglutaminas-K Loricrin Keratin 2e Keratin 9 Keratin 6, 16, 17 Keratin 1, 10 SERCA 2</p>	<p>Sjukdom</p> <p>X-bunden iktyos Sjögren–Larssons syndrom Lamelläar iktyos Vohwinkels syndrom (typ 1) Ichtyosis Bullosa Siemens Epidermolytisk PPK Pachonychia congenita Ichtyosis Bullosa (EHK) Dariers sjukdom</p>
	<p>Keratin 5, 14 Laminin 5 Kollagen-VII</p>	<p>Epidermolysis Bullosa Simplex Junctional EB (Herlitz) Dystrofisk EB</p>

Figur 3. Kliniken vid epidermala gendermatoser är beroende av var i epitelet de sjukdomsorsakande generna uttrycks. Exempel på sjukdomar där den genetiska orsaken är känd: Brist på steroidulfatas orsakar en ackumulering av kolesterolsulfat i hornlagret vid vanlig könsbuden iktyos. FALDH (fettaldehyddehydrogenas) saknas vid den neurokutana iktyosssjukdomen Sjögren–Larssons syndrom. Brist på ett keratinocyt-specifikt transglutaminas orsakar vissa former av lamelläar iktyos. Loricrin är ett strukturprotein i hornlagret som är defekt vid en ny form av s k mutilerande keratoderma (Vohwinkels syndrom). Brist på ATPaset

SERCA2 orsakar Dariers sjukdom. Ett flertal olika keratinmutationer orsakar bland annat blåsbildande (bullösa) hudsjukdomar och s k epidermolytiska hyperkeratoser (EHK), men även hand/fotsuleförtjockning (PPK) samt vissa hår- och nagelsjukdomar (till exempel pachonychia). Vid EB simplex lossnar epidermis till följd av defekt cellskelett (keratin 5 och 14 uttrycks i basalcellerna), medan vid EB junctionalis separationen sker i själva basalmembranet (på grund av laminin typ 5-defekter) och vid EB dystrophica strax under basalmembranet till följd av defekta eller helt avsaknade förankringsfibrer (uppbyggda av kollagen typ 7).

till filaggrin, som senare bryts ned till fria aminosyror. Filaggrin anses ha betydelse för keratinfilamentens packning i korneocyterna. De från filaggrin senare frisatta aminosyrorna är betydelsefulla för hornlagrets vattenbindande förmåga, och sannolikt också för dess sura pH [4].

I övre stratum spinosum bildas för keratinocyter unika cellorganeller, så kallade lamellära kroppar. De innehåller förstadiet till hornlagrets extracellulära lipider, och deras innehåll transporteras genom en aktiv sekretionsprocess till extracellulärrummet i samband med övergången mellan stratum granulosum och stratum corneum. Defekter i bildningen av extracellulärt fett i hornlagret leder också till olika former av iktyos.

Epidermis omsätts kontinuerligt. Det

betyder att en cellavstötning, deskvamation, måste ske från hudytan i en takt som balanserar den nyproduktion av hornlagerceller som är resultat av celledelning i basalcellslagret och migration uppåt i epidermis av differentierande keratinocyter. En – i förhållande till produktion av nya korneocyter – alltför långsam deskvamation leder till ett patologiskt förtjockat hornlager, ofta i förening med ansamling av »fjäll» på hudytan.

För att korneocyterna ska kunna avstötas från hudytan krävs en välreglerad nedbrytning av de cellsammanhållande desmosomerna. Det är viktigt att denna process inte sker för tidigt, eftersom hornlagrets barriärfunktion då skulle skadas. Eftersom hornlagret är en »död» vävnad förutsätter detta någon form av programmering innan cellerna förlorar sin viabilitet. Våra studier av basala deskvationsprocesser har bland annat lett till upptäckt av två nya hudspecifika proteolytiska enzymer, »stratum corneum chymotryptic enzymer» [5] och »stratum corneum tryptic enzymer» [6].

