

## ACTUALITĂȚI ÎN CEEA CE PRIVEȘTE INTERVENȚIA STRESULUI OXIDATIV ÎN PATOGENEZA DERMATITEI ATOPICE

### INTERVENTION OF OXIDATIVE STRESS IN ETHIOPATHOGENESIS OF ATOPIC DERMATITIS – REVIEW

AMALIA IOANA CHEBELEU\*, AL. TĂTARU\*\*, OTILIA MICLE\*\*\*

Cluj-Napoca

#### Rezumat

Dermatita atopică este o afecțiune cutanată rezultată în urma interacțiunii a numeroși factori genetici, imunologici, biochimici, de mediu etc., caracterizată printr-o funcție de barieră cutanată deficitară. La pacienții cu dermatită atopică au fost descrise numeroase modificări imunologice și non-imunologice și în prezent sunt numeroase teorii în ceea ce privește etiopatogeneza acestei frecvente afecțiuni cutanate în rândul grupului pediatric.

Boala se asociază cu nivel seric crescut de IgE totale, precum și cu sensibilizare la o serie largă de alergeni de mediu și alimentari, deasemenea cu eozinofilie periferică.

Recent numeroase studii s-au îndreptat spre a demonstra intervenția stresului oxidativ (SO) în patogeneza dermatitei atopice. Este binecunoscut faptul că speciile reactive ale oxigenului (SRO) implicate în stresul oxidativ, interacționează cu numeroase structuri, în special cu membranele celulare, lipide, proteine, acizi nucleici etc. Studiile efectuate în această direcție, au evidențiat faptul că stresul oxidativ joacă un rol principal în declanșarea și întreținerea proceselor inflamatorii cronice de la nivelul leziunilor cutanate de dermatită atopică. Cercetătorii au încercat să determine markerii de stres oxidativ atât la nivel cutanat cât și la nivel seric. Rezultatele studiilor au

#### Summary

Atopic dermatitis is a skin disease resulting from complex interactions between genetic and environmental factors, characterized by a defective skin barrier function, with reduced filaggrin expression in the skin. There is described a large number of immunological and non-immunological abnormalities in atopic dermatitis patients, in skin and also in serum, and in the present are many theories and studies about ethiopathogenesis of this frequent disease, mainly in pediatric group.

AD is associated with elevated serum immunoglobulin-especially IgE-levels and sensitization to variety of inhalant, food, and microbial allergens, and peripheral blood eosinophilia.

Recently the researchers focus on the implication of oxidative stress (OS) in ethiopathogenesis of atopic dermatitis. Reactive oxygen species (ROS) interacts with numerous structures, but the major cellular targets of ROS are membrane lipids, proteins, nucleic acids, and carbohydrates. The studies suggests that ROS play a crucial role in the initiation and progression of various diseases, mostly in atopic dermatitis and psoriasis vulgaris, and the researchers demonstrated this, by determination in serum or in tissues the markers of oxidative stress.

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 273-280

\* Spitalul Clinic Municipal, Oradea.

\*\* Clinica Dermatologie, Cluj-Napoca.

\*\*\* Facultatea de Medicină și Farmacie, Oradea.

*evidențiat intervenția stresului oxidativ în patogeneza dermatitei atopice și au lansat ideea unei noi abordări terapeutice care să scadă nivelul de stres oxidativ, în special în cazurile de DA rezistente la tratamentul clasic.*

**Cuvinte cheie:** Dermatita atopica, IgE, stres oxidativ, peroxidare lipidică.

Dermatita atopică (DA) este din punct de vedere clinic o eczemă cronic recidivantă care apare în prima copilărie și evoluează toată viața, instituită pe un fond genetic predispozant către sensibilizare la alergeni habituali de mediu.

O serie largă de anomalii imunologice și non-imunologice au fost raportate la pacienții cu dermatită atopică, atât la nivel cutanat cât și în ser.

Apariția dermatitei atopice este rezultatul unei interacțiuni complexe între numeroși factori de mediu, genetici, imunologici și biochimici.

Toate studiile recunosc importanța factorului genetic în apariția dermatitei atopice.

