

УДК: 616.529.1:612.017.1-092

ИЗУЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРО- И ПРОТИВО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕДИАТОРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЕСТЕСТВЕННОГО ТЕЧЕНИЯ БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Хамраева И.У., Арипова Т.У., Исмаилова А.А., Хабибулаев Ш.З.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Мақсад. Буллез эпидермолиз (БЭ) касаллиги кечишини аниқлашда яллигланишни чақирувчи ва қаршилик кўрсатувчи цитокинларнинг туганган ўрнини тадқиқ қилишлик мақоланинг мақсадини белгилади.

Материал ва услублар. Цитокинлар миқдори 46 нафар Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика ихтисослашган дерматовенерология ва косметология илмий-амалий тиббиёт марказига 2023–2024 йилларда БЭ ташҳиси билан госпитализация қилинган болалар ва ўсмирлар қон зардобиди текширилди. ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 ва ФНО-α цитокинларнинг даражаси ИФА ердамида аниқланди.

Натижалар ва муҳокама. Контрол гуруҳи кўрсаткичлари билан солиштириб таҳлил қилинганда ФНО-α концентрацияси 5,2 баравар, ИЛ-1β - 7,6 марта, ИЛ-6 – 16,9 марта ва ИЛ-10 - 8 баравар ошгани ($P < 0,001$) аниқланди. ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 ва ИЛ-10 цитокинларнинг олинган натижалари уларни БЭ касаллигини диагностика ва баъорат қилишда аҳамиятини акс этади.

Хулоса. БЭ касаллигини одатий кечиши иммунитнинг асосий бўлган ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10 ва ФНО-α цитокинларини ошганлиги билан тавсифланди. Бироқ ИЛ-1β, ИЛ-6 ИЛ-10 лар нисбатан кўпроқ ошгани билан тавсифланади, ва бу ҳолат сезиларли иммуносупрессияни англатади.

Калит сўзлар: буллез эпидермолиз, цитокинлар, яллигланиш, тизимли яллигланиш, диагностика, баъорат қилиш.

Буллезный эпидермолиз (БЭ) – это редкая группа тяжелых наследственных дефектов, известных как генодерматозы, и характеризуется аномалиями адгезии кожи [1,2,4,6,21]. Известно, что клинический фенотип характеризуется аномальной хрупкостью кожи и слизистых оболочек из-за нарушения эпидермодермального перехода в ответ на механическую травму, что в итоге приводит к калечащим рубцам, локальным и системным инфекциям, синдактилии и стриктурам пищевода [3,5,7,8,9,15].

SUMMARY

The aim was to study the role of some pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and the possibility of evaluating them for diagnosing the course of epidermolysis bullosa (EB) disease.

Materials and methods of research. There were studied cytokines in the blood serum of 46 children and adolescents who were hospitalized from 2023 to 2024 at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Dermatology, Venereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan with a diagnosis of EB. IL-1β, IL-6, IL-10 and TNF-α have been studied by the ELISA method.

The obtained research results and their discussion. TNF-α concentrations were increased 5.2-fold, IL-1β - 7.6-fold, IL-6 – 16.9-fold and IL-10 -8-fold compared with the control values ($P < 0.001$). The information obtained by us on the study of TNF-α, IL-1β, IL-6 and IL-10 indicate their diagnostic and prognostic significance during EB.

Conclusion. The increased values of the studied main cytokines of the immune system - IL-1β, IL-6, IL-10 and TNF-α - turned out to be characteristic of the natural course of EB. Moreover, the greatest increase is characteristic of IL-1β, IL-6 and IL-10, which causes pronounced immunosuppression.

Keywords: epidermolysis bullosa, cytokines, inflammation, diagnosis, prognosis, systemic inflammation.

