

## Az új felismerések eredményezte szemléletváltozás az epidermis és az epidermális barrier funkciójában\*

### Paradigm shift in the understanding of the function of the epiderma and barrier system\*

SCHNEIDER IMRE DR.

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az őssejtek által termelt hám egy nem-élő és élő részből áll és a kettő határán a szemcsés réteg sejtjeit a szoros kapcsolatok (tight junctions) fogják össze. A bőrfelszínt érő károsító tényezők (erős UV-sugárzás, szabad gyökök, mikrobák stb.) ellen a szervezet hatékonyan védekezik és számos biológiai szert alkalmazhatunk a védelem erősítésére. Az antimikrobiális peptidok, antioxidánsok, stb. hatékonyak a védekezésben. A hámban számos sejt, idegrostok, hormonok, peptidok alkotják az ún. neuro-immuno-kután rendszert. Jelentős és a jövőben jobban kibontakozó felismerés, hogy kis molekula súlyú gyógyszerek jutathatók be kívülről a szervezetbe a bőrön át. Ebben jelentő szerepük van a kb. 20-30 éve kifejlesztett liposoma rendszereknek. Mivel a bőr az állandó fejlődése mellett hatékonyan védekezik a külső károsító tényező ellen, joggal lehet beszélni az epiderma kután funkcionális plaszticitásáról, adaptív defensív védekezési képességéről, amelyet a transepidermálisan ható gyógyszerek befolyásolni tudnak.

#### Kulcsszavak:

**barrier rétegek – bőrt károsító tényezők – védekezési rendszerek – transzdermális gyógyszer bevitel – epidermis plaszticitása**

#### SUMMARY

The epidermis produced by stem cells consists of a living and non-living part. At the border, the cells of the granular layers are joined by the so called tight junctions. The organism has an effective protection against damaging agents (strong UV radiation, free radicals, microbes, etc). Antimicrobial peptides, antioxidants, and others are also effective in protection. Numerous cells, nerve fibres, hormones and peptides form the neuro-immuno-cutaneous system in the epidermis. It is remarkable realization, with further advancement in the future, that medication with low molecular weight can be introduced into the organism through the skin. The liposomal systems developed 20-30 years ago have a significant part in the process. As the skin, while continuously developing, efficiently protects itself against environmental damaging agents, we are justified when talking about the plasticity of the epidermis' cutaneous function and its adaptive defensive abilities, which can be influenced by transepidermal drugs.

#### Key words:

**barrier layers – skin damaging agents – defensive mechanisms – transdermal drug delivery – epidermal plasticity**

Az emberi test legnagyobb szerve a bőr és ezen belül az epidermisnek a fő feladata az, hogy megvédje azt az állandó károsító környezeti hatásoktól, az ismétlődő jellegű romboló hatású tényezőktől és a dehidráltól; az utóbbi működés az emlősök szárazföldi élete kialakulásának előfeltétele. Az emberi bőr védekező funkcióinak jelentékeny része a str.corneum-ban (SC) lokalizálódik, amely az epidermis legkülső rétege és az

elszarusodott keratinociták néhány rétegéből áll. A mindennapos mikrobiális invázió elleni epidermális barrier fegyverzetéhez tartoznak: felszíni savi pH értékek, SC lipidek, antimikrobiális peptidok, enzim gátlók, chemokinek, epidermális Toll-like receptorok stb. E hám primér feladata az, hogy a belső fiziológiai környezetet elválassza a külső, nem-életlen miliőtől: „keep the insides in, and the outsides out” (42). Az epidermis barrier funkciója egy stabil és számos mediátor által támogatott struktúrára épül. Az újabb vizsgálatok alapján ismert, hogy a bőr hatalmas és aktív bioüzemként működik és résztvesz a strukturális proteinek, glikánok, lipidek, jelző

\* Prof. Dr. Simon Miklós születésének 100. évfordulója tiszteletére  
\* Dedicated to the 100th anniversary of birth of Professor Miklós Miklós M.D

molekulák, hormonok stb. szintézisében (8). A barrier fontos szerepe, hogy megvédje a bőrfelszínt az UV-, a légszennyeződés károsító hatásaitól (dohányfüst, lebegő szerves vegyületek, nitrogén dioxid stb.), amelyek a bőrben oxidatív stresszt indukálnak és a barrier diszfunkciójához és immun diszregulációhoz vezetnek (1).

A bőr az epidermisből és az alatta lévő dermisből épül fel. Az epidermis egy réteges epitél, amely egy burjánzó sejt réteget és néhány réteg differenciálódó sejtet tartalmaz. Az emlős epidermis három, önmagát az őssejtekből (*Lgr6* sejtek) megújító részből áll: *szőrtüsző*, *faggyúmirigy* és az *interfollikuláris epidermis*. Az epidermis több felnőtt őssejt populációt tartalmaz és ezek az őssejtek az embrionális fejlődés során a velőcső mellől, az ún. „neural crest” részből válnak ki és multipotens jellegűek (38). Az egereken végzett vizsgálatok mutatták ki, hogy az *Lgr6* a legkorábbi szőrtüsző plakodon fejeződött ki. Felnőtt egerekben a *Lgr6+* sejtek a szőrtüsző distális vége felett felett (ez a faggyúmirigy alatt található), a korábban nem jellemzett helyen mutathatók ki és sérülés esetén hatékony szerepet játszanak az új szőrtüszők képzésében. A kutatók szerint az *Lgr6* jelzi a legősibb őssejtet a szőrtüszőben (36). Az utóbbi *Lgr6+* sejtek mellett a *Bmi1+* őssejtek tartalékként szerepelnek (28). Ujabban mutattak rá arra, hogy az epidermis bazális rétege *ős-sejteket* és *transit amplifying sejteket*-et tartalmaz, amelyek gyorsan migrálnak és tovább differenciálódnak az epidermis felsőbb rétegeibe; az utóbbiak elsősorban az interfollikuláris epitél kialakításában működnek közre. Kimutatták, hogy az *epiprolin* (*Epf*) határozott szerepet játszik ezekben az átmeneti stádiumokban mint egy sejt-sejt szabályozó-, és transzkripció faktor. (25). Az epidermis egyes rétegei az embrionális fejlődés alatt alakulnak ki és így módon az állatok már születéskor egy funkcionális barrierrel rendelkeznek. Külön jelentősége van a szőrtüsző (HF) kialakulásának, amely a hám és az alatta lévő kötőszövet közötti kapcsolat eredményeképpen jön létre.