Există două mari ipoteze imunopatogenetice. Prima ipoteză, imunologică, sugerează existența, inițial, a unei disfuncții a sistemului imun cu apariția unei hipersensibilități mediate IgE și afectare secundară a barierei tegumentare. Există o alterare în sinteza limfocitelor T, cu sinteză predominantă de Th2 și secundar cu sinteză crescută de citokine proinflamatorii, IL-4,5,12,13, de factor stimulator al coloniilor de granulocyt-macrofage (GM-CSF), cauzând o supraproducție de IgE și nivele scăzute de IFN-alfa. La pacienții cu dermatită atopică cronică, tardiv în evoluție, s-a observat o predominanță a subpopulației de limfocite Th1. În paterrnul inflamator existent în dermatita atopică mai sunt implicate și eozinofilele, celulele Langerhans, keratinocitele și limfocitele B.

A doua ipoteză imunopatogenetică, sugerează apariția leziunilor inflamatorii pornind de la existența unei funcții de barieră deficitară a stratului cornos, a pacienților cu dermatită atopică, și care permite pătrunderea în exces a alergenilor la nivelul tegumentului, cu declanșarea ulterioară a unor procese inflamatorii și hipersecreție de citokine pro-inflamatorii. Unii autori accepta și ideea pătrunderii alergenilor pe cale digestivă (alergeni alimentari) sau respiratorie (alergeni respiratori, praful de casa cel mai frecvent) și ulterior apariția leziunilor de dermatită atopică.[1]

Xeroza cutanată prezentă la acești pacienți este rezultatul pierderii excesive de apă transepidermal și a deficitului de ceramide și de

*The conclusion that increased oxidative stress are involved in the pathophysiology of childhood AD, can indicate that suppression of oxidative stress might be a potentially useful strategy for the treatment of AD.*

**Key words:** Atopic dermatitis, Ig E, oxidative stress, lipid peroxidation.

Atopic dermatitis is a chronically relapsing eczematous skin disease resulting from complex interactions between genetic and environmental factors. A large number of immunological and non-immunological abnormalities have been reported in atopic dermatitis patients whether in the skin or in serum.

Atopic dermatitis is a chronically relapsing eczematous skin disease resulting from complex interactions between genetic and environmental factors. The primary defect seems to be genetically determined, and many triggering factors have been reported including stress, external irritants, scratching and microbial agents.

Two hypotheses concerning the mechanism of atopic dermatitis have been proposed. One holds that the primary defect resides in an immunologic disturbance that causes IgE-mediated sensitization, with epithelial-barrier dysfunction regarded as a consequence of the local inflammation. The other proposes that an intrinsic defect in the epithelial cells leads to the barrier dysfunction; the immunologic aspects are considered to be an epiphenomenon.[1]

Cutaneous xerosis, which characterized atopic dermatitis, is the result of increased transepidermal water loss, and also the deficits of ceramides and filaggrin in atopic skin. Recently many studies have been demostated the presence of new mutation in filaggrin gene, on chromosome 1q, with decrease of filaggrin syntesis in the skin. This gene is implicated also in ichthyosis vulgaris.[2]

At the same time, the distinction between two subtypes of AD has been recently suggested which are the extrinsic type (ADe) and intrinsic type (ADi). The former type is mainly characterized by elevated serum IgE levels and polyvalent IgE sensitization against inhalant and/or food allergens in skin test or serum while in the intrinsic type, there is no specific IgE sensitization and total serum IgE is not elevated. Other distinctive features of intrinsic AD include later age of onset, mild female predominance,

filagrină de la nivel tegumentar. Recent, tot mai multe studii demonstrează existența unor mutații la nivelul genei filagrinei, localizată pe cromozomul-1, cu deficit de sinteză a filagrinei la nivel tegumentar. Această gena este implicată și în apariția ihtiozei vulgare.[2]