Если говорить об иммунитете, то иммунологическая толерантность к собственным антигенам является результатом центральных и периферических механизмов толерантности. Центральная толерантность в тимусе приводит либо к отрицательному отбору аутореактивных Т-клеток, либо к развитию аутоспецифических супрессорных регуляторных Т-клеток, оба из которых требуют экспрессии и представления аутоантигенов развивающимся тимоцитам [8,10,16,19]. Кроме того, различные периферические механизмы

толерантности защищают организм от вредных реакций на собственные ткани. К ним относятся анатомическая секвестрация аутоантигенов, делеция периферических аутореактивных лимфоцитов, развитие функциональной невосприимчивости лимфоцитов (анергии) и действие регуляторных Т-клеток. За последнее десятилетие наблюдается огромное количество клинических испытаний, зарегистрированных для оценки методов лечения первичных и вторичных патологий, связанных с различными формами БЭ и его клиническими проявлениями [12,13,20,23]. Но многие лекарственные препараты основаны на иммунопатогенезе, скорее всего, на цитокиновой регуляции иммунопатогенеза БЭ. В связи с этим, важным для нас является исследование роли некоторых цитокинов в естественном течении БЭ, то есть, изучение истинного поведения основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Следует отметить, что данная тематика соответствует приоритетным направлениям научных исследований, выполняемых в Республике Узбекистан тематике орфанных заболеваний, принятых в 2019 г. по диагностике, лечению, профилактики и реабилитации указанных заболеваний.

Исходя из вышесказанного, ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось исследование роли некоторых провоспалительных и противовоспалительных иммунологических маркеров и возможность их оценки для диагностики течения заболевания. Исходя из цели исследования, нами поставлены следующие задачи, такие как, провести исследования значений основных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при БЭ с целью понимания основных иммунологических механизмов, сопровождающихся при данной патологии у детей, которые помогают оценить тяжесть, прогноз заболевания, а также на основании выявленных значений, скорее всего сделать некоторые рекомендации для дальнейшей тактики заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были собраны образцы сывороток 46 детей и подростков, которые находились на госпитализации с 2023 по 2024 гг. в Республиканском Специализированном Научно-практическом медицинском центре дерматовенерологии и косметологии МЗ РУз. Всем пациентам проведены диагностические процедуры с электронной микроскопией ткани кожи для окончательного установления диагноза. Образцы сыворотки периферической крови в первые два дня госпитализации. Все обследованные пациенты находятся на протяжении многих лет на учете в Центре в связи с диагнозом БЭ.

Для иммунологических исследований были изучены концентрации сывороточных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α , которые оценивали с помощью ИФА анализа в соответствии с инструкциями производителя. Для этих целей использовали тест-наборы производства РФ, Новосибирск, Вектор-Бест 2024г. полученные результаты были сопоставлены со значениями контрольной группы практически здоровых лиц. Статистический анализ был выполнен с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5. Непрерывные переменные выражаются как среднее \pm стандартное отклонение для нормально распределенных данных. Значения $P < 0,05$ считались статистически значимыми.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровни цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α были проанализированы в образцах сыворотки от пациентов с БЭ. Полученные результаты представлены в таблице ниже. Так, у пациентов с БЭ уровни изучаемых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке периферической крови были значительно повышены по сравнению с данными нормативных значений ($p < 0,01$). И нам стало интересным высокие значения и провоспалительных, и противовоспалительных цитокинов.

Сравнительная характеристика основных цитокинов при буллезном эпидермолизе, $m \pm m$, пг/мл

Группы	ФНО- α	ИЛ-1 β	ИЛ-6	ИЛ-10
Пациенты БЭ	23,22 \pm 5,32*	25,05 \pm 4,74*	55,37 \pm 9,69*	24,67 \pm 1,99*
Контрольная группа	4,53 \pm 0,61	3,28 \pm 0,44	3,27 \pm 0,66	3,54 \pm 0,55

Примечание:* - достоверность различий с контрольной группой

Сегодня, одним из важных направлений современной биомедицины, работающей на стыке с молекулярной биологией, является исследование роли цитокинов и основных интерферонов в патогенезе развития и прогрессирования заболеваний, особенно склонных к онкопатологиям. Так, в мире освещаются многогранные аспекты изучения цитокинов при многих иммунодефицитных состояниях, однако, исследования при БЭ практически не проведены. Скорее всего это связано со сложностью данной патологии, сложным иммунопатогенезом генетически-обуслов-

ленным и непредвиденным клиническим течением заболевания. Ниже будет представлено описание и обсуждение повышенных значений основных цитокинов иммунитета. Так, нами изучены основные про- и противовоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 при БЭ. Полученные результаты представлены ниже в таблице 1. Сравнительный анализ с данными контрольной группы позволил выявить достоверное повышение ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10. Так, концентрация ФНО-альфа в сыворотке периферической крови пациентов с БЭ был повышен

