

Rolle von Keratinozyten in der Pathophysiologie des Ekzems

STEFANIE FOERSTER¹, KILIAN EYERICH¹, JOHANNES RING², HEIDRUN BEHRENDT¹, CLAUDIA TRIDL-HOFFMANN¹

¹ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt, Klinische Kooperationsgruppe GSF/TUM, München; ²Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München

Role of keratinocytes in the pathophysiology of eczema

Zusammenfassung

Keratinozyten repräsentieren den Hauptanteil der in der Epidermis ansässigen Zellen und bilden die äußerste Barriere, die den Organismus vor schädlichen Umwelteinflüssen schützt. Keratinozyten sind nicht nur für die strukturelle und physikalische Integrität der Haut wichtig. Neben der Barrierefunktion beeinflussen sie aktiv die Abwehr von Mikroorganismen

und sind an der angeborenen und der adaptiven Immunantwort beteiligt. Immunreaktionen in der Haut werden von Keratinozyten mit beeinflusst. Über Sekretion von Zytokinen, Chemokinen und die Expression von Oberflächenmolekülen greifen Keratinozyten aktiv und regulatorisch in epidermale Entzündungsreaktionen ein.

Schlüsselwörter

Keratinozyten – Dermatitis – Ekzem – Epidermis – Barriere

Summary

Keratinocytes represent the major part of resident cells in the epidermis where they form the barrier which protects the body from harmful substances. Evidence is compelling that keratinocytes are more than cells which are responsible for the structural and physical integrity of the skin. They rather take part in the defense of microorganisms and they are

involved in innate and adaptive immunity. Immune reactions in the skin depend on the communication of keratinocytes with their environment. Via secretion of cytokines, chemokines and the expression of surface molecules keratinocytes actively influence and regulate eczematous reactions.

Key words

Keratinocytes – dermatitis – eczema – epidermis – barrier

Einleitung

Allergische Erkrankungen von Haut und Atemwegen haben in den letzten Jahrzehnten stark zugenommen und stellen für den Betroffenen eine erhebliche physische und psychische Belastung dar [25]. Nach der kürzlich veröffentlichten neuen Nomenklatur werden die nicht kontagiösen, epidermodermalen Entzündungsreaktionen der Haut unter dem Oberbegriff „Dermatitis“ zusammengefasst, der in vielen Textbüchern synonym mit Ekzem zu verstehen ist [15]. Die allergische Kontaktdermatitis und das Ekzem stellen die häufigsten Erkrankungen aus dem

Formenkreis der Dermatitis dar. Ein überwiegender Anteil der Ekzempatienten (je nach Lebensalter und Studie 50–90%) weist IgE-vermittelte Sensibilisierungen gegen Aeroallergene und/oder Nahrungsmittelallergene (zum Teil in Assoziation mit einer Rhinoconjunctivitis allergica, einem allergischen Asthma bronchiale oder einer klinisch relevanten Nahrungsmittelallergie) auf. Die Form, bei der eine Assoziation mit spezifischem IgE gegen die genannten Allergene gefunden wird, wird laut der neuen Nomenklatur „atopisches Ekzem“ genannt (früher „extrinsisches Ekzem“). Die vormalig als „intrinsische“ Form des atopischen Ekzems abgegrenzte Form, bei der das klinische Bild identisch ausgeprägt ist, jedoch keine entsprechende IgE-Sensibilisierung nachzuweisen ist, wird nun als „nicht atopisches“ Ekzem bezeichnet.

