Biomarker-kutatások atópiás dermatitiszben

Biomarker research in atopic dermatitis

HAGYMÁSI LÁSZLÓ[1*], VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.[1*], JANKA ESZTER ANNA DR.[1,2], ÖKRÖS FANNI[1], SZEGEDI ANDREA PROF. DR.[1,2], KAPITÁNY ANIKÓ DR.[1,2]
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely, Debrecen[1;] HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoport, Debrecen[2]

ÖSSZEFOGLALÁS

Az atópiás dermatitisz (AD) egy igen gyakori, komplex és heterogén gyulladásos bőrbetegség. A kutatások jelenleg is intenzíven keresik azokat a biomarkereket, amelyek segítségével megjósolható lehet a betegség kialakulásának valószínűsége, illetve amelyek a már fennálló tünetek esetén hozzájárulhatnak a nehezen elkülöníthető esetek pontosabb diagnosztizálásához. Emellett a biomarkerek potenciálisan információt szolgáltathatnak a betegség súlyosságáról, valamint előre jelezhetik a terápiás válasz várható mértékét. A közlemény az AD biomarker kutatásának jelenlegi állását tekinti át, célja a kockázati, a diagnosztikus, monitorozási és prediktív, prognosztikus valamint farmakodinámiás/válasz biomarker-jelöltek irodalmi adatokon alapuló áttekintése, értékelése az FDA–NIH BEST-rendszer szerint.

Következtetésünk szerint, bár a molekuláris biomarker-kutatások jelentősen hozzájárulnak az AD patomechanizmusának és heterogenitásának megértéséhez, de egyetlen jelölt sem rendelkezik még kellő analitikai és klinikai validációval, így az AD diagnózisa, súlyosságának értékelése, a terápia megválasztása és a kezelés követése 2026-ban továbbra is elsősorban a klinikai vizsgálaton, validált (objektív) orvosi és beteg által jelentett (szubjektív) skálákon, a társbetegségek és a betegpreferenciák figyelembevételén alapul.

Kulcsszavak:
atópiás dermatitisz – biomarker-jelölt – diagnosztika – betegségaktivitás – prognózis – terápiás válasz – tape stripping

SUMMARY

Atopic dermatitis (AD) is a common, complex, and heterogeneous inflammatory skin disease. Current research is actively focused on identifying biomarkers that could help predict an individual's risk of developing the disease and, in patients with established symptoms, contribute to more accurate diagnosis, particularly in diagnostically challenging or difficult-to-differentiate cases. In addition, biomarkers may potentially provide information on disease severity and help predict the magnitude of the therapeutic response. This review summarizes the current state of biomarker research in AD. Its aim is to review and evaluate the risk-, diagnostic, prognostic, monitoring, and predictive biomarker candidates based on the available literature, according to the FDA–NIH BEST framework.

Although molecular biomarker research has significantly contributed to a better understanding of the pathomechanisms and heterogeneity of AD, none of the currently proposed biomarker candidates has yet achieved sufficient analytical and clinical validation for routine clinical use. Therefore, in 2026, the diagnosis of AD, assessment of disease severity, treatment selection, and monitoring of treatment response continue to rely primarily on clinical examination and validated objective physician-assessed and subjective patient-reported outcome measures, with consideration of comorbidities and patient preferences.

Key words:
atopic dermatitis – biomarker candidate – diagnostics – disease activity – prognosis – therapeutic response – tape stripping

Az atópiás dermatitisz (AD) gyakori, krónikus, relabáló, intenzív pruritusszal járó gyulladásos bőrbetegség, melynek gyermekkorban a prevalenciája egyes populációkban megközelítheti a 20%-ot, felnőttkorban többnyire 2–10% közötti. Klinikai képét az életkor, a lokalizáció, a betegségfázis és a bőrtónus is befolyásolja. Akut fellángolásban erythema, papulák, vesiculatio, exsudatio és pörkképződés, krónikus szakaszban xerosis, hámlás, excoriatio és lichenificatio dominálhat. Csecsemőkorban gyakori az arc és a fejbőr, gyermekkorban a hajlatok, serdülő- és felnőttkorban pedig többek között a kéz, a fej-nyak régió és a flexurák érintettsége; a fenotípusok jelentősen átfedhetnek (1–3).

Levelező szerző: Kapitány Anikó dr.
e-mail: anikokapitany@gmail.com

[*] A két szerző egyenlően járult hozzá a cikkhez, megosztott első szerzők

Az AD patogenezise a genetikai hajlam, a bőrbarrier károsodás, az immunológiai eltérések, a környezeti expozíciók, a mikrobiom és a neuroimmun kölcsönhatások összjátékából ered. A filaggrin (FLG) loss-of-function variánsok fontos, de nem szükséges és nem elégséges kockázati tényezők; súlyos gyulladás FLG-variáns nélkül is kialakulhat (4–6). A 2-es típusú immunaktiváció általános jellemzője a betegségnek, míg a Th22-, Th17- és Th1-komponens életkor, betegségfázis és populáció szerint változik. A mikrobiális diverzitás csökkenése és a Staphylococcus aureus-dominancia különösen laesionalis bőrben és fellángoláskor gyakori, de nem univerzális (7–9). A korábban feltételezett klasszikus antimikrobiális peptid (AMP) mennyiség csökkenése nem igazolódott a legtöbb AMP esetében AD-ben, az LL-37 (cathelicidin) bizonyult az egyetlen AMP-nek, melynek szintje szignifikánsan csökkent a betegek bőrében (10). Neuroimmun szempontból számos tényező hozzájárul az intenzív pruritus kialakulásához, amelyet főként hisztamin független útvonalak mediálnak, kezdve a betegség korai szakaszában felszabaduló thymic stromal lymphopoietintől (TSLP), a Th2 mediátorokon (IL-4, IL-13) át egészen a fő pruritogén citokinig, az IL-31-ig (1).

Az AD diagnózisa főként a klinikai tünetek megítélésén alapul. A Hanifin-Rajka- és UK Working Party-kritériumok elsősorban epidemiológiai és kutatási klasszifikációs rendszerek, nem kötelező klinikai diagnosztikai tesztek. A korai kezdet támogató, de nem szükséges feltétel; a diagnózis alapja a pruritus és az életkornak megfelelő morfológiájú, illetve disztribúciójú, krónikus vagy relabáló ekcéma, a differenciáldiagnózis mérlegelésével. Jelenleg nincs olyan laboratóriumi, genetikai vagy szöveti biomarker, amely önmagában igazolná vagy kizárná az AD-t. Atípusos, terápiarezisztens, kéz-, tenyéri-talpi vagy fej-nyaki dominanciájú esetben allergiás és irritatív kontakt dermatitisz, dermatophytosis, scabies, psoriasis, seborrhoeás dermatitisz, cutan T-sejtes lymphoma és ritkább kórképek kizárása szükséges; ennek része lehet epicutan teszt, mikológiai vagy mikrobiológiai vizsgálat, illetve bőrbiopszia (11, 12).

Az AD-ra jelenleg nincs kuratív kezelés, ugyanakkor a korszerű gyulladáscsökkentő és célzott terápiák tartós betegségkontrollt tehetnek lehetővé. Az emolliensek alapkezelést, ún. bázisterápiát jelentenek, aktív gyulladásban azonban topikális antiinflammatorikus kezelés szükséges. Első vonalban topikális kortikoszteroidok, érzékeny testtájakon, szteroidspórolásra és proaktív fenntartásra topikális kalcineurin-gátlók, továbbá indikáció szerint más nem szteroid topikális szerek alkalmazhatók. Megfelelő topikális kezelés mellett nem kontrollált középsúlyos–súlyos AD-ben fototerápia vagy szisztémás kezelés mérlegelendő. A ciklosporin gyors hatású konvencionális lehetőség; a metotrexát, az azatioprin és a mikofenolát többnyire offlabel alkalmazható. Ciklosporin UV-kezeléssel a kumulatív bőrdaganat-kockázat miatt nem kombinálható, a tartós szisztémás kortikoszteroid-kezelés kerülendő. A célzott szisztémás lehetőségek között IL-4/IL-13-, IL-13- és IL-31RA-gátló biológiai terápiák, valamint JAK-gátlók szerepelnek; a választást az életkor, a teljes betegségteher, a társbetegségek, a betegpreferencia, a biztonsági profil és a helyi hozzáférés alapján kell individualizálni (13–15).