в 5,2 раза по отношению к нормативным значениям ($P < 0,001$). При этом показано, что размах значений ФНО- α в крови у больных с БЭ колебался от 5,2 пг/мл до 148 пг/мл. В среднем уровень ФНО- α составил в крови $23,22 \pm 5,32$ пг/мл при нормативном значении $4,53 \pm 0,61$ пг/мл. Анализ показывает большой размах значений данного цитокина, который является выраженным провоспалительным цитокином, поддерживающим выраженный воспалительный процесс системно в организме за счет продукции клетками врожденного иммунитета. Известно из литературы, что повышение провоспалительных цитокинов часто оказывает повреждающий эффект в ткани и в органы, в данном случае это участок, поврежденной кожи [20,21,24,25]. Известно, что цитокин ФНО- α имеет клеточное происхождение, то есть продуцируется в основном клетками иммунной системы и является продуктом моноцитов/макрофагов, в особых случаях - активированных Т-лимфоцитов. Следовательно, последние являются основными продуцентами ФНО-альфа [5,17,22,25]. ФНО-альфа представляет собой цитокин, который по свойствам и спектру биологического действия является продуктом макрофагов самих же Т-лимфоцитов. Повышенные значения ФНО-альфа способствуют подавлению клеточных параметров иммунитета и поддержанию длительного воспалительного процесса.

Далее, нами был проанализирован цитокин ИЛ-1 β , который имел размах значений от 3,3 пг/мл до 162 пг/мл, как видно тоже огромный размах колебаний. В среднем концентрация ИЛ-1 β в сыворотке крови составила $25,05 \pm 4,74$ пг/мл при нормативном значении - $3,28 \pm 0,44$ пг/мл. как видно из данных в таблице 1, концентрация ИЛ-1 β у больных с БЭ была повышена в 7,6 раза по сравнению с данными контрольных значений ($P < 0,001$). Следует отметить, что данный цитокин является ключевым провоспалительным цитокином, который продуцируется практически всеми клетками врожденного и приобретенного иммунитета для поддержания иммунитета в норме, а при патологии - для поддержания иммуновоспалительной реакции организма.

Далее, был проанализирован цитокин ИЛ-6, который имел большой размах значений от 3,4 пг/мл до 288 пг/мл, как видно тоже огромный размах колебаний, причем эти значения абсолютно патологические. В среднем концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови составила $55,37 \pm 9,7$ пг/мл при нормативном значении - $3,27 \pm 0,66$ пг/мл. как видно из данных в таблице 1, концентрация ИЛ-6 у больных с БЭ была повышена в 16,9 раза по сравнению с данными контрольных значений ($P < 0,001$). Следует отметить, что данный цитокин является промежуточным про- и противовоспалительным цитокином, который продуцируется клетками врожденного и приобретенного иммунитета, также является иммунопатологическим маркером воспаления, скорее всего поддерживается высоким значением ИЛ-1 бета.

Далее, был проанализирован цитокин ИЛ-10, который имел большой размах значений от 6,4 пг/мл до 57 пг/мл. В среднем концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови составила $24,67 \pm 1,99$ пг/мл при нормативном значении - $3,54 \pm 0,55$ пг/мл. как видно из данных в таблице 1, концентрация ИЛ-10 у больных с БЭ была повышена в 8 раз по сравнению с данными контрольных значений ($P < 0,001$). Следует отметить, что данный цитокин является выраженным иммуносупрессивным цитокином, который продуцируется лимфоцитами для подавления системных воспалительных процессов. Однако, значительное повышение ИЛ-10 в 8 раз свидетельствует не только о снижении воспаления, но и иммуносупрессии иммунных реакций организма. Видно, что мы наблюдаем не только повышение провоспалительного цитокина, но и противовоспалительного, изучение которого имеет важное диагностическое и прогностическое значение. Пока мы не совсем понимаем такие изменения в концентрации основных цитокинов, не все механизмы выявлены человечеством, и не все воспалительные процессы мы понимаем, видимо такие изменения связаны скорее всего для поддержания воспаления в организме, так как, воспаление есть защитная реакция организма. Более того, мы видим естественные изменения или скорее всего дисбаланс в продукции цитокинов, который не только поддерживает воспаление, но и старается подавить его путем выработки ИЛ-10, то есть, снижением системного воспаления. Также, что касается противовоспалительных цитокинов, следует сказать, что нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе ТХ1- и ТХ2-лимфоцитов. Поэтому, ТХ2-лимфоциты секретируют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 и др. цитокины, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета [18,19,21,22]. В свою очередь ИЛ-10 участвует в дифференцировке Т-хелперов и под действием ИЛ-10 происходит переключение В-лимфоцитов на синтез иммуноглобулинов [14,16,18,20]. Так, ИЛ-10 усиливает дифференцировку в цитотоксические Т-клетки, активирует макрофаги, усиливая их цитотоксический потенциал, индуцирует пролиферацию ЕКК, что имеет важное значение в патогенезе БЭ. Известно, что основными продуцентами ИЛ-10 являются сами CD4+ и CD8+ лимфоциты, В-лимфоциты и макрофаги. Следовательно, ИЛ-10 является главным продуктом ТХ2-клеток, стимулирует их дифференцировку. Он обуславливает пролиферацию и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов, влияет на развитие кроветворных клеток, на макрофаги, ЕКК-клетки, базофилы, являясь функциональным двойником или антагонистом цитокинов, продуцируемых ТХ1-клетками [21,22]. Доказано, что ИЛ-10 продуцируется многими клетками и имеет широкий спектр действия с выраженным иммуносупрессорным эффектом [13,19]. По литературным данным, противовоспалительная активность ИЛ-10 проявляется способностью подавлять продукцию провоспалительных цитокинов,