Au fost descrise două subtipuri de dermatită atopică și anume, forma extrinsecă și forma intrinsecă. Tipul extrinsec, se caracterizează prin nivel crescut de IgE totale serice, cu IgE specifice la alergeni de mediu și/sau alimentari, debut recent, la copilul mic, sugar. Forma intrinsecă de dermatită atopică se caracterizează prin existența unui nivel seric normal de IgE totale, debut mai tardiv, ușoară predominanță feminină, eozinofilie ușoară sau moderată, nivele serice scăzute de IL-4 și celule B-CD23+, fiind prezentă în aproximativ 25-30% din cazuri. Noi diferențe între cele două subtipuri sunt în continuare descoperite și raportate. Lipsa unei alergii de mediu sau alimentare, precum și nivele serice normale de IgE totale întâlnite la subtipul intrinsec de dermatită atopică, ne sugerează existența unei evoluții clinice diferite a celor două forme de dermatită atopică.

Recent au apărut numeroase cercetări specifice asupra intervenției stresului oxidativ (SO) în patogeneza bolii, lucru care era de așteptat.

Ca și în cazul psoriazisului, fiind vorba de o reacție inflamatorie cutanată cronică, apar în mod intrinsec SRO (specii reactive ale oxigenului) și procese de lipoperoxidare.

Tsuboi și co. (1998) au determinat comparativ, la bolnavi și la sănătoși, prin test enzimatic imunosorbent, nivelul urinar al 8-hidroxi-deoxiguanozină (8-OHdG), ca un indicator sensibil al afectării ADN prin stres oxidativ. Rezultatele au arătat nivele semnificativ mai înalte de 8-OHdG la bolnavii cu DA. Totuși, creșterea individuală a nivelului de 8-OHdG nu s-a corelat cu gravitatea manifestărilor clinice, evaluate prin clasicul index SCORAD de evaluare clinică a erupției cutanate la atopici.

Mecanismele implicate în apariția inflamației cronice din dermatita atopică (DA) nu sunt încă complet elucidate. Numeroși oameni de știință sunt preocupați să demonstreze și să aprecieze implicarea stresului oxidativ în patogeneza acestei boli.

Un grup de cercetători japonezi au făcut un studiu pe un lot de 13 copii internați în spital pentru un episod acut de DA (copiii prezentau infecție cutanată purulentă cu stafilococ aureu) versus un lot martor format din copii sănătoși de aceeași vârstă. De la ambele loturi s-au prelevat probe urinare și s-au dozat 8-OHdG urinar (ca

only mild to moderate eosinophilia, lower serum levels of IL-4 and of CD23+ B cells, lower density of tissue eosinophils. ADi is estimated to represent only 25-30% of all AD cases. Although additional differences between these two types are continuously reported whether at the tissue or serum level, many other aspects of the immune reaction have not yet been explored in a comparative way between both subtypes. The lack of external allergy and of elevated serum IgE levels in the intrinsic group may point to some differences in the evolution pathway between these two subtypes.

Because there is a chronic inflammation, like in psoriasis, atopic dermatitis is a disease in which oxidative stress plays a major role in ethyopathogenesis. Many researchers study the role of oxidative stress (OS) in promoting the immune reaction in the atopic skin and the evidences of the ROS (reactive oxygen species) and lipoperoxidation reactions. The lipoperoxidation products are the hallmark of existing oxidative stress.

The underlying mechanisms of skin inflammation in atopic dermatitis (AD) are not completely understood. A group of researchers want to examine the involvement of oxidative stress and antioxidant defenses in children with acute exacerbation of AD. They studied 13 children who were hospitalized for acute exacerbation of AD with purulent skin infection by Staphylococcal aureus, and 28 age-matched healthy subjects (controls). Urine samples obtained from the patients on admission, on 2nd and 7th-9th hospital days, as well as from the controls were analyzed for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) (a marker of oxidative DNA damage), acrolein-lysine adducts (a marker of lipid peroxidation), bilirubin oxidative metabolites (BOM) (a marker of antioxidant activity of bilirubin under oxidative stress) and nitrite/nitrate (NO(x)(-)) (a marker of endogenous nitric oxide production). Of these, urinary concentrations of 8-OHdG, acrolein-lysine adducts and BOM, but not NO(x)(-), were significantly higher in AD children on admission than those in control subjects. Response to treatment was associated with significant falls in the concentrations of 8-OHdG and acrolein-lysine adducts. Urinary concentrations of acrolein-lysine adducts, but not 8-OHdG, were still significantly higher in AD patients on the 7th-9th hospital day relative to the control. Urinary BOM remained almost constant and

marker al distrugerii oxidative a ADN-ului), metabolitul acrolein-lizină (marker al peroxidării lipidice); metabolii oxidativi ai bilirubinei (BOM) (markeri ai activității antioxidative a bilirubinei în condiții de SO) și nitritul/nitratul (marker al producerii endogene de oxid nitric-NO).