Mekaniska förutsättningar för en fungerande hudbarriär

Huden anpassar sig till ökade krav på motståndskraft genom att bilda ett tjockare hornlager på lokaler med hög mekanisk påfrestning, till exempel på belastade delar av fotsulorna. För att huden ska kunna motstå exempelvis ett friktionstrauma krävs emellertid att de krafter som initialt fångas upp av hornlagret kan fortplantas och fördelas i en större del av huden. För att detta ska kunna ske krävs att hornlagret är väl förankrat i de levande delarna av epi-

dermis, att dessa i sin tur har hög hållfasthet och att epidermis i sin helhet är väl förankrat till underliggande bindväv (dermis). Studium av inblandade struk-



Figur 4. Lokaliserad dystrofisk epidermolysis bullosa med ärrbildning sedan barndomen.



Figur 5. Varianter av iktyos. Övre bilden: Bullös iktyos med hornlagerförtjockning omväxlande med fläckvis, ytlig avlossning av del av epidermis. Nederst: Lamelläar iktyos med tjocka, torra fjäll över hela kroppen.

turer och mekanismer ger ett rikhaltigt prov på naturens fascinerande »problemlösningsförmåga».

Förutom av keratinfilament kännetecknas epitelceller av att de har desmosomer, som ingår i så kallade desmosom-keratinfilamentkomplex. Desmosomer är knappliknande strukturer på cellens yta, med en extracellulär och en intracellulär del. Den intracellulära delen är förankrad i det av keratiner uppbyggda cytoskelettet, medan den extracellulära delen binder till motsvarande desmosomdel från den närliggande cellen. På detta sätt kommer keratinfilamenten i hela epidermis att »seriekopplas» till en funktionell enhet.

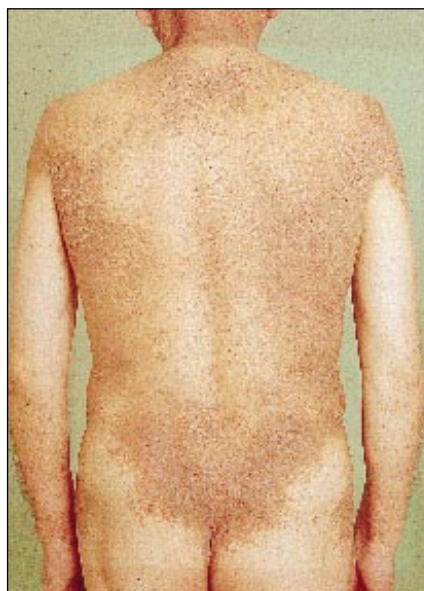
Liksom andra strukturer uppbyggda av molekyllära subenheter kan keratinfilament drabbas av så kallade dominantnegativa mutationer, det vill säga det kan räcka med en punktmutation i enbart en kromosom för att en allvarlig funktionsnedsättning ska uppstå i den berörda strukturen. Detta skiljer sig från till exempel enzymer, där en mutation som ger en icke fungerande genprodukt från en av kromosomerna ofta får ingen eller små konsekvenser eftersom motsvarande genprodukt från den andra kromosomen är tillräcklig för bibehållen funktion. Mutationer i strukturproteiner ger därför ofta symtom hos heterozygota anlagsbärare. Man kan använda en tegelmur som liknelse; om en del av tegelstenarna har fel form, till exempel är runda, blir det en dålig mur!

Den autosomt dominant sjukdomen epidermolysis bullosa simplex (se nedan) är illustrativ. Här ger mutation i en av generna för keratin K5 eller dess »parhäst» K14 upphov till handikappande symtom i form av kraftigt ökad benägenhet för friktionsutlöst blåsbildning, beroende på nedsatt mekanisk hållfasthet i epidermis basalcellslager [7].

I dermis – »läderhuden» – härrör den stora mekaniska hållfastheten från framför allt dess kollagenfibrer. Till skillnad från epidermis, uppbyggd av celler, finns således de huvudsakliga strukturella komponenterna i dermis extracellulärt. En del av huden med kritisk betydelse för dess motståndskraft mot mekanisk påverkan, och därmed dess barriärfunktion, är den så kallade basalmembranzonen. I basalmembranzonen ingår de strukturer som svarar för epidermis vidhäftning vid dermis (Figur 3).

Medfödda keratiniserings- och blåsjukdomar

Ärligen föds i Sverige ett par barn med de svåraste och livshotande formerna av iktyos och junktional epidermolysis bullosa. Som vid många andra missbildningstillstånd kommer dessa sjuk-



Figur 6. Dariers sjukdom uppvisande follikulär hyperkeratos och skört, lättinfekterat epidermis.

domar ofta som en blixt från klar himmel. För både föräldrar och vårdpersonal kan första åsynen av det nyfödda barnet bli en chock. En snabb diagnostik och korrekt information är då av yttersta vikt, vilket inte sällan kräver tillgång till en nationell spetskompetens. Värdefull information kan också erhållas via Socialstyrelsens kunskapsdatabas om ovanliga hudhandikapp och från de svenska patientföreningarna för iktyos respektive epidermolysis bullosa.