усиливать продукцию антагониста рецептора ИЛ-1 и уменьшать адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам. Также согласно данным литературы, ИЛ-10 способствует развитию гуморальной составляющей иммунного ответа, обуславливая иммуносупрессорную реактивность организма [8,19]. ИЛ-10 служит важнейшим регулятором иммунного ответа, подавляющим активность макрофагов и ТХ1-клеток и обеспечивающим реализацию некоторых биологических эффектов ТХ2. Что касается ИЛ-10, то видно достоверное повышение данного цитокина в сыворотке периферической крови больных в 8 раз, что еще раз подтверждает патогенез и природу данной патологии. Мы уверенно можем говорить об аутоиммунизации, которая наблюдается при БЭ. Конечно наблюдаемая активация воспалительного процесса свидетельствует о длительности патологического процесса и истощении провоспалительного потенциала, что влечет за собой запуск механизма аутоиммунизации.

Таким образом, полученные нами данные по изучению ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-10 указывают на важное не просто диагностическое значение определения изученных цитокинов при БЭ, но и самое важное прогностическое значение течения БЭ. Нарушение баланса продукции цитокинов влечет за собой важное значение в иммунопатогенезе хронизации и прогрессировании воспалительного процесса. Все вышесказанное и выявленные результаты при исследовании указывают на явный дисбаланс в состоянии иммунной системы при БЭ. Хотя эти цитокины являются одними из самых известных и широко изученных провоспалительных цитокинов, несмотря на это полученные нами данные являются первоочередными в данной области, потому в литературе практически отсутствуют такого рода исследования. Еще важно, следует сказать, что избыточное содержание провоспалительных цитокинов способствует поддержанию длительного воспалительного процесса кожи и может способствовать усилению повреждения. Следовательно, важным фактором данной патологии является иммунодефицитное состояние, которое лежит в основе патогенеза заболевания, мы пока не понимаем это первичное или вторичное иммунодефицитное состояние. Несмотря на значительное углубление в последнее десятилетие представлений в этиологии, иммунопатогенезе, течении и прогрессировании многих заболеваний, вопросы, касающиеся механизмов развития патологического процесса и его прогрессирования, остаются открытыми. Исходя из разных научно-обоснованных мыслей, нам было интересно оценить соотношения провоспалительных цитокинов к противовоспалительным цитокинам. Почему так, потому что, в первую очередь продуцируются провоспалительные цитокины, а потом, противовоспалительные цитокины. Мы понимаем, что полученные результаты скорее всего должны помочь в диагностике, но самое главное в прогнозировании течения заболевания.