Dintre aceștia, concentrațiile urinare ale 8-OHdG, ale metabolitului acrolein-lizină și ale BOM au fost semnificativ crescute la copiii cu DA internați, comparativ cu valorile obținute la lotul martor.

A fost de remarcat faptul că răspunsul pozitiv la tratamentul DA a fost asociat cu scăderea marcată a nivelelor de 8-OHdG și ale metabolitului acrolein-lizină.

Totuși, atât nivelul de BOM urinar, cât și concentrația metabolitului acrolein-lizină rămân semnificativ ridicate la pacienții cu DA pe timpul spitalizării.

Rezultatele acestui studiu indică faptul că SO și agenții antioxidanți sunt implicați în fiziopatologia episoadelor acute ale DA și că supresia SO poate fi o strategie potențial utilă pentru tratamentul DA.[3]

În decembrie 2003, un alt grup de cercetători (Tsukahara și co.) publică rezultatele unui studiu care a avut ca scop determinarea relației dintre concentrația urinară de pentosidină și statusul inflamator din DA. Pentosidina este un produs final de glicare și oxidare, iar formarea ei este accelerată în bolile asociate stresului oxidativ (ex.- bolile inflamatorii).

Au fost recoltate probe urinare de la 32 de copii cu DA și de la un lot martor de copii sănătoși de aceeași vârstă, de la toți s-au determinat concentrația urinară de pentosidină și nivelul de 8-OHdG (binecunoscutul marker al stresului oxidativ).

S-a observat că concentrația urinară de pentosidină a fost semnificativ ridicată atât la pacienții cu DA în puseu acut cât și la cei cu DA în perioada de acalmie; și este bineînțeles corelată cu valorile ridicate ale 8-OHdG.

De asemenea, se observă aceeași scădere semnificativă a nivelelor de pentosidină și de 8-OHdG la pacienții cu DA după 7-9 zile de tratament.

Descoperirile acestui studiu în ceea ce privește pacienții cu DA în puseu acut, sugerează că valorile pentosidinei sunt în parte determinate de predominanța SO la acești bolnavi (constatările sunt similare cu cele ale studiului prezentat mai sus).[4]

Actualmente s-a constatat o creștere a numărului pacienților cu forme severe de DA sau

significativ high in AD children during hospitalization. The final findings indicate that oxidative stress and altered antioxidant defenses are involved in the pathophysiology of acute exacerbation of AD, and that suppression of oxidative stress might be a potentially useful strategy for the treatment of AD.[3]

In 2003 another group of Japanese researchers shows the conclusions of a study about oxidative stress in AD patients. They focus on pentosidine, which is an advanced glycation end product formed by sequential glycation and oxidation. The formation of pentosidine is increased in diseases associated with oxidative stress, such as inflammatory conditions. The aim of the study was to determine the urinary concentration of pentosidine in atopic dermatitis (AD) and its relationship to the inflammatory status of AD. Urine samples of 32 children with AD and 30 age-matched healthy control subjects were assayed for pentosidine and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) (an established marker of oxidative stress). Of these markers, urinary concentrations of pentosidine were significantly higher in patients with acute exacerbation of AD than in healthy controls and patients with stable AD. Urinary concentrations of 8-OHdG were significantly higher in AD patients with and without acute exacerbation than in healthy controls. Urinary pentosidine levels correlated significantly with those of 8-OHdG when all data of healthy controls and AD patients were plotted. In patients with acute exacerbation of AD, both urinary pentosidine and 8-OHdG significantly decreased after treatment. Final findings in patients with acute exacerbation of AD suggest that pentosidine levels are partly determined by the prevailing oxidative stress in these patients.[4]