Klinisch ist eine Dermatitis durch eine schuppende, manchmal nässende, gerötete (erythematöse), zum Teil papulöse Hautveränderung gekennzeichnet, die mit starkem Juckreiz einhergeht. Dieses

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

Priv.-Doz. Dr. Claudia Traidl-Hoffmann
ZAUM – Zentrum Allergie und Umwelt
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am
Biederstein
Technische Universität München
Biedersteiner Straße 29
80802 München
E-Mail: claudia.traidl-hoffmann@lrz.tu-muenchen.de

klinische Bild kann sowohl für die Kontaktdermatitis als auch für das (atopische) Ekzem gelten. Die zugrunde liegenden immunologischen Mechanismen dieser Entzündungsreaktion wurden bisher fast ausschließlich im Hinblick auf in die Haut infiltrierende T-Zellen betrachtet, die in Form von CD4⁺-TH1- oder TH2-Zellen und CD8⁺-T-Zellen zur Schädigung der Keratinozyten und der Hautbarriere und als CD4⁺CD25⁺ regulatorische T-Zellen (Treg) zur Abheilung führen [4, 29, 30]. Angefangen mit Berichten über die Sekretion von „epidermal cell thymocyte-activating factor“ (ETAF) durch Keratinozyten [17] mehren sich in den letzten Jahren die Hinweise, dass Keratinozyten mehr als nur „bystander“ und Zielzellen von T-Zellen sind und dass sie über die Produktion verschiedener Moleküle aktiv in das immunologische Geschehen eingreifen und dieses modulieren können. Dieser Übersichtsartikel wird, basierend auf der aktuellen Literaturlage, Keratinozyten als immunologisch aktive Zellen darstellen.

Reaktionen von Keratinozyten auf externe Stimuli

Keratinozyten kommen als Teil der äußersten Grenzschicht unseres Organismus als erste Verteidigungslinie in Kontakt mit Mikroorganismen. Durch die Sekretion verschiedener antimikrobieller Peptide oder Proteine (RNase7, Psoriasin und diverse humane β -Defensine) können Keratinozyten die Besiedelung der Haut mit grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie mit pathogenen Pilzen weitgehend kontrollieren [27]. Zudem sind Keratinozyten über die Expression von „toll-like“-Rezeptoren (TLR) ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems der Haut. Auf mRNA-Ebene konnte so gezeigt werden, dass Keratinozyten die TLR1 bis 6, 9 und 10 exprimieren, jedoch handelt es sich nur bei TLR3, 4, 5 und 9 um eine funktionelle Expression [16]. Durch Bindung der jeweiligen Liganden kommt es zur Aufregulation von Typ-I-Interferonen (TLR9- und TLR3-Liganden), des hautspezifischen Chemokins Chemokinligand (CCL)27 (TLR3- und TLR5-Liganden), von TH1-Chemokinen (TLR3- und TLR9-Liganden) und der Ober-

flächenmoleküle „intercellular adhesion molecule“- (ICAM-)1, HLA-DR, HLA-ABC, Fas und CD40 (TLR3-, TLR4- und TLR5-Liganden) [16]. Keratinozyten spielen somit eine entscheidende Rolle in der Ausprägung angeborener und adaptiver Immunreaktionen in der Haut.

Nicht nur Mikroorganismen können eine Reaktion in Keratinozyten induzieren. Auch Chemikalien wie das Hapten Nickel können in ähnlicher Weise auf Keratinozyten wirken wie Interferon-(IFN-) γ , indem sie die Expression von ICAM-1, IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, Tumor-Nekrose-Faktor-(TNF-) α , CCL2 und CCL5 in Keratinozyten erhöhen [14].

Reaktionen von Keratinozyten auf endogene Stimuli

Keratinozyten reagieren auch empfindlich auf körpereigene Signale. Hierbei stellt IFN- γ (TH1-Zytokin) wohl das wichtigste Zytokin mit dem größten Einfluss auf Keratinozyten dar. Keratinozyten exprimieren konstitutiv den IFN- γ -Rezeptor, über den die Expression von Oberflächenmolekülen (ICAM-1, HLA-ABC, HLA-DR, CD40) sowie die Sekretion einer Reihe von Zytokinen (z. B. IL-1, IL-18, IL-6, IL-15, „granulocyte-macrophage colony-stimulating factor“ [GM-CSF], TNF- α , „transforming growth factor“-[TGF-] β) und Chemokinen (z. B. CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL18, CCL22, CXCL8 und Chemokinrezeptor-[CX3CR-]Liganden), mittels derer sie aktiv in das immunologische Geschehen eingreifen, induziert werden [3, 20].