Так, в литературе рассматривают соотношения - ИЛ-1 β /ИЛ-6 и ИЛ-1 β /ИЛ-10, также ФНО- α /ИЛ-6 и ФНО- α /ИЛ-10, ИЛ-1 β /ФНО- α . Всего рассмотрим 5 соотношений для выявления дисбаланса в продукции и длительности индуцирования цитокинов. Так, соотношения в норме составили: ИЛ-1 β /ИЛ-6 – 1; ИЛ-1 β /ИЛ-10 – 0,93; ФНО- α /ИЛ-6 – 1,4; ФНО- α /ИЛ-10 – 1,3; ИЛ-1 β /ФНО- α – 0,72. Анализ показал, что при клиническом течении БЭ соотношения сильно изменились и показали: ИЛ-1 β /ИЛ-6 – 0,5; ИЛ-1 β /ИЛ-10 – 1; ФНО- α /ИЛ-6 – 0,9; ФНО- α /ИЛ-10 – 0,94; ИЛ-1 β /ФНО- α – 1,1. Если разбирать по отдельности, то видно, что соотношение ИЛ-1 β /ИЛ-6 в норме составляет 1, а при БЭ – 0,5; ИЛ-1 β /ИЛ-10 в норме – 0,93, а при БЭ – 1; ФНО- α /ИЛ-6 в норме 1,4, а при БЭ – 0,9; ФНО- α /ИЛ-10 в норме – 1,3, а при БЭ – 0,94; ИЛ-1 β /ФНО- α в норме – 0,72, а при БЭ – 1,1. Отсюда следует, что сильным изменениям подвергается продукция ИЛ-1 β , ФНО-альфа и ИЛ-6, при котором соотношение падает практически в 2 раза за счет повышенной продукции ИЛ-6 и ИЛ-10. Отсюда следует, что наблюдается активация выработки провоспалительных цитокинов на фоне выраженной иммуносупрессии за счет выработки ИЛ-10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты исследования показывают, что исследование основных цитокинов имеет важное значение не просто в диагностике заболевания, а изученные нами иммунологические аспекты могут служить маркерами прогрессирования заболевания и в дальнейшем эти же маркеры могут стать мишенями таргетной терапии БЭ. Нами выявлена выраженная аутоиммунизация и иммуносупрессия при БЭ, что может послужить основанием для оптимизации терапии.

В заключении, характерными оказались повышенные значения всех изученных нами основных цитокинов иммунной системы - ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10 и ФНО- α .

Известно, что буллезный эпидермолиз представляет собой группу редких неизлечимых генетически детерминированных наследственных заболеваний, характеризующихся сложным иммунопатогенезом [1,3,18,21]. Сегодня описан широкий фенотипический спектр с потенциально тяжелыми внекожными проявлениями, заболеваемостью и смертностью [10,15]. Сегодня выделяют более 30 подтипов, сгруппированных в четыре основные категории, основанные преимущественно на плоскости расщепления кожи и отражающие основную молекулярную аномалию: простой БЭ, узловый БЭ, дистрофический БЭ и Киндлер БЭ [20,23]. Изучение БЭ привело к существенному прогрессу в нашем понимании биологии кожи. При отсутствии радикального лечения мультидисциплинарная помощь направлена на минимизацию риска образования волдырей, уход за ранами, облегчение симптомов и специфических осложнений, самым опасным из которых, а также основной

причиной смертности, является плоскоклеточный рак. Вообще признано, что симплекс БЭ — это мультисистемное заболевание, характеризующееся хрупкостью тканей, воспалением, потенциальной задержкой развития, зудом и возможной нейропатической болью, в основном обусловленное мутациями, которые влияют на сборку и взаимодействие кератина [16,25].