Mind az epidermis, mind a barrier funkció célja a bőr homeostázisát fenntartása és ebben több barrier funkció játszik szerepet. A bőr nemcsak *fizikális barrier* képez a szervezet és a külvilág közé, de egyben *biológiai*, *biokémiai* és *immunológiai barrier* szerepet is betölt. A barrier legtöbb funkcióját az epidermis képviseli, amely több rétegű tüskés és elszarusodó hámból tevődik össze, de e keratinociták mellett ott vannak közöttük az „őrszem” szerepű Langerhans sejtek. Az epidermis bazális rétegétől a bőr felszínéig tartó migráció során a keratinociták egy orientált folyamatban differenciálódnak és eközben nagyszámú specifikus proteint fejlesztenek ki: K1/K10, loricrin, involucrin, corneodesmosin, filaggrin és más S100-kötött (fused) type protein. A sejtek e folyamatban egy sor strukturális változáson esnek át, tüskés és szemcsés keratinocitákká alakulnak és a str. spinosum (SP), ill. str. granulosum (SG.) ún. keratohyalin szemcsét és lysosomákkal rokon (related) tubulo-vesicularis strukturát tartalmaznak, amelyek az ún. lamelláris testek (Odland body). Ismert az, hogy a SG.-ban a sejtek nem desmosomák, hanem a tight junctionok révén kapcsolódnak egymáshoz.

Az epidermis és a barrier funkcionális működésének alapját képezi az a tény, hogy az epidermis lényegében két: egy felső élettelen és az alatta levő élő részből áll. Az előbbire jellemző, hogy a sejtek közötti állományban réteges lipidek (bilayers) foglalnak helyet és ez az állomány az, amely a folyadék behatolásának és a víz eltávozásának elsősorban szab gátat. A SC-ban a sejtmag és az organellumok eltűnése mellett az elszarusodást biokémiai és morfológiai eltérések jellemzik. A celluláris plasma membránt mintegy 15 nm vastag, nagymértékben oldhatatlan, lipid és protein strukturájú réteg a *cornified cell envelope* veszi körül (7). A SC intercelluláris réseit apoláris lipidek (ceramidok, szabad zsírsavak és cholesterol) töltik ki, amelyek az ún. Odland testek (=lamelláris testek) szekretálta lipidből származnak, miután az egyidejűleg elválasztott lipid modifikáló enzimek (beta-glucocerebrosidase, savanyú sphingomyelinase, steroid sulphatase stb.) feldolgozásán átjutottak.

A bőr barrier funkció célja a bőr homeostázisának megőrzése és ezt a feladatot több módon éri el, amelyek egymást részben átfedik, részben didaktikai célból külön névvel jelöltek.

Áttekintő jelleggel az *emlősökben* az alábbi barrier működések különböztethetők meg:

- Fizikális barrier (behatolási ellenállás, barrier az UV-sugarak ellen)
- Biológiai, immunológiai barrier (citokin kaskád indukciója, dendrit sejt-mediálta védelem, szenzoros védelem)
- Kémiai barrier (bőrfelszíni pH, antimikrobiális hatás, anti-oxidánsok elleni védekezés)

### 1. Fizikális barrier

– A *mechanikai behatások* felfogása e csoportba osztható.

– *Fájdalmat/viszketést kiváltó (nociceptiv/pruriceptiv) ingerektől való tartózkodás.*

– *A keringés reakciója a hőmérsékleti változásokra*

– *Protektív barrier:* a bőr fő feladata, hogy megvédje a szervezetet az exogén anyagoktól és a szertelen vízvesztéstől.

– A *bőr nedvesítése* az első, idősödés ellenes bőrvédelemként ismert. A bőr hidratálása alapvető annak megjelenése, jellege, védelme, lágyága, a károsító és exogén környezeti faktorok elleni barrier fokozódás szempontjából. Az epidermis különböző szintjén lévő sejtek közötti vízmozgás az *aquaporinok*-nak nevezett elkötelezett víz-, és glicerin transzport proteineknek tudható be (5).

– A *vízvesztés* az epidermális barrier működési zavarával jár és ez az extracelluláris natrium szint növekedését eredményezi. Tény, hogy a *natrium csatorna*, a *Nax* mint natrium szenzor működik. A magas extracelluláris natriummal a *Nax* túlszabályozza a prostasin-t és erre fokozott natrium áramlás történik a gyulladáshoz köztartozó fokozott downstream mRNA szintézisével (45).