The incidence of atopic dermatitis (AD) has increased in recent years, along with the number of patients with severe and treatment-resistant AD in urban and industrial areas. There is the hypothesis that these changes could be due to increased reactive oxygen species (ROS) generated from environmental pollution and solar radiation. To demonstrate whether direct oxidative protein damage of the stratum corneum of the biopsied skin from AD patients is increased when compared with controls, a group of researchers studies in skin AD patient biopsies, presences of oxidative stress. Carbonyl moieties in skin biopsies from 75 patients with AD were assessed using both spectrophotometric and

forme rezistente la tratament în zonele industriale și urbane. De aici derivă ipoteza că aceste modificări s-ar datora creșterii SRO generate de poluarea mediului înconjurător și de radiațiile solare.

Niwa și co. au încercat să demonstreze că alterarea oxidativă directă a proteinelor din stratul cornos de la nivelul biopsiilor cutanate prelevate de la pacienții cu DA (sub acțiunea oxidanților de mediu) este crescută comparativ cu un lot de control.

Grupările carbonil (proteinele carbonilate) de la nivelul biopsiilor cutanate prelevate de la 75 pacienți cu DA au fost evidențiate prin determinarea formării de dinitrofenilhidrazonă (DNP) din dinitrofenilhidrazină (DNPH), utilizând atât spectrofotometria cât și imunohistochimia.

Peroxidarea lipidică a fost apreciată utilizând anticorpi împotriva 4-hidroxi 2-nonenal (4-HNE = aldehida), un produs aldehydic al oxidării acizilor grași (omega-6-fatty acids).

În plus, activitatea SOD (superoxid dismutaza = antioxidant), un "scavenger" eficient împotriva SRO, a fost evidențiată și comparată cu lotul de control (sănătos).

Nivelul de proteine carbonilate evidențiate la pacienții cu DA a fost crescut și a fost direct corelat cu severitatea bolii. În contrast, formarea de DNP nu a fost semnificativ crescută la pacienții cu DA, comparativ cu lotul sănătos (nu s-a găsit o semnificație statistică). Activitatea SOD a fost crescută; excepție la cei cu boala foarte severă. Rezultate pozitive folosind anticorpi anti-DNP și anti-4-HNE (fixare cu anticorpi anti-DNP și anti-4-HNE) au fost găsite la nivelul zonei superficiale a stratului cornos, sugerând oxidarea proteinelor și lipidelor.

Acest studiu a descoperit o asociere între severitatea DA și markerii distrugerii asociate SRO; adăugând credibilitate ipotezei care sugerează că, SRO generate de mediul înconjurător, pot induce alterarea proteinelor din stratul cornos, ceea ce duce la degradarea funcției de barieră și exacerbară DA.

În plus, afectarea prin lipoperoxidare a lipidelor de pe suprafața tegumentului favorizează pierderea transcutanată de apă, ceea ce explică aspectul uscat și rugos al pielii la atopici (xeroza cutanată) și agravează expresia clinică a eczemei.[5]

Datorită conținutului ridicat în lipide a stratului cornos (SC) al pielii, antioxidanții lipofilici, cum este alfa-tocoferolul, este de așteptat să joace un rol major în epurarea

immunohistochemical detection of the formation of dinitro-phenylhydrazone (DNP) from dinitrophenylhydrazine (DNPH). These were compared with diseased and normal controls. Lipid peroxidation was also assessed by staining with antibody to 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE), an aldehyde product of oxidized omega-6-fatty acids. In addition, the activity of superoxide dismutase (SOD), an effective scavenger of ROS, was assessed and compared with controls. The results indicate the fact that the level of protein carbonyl moieties in patients' skin was elevated and correlated directly with the severity of the disease. In contrast, DNP formation was not significantly increased in diseased controls, when compared with healthy volunteers, and no statistical significance was found between the two control groups. SOD activity was increased except for those with extra-severe disease. Positive staining with anti-DNP antibody and anti-4-HNE antibody were found in the most superficial layers of the stratum corneum. This study has found an association between AD severity and markers of ROS-associated damage, adding weight to the hypothesis that environmentally generated ROS may induce oxidative protein damage in the stratum corneum, leading to the disruption of barrier function and exacerbation of clinical AD. [5]

Another group of researchers focus on the modification that exists in stratum corneum of the skin, that is continuously exposed to external factors, because it is an interface between skin and environment.