ЛИТЕРАТУРА

- Annicchiarico G, Morgese MG, Fiore T, et al. HLA typing in epidermolysis bullosa patients: relevancy to gluten sensitivity. *J Genet Syndr Gene Ther* 2013; 4:182.
- Annicchiarico G, Morgese MG, Brunetti L, et al. Improvement of renal function in epidermolysis bullosa patients after gluten free diet: two cases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 6:138–141.
- Cantarini L, Lopalco G, Caso F, et al. Effectiveness and tuberculosis-related safety profile of interleukin-1 blocking agents in the management of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2015; 14:1–9.
- Dañescu, S., Has, C., Senila, S., Ungureanu, L. & Cosgarea, R. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa in Romania and genotype–phenotype correlations in patients with dystrophic epidermolysis bullosa. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 29, 899–903 (2015).
- Yuen, W. Y., Lemmink, H. H., van Dijk-Bos, K. K., Sinke, R. J. & Jonkman, M. F. Herlitz junctional epidermolysis bullosa: diagnostic features, mutational profile, incidence and population carrier frequency in the Netherlands. *Br. J. Dermatol.* 165, 1314–1322 (2011).
- Castela, E. et al. Epidermolysis bullosa simplex generalized severe induces a T helper 17 response and is improved by apremilast treatment. *Br. J. Dermatol.* 180, 357–364 (2019).
- Castiglia, D. et al. T-lymphocytes are directly involved in the clinical expression of migratory circinate erythema in epidermolysis bullosa simplex patients. *Acta Derm. Venereol.* 94, 307–311 (2014).
- Kim, M. et al. Epidemiology and outcome of squamous cell carcinoma in epidermolysis bullosa in Australia and New Zealand. *Acta Derm. Venereol.* 98, 70–76 (2018).
- He, Y. et al. Monoallelic mutations in the translation initiation codon of KLHL24 cause skin fragility. *Am. J. Hum. Genet.* 99, 1395–1404 (2016).
- Lin, Z. et al. Stabilizing mutations of KLHL24 ubiquitin ligase cause loss of keratin 14 and human skin fragility. *Nat. Genet.* 48, 1508–1516 (2016).
- Lee, J. Y. W. et al. Mutations in KLHL24 add to the molecular heterogeneity of epidermolysis bullosa simplex. *J. Invest. Dermatol.* 137, 1378–1380 (2017). This paper describes KLHL24 mutations in EB simplex.
- Lu, H. et al. Induction of inflammatory cytokines by a keratin mutation and their repression by a small molecule in a mouse model for EBS. *J. Invest. Dermatol.* 127, 2781–2789 (2007).
- Jariwala, S. P., Abrams, E., Benson, A., Fodeman, J. & Zheng, T. The role of thymic stromal lymphopoietin in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* 41, 1515–1520 (2011).
- Has, C. et al. Consensus re-classification of inherited epidermolysis bullosa and other disorders with skin fragility. *Br. J. Dermatol.* <https://doi.org/10.1111/bjd.18921>. (2020). The latest international consensus guidelines for the diagnosis and classification of EB.
- Fine, J.-D. Epidemiology of inherited epidermolysis bullosa based on incidence and prevalence estimates from the National Epidermolysis Bullosa Registry. *JAMA Dermatol.* 152, 1231–1238 (2016). The single largest global registry and source of epidemiological data for patients with EB.
- Fine JD, Hall M, Weiner M, et al. The risk of cardiomyopathy in inherited epidermolysis bullosa. *Br J Dermatol* 2008; 159:677–682.
- Lu H, Chen J, Planko L, et al. Induction of inflammatory cytokines by a keratin mutation and their repression by a small molecule in a mouse model for EBS. *J Invest Dermatol* 2007; 127:2781–2789.
- Odorisio T, Di Salvio M, Orecchia A, et al. Monozygotic twins discordant for recessive dystrophic epidermolysis bullosa phenotype highlight the role of TGF-beta signalling in modifying disease severity. *Hum Mol Genet* 2014; 23:3907–3922.
- Samavedam UK, Kalies K, Scheller J, et al. Recombinant IL-6 treatment protects mice from organ specific autoimmune disease by IL-6 classical signalling-dependent IL-1ra induction. *J Autoimmun* 2013; 40:74–85.
- Tenedini, E. et al. Amplicon-based next-generation sequencing: an effective approach for the molecular diagnosis of epidermolysis bullosa. *Br. J. Dermatol.* 173, 731–738 (2015).
- Wally V, Lettner T, Peking P, et al. The pathogenetic role of IL-1beta in severe epidermolysis bullosa simplex. *J Invest Dermatol* 2013; 133:1901–1903.
- Watanabe, M. et al. Type XVII collagen coordinates proliferation in the interfollicular epidermis. *eLife* <https://doi.org/10.7554/eLife.26635> (2017).
- Woodley DT, Wang X, Amir M, Hwang B, Remington J, Hou Y, et al. Intravenously injected recombinant human type VII collagen homes to skin wounds and restores skin integrity of dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1910-1913.
- Woodley DT, Cogan J, Hou Y, Lyu C, Marinkovich MP, Keene D, et al. Gentamicin induces functional type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa patients. *J Clin Invest.* 2017;127(8):3028-3038.
- Wright, J. T., Carrion, I. A. & Morris, C. The molecular basis of hereditary enamel defects in humans. *J. Dent. Res.* 94, 52–61 (2015).