A barrier működés a homeosztatiszikus feltételek biztosítása mellett hatékonyan védi és/vagy minimalizálja mind

a *környezeti* (pl. mikroorganizmusok, UV-besugárzás stb.) mind az *endogén* (pl. carcinoma, gyulladás) faktorokat. Ez a kiterjedt és hatalmas méretű barrier rendszer főleg az epidermisen, egy életen át működő, dinamikus, nagymértékben rétegzett epithelen nyugszik. Az epidermisnek két nagyobb barrier strukturája van: str. corneum a legkülső réteg és a tight junctionok (TJ), intercelluláris junctionok, amelyek a str. granulosumban a szomszédos sejteket szorosan összekapcsolják és lezárják (6). Több gyulladásos betegség, mint pl. az AD és psoriasis ezek működési zavarával is összefüggésben vannak. Érthető, hogy a bőr barrier funkcióját nemcsak érintik a gyulladásos jelzések, de a barrier strukturális komponensekben bekövetkező hibák a gyulladásos betegségek kezdeményezői lehetnek (18). A TJ-ók az epidermis szemcsés rétegében helyezkednek el. A TJ-ók létezése régóta feltételezett volt, és ezeknek az epidermisben való első leírása (occludin, ZO-1, ZO-2) meglehetősen új. Az epidermális tight junction barrier működés megváltozott a bőr gyulladásos állapotában, de nem mutatta ezt a képet a filaggrin-hiányos SC-ban (47). Egerekben mutatták ki, hogy a Keratin 76 (Krt76) szükséges a TJ működéséhez és a bőr barrier működésének fenntartásához (39). Az utóbbi 10 évben a különböző junctionok mutációit mutatták ki, amelyek a komponens proteinek kódoló géneiben lévő mutációkkal vannak társulva és humán betegségekben jelennek meg. Humán gén mutációkat közöltek négy TJ protein (claudin 1, 14, 16 és zonula occludens 2)-ben stb. (19).

– *UV-besugárzás elleni védelem, UV hatása.* Az intenzív UV-besugárzás heveny és idült károsodást hozhat létre a bőrön, a szemben és az immunrendszerben. A bőr és a szem a legérzékenyebbek a 260–270 nm tartományban. A leggyakoribb napfény okozta égés az UV-A és UV-B tartományban van. Túl sok UV-B irradáció károsítja a bőr kollagen állományát, gyorsítja az öregedést. Az UV-B fény direkt DNA károsodást hozhat létre. Ma ismert, hogy az UV-A az indirekt DNA károsítása révén hozzájárul a bőrreakció kialakulásához (szabad gyökök: mint hydroxyl és oxygen gyökök). Az UV-B okozta károsodás thymin dimérek-, vagy pyrimidin dimérek foglalmába. Az UV-A immunosuppresszív hatású az egész szervezetre és mutagén a keratinocitákra. A napfény exponált bőrön mutatták ki, hogy a cathepsin D -gél növelni tudja a SC cathepsin D tartamát és javítani tudja az epidermális barrier az idült fénykárosodott bőrben (44). Röviddel ezelőtt írták le, hogy a helyi *nifedipine* (1,4-dihidropiridin típusú calcium antagonist) hatékony a ráncok mélységének a csökkentésében és a TEWL javításában. Ujabb mutatták ki, hogy a *nifedipine*, a calcium csatorna blokkoló szer megakadályozza a fenti epidermális barrier diszfunkciót részben azért, hogy a C10 (=sodium caprate) kezelt normál humán epidermális keratinocitákban (=NHEK) helyrehozza a szabálytalan *claudin -1* lokalizációt (40).

A bőr napfény kiváltotta károsodását meg lehet előzni többek között a *ferula sav* helyi alkalmazásával (21). A természetes flavonoid: a *chrysin* ugyancsak a keratin-

ociták védelmét nyújtja az UV-A és UV-B keltette károsodások ellen (43).

A szervezet egészsége és így az epiderma épsége szempontjából fontos, hogy a D vitamin a hám különböző rétegeiben jön létre, de az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> elsősorban a str. basaleban képződik. A calcium és az 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> együtt szabályozzák az epidermális differenciálódási folyamatot a gének lépcsőzetes ki-, és bekapcsolása révén, amelyek a differenciálódáshoz szükséges elemeket, valamint az itt szükséges enzimeket termelik. (4). Emberben a bőr a D vitamin természetes forrása a keratinociták membránjában lévő 7-dehydrocholesterol, amelyből a napfény UV-B sugárzás által termelődik a D vitamin (31).

Ujabb mutatták ki, hogy a Langerhans sejteknek kulcsszerepük van az UV-B keltette kután karinogenesisben és felvetik azt, hogy a LC-ek helyileg stimulálják a keratinocita proliferációt és az innate immunsejteket, amelyek tumornövekedést provokálnak (20).

## 2. Biológiai, immunológiai barrier

– *Citokinek.* A Th1 sejtek IFN- $\gamma$ -t termelnek és az intracelluláris patogének ellen nyújtanak védelmet. A Th2 sejtek az IL-4 család citokineket hoznak létre és résztvesznek az allergiás bőrbetegségekben. A Th17 sejtek IL-17-et szekretálnak és granulocitákat toboroznak. A Th22 IL-22-et termel, amely aktiválja a hámsejteket. A Foxp3+ Treg sejtek csökkentik az immunválaszt részben a TGF- $\beta$ -, vagy az IL-10 révén. A bőrben a tissue resident memory T (Trm) sejtek a védelem első vonalát képezik (27).

– *Citokinek és bőr barrier.* A különböző citokinek a keratinizáció más-más szintjén fejtik ki hatásukat, hogy kontrollálják a barrier kialakulását, mint az elszarosodási folyamatot (pl. IL-31), a lipid szintézis folyamatát (pl. IFN- $\gamma$ ), és a sejt-sejt kapcsolatot (pl. IL-1 $\alpha$ ). Több citokin az elszarosodásban érintett több fontos proteint, pl. loricrin és profilaggrin kialakulását befolyásolja. Némelyik citokin (pl. IL-4) a TJ-ók, korneodesmosomák, hemidesmosomák fejlődését akadályozza és általa a terminálisan differenciálódott sejtek közötti kapcsolat lesz sérült. Mivel a folyamat nagymértékben kiegyensúlyozott, így nem meglepő, hogy több citokin a barrier gyengülését váltja ki, jóllehet a hatásuk különböző tényezők révén közvetítődik (13).