Jelen publikáció célja az irodalmi adatok alapján AD-ben leírt potenciális biomarkerek áttekintése. A biomarkerek segíthetik a klinikusokat a diagnózis felállításában, a betegség aktivitásának nyomon követésében, a megfelelő terápia kiválasztásában, így intenzív kutatások folynak világszerte újabb és újabb biomarkerek azonosítására. A biomarkereket genomikai, transzkriptomikai és proteomikai (pl. citokinek, kemokinek) alapon is lehet vizsgálni, meghatározásuk különböző mintatípusokban történhet, úgymint vér, nyál, vizelet vagy különböző szövetminták (biopszia vagy tape stripping (TS)- ragasztószalagos szaruréteg-mintavétel). Fontos szempont az is, hogy a mintavétel minél kevésbé invazív módon történjen.

Az FDA–NIH BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) nomenklatúra a biomarkereket felhasználási kontextusuk szerint hajlam-/kockázati, diagnosztikai, monitorozási, prognosztikai, prediktív, farmakodinámiás/válasz- és biztonságossági kategóriákba sorolja. A „súlyossági" és „stratifikációs" jelzők nem önálló BEST-kategóriák: egy keresztmetszeti súlyossági asszociáció legfeljebb betegségaktivitással összefüggő biomarker-jelölt, ismételt mérés esetén pedig monitorozási célú jelölt lehet. A besorolást mindig az előre rögzített felhasználási kontextus – célpopuláció, klinikai kérdés, mérési időpont és döntési következmény – határozza meg (16). Az Eczema Area and Severity Index (EASI), a SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), a Patient Oriented Eczema Measure (POEM) értékek és a Dermatology Life Quality Index (DLQI) klinikai kimeneteli mérőeszközök, nem biomarkerek. A publikációban áttekintésre kerülő molekulák túlnyomó többsége korai validációs fázisú biomarker-jelölt: statisztikailag szignifikáns asszociáció, korreláció vagy egyetlen kohorszban mért klasszifikációs teljesítmény nem azonos az analitikai és klinikai validációval, a klinikai hasznosság igazolásával vagy szabályozói kvalifikációval. Európában és az Egyesült Államokban egyelőre nincs rutinszerűen ajánlott molekuláris biomarker az AD diagnózisára, súlyossági besorolására, terápiaválasztására vagy rutin kezeléskövetésére; kutatási biomarker miatt indokolt kezelést nem szabad késleltetni vagy módosítani (17).

Diagnosztikai biomarker-jelöltek

Az AD differenciáldiagnosztikáját jelentősen megnehezíthetik az olyan specifikus lokalizációk, mint a palmoplantáris vagy a fej-nyaki érintettség. Ezeken a területeken a klinikai kép gyakran mutat átfedő fenotípust más bőrbetegségekkel, például a pszoriázissal (PS) vagy a kontakt dermatitisszel. Emellett, ha a tünetek enyhék, vagy kisebb területeket érintenek, az szintén megnehezíti a bőrgyógyász szakorvosok feladatát. Így fontos lenne olyan biomarkerek azonosítása, amelyek hatékonyan és objektíven képesek az AD-t ezektől a kórképektől elkülöníteni, és lehetőleg nem invazív mintavételi technikát alkalmazva. A legtöbb kutatás jelenleg az AD és PS elkülönítésére al-

kalmas biomarker azonosítására irányul, így a továbbiakban rájuk fókuszálunk *(1. táblázat)*. Irodalmi adatok alapján az Elafin (PI3) az egyik legígéretesebb fehérjealapú differenciáló marker lehet, mivel a PS és az AD elkülönítésében 0,970-es AUC-értéket mutatott, PS-ben az AD-hez képest kifejezetten erős volt az expressziója nem invazív TS mintavételt alkalmazva is (18). Újabb vizsgálatok alapján a CCL17 (AUC: 0,927) és a CCL18 (AUC: 0,845) is ígéretes biomarker lehet palmoplantáris érintettség differenciálása során, mivel mindkettő szintén vizsgálható tape-stripping mintavételi technikával, és kifejezettebb expressziót mutattak palmoplantáris ekcémában (PPE), mint palmoplantáris pszoriázisban (PP). (19) Az IL-36 család tagjai közül az IL-36α és főként az IL-36γ erős, diffúz festődést mutatott PP biopsziás mintákban, ezzel szemben PPE esetében alig expresszálódtak (20). Ugyanakkor a PPE és a PP elkülönítésében az IL-36γ megbízható differenciáló markernek tűnik TS mintákban is 0,955-ös AUC értékkel (19). Bár mind az elafin/PI3 (AUC 0,97), a CCL17 (AUC 0,927), a CCL18 (AUC 0,845) és az IL-36γ (AUC 0,955) az adott, kiválasztott kohorszokban magas diszkriminációt mutatott (18–20), egyelőre exploratív biomarker-jelöltek. A rutinellátásban a klinikai vizsgálatot és a célzott differenciáldiagnosztikai módszereket – szükség szerint epicutan tesztet, mikológiai/mikrobiológiai vizsgálatot vagy szövettant – egyik felsorolt molekuláris jelölt sem helyettesíti.

További igen ígéretes diagnosztikai klasszifikátorként tartják számon az AD és a PS elkülönítésében az egyik legszéleskörűbben tanulmányozott biomarker kombinációt, a CCL27 és az NOS2/iNOS kombinációját, amelyet mind gén-, mind fehérjeszinten vizsgáltak. A markerek mRNSn szinten RT-PCR módszerrel vizsgálva együttesen 95% fölötti szenzitivitás és specificitás értéket mutattak, míg fehérje szinten immunfluoreszcens festés alkalmazásával 88% feletti teljesítményt értek el a vizsgált kohorszban (21–23). A két marker kombinált vizsgálatára egy diagnosztikai készülék/eljárás is kifejlesztésre került, mely kereskedelmi forgalomban is elérhető. Felmerült még korábban diagnosztikai biomarkerként a két betegség el-

Exploratív diagnosztikai biomarker-jelöltek				
Biomarker	**Szint**	**Mintavétel**	**Expresszió**	**Irodalom**
Elafin (PI3)	fehérje	Bőr (TS)	PS ↑↑↑ AD ↓	Berekmeri és mtsai (2025)
CCL17 (TARC)	fehérje	Bőr (TS)	PPE ↑↑ PP ↓	Mann és mtsai (2025)
CCL18	fehérje	Bőr (TS)	PPE ↑↑ PP ↓	Mann és mtsai (2025)
IL-36γ	fehérje	Bőr (Biopszia), Bőr (TS)	PP ↑↑ PPE ↓	Erdem és mtsai (2022) Mann és mtsai (2025)
CCL-27/ NOS2-iNOS	mRNS, fehérje	Bőr (Biopszia)	PS: NOS2↑, CCL27↓ AD: NOS2↓, CCL27↑	Garzorz-Stark mtsai (2016)
hBD-2	mRNS, fehérje	Szérum, Bőr (Biopszia)	PS ↑↑ AD ↓	Jansen és mtsai (2009)
IL-36α	fehérje	Bőr (Biopszia)	PP ↑ PPE ↓	Erdem és mtsai (2022)
IL-17A mRNS	mRNS	Bőr (Biopszia)	PP ↑↑ HPE ↓	Chen és mtsai (2023)
CA II	mRNS	Bőr (Biopszia)	AD ↑ PS ↓	Kamsteeg és mtsai (2010)
NELL2	mRNS	Bőr (Biopszia)	AD ↑ PS ↓	Kamsteeg és mtsai (2010)
Kataláz enzim	enzimaktivitás	Szérum	AD ↑ PS ↓	Klisic és mtsai (2023)