Lindriga gendermatoser är givetvis betydligt vanligare än ovan nämnda exempel och behöver inte ens vara uppenbara vid födseln. Vid epidermolysis bullosa simplex kan till exempel symtomen i form av kroniska skavblåsor uppträda först när barnet börjar krypa och gå [8]. Vid dystrofisk epidermolysis bullosa ses däremot ofta blåsor redan i spädbarnsåldern, som vid den dominanta, lokaliserade formen (Figur 4). Men endast vid den ovanliga, recessiva formen inträffar utbredd hud- och slemhinneavlossning, med risk för ärrbildning och sammanväxning av fingrar och tår. Gemensamt för de olika genetiska varianterna av epidermolysis bullosa är att epidermisavlossningen sker kring basalmembranet. De sjukdomsorsakande defekterna i cellernas förankringsstrukturer framgår av Figur 3.

Iktyos sjukdomarna är mer heterogena ur både patogenetisk och klinisk synvinkel [9]. Vid de svåraste formerna (lamellär och bullös iktyos) är barriärdefekten påtaglig redan vid födseln, vilket kan verka förvånande eftersom hornlagret är så tjockt (Figur 5). Mycket talar dock för att hudförtjockningen till stor del är sekundär och utgör epidermis' försök att genom ökad cellnybild-

ning kompensera barriärdefekten. Som framgår av Figur 3 är de bakomliggande sjukdomsorsakerna vid bullös och lamellär iktyos helt olika; i det ena fallet rör det sig om defekta keratinfilament, i det andra om brist på ett transglutaminas [10].

Även andra typer av iktyos kan bli invalidiserande; hit hör till exempel Sjögren-Larssons syndrom och andra neurokutana sjukdomar, där i flera fall orsaken spårats till defekter i lipidomsättningen [11].

Vid Dariers sjukdom (keratosis follicularis) har den genetiska orsaken helt nyligen kunnat kopplas till defekter i ett kalciumberoende ATPas (SERCA 2) lokaliserat till det endoplasmatiska retiklet [12]. Detta »pumpenzym» är under normala betingelser kraftigt uttryckt i keratinocyter, men också i till exempel hjärnceller, vilket kan förklara en ökad förekomst av mentala avvikelser vid Dariers sjukdom. Det krävs emellertid andra utlösande faktorer än SERCA 2-mutation (till exempel hormonella förändringar) eftersom hudsymtomen vanligen debuterar först efter puberteten (Figur 6).

Förbättrad diagnostik

Även om det ibland är möjligt att diagnostisera en gendermatos enbart baserat på kliniska symtom och histopatologiska fynd i en rutinmässigt tagen hudbiopsi, krävs vanligen mer avancerade undersökningar för exakt diagnos. Vid många ärftliga keratiniseringsjukdomar kan en elektronmikroskopisk undersökning räcka för att påvisa specifika defekter i cellskellet och förankringsproteiner (exempel: bullös iktyos och epidermolysis bullosa) eller abnorma anhopningar av kristaller och membraner i horncellerna (exempel: lamellär iktyos). Ingendera av dessa undersökningar avslöjar dock den genetiska orsaken till sjukdomarna, inte heller möjliggörs identifiering av anlagsbärare.

I och med att den molekyllärgenetiska orsaken till många ärftliga hudsjukdomar klarlagts under 1990-talet har DNA-baserad diagnostik möjliggjorts; den måste dock göras individanpassad eftersom antalet mutationsvarianter är mycket stort och frekvensen nymutationer för vissa typer av gendermatoser ibland överstiger 50 procent. Säkerställande av mutationen ger inte bara en definitiv diagnos utan öppnar också vägen för utvecklingen av genspecifik terapi (se nedan).