–  *$\gamma\delta T$  sejtek.* Ezek a sejtek védekezést biztosítanak a bőrt érő kóros szöveti makrofágokkal szemben. E sejtek a bőrrel kapcsolatos immunsejtek óriási hálózata révén a bőrvédelem részét képezik. Ide tartoznak a makrofágok, dendrit sejtek és az innate immunsejtek (37).

– *Notch signalizáció.* Miközben a terminális stádiumot elérő keratinociták állandóan lesodródhatnak a bőr felszínéről, addig az éretlen sejtek termelik az utódokat. A Notch számos folyamatot jelez: proliferáció, differenciálódás és túlélés, ill. apoptózis. A Notch és ligandjai a bőr számos szöveti egységében vannak kifejezve és erősen expresszáltak az epidermisben. A Notch aktiválás eredményezi a növekedés leállítását és a differenciálódás kezdetét. Ennélfogva az a feltevés, hogy a specifikus

Notch aktiválás e folyamatok egyensúlyozásával szabályozhatja a bőr homeostázisát (29).

– *Langerhans sejtek (LC)*. Az immun védekezésben az egyik legjelentősebb szereppel bíró sejtek; az epidermisben található a Birbeck szemcséket tartalmazó klasszikus LC, míg e szemcsék nélküliek az ún. inflammatory dendritic epidermal sejtek (IDEC). Kimutatták, hogy mindkét sejt számos receptorttal rendelkezik és számos molekula fejeződik ki a felszínükön. A LC-ek dendritjei az epiderma TJ-óin (tehát a SG-on) is átnyúlnak az AD-ben (48), amely számos gondolatot vet fel a kórkép hátterében meghúzódó immunológiai jelenségek vonatkozásában.

– *A keratinociták mint érző egységek*. A fizikai, vagy kémiai környezeti tényezőket megválaszoló érzékelőket a perifériás idegrendszerben azonosítottak. Ezek némelyike a keratinocitákban is kifejeződött. Neurotranszmitterek és a bőr neuro-endokrin rendszerét szabályozó receptoraik ugyancsak jelen vannak a hámsejtekben. Szélesebb értelemben a keratinociták a perifériás és centrális idegrendszerhez hasonlóan érző rendszerrel ellátottak. A szerzők felvetik, hogy a keratinociták a környezeti tényezőket felismerik és az információ a feldolgozás után az idegrendszerbe szállítódik (10).

A hámiban lévő idegrostok neuromediátorokat (SP, VIP, CGRP stb.) szekretálnak. A neurohormonok (pl. prolactin, melanocita stimuláló hormon) ugyancsak kifejeződnek a bőrben. A bőr sejtjei neuromediátorokat és neurohormonokat választhatnak el, amelyek a receptoraikat is kifejezik. A bőr, az idegrendszer és az immunitás nem független egységek; ezek szoros kapcsolatban vannak egymással és a citokinek és a neurotranszmitterek nyelvét használják. Misery (24) egy új, a neuro-immuno-kután rendszer fogalmát veti fel.

– *TLR-ok (TLR-ok)*. Három nagy sejtpopuláció – keratinociták, LC-ek és melanociták – vesz részt az epidermisben a mikrobák felkutatásában; mindegyik fenti sejt kifejezi a Toll-like receptorokat. A TLR-ok a megőrzött receptorok egy csoportja, amely felismeri a mikrobákban a patogén-asszociált molekuláris képet (=PAMP). Emberben legalább 10 TLR-t azonosítottak és a palettájuk a bakteriális endotoxinoktól a lipopeptidekig, DNA, dsRNA, ssRNA, gomba termékekig terjed. A keratinocitákon található: TLR 1, 2, 3, 4, 5, 9, 10; LC-eken található: TLR 2, 3, 4, 8, 10. (14).

### 3. Kémiai barrier

– *Bőrfelszíni pH*. A SC aciditásával kapcsolatos vizsgálatok a 20 sz. első harmadától ismertek. A savi jelleg kialakulásában szerepet kapnak: a) a mikrobiális metabolizmus termékei; b) verejtékből származó laktát; c) transz-urokainsav (tUCA) termelés; d) Natrium/hydrogen antiporter aktivitás (41); e) az Odland testek szekretálta termékek: savanyú foszfata-, proteázok-, lipaze-, glikozidázok és a filaggrin (FLG) leépülési termékek; f) a szekretorikus fosfolipase (=sPLA2) révén történő zsírsav termelés. A sPLA2 aktivitás hozzájárul az epidermális barrier, ill. homeostázis képződéséhez azzal, hogy szabad zsírsavakat termel. A

sPLA2 különösen fontos a SC savi jellegének kontrolljában és a születés utáni első hét alatti optimális epidermális barrier kialakításában. Néhány sPLA2 isoforma van a hámiban és közülük az sPLA2 fontos lehet a savi jelleg kialakításában (15).