1. táblázat

Exploratív diagnosztikai célú biomarker jelöltek

AD: atópiás dermatitisz; PS: pszoriázis; TS: tape stripping; PP: palmoplantáris pszoriázis; PPE: palmoplantáris ekcéma; HPE: hiperkeratotikus palmoplantáris ekcéma; hBD-2: humán béta-defenzin 2; CA II: Karbonanhidráz 2; NELL2: Nel-like protein 2; ↑: emelkedett szint/expresszió; ↓: csökkent szint vagy hiányzó expresszió

különítéséhez a szérum-hBD-2, ami PS-ban lényegesen magasabb volt, mint AD-ban (24). Az IL17A mRNS in situ hibridizáció (RISH) a PP és hiperkeratotikus PPE, a karbonanhidráz-2 (CAII)/NELL2 expresszió és a kataláz-enzimaktivitás pedig kiválasztott psoriasis–ekcéma kohorszok elkülönítésében mutatott jó eredményeket (25–27). Bár mint látható, igen intenzív kutatások folynak a két betegség átfedő eseteinek elkülönítésére képes biomarker megtalálására, jelenleg azonban még egyetlen diagnosztikai biomarker-jelölt sem került be a rutin klinikai gyakorlatba.

Betegségaktivitással összefüggő és monitorozási célú biomarker-jelöltek

Az AD súlyosságát és klinikai kontrollját több dimenzióban kell értékelni. Az EASI elsősorban az objektív klinikai jeleket, a POEM és a pruritus Numeric Rating Scale (pruritus-NRS) a beteg által jelzett szubjektív tüneteket, a DLQI/CDLQI/IDQoL az életminőség-terhelést, a RECAP vagy az Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT) pedig a hosszabb távú betegségkontrollt méri. A SCORAD objektív klinikai tünetek mellett a pruritust és az alvászavart is tartalmazza. Egyetlen EASI-, SCORAD-érték vagy biomarker önmagában nem elegendő a teljes betegségteher megítéléséhez vagy szisztémás kezelés indikálásához (28).

A kutatások fehérjeszinten több olyan non-invazív tape stripping mintavétellel is vizsgálható biomarker jelöltet azonosítottak, ami összefüggést mutat a betegség aktivitásával *(2. táblázat)*. A CCL17 (TARC) és az IL-18 expressziója egyaránt korrelál a EASI-vel, emellett a CCL17 a lokális tüneti pontszámokkal – Total Sign Score (TSS) is (29), míg az IL-18 a transzepidermális vízvesztéssel (TEWL) is összefüggést mutat (30). Az IL-8 és a TSLP expressziója szintén korrelál a SCORAD-dal, valamint a TSLP a TEWL-el (30), míg az IL-8 az EASI-vel mutat összefüggést (29). Az angiogenezisben szerepet játszó VEGF-A és az Flt-1 egyaránt korrelációt mutat a SCORAD-dal (31). Érdekesség, hogy a makrofágok migrációját gátló Macrophage migration inhibitory factor (MIF) szintje is összefügg a lokális súlyossággal, azonban az eredeti közlemény nem definiálta, hogy vizsgálataiban melyik pontozórendszert alkalmazták (32).

A betegek szérumából is számos, betegségaktivitással összefüggést mutató lehetséges biomarkert azonosítottak *(2. táblázat)*. A szérum CCL17 (TARC) szintjéről leírták, hogy korrelál a SCORAD-dal (33), illetve az EASI-vel is (34). Az SCCA2 (squamous cell carcinoma antigen 2; SERPINB4) a gyermekkori AD SCORAD pontszámával (35), valamint az EASI-vel egyaránt korrelációt mutat (36). A CCL22, az IL-22 és az IL-13 szintén összefügg a SCORAD-dal (37), az IL-13 az EASI-vel is (38). A laktát-dehidrogenáz (LDH) enzim aktivitása a SCORAD-dal (39) és a POEM-mel (36) korrelál. A szérum IL-18 szint a SCORAD-dal mutat összefüggést (40). A periostin esetében szintén igazolták a súlyossággal való korrelációt, amelyhez a Japán AD kritériumrendszerét használták referenciaként (41). A CCL26 (Eotaxin-3) az EASI-vel mutat összefüggést (36). Plazmában a CCL27 (CTACK) a SCORAD-dal és a pruritussal (42), míg a CCL18 (PARC) a SCORAD-dal korrelál (43). A RAB25-fehérje expresszióját AD-s bőrben vizsgálva kimutatták, hogy a festődési intenzitás inverz korrelációt mutat az EASI-vel (44) A szfingozin-1-foszfát egy bioaktív lipid, amely szérummintából kimutatva az EASI-vel, a SCORAD-dal és a BSA-val egyaránt összefüggést mutat (45).

Transzkriptomikai (mRNS) szinten is számos, betegségaktivitással összefüggő biomarkert vizsgáltak TS, illetve bőrbiopsziás mintákban *(2. táblázat)*. TS mintákban az S100A7 elsősorban a TEWL-lel, az S100A12 a SCORAD-dal és nem laesionalis mintában az EASI-val, míg a laesionalis IL33-expresszió a SCORAD-dal és az EASI-val korrelált; a TEWL–IL33 kapcsolat nem volt szignifikáns (46). Az MMP12 (mátrix-metalloproteináz-12), az ICOS (inducible T-cell costimulator) és a FOXP3 expressziója pozitív korrelációt mutat a TSS értékkel (47). Bőrbiopsziás mintákat vizsgálva mRNS-szinten az IL-13 mutatott korrelációt a SCORAD-dal (37), míg a ceramidszintáz-1-et kódoló CERS1 mRNS-expressziója a SCORAD-dal és az EASI-val, továbbá a *Staphylococcus aureus*-abundanciával mutatott pozitív összefüggést. A SOCS3 fehérjeszintjét ugyanebben a vizsgálatban elemezték, de az nem korrelált a súlyossági pontszámokkal, ezért nem tekinthető súlyossági biomarker-jelöltnek (48). A közölt eredmények többsége keresztmetszeti asszociációt mutat. A korreláció nem igazolja, hogy a marker helyettesítheti az EASI- vagy SCORAD-vizsgálatot, érzékeli az egyénen belüli klinikai változást, vagy kiegészítést nyújt a döntéshozatalhoz. Ehhez longitudinális reszponzivitás, ismételhetőség, referencia-változási érték vagy minimálisan jelentős változás, előre rögzített küszöb értékek és független külső validáció szükséges. A felsorolt betegségaktivitással kapcsolatos biomarker-jelöltek közül egyelőre egyik sem alkalmas az AD súlyosságának önálló, rutinszerű meghatározására.