Även om det mesta av DNA-diagnostiken ännu befinner sig på forskningsstadiet är det troligt att flertalet fall av svårare gendermatos i en nära framtid kan snabbdiagnostiseras via blodprov. Föräldrar som själva – eller i en ti-

digare genomgången graviditet – drabbats av sjukdomen kan därigenom också erbjudas tidig prenatal diagnostik inför graviditet. Det finns dock undantag när en inledande diagnostik på blodprov kommer att förbli omöjlig, nämligen då det föreligger en genetisk mosaikism till följd av en somatisk mutation under den tidiga embryogenesen. Exempel på detta är de utbredda så kallade epidermolytiska nevi som är linjärt organiserade i huden och som ofta återspeglar en dominant keratinmutation inom det drabbade hudsegmentet. I en generell form skulle motsvarande mutation orsaka bullös iktyos över hela kroppen. Eftersom en del av könscellerna till följd av mosaikismen också kommer att vara bärare av den dominanta keratinmutationen föreligger en viss risk att avkomman drabbas av den generella sjukdomsbilden. En DNA-baserad diagnos hos den drabbade föräldern måste i dessa fall ställas på vävnadsprov från ett afficerat hudområde eftersom keratinmutationen i blodcells-DNA »drunknar» mot bakgrunden av alla normala genkopior.

Framtida genterapi

Behandlingen av keratiniseringsrubbingar och blåsbildande gendermatoser har hittills mest varit begränsad till mjukgörande och keratolytiska krämer [13], antibiotika och olika skyddande förband. Ibland kan behandling med perorala retinoider (syntetiska vitamin A-derivat som modifierar celldifferentieringen) vara aktuell [9]. På sikt finns det dock anledning att förvänta sig att de molekylärgenetiska framstegen leder till nya terapier. En stor fördel med gendermatoserna jämfört med många andra genetiska sjukdomar är då att målorganet är direkt tillgängligt för genetisk lokalbehandling utan behov av systemisk genterapi, med allt av komplikationer det medför.

Exempel på framtida behandlingsstrategier

Vid dominant gendermatoser orsakade av till exempel keratinmutationer bör sk antisense-terapi vara möjlig. Teorin är enkel. Genom hudapplikation av komplementära oligonukleotider som enbart binder till det muterade mRNA inhiberas translationen av »sjukt» keratin, varigenom cellskelettet huvudsakligen blir uppbyggt av det kvarvarande normala keratinet bildat från den »friska» allelen. En av många praktiska svårigheter med detta angreppssätt är dock otillräcklig penetration av antisenssonden genom hornlagret och den begränsade varaktigheten av varje behandlingsomgång. Dessutom kräver tekniken en individualiserad framställning av antisenssonden så att nukleotidsekvensen passar exakt till just den keratinmutation som patienten lider av.

En mer varaktig antisense-terapi kan

sannolikt erhållas om en fullvärdig genkodande för den komplementära DNA-sekvensen transfekteras till patientens odlade keratinocyter, som därigenom själva tystar sin muterade gen när de återtransplanteras till de mest drabbade hudpartierna (så kallad *ex vivo* genterapi). Ett alternativ är givetvis att med DNA-pistol, »gene gun», skjuta in antisensgenen direkt i huden (in vivo genterapi). Ett problem med bägge dessa strategier är dock att hudens stamceller måste nås för att få varaktigt effekt av behandlingen. Mycket talar för att keratinocytstamcellen ligger i mellersta delen av hårfollikeln, varifrån dottercellerna invaderar basala epidermis. Ännu saknas dock metoder för att specifikt nå dessa stamceller.

Vid recessiva gendermatoser, då bägge allelerna är defekta, som vid iktyosassocierad transglutaminasbrist eller EB-associerad brist på kollagen typ 7, är substitutionsterapi sannolikt den enda framkomliga vägen. Genterapi (*ex vivo* eller *in vivo*) enligt ovan beskriven princip, fast med en fullvärdig, normal genkopia innehållande korrekta responselement för vävnadsspecifik stimulering av transkription, bör då vara en framkomlig väg. Framgångsrika sådana försök har gjorts i djurmodeller av gendermatoser, men durationen av behandlingseffekten är ännu otillfredsställande [14]. Huruvida man vid framtida försök på människa bör välja den lokala behandlingsprincipen eller utnyttja systemiska vektorer är ännu för tidigt att avgöra. Likaså måste de etiska, legala och säkerhetsmässiga aspekterna på kutan genterapi noggsamt gås igenom innan försök på människa kan bli aktuella.