IL-13 induziert in Keratinozyten die Expression von TH2-assoziierten (CCL22), aber auch von TH1-Chemokinen (CCL2, CCL5) [24]. Ein weiteres von TH2-Zellen produziertes Zytokin, IL-4, verstärkt in Keratinozyten die IFN- γ -induzierte Sekretion von TH1-Chemokinen (CXCL9, CXCL10, CXCL11). Während der Ekzemreaktion kann so in der chronischen Phase durch Wirkung von IL-4 die durch IL-13 induzierte anfängliche TH2-Dominanz zu einem später TH1-dominierten Zytokinprofil gewandelt werden [2, 13].

Das Effektorzytokin der erst kürzlich beschriebenen TH17-Zellen, IL-17, konnte in der Haut nachgewiesen werden und bewirkt in Keratinozyten die Expression von ICAM-1, GM-CSF, Gro- α , IL-6 und CXCL8 [1].

Verwendete Abkürzungen

CCL, CXCL	Chemokinligand
CCR, CXCR	Chemokinrezeptor
GM-CSF	„Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor“
ICAM	„Intercellular adhesion molecule“
IFN	Interferon
TLR	„Toll-like receptor“
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
Treg	Regulatorische T-Zellen

Unterschiede zwischen Keratinozyten von Gesunden und von Patienten mit atopischem Ekzem

Keratinozyten von Patienten mit atopischem Ekzem zeigen eine deutlich höhere Produktion von Chemokinen und Zytokinen im Vergleich zu Keratinozyten gesunder Individuen oder von Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis. Als Beispiel hierfür können