Hajlam-/kockázati és prognosztikai biomarker-jelöltek

Az a marker, ami a klinikailag még tünetmentes gyermek későbbi AD-kialakulásával hozható kapcsolatba, a BEST nomenklatúra szerint hajlam-/kockázati biomarker; prognosztikai biomarkerről pedig akkor beszélünk, ha a marker már fennálló AD esetén jelez előre perzisztenciát, súlyosbodást, relapszust vagy más klinikai kimenetelt. Ennek megfelelően a következőkben leírt, az újszülött- vagy csecsemőkorban mért TSLP, CCL17, IL-13, S100A8/A9, köldökzsinórvér-IgE, fitoszfingozin, urokánsav (UCA) és TEWL elsősorban kockázati biomarker-jelöltek közé sorolhatóak *(3. táblázat)* (16). Egyes kohorszokban az emelkedett epidermális TSLP szint nagyobb későbbi AD-eséllyel (adjusted odds ratio, aOR 5,3; 95% CI 1,3–21,4), a bőr CCL17-szintje pedig magasabb eseményrátával (adjusted hazard risk, aHR 1,85; 95% CI 1,18–2,89) társult (49,50). Az emelkedett köldökzsinórvér-IgE a kétéves korig diagnosztizált AD nagyobb esé-

Betegségaktivitási/monitorozási biomarker-jelöltek				
Biomarker	**Szint**	**Mintavétel**	**Korreláció**	**Irodalom**
CCL17 (TARC)	fehérje	Bőr (TS)	EASI, *TSS	Andersson és mtsai (2022)
IL-18	fehérje	Bőr (TS)	EASI, TEWL	Andersson és mtsai (2022); Lyubchenko és mtsai (2021)
IL-8	fehérje	Bőr (TS)	SCORAD, EASI	Lyubchenko és mtsai (2021); Andersson és mtsai (2022)
TSLP	fehérje	Bőr (TS)	SCORAD, TEWL	Lyubchenko és mtsai (2021)
VEGF-A, Flt-1	fehérje	Bőr (TS)	SCORAD	McAleer és mtsai (2019)
MIF	fehérje	Bőr (TS)	Lokális súlyosság	Yasuda és mtsai (2014)
CCL17 (TARC)	fehérje	Szérum	SCORAD, EASI	Kakinuma és mtsai (2001); Mizuno és mtsai (2021)
SCCA2	fehérje	Szérum	SCORAD, EASI	Nagao és mtsai (2018); Nakahara és mtsai (2024)
CCL22 (MDC)	fehérje	Szérum	SCORAD	Ungar és mtsai (2017)
LDH	fehérje	Szérum	SCORAD, POEM	Kou és mtsai (2012); Nakahara és mtsai (2024)
IL-18	fehérje	Szérum	SCORAD	Aral és mtsai (2006)
IL-22	fehérje	Szérum	SCORAD	Ungar és mtsai (2017)
Periostin	fehérje	Szérum	Japán AD kritérium	Kou és mtsai (2014)
CCL26 (Eotaxin-3)	fehérje	Szérum	EASI	Nakahara és mtsai (2024)
IL-13	fehérje	Szérum	SCORAD, EASI	Ungar és mtsai (2017); Maintz és mtsai (2023)
CCL27 (CTACK)	fehérje	Plazma	SCORAD, pruritus	Wong és mtsai (2016)
CCL18 (PARC)	fehérje	Plazma	SCORAD	Hon és mtsai (2011)
RAB25	fehérje	Bőr (Biopszia)	EASI (inverz)	Jeong és mtsai (2023)
Szfingozin-1-foszfát	lipid	Szérum	EASI, BSA	Sakai és mtsai (2021)
S100A7	mRNS	Bőr (TS)	TEWL	Guttman-Yassky és mtsai (2019)
S100A12	mRNS	Bőr (TS)	SCORAD (LS), EASI (NLS)	Guttman-Yassky és mtsai (2019)
IL-33	mRNS	Bőr (TS)	SCORAD, EASI	Guttman-Yassky és mtsai (2019)
MMP12	mRNS	Bőr (TS)	TSS	He és mtsai (2021)
ICOS	mRNS	Bőr (TS)	TSS	He és mtsai (2021)
FOXP3	mRNS	Bőr (TS)	TSS	He és mtsai (2021)
IL-13	mRNS	Bőr (Biopszia)	SCORAD	Ungar és mtsai (2017)
CERS1	mRNS	Bőr (Biopszia)	SCORAD, EASI, S.aureus abundancia	Kenney és mtsai (2025)

2. táblázat

Betegségaktivitással összefüggő és monitorozási célú biomarker-jelöltek

TS: tape stripping; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; *TSS: Topical Sign Score; local TSS: local Total Sign Score; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; TEWL: transzepidermális vízvesztés; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; MIF: macrophage migration inhibitory factor; SCCA2: squamous cell carcinoma antigen 2 (SERPINB4); LDH: laktát-dehidrogenáz; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; MMP12: mátrix-metalloproteináz-12; ICOS: inducible T-cell costimulator; FOXP3: forkhead box P3; Flt-1/VEGFR-1: vascular endothelial growth factor receptor 1 fehérje; CERS1: ceramidszintáz-1-et kódoló gén

Hajlam-/Kockázati és prognosztikai biomarker-jelöltek				
Biomarker	**Szint**	**Mintavétel**	**Prognózis jellege**	**Irodalom**
TSLP (epidermális)	fehérje	Bőr (TS)	Kialakulás	Kim és mtsai (2016)
CCL17 (TARC)	fehérje	Bőr (TS)	Kialakulás	Halling és mtsai (2023)
IL-13	fehérje	Bőr (TS)	Kialakulás	Berdyshev és mtsai (2023)
S100A8/9 (FLGwt esetén)	fehérje	Bőr (kenet)	Kialakulás, Perzisztencia	Stamatas és mtsai (2024)
Köldökzsinór IgE	fehérje	Köldökzsinórvér	Kialakulás	Wen és mtsai (2011)
Fitoszfingozin	lipid	Bőr (TS)	Kialakulás	Rinnov és mtsai (2023)
UCA	metabolit	Bőr (TS)	Kialakulás	Halling és mtsai (2023)
TEWL	fiziológiai marker	Bőr (TEWL mérés)	Kialakulás	Horimukai és mtsai (2016)
FLG mutáció	genetikai marker	Vér (DNS)	Kialakulás, Perzisztencia	Barker és mtsai (2007)
IL-8	fehérje	Bőr (TS)	Súlyosabb AD kialakulása	Halling és mtsai (2023)
IL-18	fehérje	Bőr (TS)	Súlyosabb AD kialakulása	Halling és mtsai (2023)

3. táblázat
Hajlam-/kockázati és prognosztikai célú biomarker-jelöltek
TSLP: thymic stromal lymphopoietin TS: tape stripping; UCA: urokánsav; TEWL: transepidermális vízvesztés; FLG: filaggrin

lyével volt összekapcsolható (OR körülbelül 2,2) (51). Csecsemők TS-mintáiban mért magas IL-13-szint 7,7-szeresére fokozta a betegség kialakulásának lehetőségét (52), a bőrkenetmintákból az első életévben kimutatott magas S100A8/A9-szint pedig FLGwt genotípusú csecsemőknél szintén az ekcéma kialakulásának nagyobb esélyét jelezte (53). A fitoszfingozin bioaktív lipid a vizsgált kohorszban 75,6%-os látszólagos klasszifikációs pontosságot mutatott, míg az öt lipidarányból álló modell 89,4%-ot; külső validáció hiányában ezek azonban nem tekinthetők általánosítható kockázati/prognosztikai markernek (54). Egy másik vizsgálatban a bőrbarrier állapotára utaló TEWL magas szintje esetén a kockázat körülbelül kétszeres volt (HR 2,00; 95% CI 1,05–3,80), az alacsony UCA, valamint az emelkedett IL-8 és IL-18 szintje szintén emeli a középsúlyos-súlyos AD kialakulásának kockázatát (50,55). Az FLG loss-of-function variánsok feldúsultak a korán kezdődő, felnőttkorig perzisztáló AD-ban (eset-kontroll OR 7,7; 95% CI 5,3–10,9), de ez nem egy gyermek prospektív, egyéni perzisztenciakockázatának 7,7-szeres növekedését jelenti (56). A hatásbecslések tanulmány-, populáció- és küszöbérték-specifikus asszociációk, nem alkalmazhatók közvetlenül egyéni kockázatbecslésekre. Külső validáció, kalibráció és klinikai hasznossági vizsgálat nélkül egyik jelölt sem ajánlható csecsemők rutinszerű szűrésére vagy az AD-prognózis meghatározására.