The stratum corneum (SC), as the skin layer most exposed to various environmental factors, is particularly susceptible to oxidative stress. Due to the high lipid content of the SC, lipophilic antioxidants such as alpha-tocopherol are expected to play a major role in scavenging reactive oxidant intermediates produced during oxidative stress.

Since the skin of atopic dermatitis patients has an impaired barrier function, the researchers wondered if they were more susceptible to environmental oxidative stress than healthy subjects. In conclusion, SC (stratum corneum) was collected by scraping the forearm of 14 healthy volunteers and 14 patients with atopic dermatitis; then, alpha-tocopherol and lipid peroxide concentrations were assessed by high-performance liquid chromatography and ferrous oxidation, respectively. Researchers discovered

intermediarilor oxidanți produși în condițiile de SO.

Pornind de la ideea că pielea pacienților cu DA are o funcție de barieră alterată, un alt grup de cercetători (C. Antille și co.) s-a întrebat dacă acești pacienți sunt mai susceptibili la SO extern (din mediul înconjurător) decât subiecții sănătoși.

Aceștia au recoltat SC (strat cornos) de la un grup de pacienți cu DA (fără leziuni active) și de la un grup de voluntari sănătoși și au dozat alfa-tocoferolul și concentrația de lipoperoxizi (prin cromatografie lichidă de înaltă performanță-HPLC; respectiv oxidare feroasă). În final s-a observat că la nivelul SC al pacienților cu DA există o concentrație ridicată de alfa-tocoferol precum și o ușoară scădere a concentrației de peroxizi lipidici (dar semnificativă statistic).

Aceste rezultate arată că stratul cornos al pacienților cu DA expune un status oxidativ mai puțin pronunțat (semnificativ scăzut). Aceasta ar putea fi consecința unei creșteri a agenților antioxidanți cutanați, datorate inflamației cronice existente.[6]

Datorită funcției sale de barieră între corp și mediul înconjurător, pielea este expusă cronic la acțiunea agenților prooxidanți endogeni și de mediu, ceea ce duce la formarea nocivă de SRO. Acest fapt evidențiază că SO este implicat în alterarea constituenților celulari cum ar fi: ADN, proteine, lipidele membranare etc.

Pentru a proteja pielea de acțiunea speciilor oxidante (SRO), este necesară existența unui sistem antioxidant (bine organizat) atât chimic cât și enzimatic (care să acționeze într-o manieră sinergică). Rețeaua antioxidantă a pielii, protejează celulele împotriva injuriei oxidative și previne formarea produșilor de oxidare cum ar fi: 4-hidroxi-2-nonenal sau malonaldehidă (MDA); care sunt capabili să producă alterări ale proteinelor, apoptoza sau eliberarea de mediatori ai inflamației (proinflamatori – CK).

Când SO depășește capacitatea antioxidantă a pielii, apar modificări în sistemul REDOX celular, fapt ce duce la alterarea homeostaziei celulare și generarea de procese degenerative.

Aplicarea topică sau administrarea orală de AO (antioxidante) au fost recent sugerate ca terapie preventivă pentru fotoîmbătrânirea pielii și pentru cancerul UV-indus și eventual ca terapie alternativă a DA, a psoriazisului sau a altor afecțiuni cutanate în care apare SO.[7]

În mai 2004 apar publicate în "British Journal of Dermatology" rezultatele unui studiu randomizat care a urmărit eficacitatea și tolerabilitatea unei noi creme care conține

that SC from atopic patients showed a higher concentration of alpha-tocopherol (16.1 +/- 2.2 nmol/g) as compared to healthy controls (7.7 +/- 0.9 nmol/g; p < 0.01), as well as a slightly but significantly lower concentration of lipid peroxides (1,353 +/- 128 and 1,818 +/- 154 nmol/g for atopic dermatitis patients and healthy controls, respectively; p < 0.05). These results show that the SC of atopic dermatitis patients exhibits a significantly less pronounced oxidative state. This may be the consequence of an increase in cutaneous antioxidant defences due to chronic inflammation.[6]