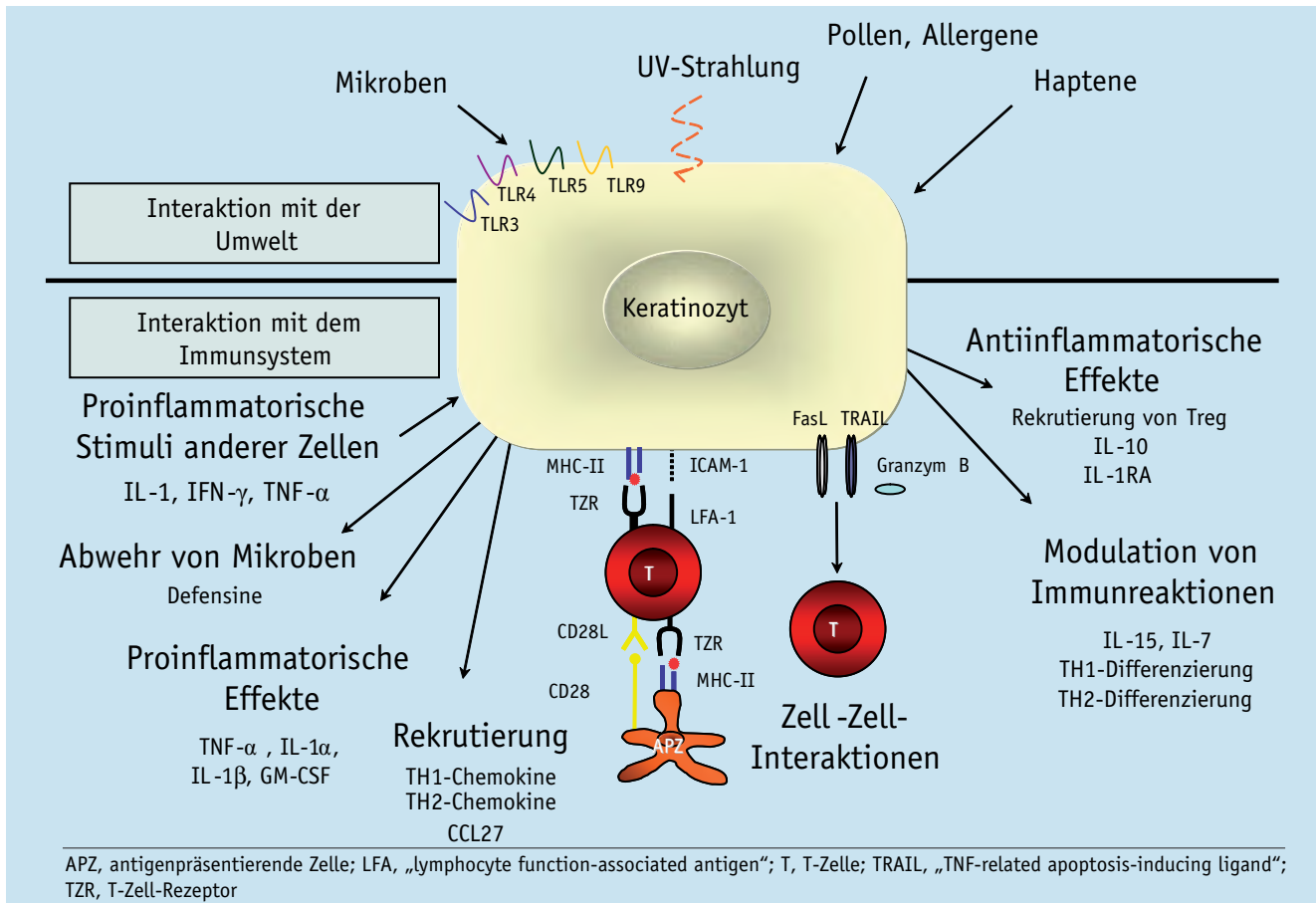


Abbildung 1. Keratinozyten – Schaltstelle entzündlicher Reaktionen in der Epidermis

die vermehrte Expression von CCL5 nach IFN- γ - oder TNF- α -Stimulation sowie die spontane oder durch IL-1 oder IFN- γ induzierte GM-CSF-Überexpression angeführt werden [12, 21]. Möglicherweise ist die erhöhte Menge an aktivierten Transkriptionsfaktoren der AP-1-Familie, c-Jun, JunB und c-Fos, in „atopischen“ Keratinozyten an diesem Geschehen beteiligt [22, 26]. Die Störung der Barriere regt zudem die Sekretion von CCL20 in Keratinozyten an, die wiederum zur vermehrten Infiltration von CCR6-positiven dendritischen Zellen und T-Zellen in die Haut führt [26]. Die vermehrte Produktion von Chemokinen und Zytokinen, die erhöhte Neigung zur Entzündung durch die Wirkung der AP-1-Transkriptionsfaktoren und die gestörte Barriere können so bei Patienten mit atopischem Ekzem zu einer immer fortschreitenden Amplifikation der Immunreaktion in der Haut führen.

Keratinozytenabhängige Rekrutierung von Effektorzellen in die Haut

Keratinozyten sind nicht nur durch die Produktion proinflammatorischer Zytokine an der Induktion von Immunreaktionen beteiligt, sie locken auch durch die Sekretion von Chemokinen verschiedene Effektorzellen in die Haut.