Stratifikációs biomarkerek

A stratifikációs biomarkerek olyan markerek, amelyek az AD-ben szenvedő betegeket próbálják osztályozni olyan tényezők alapján, mint például az életkor, az etnikum vagy a betegség altípusa, pathogenetikai útvonalak dominanciája. Az endotipizálás jelenleg elsősorban kutatási célt szolgál, és nem azonos a klinikailag validált betegstratifikációval. Az „extrinzik” és „intrinzik” AD hagyományos kutatási fenotípusok, amelyekhez gyakran emelkedett, illetve életkorhoz igazított normális össz-IgE társul; a határértékek nem egységesek, a csoportok átfedhetnek és időben változhatnak. Az FLG loss-of-function variánsok az extrinzik fenotípusban gyakoribbak lehetnek, de nem definíciós kritériumok. Az etnikum, földrajzi eredet vagy bőrszín nem biomarker, és nem használható egyéni endotípus vagy kezelés megválasztására. A betegség hátterében húzódó pathogenetikai/immunológiai útvonalakat tekintve a 2-es típusú immunaktiváció valamennyi vizsgált ancesztrális csoportban közös; a kiegészítő Th1/Th17/Th22 mintázatok populációszintű átlagkülönbségek, jelentős egyéni átfedéssel. A korábban leírt szérumklaszterek (pl. bőr-homing/IL-1R1; Th1/Th2/Th17; Th2/Th22/PARC; Th2/eozinofil) reprodukálhatósága és terápiás haszna további független validációt igényel; auto-IgE és autoreaktív T-sejt-válaszokat leírtak, de önálló endotípus-státuszuk nem tisztázott (57–59).

Exploratív prediktív és biztonságossági biomarker-jelöltek

A BEST szerint egy marker akkor prediktív, ha a kezelés kedvező vagy kedvezőtlen hatása a marker státusza szerint különbözik. Ezt rendszerint randomizált kezelési és kontrollcsoportban, előre specifikált kezelés×biomarker interakcióval kell igazolni. Egy kizárólag kezelt kohorszon belül észlelt korreláció vagy válaszarány önmagában nem különíti el a kezelés-specifikus prediktív hatást a kezelésfüggetlen prognosztikai hatástól. Az AD kezelésében elsőként engedélyezett biológiai terápia, a dupilumab esetében már számos szérum- és bőrbiopszia-mintából azonosított prediktív markerjelöltet leírtak, de ezeket kritikus szemmel kell nézni *(4. táblázat)*. A magasabb kiindulási endotelin-1 (ET-1) a Dupilumab-Associated Ocular Surface Disease (DAOSD) lehetséges kockázatával mutatott összefüggést; ez nem hatásossági prediktor, hanem exploratív biztonságossági biomarker-jelölt (60). A bőrbiopsziás transzkriptomadatokon azonosított AP2M1-expresszió exploratív összefüggést mutatott a dupilumab-válasszal (HR 13,45; 95% CI 1,71–105,65; n=54); de a rendkívül széles intervallum és a külső validáció hiánya nagy bizonytalanságot jelez (61). A CXCL2 dupilumab-, a periostin/DPP-4 tralokinumab-, az IL-22 fezakinumab-, valamint a CCL22/CXCL9 több kezeléshez kapcsolt eredményei kis mintás, post hoc vagy egykaros, olykor hipotézisgeneráló elemzések (62–64). A fezakinumab vizsgálati készítmény, AD-ben nem engedélyezett; a primer klinikai végpont nem teljesült. A több különböző terápiával együtt változó CCL22 kezelés-specifikus interakció nélkül inkább általános aktivitási vagy prognosztikai asszociáció lehet, nem robusztus prediktív marker. A felsorolt eredmények többnyire kicsi, retrospektív vagy post hoc elemzések *(4. táblázat)*. Előre rögzített küszöbérték, kezelés-biomarker interakció, reprodukálhatóság, független külső és belső validáció és klinikai hasznosság nélkül egyik jelölt sem ajánlott rutinszerű terápiaválasztásra. A 2026-os szisztematikus áttekintés a terápiaválasz-jelöltek eredményeit összességében inkonzisztensnek találta (65).

Farmakodinámiás/válasz- és monitorozási biomarker-jelöltek

A farmakodinámiás/válasz biomarker azt jelzi, hogy a gyógyszer biológiai választ váltott ki, de önmagában nem bizonyít klinikai hatásosságot, és nem tekinthető validált szurrogát végpontnak. Monitorozási alkalmazáshoz ismételt mérés, az analitikai és természetes biológiai variabilitást meghaladó változás, valamint a klinikai állapottal való longitudinális, egyénen belüli kapcsolat igazolása szükséges. Dupilumab mellett a szérum CCL17(TARC), periostin, CCL18, IL-22, eotaxin-1/3 és LDH csökkenését, valamint a bőr FLG-expressziójának növekedését írták le; tralokinumab mellett a CCL17, periostin és IgE csökkent (5. Táblázat) (66–70). Ezek önmagukban nem bizonyítják, hogy az adott analit önállóan alkalmas dózismódosításra vagy kezelésváltásra. A CCL17/TARC viselkedése mechanizmusfüggő: IL-4/IL-13-célzott biológiai kezelés alatt gyakran csökken, JAK-gátlók mellett azonban jó klinikai válasz ellenére tartósan magas maradhat vagy emelkedhet; emiatt nem egységes, terápiákon átívelő hatásosság-monitorozó biomarker (71). Upadacitinib mellett Hagino és munkatársai fő jelöltje a teljes eozinofil sejtszám (TEC) csökkenése volt, amely az EASI és a pruritus-NRS javulásával társult; az IgE emelkedése nem igazol kedvező válaszbiomarkert (72). A nemolizumab-csoport 7%-ában megfigyelt CCL17(TARC)-emelkedés exploratív laboratóriumi/biztonságossági jelenség, nem validált terápiásválasz-marker *(5. táblázat)* (73).

Exploratív prediktív és biztonságossági biomarker-jelöltek					
Biomarker	**Szint**	**Kezelés**	**Mintavétel**	**Predikció**	**Irodalom**
ET-1	fehérje	Dupilumab	Szérum	DAOSD	Kido-Nakahara és mtsai (2024)
CXCL2	mRNS	Dupilumab	Bőr (Biopszia)	Dupilumab-válasz	Glickman és mtsai (2020)
AP2M1	mRNS	Dupilumab	Bőr (Biopszia)	Szuboptimális válasz	Peng és mtsai (2025)
Periostin	fehérje	Tralokinumab	Szérum	Jó válasz	Wollenberg és mtsai (2019)
DPP-4	fehérje	Tralokinumab	Szérum	Jó válasz	Wollenberg és mtsai (2019)
IL-22	mRNS	Fezakinumab	Bőr (Biopszia)	Jó válasz	Brunner és mtsai (2019)
CCL22 (MDC)	mRNS	Ciklosporin / Krizaborol / Fezakinumab	Bőr (Biopszia)	Klinikai javulás	Glickman és mtsai (2020)
CXCL9	mRNS	Ciklosporin	Bőr (Biopszia)	Ciklosporin-válasz	Glickman és mtsai (2020)