Due to its interface function between the body and the environment, the skin is chronically exposed to both endogenous and environmental pro-oxidant agents, leading to the harmful generation of reactive oxygen species (ROS). There is compelling evidence that oxidative stress is involved in the damage of cellular constituents, such as DNA, cell membrane lipids or proteins. To protect the skin against the over-load of oxidant species, it contains a well-organised system of both chemical and enzymatic antioxidant which are able to work in a synergistic manner. Skin antioxidant network protects cells against oxidative injury and prevents the production of oxidation products, such as 4-hydroxy-2-nonenal or malonaldehyde, which are able to induce protein damage, apoptosis or release of pro-inflammatory mediators, such as cytokines. When oxidative stress overwhelms the skin antioxidant capacity the subsequent modification of cellular redox apparatus leads to an alteration of cell homeostasis and a generation of degenerative processes. Topical application or oral administration of antioxidants has been recently suggested as preventive therapy for skin photoaging and UV-induced cancer, and inflammatory diseases. The recognition that ROS can act as second messengers in the induction of several biological responses, such as the activation of NF-kB or AP-1, the generation of cytokines, the modulation of signalling pathways, etc., has led many researchers to focus on the possible effects of antioxidants in many pathological processes. The recent demonstration that the peroxisome proliferators-activated receptors, whose natural ligands are polyunsaturated fatty acids and their oxidation products, have a central role in the induction of some skin diseases, such as psoriasis, AD or acne, has indicated new links between free radicals and

vitamina B<sub>12</sub> în tratamentul DA. Este cunoscut faptul că vitamina B<sub>12</sub> este un eficient "scavenger" pentru oxidul nitric (NO). În urma unor aplicări experimentale de inhibitor al sintezei de NO, adică N-omega-nitro-L-arginina, s-a observat o scădere marcată a pruritului și eritemului din DA, fapt care a dus la ideea că și vitamina B<sub>12</sub> s-ar putea să aibă același efect benefic.

Comparativ cu pielea normală, pielea cu leziuni de DA prezintă nivele crescute de citokine (CK) proinflamatorii și NO. Oxidul nitric poate stimula vasodilatația, eritemul și edemul, și are rol în funcția Lf-T, proliferarea și diferențierea celulară.

Vitamina B<sub>12</sub> poate determina supresia producerii de CK de către Lf-T și potențează inducerea celulelor supresoare.

Anterior, în 2001, un grup de medici germani au observat un efect benefic al tratamentului topic cu vitamina B<sub>12</sub> la nivelul plăcilor de psoriasis; dar s-a observat că administrarea orală (sistemică) de vitamina B<sub>12</sub> la pacienții cu psoriasis nu a avut nici un efect terapeutic, probabil datorită biodisponibilității scăzute și a eliminării urinare rapide a vitaminei B<sub>12</sub>.

Astfel, tratamentul topic cu vitamina B<sub>12</sub> se consideră o nouă abordare terapeutică a DA. Pornind de la aceste date, cercetătorii au inclus în acest studiu randomizat 49 de pacienți cu DA moderată, cărora li s-a aplicat cremă cu vitamina B<sub>12</sub> 0,07% de două ori pe zi (dimineața și seara), timp de 8 săptămâni pe zonele de piele afectate de pe o jumătate de corp și un preparat placebo pe leziunile contralaterale (jumătatea opusă).

