

A hám barrier funkciója tágabb értelemben része a bőr neuroendokrin egyégnek

The barrier function of the epidermis is in a wider sense the part of the skin neuroendocrine unit

SCHNEIDER IMRE DR., KOVÁCS L. ANDRÁS DR. ÉS VÁRSZEGI DALMA DR.

Pécsi Tudományegyetem KK. Bőr-nemikórtani és Onkodermatológiai klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők röviden összefoglalják az epidermis barrier funkciójának az alapjait, ismertetik a barrier felépítésében szereplő keratinociták érését, a korábban nem sejtett sokirányú immunológiai szerepét. A szerzők megvilágítják a bőr immunszerv jellegét, ennek összetevőit, a különböző dendrit sejteket. A keratinociták a barrier védelem alapját képezik és számos proteint szekretálnak, ill. receptorral rendelkeznek. Utalnak a szerzők az utóbbi évek új felismerésére, hogy a bőr barrier kommunikálni képes a centrális hormonális rendszerekkel. Különös jelentősége van a hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) tengelynek. Ez az ún. skin-neuroendocrin egység a helyi és globális homeosztázist a klasszikus hormonok, a neuropeptidek, stb. lokális termelése és/vagy szisztémás felszabadítása által szabályozni képes.

Kulcsszavak:

fizikai barrier funkció - epidermális immunszerv - dendrit sejtek - lokális és globális homeosztázis - a bőr neuroendokrin rendszere

SUMMARY

Authors summarize shortly the grounds of functions of barrier system of the human epidermis. They write about the ripening of keratinocytes participating in the setting up the epidermis and the earlier not suspected multifolded immunological role. The authors inform about the immune character of epidermis, its components and the dendritic cells. The keratinocytes constitute the basis of barrier system and they secrete various proteins and beside it they have many receptors. They refer to the new discovery of the past years that the skin is able to communicate with the central hormonal, immunological systems. In this relation a peculiar importance has the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis. This so-called skin neuroendocrine system can regulate the local and global homeostasis by the release of local and/or systemic secretion of classic hormones, neuropeptides etc.

Key words:

physical barrier function - epidermal immune function - dendritic cells - skin neuroendocrine system

A bőr, mint a testünknek legnagyobb szerve, egyrészt befedi a szervezetünket, a külső környezettől izolálja, ugyanakkor a különböző károsító tényezőket, xenobiotikumokat hárítja el és integrálja az ellenük való védekezést. A barrier a szervezet egyik legfontosabb és rendkívül hatékony, stratégiai lokalizációjú védőrendszere. Ma már ismert, hogy a bőr perifériás neuroendokrin immunszerv, amely szoros kapcsolatban van a centrális jellegű szabályozó rendszerekkel (26). A morfológiai részletektől eltekintve az epiderma komplex membrán elemekből tevődik össze.

A funkció szempontjából fontos, hogy a bazális membrán az epidermális endokrin egységet elválasztja a dermá-

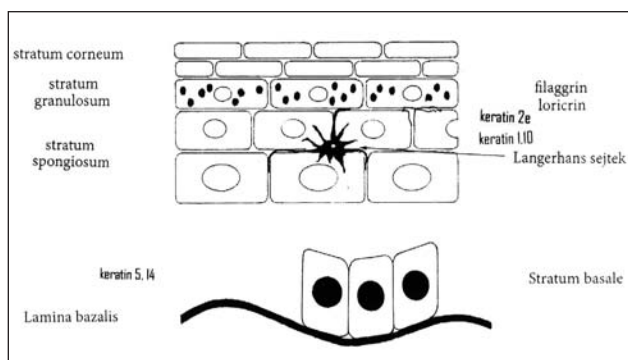
lis endokrin egységtől. Alapvető annak ismerete, hogy amíg a perifériás érző idegrostok az epidermist idegzik be, addig az autonóm vegetatív rostok csak a dermis elemeit (kapillárisok, verejtékmirigyek, stb.) innerválják.