4. táblázat

Exploratív prediktív és biztonságossági biomarker-jelöltek

ET-1: endotelin-1; DAOSD: dupilumab-asszociált ocularis felszíni betegség; AP2M1: adaptor-related protein complex 2 mu 1 subunit; DPP-4: dipeptidil-peptidáz-4

Farmakodinámiás/válasz és monitorozási biomarker-jelöltek					
Biomarker	**Szint**	**Kezelés**	**Mintavétel**	**Változás**	**Irodalom**
CCL17 (TARC)	fehérje	Dupilumab	Szérum	Gyors normalizáció	Spekhorst és mtsai (2022)
Periostin	fehérje	Dupilumab	Szérum	Csökkenés	Ariëns és mtsai (2020)
CCL18 (PARC)	fehérje	Dupilumab	Szérum	Csökkenés	Ariëns és mtsai (2020)
IL-22	fehérje	Dupilumab	Szérum	Csökkenés	Ariëns és mtsai (2020)
Eotaxin-1/3	fehérje	Dupilumab	Szérum	Csökkenés	Ariëns és mtsai (2020)
LDH	fehérje	Dupilumab	Szérum	Csökkenés	Olesen és mtsai (2019)
FLG expresszió	mRNS	Dupilumab	Bőr (Biopszia)	Növekedés	Guttman-Yassky, Bissonnette, és mtsai (2019)
CCL17 (TARC)	fehérje	Tralokinumab	Szérum	Csökkenés	Guttman-Yassky és mtsai (2024)
Periostin	fehérje	Tralokinumab	Szérum	Csökkenés	Guttman-Yassky és mtsai (2024)
IgE	fehérje	Tralokinumab	Szérum	Csökkenés	Guttman-Yassky és mtsai (2024)
CCL17 (TARC)	fehérje	JAK-gátlók	Szérum	Emelkedhet	Boesjes és mtsai (2024)
TEC	sejtszám	Upadacitinib	Szérum	Csökkenés	Hagino és mtsai (2024)
CCL17 (TARC)	fehérje	Nemolizumab	Szérum	Nem válaszmarker	Kabashima és mtsai (2020)

5. táblázat
Farmakodinámiás/válasz- és monitorozási biomarker-jelöltek
FLG: filaggrin; LDH: laktát-dehidrogenáz; TEC: teljes eozinofilszám

Összefoglalás

A bemutatott eredmények bizonyító ereje heterogén. A magas AUC, a szignifikáns korreláció vagy egy biomarkerrel definiált alcsoport kedvező kimenetele értékelhető eredmény, de nem klinikai validáció. A különböző vizsgálatok AUC értékei, korrelációi és kockázati arányai eltérő populáció, vizsgálati módszer, küszöb, mintavétel és végpont miatt közvetlenül nem rangsorolhatók. A 2026-os BIOMAP szisztematikus áttekintés 52, szisztémás terápiához kapcsolt biomarkert értékelt; a kezelési válaszra vonatkozó eredmények inkonzisztensek voltak, az IgE és az eozinofil sejtszám prediktív értéke nem bizonyult megbízhatónak, és egyik marker sem volt elég robusztus a rutin szisztémás terápiaválasztáshoz (65). Globálisan nincs szabályozó hatóság által kvalifikált, rutinszerűen alkalmazható AD-diagnosztikai vagy terápiaválasztást meghatározó biomarker. Kivételes regionális példa Japán, ahol a szérum TARC/CCL17 mérése 2008 óta kereskedelmileg hozzáférhető és finanszírozott betegségaktivitási marker; alkalmazása nem dupilumab-specifikus kiegészítő diagnosztikai teszt, nem helyettesíti a klinikai értékelést (74). Klinikai bevezetéshez minden jelöltnél előre rögzített felhasználási kontextus, analitikai validáció, standardizált preanalitika és assay, előre meghatározott küszöb, megfelelő mintanagyság, független többcentrumos prospektív külső validáció, kalibráció, döntést meghatározó alkalmazhatóság és költséghatékonyság szükséges. A validációs populációnak reprezentálnia kell az életkort, nemet, bőrtónust, genetikai hátteret, fenotípust, súlyosságot, társbetegségeket és a kezelési állapotot. A biomarkerek vizsgálatához a tape stripping mintavétel minimálisan invazív, ismételhető és csecsemőkben is csak kisebb traumatizációval járó eljárás. Eredményét azonban a testtáj, a laesionalis vagy non-laesionalis bőrstátusz, a szalag típusa, az alkalmazott nyomás és mintavételi mélység, a feldolgozás, a tárolás jelentősen befolyásolja. Elsősorban a stratum corneumról ad információt, ezért nem mindig helyettesítheti a teljes bőrvastagság sejtes és térbeli vizsgálatát.

Következtetés

A molekuláris biomarker-kutatások jelentősen hozzájárulnak az AD patomechanizmusának és heterogenitásának megértéséhez, de a vizsgált biomarker-jelöltek többsége még nem érte el a rutinszerű klinikai alkalmazáshoz szükséges analitikai validitást, klinikai validitást és klinikai hasznosságot. Az AD diagnózisa, súlyosságának értékelése, a terápia megválasztása és a kezelés követése 2026-ban továbbra is elsősorban a klinikai vizsgálaton, validált (objektív) orvosi és beteg által jelentett (szubjektív) skálákon, a társbetegségek és a betegpreferenciák figyelembevételén alapul.

Anyagi támogatás:
A publikáció a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíj, az NKFIH-K 142348, NKFIH ADVANCED 152759 pályázatok és a HUN-REN támogatásával készült.