Au fost urmărite: xeroza/descuamarea, pruritul, leziunile erozive, lichenificarea, eritemul și lichenificarea; toate grupate în scorul SASSAD (Six Area Six Sign Atopic Dermatitis). La finalul studiului s-a observat o scădere semnificativă a scorului SASSAD la nivelul leziunilor de DA de pe zona tratată cu vitamina B<sub>12</sub> topică (crema-0,07%). Singura reacție adversă a fost o ușoară iritație a pielii, care însă a dispărut în câteva zile. Astfel, se constată că vitamina B<sub>12</sub> topică prin acțiunea sa antioxidantă locală, are un efect benefic în tratamentul leziunilor de DA.[8]

Bineînțeles că cercetarea medicală face progrese mari și că în final se vor elucidă multe verigi încă necunoscute ale etiopatogenezei acestei boli și se vor găsi metode noi și eficiente de tratament.

skin inflammation. Based on these findings, the review summarises the possible correlations between antioxidant imbalance, lipid oxidative breakage and skin diseases, from both a pathological and therapeutic points of view.[7]

Topical vitamin B<sub>12</sub> is effective for the treatment of atopic dermatitis, according to the results of a phase III trial published in the May issue 2004 of the British Journal of Dermatology.

Vitamin B<sub>12</sub> is an effective scavenger of nitric oxide (NO). As the experimental application of a NO synthase inhibitor, Nw-nitro-L-arginine, led to a clear decrease in pruritus and erythema in atopic dermatitis, it would be reasonable to assume a comparable effect of vitamin B<sub>12</sub>.

To determine the efficacy and tolerability of a new vitamin B<sub>12</sub> cream as a possible alternative to current therapies, the investigators conducted a prospective, randomized, and placebo-controlled phase III multicenter trial enrolling 49 patients. For eight weeks, each patient applied the vitamin B<sub>12</sub>-containing active preparation to the affected skin areas of one side of the body and the placebo preparation to the contralateral side, according to the randomization scheme, twice daily, in the morning and evening.

After treatment, the modified Six Area Six Sign Atopic Dermatitis (SASSAD) score dropped to a significantly greater extent on the body side treated with the vitamin B<sub>12</sub> cream than on the body side treated with placebo (55.34 ± 5.74 vs. 28.87 ± 4.86; P < .001).

Although there were a mild irritation on the skin, none of cutaneous side effects was serious. "Topical vitamin B<sub>12</sub> is a new therapeutic approach in atopic dermatitis," the authors write. These results document a significant superiority of vitamin B<sub>12</sub> cream in comparison with placebo with regard to the reduction of the extent and severity of atopic dermatitis. Furthermore, the treatment was very well tolerated and involved only very low safety risks for the patients.[8]

As a result we assume that the medical research will elucidate many aspects of atopic dermatitis pathogenesis, and in the future we will find new therapeutic tools for management of resistant AD cases, and not only.

*Received: 28.06.2010*

*Intrat în redacție: 28.06.2010*

## **Bibliografie/Bibliography**

1. Ahmand I. Rasheed – Egyptian dermatology online journal 2 (2):5, December 2006 – “Immunohistochemical Study of some Chemokines in atopic epidermis: extrinsic versus intrinsic types”.
2. J. Allergy Clin Immunol (2007) – Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression.
3. Tsukahara H., Shibata R & co. – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukui Medical University, Japan - “Oxidative stress and altered antioxidants defenses in children with acute exacerbation of atopic dermatitis” - Apr. 2003.
4. Tsukahara H., Shibata R and co. – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Fukui Medical University, Japan - “High levels of urinary pentosidine, an advanced glycation end product, in children with acute exacerbation of atopic dermatitis: relationship with oxidative stress” - Dec. 2003.
5. Niwa H., Sumi K. & co. – “Cutaneous Biology Protein oxidative damage in the stratum corneum: evidence for a link between environmental oxidants and the changing prevalence and nature of atopic dermatitis in Japan”.
6. Christophe Antille, Olivier Sorg & co – Department of Dermatology, University Hospital, Geneva, Switzerland – “Decreased Oxidative State in Non-Lesional of Atopic Dermatitis”, [PubMed – indexed for MEDLINE].
7. Briganti S., Picardo M. – Cutaneous Physiopathology Laboratory, San Gallicano Dermatological Institute, Roma, Italy – “Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What’s new.”
8. Barclay Laurie, MD – “Topical Vitamin B<sub>12</sub> Effective in Atopic Dermatitis” – British Journal of Dermatology - May 21, 2004.