Über die Sekretion von CXCL8, CXCL1, CCL20 und IL-18 können Keratinozyten neutrophile Granulozyten und dendritische Zellen in die Haut rekrutieren bzw. dort aktivieren, was für die Initiierung einer Immunreaktion entscheidend ist [7, 9]. Keratinozyten sezernieren konstitutiv das hautspezifische Chemokin CCL27, das an den CCR10-Rezeptor von in die Haut wandernden „cutaneous lymphocyte antigen“- (CLA)-positiven T-Zellen bindet und deren Migration induziert [18]. Zusätzlich bewirken Chemokine wie CXCL9, CXCL10 und CXCL11 bevorzugt die Wanderung von CXCR3⁺-TH1-Zellen, wohingegen die Chemokine CCL17 und CCL22 CCR4⁺-TH2-Zellen anlocken [2]. T-Zellen mit regulatorischer Wirkung, z. B. natürlich vorkommende CD4⁺CD25⁺-FOXP3⁺-T-Zellen oder IL-10-produzierende Tr1-Zellen, exprimieren sowohl TH1- als TH2-Chemokinrezeptoren. Interessant ist hierbei insbesondere die Wanderung dieser Zellen auf CCL1, das in entzündeter Haut überexprimiert wird [28]. Somit sind Keratinozyten durch die Produktion von Chemokinen nicht nur in der Lage, inflammatorische T-Zellen in die Haut zu locken, sondern auch aktiv an

der Polarisierung der Immunreaktion durch Rekrutierung verschiedener Subpopulationen beteiligt.

Interaktion von Keratinozyten mit Zellen des Immunsystems

Eine Stimulation von Keratinozyten mit IFN- γ führt zur vermehrten bzw. De-novo-Expression der Oberflächenmoleküle ICAM-1, HLA-ABC, HLA-DR, CD40 und Fas, die eine Rolle in der direkten Wechselwirkung mit Zellen des Immunsystems spielen [6]. So konnte als ein direkter Mechanismus der Spongioseentstehung die T-Zell-vermittelte Apoptoseinduktion in Keratinozyten herausgestellt werden [30, 32]. Apoptose kann in Keratinozyten durch CD8⁺-, aber auch CD4⁺-T-Zellen vermittelt werden, ist MHC-abhängig und kann sowohl über membranständige Rezeptoren wie Fas/FasL als auch über lösliche Faktoren wie Perforin/Granzyme induziert werden. IFN- γ erhöht die Expression von Fas, wodurch die Anfälligkeit des Keratinozyten für den programmierten Zelltod durch das apoptoseinduzierende Molekül FasL steigt [30].

Keratinozyten können potenziell durch die induzierbare Expression von HLA-DR-Molekülen und die konstitutive Expression des kostimulatorischen CD80-Moleküls als nicht professionelle antigenpräsentierende Zellen fungieren. Jedoch bleibt offen, ob Induktion von Anergie oder Verstärkung der T-Zell-Proliferation klinisch relevant ist [5, 11].

Modulation der Immunantwort durch Keratinozyten

Keratinozyten können durch die Sekretion des T-Zell-Wachstumsfaktors IL-15 in Zusammenwirken mit extrazellulären Matrixkomponenten, wie Fibronectin und Transferrin, ein verlängertes Überleben von in die Haut infiltrierenden T-Zellen bedingen [31], was einen Beitrag zur verlängerten Effektorpha-

se und zur Chronifizierung der Ekzemreaktion leisten kann. Durch die Sekretion von IL-12 können Keratinozyten die Differenzierung von TH1-Zellen bewirken. Interessanterweise exprimieren Keratinozyten die IL-12p35-Untereinheit konstitutiv, wohingegen die IL-12p40-Untereinheit z.B. im Rahmen einer kontaktallergischen Reaktion induziert werden und zur TH1-Dominanz während der allergischen Kontaktdermatitis führen kann [19]. IL-12 verstärkt auch die Wirkung von IL-18: So induziert IL-18 zusammen mit IL-12 in naiven T-Zellen die IFN- γ -Produktion, die Expression des IL-12R- β 2 und somit einen TH1-Phänotyp. In der Abwesenheit von IL-12 bewirkt IL-18 hingegen die Differenzierung von TH2-Zellen [10].

Das von Keratinozyten produzierte IL-23 induziert die IFN- γ -Produktion in Effektorgedächtnis-T-Zellen und leitet so zu einer TH1-dominierten Immunantwort. Eine Überexpression konnte in Psoriasisläsionen ermittelt werden [23]. IL-23 wurde zudem eine Rolle in der Differenzierung von TH17-Zellen und der Induktion der IL-17-Produktion zugeschrieben [8].