IRODALOM

1. *Weidinger, S., Beck, L.A., Bieber, T. és mtsai.:* Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. (2018) *4(1),* 1. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z
2. *Libon, F., Caron, J., Nikkels, A.F.:* Biomarkers in Atopic Dermatitis. Dermatol Ther (Heidelb). (2024) *14(7),* 1729–1738. DOI: 10.1007/s13555-024-01193-1
3. *Pareek, A., Kumari, L., Pareek, A. és mtsai.:* Unraveling Atopic Dermatitis: Insights into Pathophysiology, Therapeutic Advances, and Future Perspectives. Cells. (2024) *13(5),* 425. DOI: 10.3390/cells13050425
4. *Greisenegger, E.K., Novak, N., Maintz, L. és mtsai.:* Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2010) *24(5),* 607–610. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03469.x
5. *Brown, S.J., Kroboth, K., Sandilands, A. és mtsai.:* Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect. J Invest Dermatol. (2012) *132(1)*, 98–104. DOI: 10.1038/jid.2011.342
6. *Dajnoki, Z., Béke, G., Mócsai, G. és mtsai.:* Immune-mediated Skin Inflammation is Similar in Severe Atopic Dermatitis Patients With or Without Filaggrin Mutation. Acta Derm Venereol. (2016) *96(5),* 645–650. DOI: 10.2340/00015555-2272
7. *Hrestak, D., Matijašić, M., Čipčić Paljetak, H. és mtsai.:* Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. (2022) *23(7),* 3503. DOI: 10.3390/ijms23073503
8. *Kim, J., Kim, B.E., Ahn, K. és mtsai.:* Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. Allergy Asthma Immunol Res. (2019) *11(5),* 593–603. DOI: 10.4168/aair.2019.11.5.593
9. *Gallo, R.L., Horswill, A.R.*: Staphylococcus aureus: The Bug Behind the Itch in Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol. (2024) *144(5),* 950–953. DOI: 10.1016/j.jid.2024.01.001
10. *Szabó, L., Kapitány, A., Somogyi, O. és mtsai.:* Antimicrobial Peptide Loss, Except for LL-37, is not Characteristic of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. (2023) 103(adv9413. DOI: 10.2340/actadv.v103.9413
11. *Silvestre Salvador, J.F., Romero-Pérez, D., Encabo-Durán, B.:* Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. J Investig Allergol Clin Immunol. (2017) *27(2),* 78–88. DOI: 10.18176/jiaci.0138
12. *Thyssen, J.P., Andersen, Y., Halling, A.S. és mtsai.:* Strengths and limitations of the United Kingdom Working Party criteria for atopic dermatitis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020) *34(8),* 1764–1772. DOI: 10.1111/jdv.16364
13. *Drucker, A.M.:* Treatment of Atopic Dermatitis. JAMA. (2025) *334(12),* 1103–1104. DOI: 10.1001/jama.2025.11589
14. *Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B. és mtsai.:* European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2025) *39(9),* 1537–1566. DOI: 10.1111/jdv.20639
15. *Guttman-Yassky, E., Renert-Yuval, Y., Brunner, P.M.:* Atopic dermatitis. The Lancet. (2025) *405(10478),* 583–596. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02519-4
16. *Food and Drug Administration (US), National Institutes of Health (US):* BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource Glossary. Food and Drug Administration (US) and National Institutes of Health (US). (2025)
17. *Renert-Yuval, Y., Del Duca, E., Pavel, A.B. és mtsai.:* The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. J Allergy Clin Immunol. (2021) *148(1),* 148–163. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.001
18. *Berekmeri, A., Macleod, T., Hyde, I. és mtsai.:* Epidermal proteomics demonstrates Elafin as a psoriasis-specific biomarker and highlights increased anti-inflammatory activity around psoriatic plaques. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2025) *39(7),* 1324–1335. DOI: 10.1111/jdv.20289
19. *Mann, C., Ojak, G., Hyde, I. és mtsai.:* Epidermal IL-36 and CCL17 Protein Expression Distinguish Palmar Eczema from Palmar Psoriasis. J Invest Dermatol. (2025) *145(12),* 3188–3191. DOI: 10.1016/j.jid.2025.04.040
20. *Erdem, O., Leblebici, C., Koku Aksu, A.E. és mtsai.:* IL-36α and IL-36γ expressions in the differential diagnosis of palmoplantar psoriasis and palmoplantar eczema: A retrospective histopathologic and immunohistochemical study. J Cutan Pathol. (2022) *49(1),* 42–48. DOI: 10.1111/cup.14105
21. *Garzorz-Stark, N., Krause, L., Lauffer, F. és mtsai.:* A novel molecular disease classifier for psoriasis and eczema. Exp Dermatol. (2016) *25(10),* 767–774. DOI: 10.1111/exd.13077
22. *Quaranta, M., Knapp, B., Garzorz, N. és mtsai.:* Intraindividual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema. Sci Transl Med. (2014) *6(244),* 244ra290. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008946
23. *Garzorz, N., Eyerich, K.* NOS2 and CCL27: clinical implications for psoriasis and eczema diagnosis and management. Expert Rev Clin Immunol. (2015) *11(2),* 167–169. DOI: 10.1586/1744666x.2015.996549
24. *Jansen, P.A., Rodijk-Olthuis, D., Hollox, E.J. és mtsai.:* Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. PLoS One. (2009) *4(3),* e4725. DOI: 10.1371/journal.pone.0004725
25. *Chen, J.S., Murphy, M.J., Singh, K. és mtsai.:* IL17A mRNA Staining Distinguishes Palmoplantar Psoriasis from Hyperkeratotic Palmoplantar Eczema in Diagnostic Skin Biopsies. JID Innov. (2023) *3(4),* 100189. DOI: 10.1016/j.xjidi.2023.100189
26. *Kamsteeg, M., Jansen, P.A., van Vlijmen-Willems, I.M. és mtsai.:* Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis. Br J Dermatol. (2010) *162(3),* 568–578. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09547.x
27. *Klisic, A., Bakic, M., Karanikolic, V.:* Comparative Analysis of Redox Homeostasis Biomarkers in Patients with Psoriasis and Atopic Dermatitis. Antioxidants (Basel). (2023) *12(10)*, DOI: 10.3390/antiox12101875
28. *Initiative, H., Williams, H.C., Schmitt, J. és mtsai.:* The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2022) *149(6)*, 1899–1911. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.03.017
29. *Andersson, A.M., Sølberg, J., Koch, A. és mtsai.:* Assessment of biomarkers in pediatric atopic dermatitis by tape strips and skin biopsies. Allergy. (2022) *77(5),* 1499–1509. DOI: 10.1111/all.15153
30. *Lyubchenko, T., Collins, H.K., Goleva, E. és mtsai.:* Skin tape sampling technique identifies proinflammatory cytokines in atopic dermatitis skin. Ann Allergy Asthma Immunol. (2021) *126(1),* 46–53.e42. DOI: 10.1016/j.anai.2020.08.397
31. *McAleer, M.A., Jakasa, I., Hurault, G. és mtsai.:* Systemic and stratum corneum biomarkers of severity in infant atopic dermatitis include markers of innate and T helper cell-related immunity and angiogenesis. Br J Dermatol. (2019) *180(3),* 586–596. DOI: 10.1111/bjd.17088
32. *Yasuda, C., Enomoto, A., Ishiwatari, S. és mtsai.:* Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the stratum corneum: a marker of the local severity of atopic dermatitis. Exp Dermatol. (2014) *23(10),* 764–766. DOI: 10.1111/exd.12520
33. *Kakinuma, T., Nakamura, K., Wakugawa, M. és mtsai.:* Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2001) *107(3),* 535–541. DOI: 10.1067/mai.2001.113237
34. *Mizuno, M., Horiguchi, G., Teramukai, S. és mtsai.:* Association study of transition of laboratory marker levels and transition of disease activity of atopic dermatitis patients treated with dupilumab. Australas J Dermatol. (2021) *62(4),* 504–509. DOI: 10.1111/ajd.13719