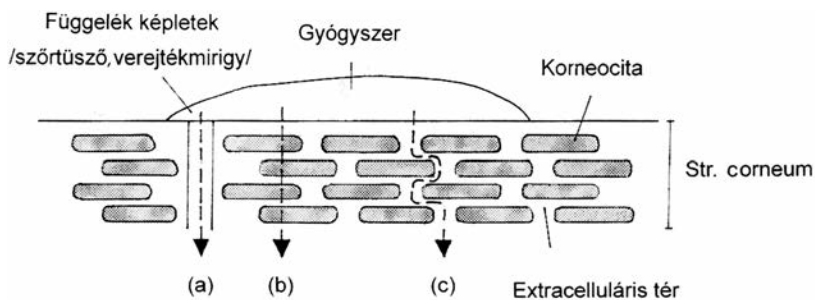
– *Antimikrobiális proteinek, peptidek (AMP)*. A bőr barrier funkciójának jelentős részét képviselik. Ezek a kis polipeptidek különböző csoportját képezik és bőségesen kifejeződnek a bőrben. Az AMP-ek az epidermis mélyebb rétegeiben termelődnek és fokozatosan kerülnek a SC-ba, ahol a bőr felszínén a potenciális kórokozók szemben védik a szervezetet (9). Számos AMP létezik és ezeknek széles antibiotikum-szerű aktivitásuk van a baktériumok, gombák és vírusok ellen. A legtöbb AMP-ben közös az a jelleg, hogy kationos töltésük van és a hidrofób aminosavak révén a bakteriális membránnal lépnek kölcsönhatásba. Az emberi bőrben a *fontosabb* AMP-ek: 1) *Cathelicidinek*. A humán cathelicidine (=C)-t, az LL-37/hCAP18-t a humán csontvelőből izolált cDNA-ból klónozták; polypeptidek, amelyeket a makrofágok, neutrofil leukociták és keratinociták lysosomáiban fedeztek fel. Az érett AMP-t LL-37-nek nevezik, mivel a neutrofil proteázok általi feldolgozásuk során két leucin maradék keletkezett. Az LL-37-et jellemzik: közvetlen antimikrobiális hatásuk van és más AMP-ekkel együtt működnek; chemoattraktáns hatásuk van és serkentik az endotél burjánzást a FRPL (=formyl peptide receptor-like 1) -hez való kapcsolódás révén; 2) *Defensinek (D.)*. Kis kationos peptidek, amelyek 6-8 cystein maradvánnyal rendelkeznek. Emberben  $\alpha$ -D-, és  $\beta$ -D-eket különböztetünk meg. A  $\beta$ -defensineket a hámsejtek-, perifériás vér mononukleáris sejtekben mutatták ki. Négy humán  $\beta$ -D-t ismerünk: HBD 1-4. A HBD-2 a CCR6-hoz kötődik és chemotaktikus hatása van az éretlen dendrit sejtekre és a memória sejtekre (46); 3) *Dermcidinek*. E proteinek specifikusan a verejtékmirigyek sejtjeiben fejeződnek ki, majd a verejtékbe választódnak el és a hám felszínére kerülnek, ahol keverednek az LL-37, HBD-1, HBD-2-vel. A peptid hatása széles pH határokon belül érvényesül (35); 4) A fenti AMP-ek mellett külön helyet kap a humán autonom funkciókra ható neuroendokrin peptide, a *catestatin*, amelyről újabban mutatták ki, hogy egyben AMP is. A peptid a humán hízósejtek számos funkcióját stimulálja. Ez a tény emellett szól, hogy a peptidnek immunmoduláló hatása lehet és a neuroendokrin és kután immunrendszerek közötti kapcsolatot látják el (3). Korábban már kimutatták, hogy az AMP-ek a multifunkcionális proteinek és számos élettani hatásuk mellett a veleszületett és szerzett immunitás közötti kapcsolatot is biztosítják (26).

– *Antioxidánsok*. A szabad gyökök páratlan elektronokat tartalmazó instabil atomok, atomcsoportok. Kémiai reakcióképességüknek köszönhetően igen gyorsan reagálnak más molekulákkal, molekula csoportokkal és hatalmas pusztítást végezve a biológiai rendszerekben. Az élő sejtben a páratlan elektronok a leggyakrabban oxigénatomokhoz kapcsolódnak és reaktív oxygen származékokat hoznak létre. A szabad gyökök is felelősek a

sejtek öregedéséért, pl. a fehérjék működésképtelenné tételével, DNA lánc károsításával. A bőrsejtek állandóan ki vannak téve a reaktív oxigén specieseknek (ROS), valamint az exogén és endogén eredetű oxidatív stresszeknek. Az UV-sugárzás (UV-radiáció) a legfontosabb környezeti tényező a bőr rák és a bőr öregedés kialakulásában (11). Az UV-R-ről tudott, hogy mutagén hatású. Az UV-R akut oxidatív stresszt hoz létre és ez más élettani hatásokra is befolyással van (12). Mindezek ellen a különböző sejtek számos természetes antioxidáns termelnek, mint pl. vitaminokat (C-, A-, E stb.); antioxidáns hatásúak egyes enzimek stb. pl.: superoxid dismutáz, katalase, gallusz sav. Preventív antioxidánsok azok az anyagok, amelyek a gyökök képződéséhez vezető utat vágják el: hemopexin, coeruloplazmin, transferrin. A bőr, az epiderma ugyancsak rendelkezik antioxidáns rendszerrel, amely magába foglalja az enzimikus-, és nem enzimikus komponenseket. Ez a komplex rendszer bőr „első-vonalbeli” védekezése a gyök támadások ellen (32). Mind az extracelluláris, mind az intracelluláris hidrogén peroxidból való hydroxil gyökök fotokémiai terméke speciális jelentőségű a humán epidermis sejteinek az integritása szempontjából. Újabban az egészséges humán populáción és a pigmentációs rendellenességgel bíró betegekben végzett biokémiai és klinikai tanulmányok egy kapcsolatot vetettek fel a *thioredoxin reductase* és a *melatonin bioszintézissel társult* plazma membrán általi szabad gyök koncentráció között. Ez a vizsgálat az első bizonyíték a szabad gyök koncentráció és a pigmentáció közötti kapcsolat vonatkozásában (34).