Ausblick

Durch ihre Funktion als Schaltstelle für von innen und außen kommende Signale und ihre Fähigkeit zur Freisetzung vielfältiger Mediatoren sind Keratinozyten in der Lage, die Immunreaktionen in der Haut entscheidend zu beeinflussen (Abb. 1). Der Pathomechanismus der allergischen Kontaktdermatitis und des atopischen Ekzems wird so entscheidend durch die Aktionen und Reaktionen von Keratinozyten mitbestimmt.

Erklärung zum Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

1. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. *J Immunol* 1999; 162: 494–502
2. Albanesi C, Scarponi C, Sebastiani S, Cavani A, Federici M, Pita O De, Puddu O, Girolomoni G. IL-4 enhances keratinocyte expression of CXCR3 agonistic chemokines. *J Immunol* 2000; 165: 1395–402
3. Albanesi C, Scarponi C, Sebastiani S, Cavani A, Federici M, Sozzani S, Girolomoni G. A cytokine-to-chemokine axis between T lymphocytes and keratinocytes can favor TH1 cell accumulation in chronic inflammatory skin diseases. *J Leukoc Biol* 2001; 70: 617–23
4. Arnold R, Seifert M, Asadullah K, Volk HD. Crosstalk between keratinocytes and T lymphocytes via Fas/Fas ligand interaction: modulation by cytokines. *J Immunol* 1999; 162: 7140–7
5. Bal V, McIndoe A, Denton G, Hudson D, Lombardi G, Lamb J, Lechler R. Antigen presentation by keratinocytes induces tolerance in human T cells. *Eur J Immunol* 1990; 20: 1893–7
6. Budnik A, Grewe M, Gyufko K, Krutmann J. Analysis of the production of soluble ICAM-1 molecules by human cells. *Exp Hematol* 1996; 24: 352–9
7. Charbonnier AS, Kohrgruber N, Kriehuber E, Stingl G, Rot A, Maurer D. Macrophage inflammatory protein 3alpha is involved in the constitutive trafficking of epidermal langerhans cells. *J Exp Med* 1999; 190: 1755–68
8. Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, Murphy CA, Joyce B, Seymour B, Lucian L, To W, Kwan S, Churakova T, Zurawski S, Wiekowski M, Lira SA, Gorman D, Kastelein RA, Sedgwick JD. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature* 2003; 421: 744–8