Mer specifik terapi i sikte

Den nya kunskapen kring hudbarriärens normala fysiologi och om orsaken till många av gendermatoserna leder ofrånkomligt till helt nya paradigmer i synen på hudbarriärsjukdomar. En fortsatt molekylär dissekering av reglermekanismerna bakom den livsviktiga nybildningen av överhuden kommer sannolikt att möjliggöra alltmer exakt diagnostik och mer specifik terapi av många hudsjukdomar. Genterapi kommer sannolikt att bli en viktig komponent i den framtida behandlingen av de svåraste och mest invalidiserande gendermatoserna.

Referenser

1. Nordlind K, Vahlquist A. Nya trender inom immundermatologi och hudterapi. *Läkartidningen* 1999; 96: 876-81.
2. Elias P, Menon G. Structural and lipid biochemical correlates of the epidermal permeability barrier. *Adv Lipid Res* 1991; 24: 1-26.
3. Serge J, Bauer C, Fuchs E. Klf4 is a transcription factor required for establishing

the barrier function of the skin. *Nature Genetics* 1999; 22: 356-60.

4. Öhman H, Vahlquist A. The pH gradient over the stratum corneum differs in x-linked recessive and autosomal dominant ichthyosis: A clue to the molecular origin of the acid skin mantle? *J Invest Dermatol* 1998; 111: 674-9.
5. Egelrud T. Desquamation. In: Lodén M, Maibach H, eds. *Dry Skin and Moisturizers*. Boca Raton: CRC Press, 2000: 109-17.
6. Ekholm E, Brattsand M, Egelrud T. Stratum corneum tryptic enzyme: a missing link in the desquamation process? *J Invest Dermatol* 2000; 114: 56-63.
7. Fuchs E. Keratins and the skin. *Ann Rev Cell Dev Biol* 1995; 11: 123-53.
8. Harper J. *Inherited skin disorders. The genodermatoses*. Oxford: Butterworth-Heinemann, 1996.
9. Vahlquist A. Ichthyosis – an inborn dryness of the skin. In: Lodén M, Maibach H, eds. *Dry skin and moisturizers*. Boca Raton: CRC Press, 2000: 121-33.
10. Huber M, Rettle I, Berbasconi K, Frenk E, Lavrijsen S, Ponc M et al. Mutations of keratinocyte transglutaminase in lamellar ichthyosis. *Science* 1995; 267: 525-8.
11. DeLaurenzi V, Rogers G, Hamrock D, Marekov L, Steinert P, Compton J et al. Sjögren-Larsson syndrome is caused by mutations in the fatty aldehyde dehydrogenase gene. *Nature Genetics* 1996; 12 January: 52-7.
12. Ruiz-Perez V, Carter S, Healy E, Todd C, Rees JL, Vahlquist A et al. ATP2A2 mutations in Darier's disease: variant cutaneous phenotypes are associated with missense mutations, but neuropsychiatric features are independent of mutation class. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1621-30.
13. Gånemo A, Virtanen M, Vahlquist A. Improved topical treatment of lamellar ichthyosis: A double-blind study of four different cream mixtures. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1027-32.
14. Khavari PA. Gene therapy for genetic skin disease. *J Invest Dermatol* 1998; 110 (4): 462-7.

Summary

New hope for treatment of life-threatening genetic diseases of the skin

Torbjörn Egelrud, Anders Vahlquist

Läkartidningen 2000; 97: 4722-6.

The skin barrier is composed of a thin horny layer, which prevents water loss and intrusion of noxious factors, and a thicker, viable layer of epidermis, which is strongly attached to the underlying dermis. Serious impairment of the skin barrier may result from genetic diseases interfering with the attachment and/or terminal differentiation of keratinocytes. In epidermolysis bullosa, defects in the anchoring proteins of epidermis cause neonatal blistering and a life-long problem with widespread skin erosions. In congenital ichthyosis, various enzyme deficiencies (transglutaminase 1, steroid sulfatase, etc) or mutations in structural proteins (cytokeratins, plakophilin, etc) cause massive hyperkeratosis and/or inflammation resulting in chronic problems with the skin barrier. Our increasing knowledge of the etiology of these diseases has already facilitated diagnosis and genetic counseling. Hopefully this knowledge will also pave the way for new remedies, including cutaneous gene therapy for the most severe conditions.

Correspondence: Anders Vahlquist, University Hospital, SE-751 85 Uppsala, Sweden
E-post: anders.vahlquist@medsci.uu.se