Az epidermis felszínére kerülő szabad gyökök leküzdése fontos és több úton történhet. A helyi *zink* védelmet nyújt az UV-R ellen, fokozza a sebgyógyulást; az epidermisben ötször több *zink* van, mint a dermisben. A *zink* a több mint 200 metalloenzim alapvető eleme, amihez tartozik pl. a superoxid dismutase (33). A *Silymarin* (flavonoid) helyi alkalmazása gátolta az UV-keltette oxidatív stresszt az egér bőrben (16). A gyümölcsökben és zöldekben előforduló ferulic acid, (ferula sav; fenolsav) potens antioxidatív hatás abban nyilvánul meg, hogy elsöpri a szabad gyököket és megerősíti a sejt stressz válaszokat a citoprotektív rendszereken (hemoxygenase, heat shock protein 70- stb.) át (23). A helyi *coenzyme Q10-t* tartalmazó készítmények hatására az ubiquinon szintje szignifikánsan megnőtt (17).

A barrier ellenében a bőrön keresztül gyógyszer bejuttatás (Transdermal drug delivery= TDD)) szándéka nem újkeletű, de az epidermis struktur elemeinek és egymás közötti kapcsolatainak megismerésével, valamint az ún. kémiai penetrációt fokozók ismeretével célszerűen

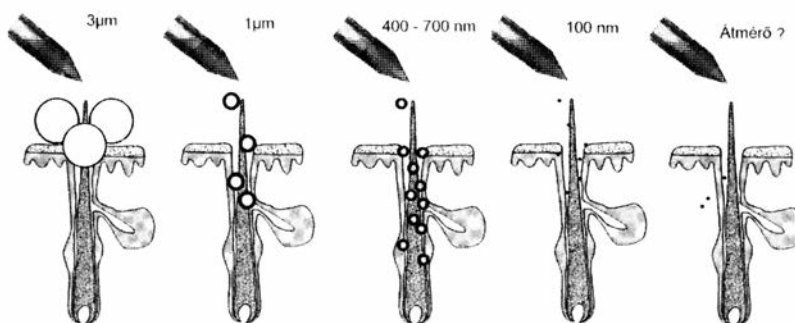


1. ábra

Gyógyszer áthatolási utak a bőrben (stratum corneum) (30)

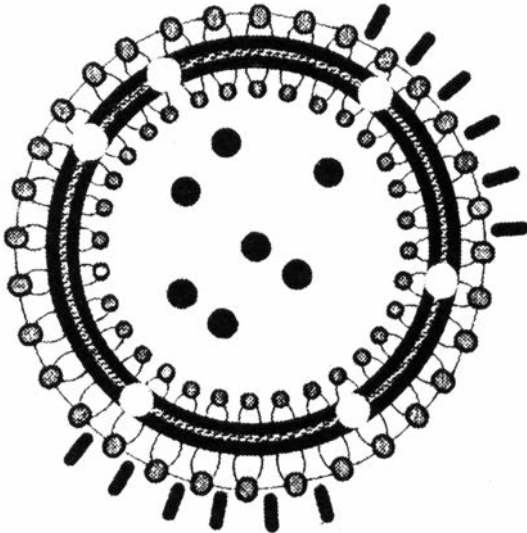
tervezhető. A percután penetrációs erősítők felismerése mind újabb és újabb lehetőséget tártak fel a TDD terén. A bőrön át három úton juthat be a szervezetbe gyógyszer: *függelék képleteken-, transcelluláris-, és intercelluláris* (SC sejtei között) *úton* (1. ábra). (Jól ismertek az egyes gyógyszergyárak által forgalomba hozott transdermális termékek sora (Nitroglycerin, Lidocain, Diclofenac, Capsaicin stb.). A gyógyszer behatolás a bőr függelék képletein át stacioner jellegű. Nagyobb partikulák (>3 µm) a bőrfelszínen és a folliculus szájadékban maradnak meg, nem tudnak lejjebb jutni. A 400 és 700 nm közötti részecskék lényegesen mélyebbre hatolnak a szőrtüszőben (2. ábra). (30).

A gyógyszerek bőrön át történő penetrációjának növelése történhet kémiai-, fizikai módszerekkel. Az előbbi eljárások közé tartoznak az ún. vesiculumok felhasználása, amelyek kolloidális, vízből és amfil molekulákból álló részecskék. A vesiculumok be tudják zárni a hidrophil gyógyszereket a vizes régiókba és a lipofil molekulákat a lipid bilayerekbe. A kutatómunka eredményeképpen különböző típusú vesikulumokat használnak a TDD céljából: liposomák, transferrosomák, niosomák stb. Új eljárás a szemmel nem látható (10 nm-300 nm átmérőjű) *liposomák* alkalmazása, amelyek a magukba foglalt gyógyszert nagy áthatolási képességgel viszik magukkal a hámon keresztül (3. ábra). Ezek vesiculák vízből és amfil molekulákból álló colloidális részecskék. A liposomák mikroszkópikus hólyagszerűek, amelyek amfipatikus fosfolipideket (elsősorban foszfátidil-kolint) tartalmaznak egy-, vagy több koncentrikus bilayerből felépítve a vizes alko-



2. ábra

A részecskék penetrációs mélységének mértéke azok méretétől függően (30)