35. *Nagao, M., Inagaki, S., Kawano, T. és mtsai.:* SCCA2 is a reliable biomarker for evaluating pediatric atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2018) *141(5),* 1934–1936. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.021
36. *Nakahara, T., Onozuka, D., Nunomura, S. és mtsai.:* The ability of biomarkers to assess the severity of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Glob. (2024) *3(1),* 100175. DOI: 10.1016/j.jacig.2023.100175
37. *Ungar, B., Garcet, S., Gonzalez, J. és mtsai.:* An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. J Invest Dermatol. (2017) *137(3),* 603–613. DOI: 10.1016/j.jid.2016.09.037
38. *Maintz, L., Welchowski, T., Herrmann, N. és mtsai.:* IL-13, periostin and dipeptidyl-peptidase-4 reveal endotype-phenotype associations in atopic dermatitis. Allergy. (2023) DOI: 10.1111/all.15647
39. *Kou, K., Aihara, M., Matsunaga, T. és mtsai.:* Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. (2012) *304(4),* 305–312. DOI: 10.1007/s00403-011-1198-9
40. *Aral, M., Arican, O., Gul, M. és mtsai.:* The relationship between serum levels of total IgE, IL-18, IL-12, IFN-gamma and disease severity in children with atopic dermatitis. Mediators Inflamm. (2006) *2006(4),* 73098. DOI: 10.1155/mi/2006/73098
41. *Kou, K., Okawa, T., Yamaguchi, Y. és mtsai.:* Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol. (2014) *171(2),* 283–291. DOI: 10.1111/bjd.12943
42. *Wong, C.-K., Chu, I.M., Hon, K.-L. és mtsai.:* Aberrant Expression of Bacterial Pattern Recognition Receptor NOD2 of Basophils and Microbicidal Peptides in Atopic Dermatitis. Molecules. (2016) *21(4),* 471. DOI: 10.3390/molecules21040471
43. *Hon, K.L., Ching, G.K., Ng, P.C. és mtsai.:* Exploring CCL18, eczema severity and atopy. Pediatr Allergy Immunol. (2011) *22(7),* 704–707. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01174.x
44. *Jeong, H., Lee, N., Uhm, C. és mtsai.:* RAB25 coordinates filaggrin-containing keratohyalin granule maturation and affects atopic dermatitis severity. Allergy. (2023) *78(4),* 1007–1019. DOI: 10.1111/all.15582
45. *Sakai, T., Herrmann, N., Maintz, L. és mtsai.:* Serum sphingosine-1-phosphate is elevated in atopic dermatitis and associated with severity. Allergy. (2021) *76(8),* 2592–2595. DOI: 10.1111/all.14826
46. *Guttman-Yassky, E., Diaz, A., Pavel, A.B. és mtsai.:* Use of Tape Strips to Detect Immune and Barrier Abnormalities in the Skin of Children With Early-Onset Atopic Dermatitis. JAMA Dermatology. (2019) *155(12),* 1358–1370. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.2983
47. *He, H., Bissonnette, R., Wu, J. és mtsai.:* Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis. J Allergy Clin Immunol. (2021) *147(1),* 199–212. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.048
48. *Kenney, H.M., Yoshida, T., Berdyshev, E. és mtsai.:* CERS1 is a biomarker of Staphylococcus aureus abundance and atopic dermatitis severity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2025) *155(2),* 479–490. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.09.017
49. *Kim, J., Kim, B.E., Lee, J. és mtsai.:* Epidermal thymic stromal lymphopoietin predicts the development of atopic dermatitis during infancy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2016) *137(4),* 1282–1285.e1284. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1306
50. *Halling, A.-S., Rinnov, M.R., Ruge, I.F. és mtsai.:* Skin TARC/CCL17 increase precedes the development of childhood atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2023) *151(6),* 1550–1557.e1556. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.11.023
51. *Wen, H.J., Wang, Y.J., Lin, Y.C. és mtsai.:* Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. Pediatr Allergy Immunol. (2011) *22(7),* 695–703. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01177.x
52. *Berdyshev, E., Kim, J., Kim, B.E. és mtsai.:* Stratum corneum lipid and cytokine biomarkers at age 2 months predict the future onset of atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2023) *151(5),* 1307–1316. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.02.013
53. *Stamatas, G.N., Sato, T., Chaoimh, C.N. és mtsai.:* Early skin inflammatory biomarker is predictive of development and persistence of atopic dermatitis in infants. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2024) *153(6),* 1597–1603.e1594. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.02.018
54. *Rinnov, M.R., Halling, A.S., Gerner, T. és mtsai.:* Skin biomarkers predict development of atopic dermatitis in infancy. Allergy. (2023) *78(3),* 791–802. DOI: 10.1111/all.15518
55. *Horimukai, K., Morita, K., Narita, M. és mtsai.:* Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. Allergology International. (2016) *65(1),* 103–108. DOI: 10.1016/j.alit.2015.09.004
56. *Barker, J.N.W.N., Palmer, C.N.A., Zhao, Y. és mtsai.:* Null Mutations in the Filaggrin Gene (FLG) Determine Major Susceptibility to Early-Onset Atopic Dermatitis that Persists into Adulthood. J Invest Dermatol. (2007) *127(3),* 564–567. DOI: 10.1038/sj.jid.5700587
57. *Bakker, D.S., Nierkens, S., Knol, E.F. és mtsai.:* Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2021) *147(1),* 189–198. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.062
58. *Badloe, F.M.S., De Vriese, S., Coolens, K. és mtsai.:* IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. Clinical and Translational Allergy. (2020) *10(1),* 34. DOI: 10.1186/s13601-020-00338-7
59. *Renert-Yuval, Y., Thyssen, J.P., Bissonnette, R. és mtsai.:* Biomarkers in atopic dermatitis – a review on behalf of the International Eczema Council. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2021) *147(4),* 1174–1190.e1171. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.013
60. *Kido-Nakahara, M., Onozuka, D., Izuhara, K. és mtsai.:* Exploring patient background and biomarkers associated with the development of dupilumab-associated conjunctivitis and blepharitis. Allergology International. (2024) *73(2),* 332–334. DOI: 10.1016/j.alit.2023.12.001
61. *Peng, S., Yan, W., Yan, Y. és mtsai.:* AP2M1 as the potential biomarker for prediction of the response of atopic dermatitis to Dupilumab therapy: Multi-omics analysis and evidence. Int J Biol Macromol. (2025) *297,* 139757. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.139757
62. *Glickman, J.W., Han, J., Garcet, S. és mtsai.:* Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures. J Allergy Clin Immunol Pract. (2020) *8(10),* 3622–3625.e3619. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.07.015
63. *Wollenberg, A., Howell, M.D., Guttman-Yassky, E. és mtsai.:* Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti–IL-13 mAb. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2019) *143(1),* 135–141. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.05.029
64. *Brunner, P.M., Pavel, A.B., Khattri, S. és mtsai.:* Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2019) *143(1)*, 142–154. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.028
65. *Hilger, E., Chan, K., Yip, A. és mtsai.:* Biomarkers for therapeutic response and adverse outcomes in atopic dermatitis: A systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2026) *40(7),* 1173–1184. DOI: 10.1111/jdv.70330
66. *Spekhorst, L.S., Bakker, D., Drylewicz, J. és mtsai.:* Patient-centered dupilumab dosing regimen leads to successful dose reduction in persistently controlled atopic dermatitis. Allergy. (2022) *77(11),* 3398–3407. DOI: 10.1111/all.15439
67. *Ariëns, L.F.M., van der Schaft, J., Bakker, D.S. és mtsai.:* Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult

atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. Allergy. (2020) *75(1),* 116–126. DOI: 10.1111/all.14080

68. *Olesen, C.M., Holm, J.G., Nørreslet, L.B. és mtsai.:* Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: experience from a tertiary referral centre. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2019) *33(8),* 1562–1568. DOI: 10.1111/jdv.15609
69. *Guttman-Yassky, E., Bissonnette, R., Ungar, B. és mtsai.:* Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. (2019) *143(1),* 155–172. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
70. *Guttman-Yassky, E., Kabashima, K., Staumont-Salle, D. és mtsai.:* Targeting IL-13 with tralokinumab normalizes type 2 inflammation in atopic dermatitis both early and at 2 years. Allergy. (2024) *79(6),* 1560–1572. DOI: 10.1111/all.16108
71. *Boesjes, C.M., Bakker, D.S., Knol, E.F. és mtsai.:* Differential dynamics of TARC during JAK-inhibitor therapy compared to biological therapies targeting type 2 inflammation. Clin Exp Allergy. (2024) *54(4),* 294–296. DOI: 10.1111/cea.14442
72. *Hagino, T., Hamada, R., Yoshida, M. és mtsai.:* Total eosinophil count as a biomarker for therapeutic effects of upadacitinib in atopic dermatitis over 48 weeks. Front Immunol. (2024) *15,* 1365544. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1365544
73. *Kabashima, K., Matsumura, T., Komazaki, H. és mtsai.:* Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. N Engl J Med. (2020) *383(2),* 141–150. DOI: 10.1056/NEJMoa1917006
74. *Kataoka, Y.* Thymus and activation-regulated chemokine (CCL17) as a clinical biomarker in atopic dermatitis: significance and limitations in the new treatment era. Frontiers in Allergy. (2025) 5 DOI: 10.3389/falgy.2024.1473902

Érkezett: 2026.08.23.
Közlésre elfogadva: 2026.09.27.