9. Dilulio NA, Engeman T, Armstrong D, Tannenbaum C, Hamilton TA, Fairchild RL. G α -mediated recruitment of neutrophils is required for elicitation of contact hypersensitivity. *Eur J Immunol* 1999; 29: 3485–95
10. Dustin ML, Singer KH, Tuck DT, Springer TA. Adhesion of T lymphoblasts to epidermal keratinocytes is regulated by interferon gamma and is mediated by intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1). *J Exp Med* 1988; 167: 1323–40
11. Fan L, Busser BW, Lifsted TQ, Oukka M, Lo D, Laufer TM. Antigen presentation by keratinocytes directs autoimmune skin disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 3386–91
12. Giustizieri ML, Mascia F, Frezzolini A, Pita O De, Chinni LM, Giannetti A, Girolomoni G, Pastore S. Keratinocytes from patients with atopic dermatitis and psoriasis show a distinct chemokine production profile in response to T cell-derived cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 871–7
13. Grewe M, Walther S, Gyufko K, Czech W, Schopf E, Krutmann J. Analysis of the cytokine pattern expressed in situ in inhalant allergen patch test reactions of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 407–10
14. Gueniche A, Viac J, Lizard G, Charveron M, Schmitt D. Effect of nickel on the activation state of normal human keratinocytes through interleukin 1 and intercellular adhesion molecule 1 expression. *Br J Dermatol* 1994; 131: 250–6
15. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, Motala C, Ortega Martell JA, Platts-Mills TA, Ring J, Thien F, Cauwenberge P Van, Williams HC. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832–6
16. Lebre M, Aar A Van der, Baarsen L Van, Capel T Van, Schuitemaker JH, Kapsenberg ML, Jong E De. Human keratinocytes express functional toll-like receptor 3, 4, 5, and 9. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 331–41
17. Luger TA, Charon JA, Colot M, Micksche M, Oppenheim JJ. Chemotactic properties of partially purified human epidermal cell-derived thymocyte-activating factor (ETAf) for polymorphonuclear and mononuclear cells. *J Immunol* 1983; 131: 816–20
18. Morales J, Homey B, Vicari AP, Hudak S, Oldham E, Hedrick J, Orozco R, Copeland NG, Jenkins NA, McEvoy LM, Zlotnik A. CTACK, a skin-associated chemokine that preferentially attracts skin-homing memory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 14470–5
19. Muller G, Saloga J, Germann T, Bellinghausen I, Mohamadzadeh M, Knop J, Enk AH. Identification and induction of human keratinocyte-derived IL-12. *J Clin Invest* 1994; 94: 1799–805
20. Pastore S, Corinti S, Placa M La, Didona B, Girolomoni G. Interferon-gamma promotes exaggerated cytokine production in keratinocytes cultured from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 538–44
21. Pastore S, Fanales-Belasio E, Albanesi C, Chinni LM, Giannetti A, Girolomoni G. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor is overproduced by keratinocytes in atopic dermatitis. Implications for sustained dendritic cell activation in the skin. *J Clin Invest* 1997; 99: 3009–17
22. Pastore S, Giustizieri ML, Mascia F, Giannetti A, Kaushansky K, Girolomoni G. Dysregulated activation of activator protein 1 in keratinocytes of atopic dermatitis patients with enhanced expression of granulocyte/macrophage-colony stimulating factor. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 1134–43
23. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006; 176: 1908–15
24. Purwar R, Werfel T, Wittmann M. IL-13-stimulated human keratinocytes preferentially attract CD4+CCR4+ T cells: possible role in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1043–51
25. Ring J, Kramer U, Schafer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001; 13: 701–8
26. Schmuth M, Neyer S, Rainer C, Grassegger A, Fritsch P, Romani N, Heuffer C. Expression of the C-C chemokine MIP-3 alpha/CCL20 in human epidermis with impaired permeability barrier function. *Exp Dermatol* 2002; 11: 135–42
27. Schroder JM, Harder J. Antimicrobial skin peptides and proteins. *Cell Mol Life Sci* 2006; 63: 469–86
28. Sebastiani S, Allavena P, Albanesi C, Nasorri F, Bianchi G, Traidl C, Sozzani S, Girolomoni G, Cavani A. Chemokine receptor expression and function in CD4+ T lymphocytes with regulatory activity. *J Immunol* 2001; 166: 996–1002
29. Traidl C, Merk HF, Cavani A, Hunzelmann N. New insights into the pathomechanisms of contact dermatitis by the use of transgenic mouse models. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 300–12
30. Traidl C, Sebastiani S, Albanesi C, Merk HF, Puddu P, Girolomoni G, Cavani A. Disparate cytotoxic activity of nickel-specific CD8+ and CD4+ T cell subsets against keratinocytes. *J Immunol* 2000; 165: 3058–64
31. Trautmann A, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Role of dysregulated apoptosis in atopic dermatitis. *Apoptosis* 2000; 5: 425–9
32. Trautmann A, Akdis M, Kleemann D, Altnauer F, Simon HU, Graeve T, Noll M, Brocker EB, Blaser K, Akdis CA. T cell-mediated Fas-induced keratinocyte apoptosis plays a key pathogenetic role in eczematous dermatitis. *J Clin Invest* 2000; 106: 25–35