3. ábra

A liposoma sémás ábrája

tórészt magába foglalva. Ebben a formában a liposomák egy golyó alakú kagylóként biológiai membránhoz hasonlítanak. A foszfolipideknek megvan a képessége, hogy amfipatikus természetüknek megfelelően kettős rétegeket, bilayereket képezzenek; a gyógyszert megragadó képességük-, a biológiai lebonthatóságuk-, és nem toxikus tulajdonságuknak betudhatóan ezeknek sok lehetséges alkalmazásuk lesz a jövőben (2). A TDD egy alkalmazási út a hatékony, alacsony molekula súlyú terápiás szerek számára, amelyek el tudják kerülni a gasztro-intesztinális rendszer barátságtalan környezetét és a máj által kifejtett ún. first-pass rendszert. A bőr egy ígéretes út a gyógyszerek szervezetbe való bevitelére a nagy kiterjedése és hozzáférhetősége révén. A liposomák a bőrön át történő gyógyszerelésnek egy útját képezi: a használatuk többszörösen nagyobb gyógyszer koncentrációt mutat fel az epidermisben, valamint a dermisben és alacsonyabb általános koncentrációkat felmutató konzervatív úton bejutott szerekkel szemben (22).

Az epidermis a legnagyobb szervünk, amely egy nagymértékben dinamikus szövet és stacioner viszonyok között is állandó átalakuláson megy keresztül. Az epidermis, ill. a barrier rendszere által szervezetünk protektív rendszere összetett, amelyben több mint 20 sejt, óriási számú fehérje mediátor, AMP-ek, citokinek, antioxidánsok, perifériás idegrostok, hormonok stb. vesznek részt; e rendszer célja a szervezet homeosztázisának biztosítása.

Az epidermis tagja az ún. *neuro-immuno-kután rendszernek*, amely a barrier rendszeren belül állandó jelleggel változatosan, a fejlődéssel párhuzamosan és rugalmasan reagál, válaszol, kapcsol és változik a környezetünk által indukált behatásokra, ingerekre. A fenti adatok ismeretében felvetődik az, hogy a bőr és a barrier rendszere esetében is megfogalmazható a *kután funkcionális plaszticitás* és *adaptivitás rendszerének* fogalma. Figyelemreméltó, hogy ezt a rendszert a jövőben nagy valószínűséggel hatékonyabban lehet direkt úton pl. a TDD keretében gyógyszeresen befolyásolni.

1. *Ahn K.*: The role of air pollutants in atopic dermatitis *J. Allergy Clin. Immunol.* (2014) *134*, 993-999
2. *Allen T. M., Cullis P. R.*: Liposomal drug delivery systems: from concept to clinical applications. *Adv. Drug Deliv. Rev.* (2013) *65*, 36-48
3. *Aung G., Niyonsaba F., Ushio H. et al.*: Catestatin, a neuro-endocrin antimicrobial peptide, induces human mast cell migration, degranulation and production of cytokines and chemokines. *Immunology* (2011) *132*, 527-539
4. *Bikle D. D.*: Vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *J. Cell Biochem.* (2004) *92*, 436-444
5. *Bonté F.*: Skin moisturization mechanism: new data. *Ann. Pharm. Fr.* (2011) *69*, 135-141
6. *Brandner J. M., Zorn-Kruppa M., Yoshida T. et al.*: Epidermal tight junctions in health and disease. *Tissue Barriers*(2015) *3*, 1-2
7. *Candi E., Schmidt R., Melino G.*: The cornified envelope: a model of cell death in the skin. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* (2005) *6*, 328-340
8. *Chuong C. M., Nickoloff B. J., Elias P. M. et al.*: What is the „true” function of the skin? *Exp. Dermatol.* (2002) *11*, 159-187
9. *Clausen M. I., Agner T.*: Antimicrobial peptides, infections and the skin barrier. *Curr. Probl. Dermatol.* (2016) *49*, 38-46
10. *Denda M., Nakatani M., Ikeyama K. et al.*: Epidermal keratinocytes as the forefront of the sensory system. *Exp. Dermatol.* (2007) *16*, 157-161
11. *Godic A., Poljšak B., Adamic M. et al.*: The role of antioxidants in skin cancer prevention and treatment. *Oxid. Med. Cell Longev.* (2014)
12. *Goswami S., Haldar C.*: Melatonin as a possible antidote to UV radiation induced cutaneous damages and immune-suppression: An overview. *J. Photochem. Photobiol.* (2015) *153*, 281-288
13. *Hänel K. H., Cornelissen C., Lüscher B. et al.*: Cytokines and the skin barrier. *Int. J. Mol. Sci.* (2013) *14*, 6720- 6745
14. *Hari A., Flach T., Shi Y. et al.*: Toll-like receptors: role in dermatological diseases. *Mediators Inflamm.* (2010) Article id: 437246 Epub 2010 Aug. 22
15. *Ilic D., Bollinger J. M., Gelb M. et al.*: sPLA2 and the epidermal barrier. *Biochem. Biophys. Acta* (2014) April
16. *Katiyar S. K., Meleth S., Sharma S. D.*: Silymarin, a flavonoid from milk thistle (*Silybum marianum* L.) inhibits UV-induced oxidative stress through targeting infiltrating CD11b+ cells in mouse skin. *Photochem. Photobiol.* (2008) *84*, 266-271
17. *Knott A., Achterberg V. Smuda C. et al.*: Topical treatment with coenzyme Q10 containing formulas improves skin's Q10 level and provide antioxidative effects. *Biofactors* (2015) *41*, 383-390
18. *Kobielak A., Boddupally K.*: Junctions and inflammation in the skin. *Cell Commun. Adhes.* (2014) *21*, 141-147
19. *Lai-Cheong J. E., Arita K., McGrath J. A.*: Genetic diseases of junctions. *J. Invest. Dermatol.* (2007) *127*, 2713-2725
20. *Lewis J. M., Bürgler C. D., Freudzon M. et al.*: Langerhans cells facilitate UV-B induced epidermal carcinogenesis. *J. Invest. Dermatol.* (2015) *135*, 2824-2833
21. *Lin F. H., Lin J. Y., Tournas J. A. et al.*: Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J. Invest. Dermatol.* (2005) *125*, 826-832
22. *El Maghraby G. M., Barry B. W., Williams A. C.*: Liposomes and skin: from drug delivery to model membranes. *Eur. J. Pharm. Sci.* (2008) *7*, 203-222
23. *Mancuso C., Santangelo R.*: Ferulic acid: pharmacological and toxicological aspects. *Food Chem. Toxicol.*(2014) *65*, 185-195
24. *Misery L.*: Skin, immunity and the nervous system. *Br. J. Dermatol.* (1997) *137*, 843-850
25. *Nakamura T., Yoshimoto Y., Sakai K. et al.*: Epiprofin orchestrates epidermal keratinocyte proliferation and differentiation. *J. Cell Sci.* (2014) *127*, 5267-5272
26. *Nyonsaba F., Nagaoka I., Ogawa H. et al.*: Multifunctional antimicrobial proteins and peptides: natural activators of immune systems. *Curr. Pharm. Des.* (2011) *15*, 527-539
27. *Nomura T., Kabashima K., Miyashi Y.*: The panoply of  $\alpha\beta$ T cells in the skin. *J. Dermatol.* (2014) *Sci.* *76*, 3-9

28. *Ohe H., Tanaka T., Yanai H. et al.*: Maintenance of sweat glands by stem cells located in the acral epidermis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2015) *466*, 333-338
29. *Okuyama R., Tagami H., Aiba S.*: Notch signaling: its role in epidermal homeostasis and in the pathogenesis of skin diseases. *J. Dermatol. Sci.* (2008) *49*, 187-194
30. *Patzelt A., Lademann J.*: The increasing importance of the hair follicle route in dermal and transdermal drug delivery. (In: Dragicevic N., Maibach I.: *Percutaneous penetration enhancers. Chemical methods in penetration enhancement.* 43-45 old.) Springer V. (2015)
31. *Piotrowska A., Wierzbička J., Zmilewski M. S.*: Vitamin D in the physiology and pathology. *Acta Biochem. Pol.* (2016) Jan. 28. (Epub ahead of print)
32. *Pugliese P. T.*: The skin's antioxidant systems. *Dermatol. Nurs.* (1998) *10*, 401-416
33. *Rostan E. F., DeBuys H. V., Madey D. L. et al.*: Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int. J. Dermatol.* (2002) *41*, 606-611
34. *Schallreuter K. U., Wood J. M.*: Free radical reduction in the human epidermis. *Free Radic. Biol.* (1989) *6*, 519-532
35. *Schitteck B.*: The antimicrobial skin barrier in patients with atopic dermatitis. *Curr. Probl. Dermatol.* (2011) *41*, 54-67
36. *Snippert H. J., Haegebarth A., Kasper M. et al.*: Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science* (2010) *327*, 1385-1389
37. *Tay S. S., Roediger B., Tong P. L. et al.*: The skin-resident immune network. *Curr. Dermatol. Rep.* (2013) *3*, 13-22
38. *Tengl L., Lebosky P. A.*: Neural crest stem cells. *Adv. Exp. Med. Biol.* (2006) *389*, 206-212
39. *DiTommaso T., Cotel D., Prearson H. B. et al.*: Keratin 76 is required for tight junction function and maintenance of the skin barrier. *Plos Genet.* *10*, (2014) Oct. 23.
40. *Uchino Y., Matsumoto J., Watanabe T. et al.*: Nifedipine prevents sodium caprate-induced barrier dysfunction in human epidermal keratinocyte culture. *Biol. Pharm. Bull.* (2015) *38*, 926-929
41. *Vavrová K., Henkes D., Strüver K. et al.*: Filaggrin deficiency leads to impaired lipid profile and altered acidification pathways in a 3D skin construct. *J. Invest. Dermatol.* (2014) *134*, 746-753
42. *Williams A.*: *Transdermal and topical drug delivery from theory to clinical practice.* Pharmaceutical Press. London, (2003)
43. *Wu N. L., Fang J. Y., Chen M. et al.*: Chrysin protects epidermal keratinocytes from UVA- and UVB-induced damage. *J. Agric. Food Chem.* (2011) *59*, 8391-8400
44. *Zheng Y., Chen H., Lai W. et al.*: Cathepsin D repairing role in photodamaged skin barrier. *Skin Pharmacol. Physiol.* (2014) *28*, 97-102
45. *Xu W., Hong S.J., Zhong A. et al.*: Sodium channel Nax is a regulator in epithelial sodium homeostasis. *Sci. Transl. Med.* (2015) Nov 4; *7*, 312ra
46. *Yang D., Chertov O., Bykonskaja S. N. et al.*: Beta-defensin linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. *Science* (1999) *286*, 525-528
47. *Yokouchi M., Kubo A., Kawasaki H. et al.*: Epidermal tight junction barrier function is altered by skin inflammation, but not by filaggrin-deficient stratum corneum. *J. Dermatol. Sci.* (2014) Nov. 22. (Epub ahead of print).
48. *Yoshida K., Kubo A., Fujita H. et al.*: Distinct behaviour of human Langerhans cells and inflammatory dendritic epidermal cells at tight junctions in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2014) *134*, 856-864

Érkezett: 2016. 04. 19.

Közlésre elfogadva: 2016. 04. 22.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.