A hámiban lévő dendrit sejt (DC)-ek a klasszikus Langerhans sejt (= LC) és az IDEC (= Inflammatory dendritic epidermal cell) a veleszületett (adaptív) immunitás (= ADIM) és a szerzett (innate) immunitás (= INIM) között képeznek hidat. A szerzett immunrendszer sejtjei PRR (= pattern recognition proteins) proteinek fejeznek ki, hogy a patogénnel, stb. társult molekuláris struktúrákat (PAMPs) (= pathogen-associated molecular patterns) felismerjék.

A barrier

A bőr három rétege közül az epiderma külső rétegei működnek szoros értelemben vett barrier réteggként és felelnek meg az ún. *fizikai barrier* szerepnek. Az epitel (valamint az írha) a több sejtréteggel együtt védelmet nyújt a fizikális-, valamint bakteriális behatásokkal szemben, az idegingerület kiindulását biztosítja, immunvédelmet nyújt, pszichoszociális/esztetikális jelentősége van és transzcután gyógyszer bevitel lehetőségét is biztosítja. E tulajdonságok összessége az epidermist a test *adjuváns szervévé* teszi (10). A hámnak ezek a képességei a *perifériás homeosztázis*, de egyúttal a *globális homeosztázis* fenntartásához járulnak hozzá.

Az epidermisben a barrier sarokkövét a keratinociták képezik. Az állandó megújulási folyamatok mellett érik el az elhalt, elszarusodott, vízre impermeabilis sejt-réteg formát. Ez a differenciálódási program több, funkcionálisan különböző réteget érint, amelyek mindegyikét intracelluláris specifikus kifejeződésű és sejtfelszín által asszociált proteinek csoportja jellemez (1. ábra). A str.granulosum

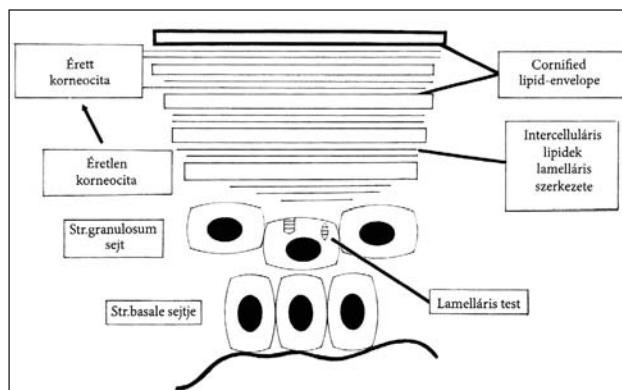


1. ábra

Az emberi bőr vázlatos átmetszeti képe

feladata elsősorban a fehérjék, lipidek és enzimek termelése és a str. corneum kialakítása. A str. corneum (= SC) korneocitákból áll, amely oldhatatlan kereszt-kötésű proteinekből tevődik össze. A szarúborítás az intercelluláris lamina termelte specializált lipidek vázaként szerepel és ezáltal az epidermis víz számára áthatolhatatlan barrier képez. Végezetül ez a szaruréteg egy, csak részben megértett folyamat keretében leválk és ezt a folyamatot *deszkvamációnak* nevezzük. Az epiderma terminális differenciálódási programja a programmozott sejthalálnak egy formája, amely kapcsolatban van az apoptózis folyamatával, de alapvetően különbözik annak elemeitől, pl. a sejtek nem fagocitálnak és nem fordul elő a klasszikus caspaseknek az aktiválódása.

A SC barrier működéséhez elengedhetetlenek az *intercelluláris lipidek*. Ezek a csaknem egyenlő molekuláris mennyiségű ceramidokból, cholesterol-, és szabad zsírsavakból állanak. A bőr két barrier funkciója: a *permeabilitási* és *mikrobiális barrier*ek a lamelláris testek (:szinonimák: membrane coating granules (= MCGs), lamelláris szemcsék, Odland testek:) szekréciója által a SC extracelluláris üreibe juttatott lipidekből és proteinekből állanak (9). Új eredmény, hogy a Golgi pH regulator (=



2. ábra

A stratum corneum komponenseinek vázlata (Tagami H.: Percutaneous absorption and principles of corneotherapy. /In.: Krieg T. et al.: Therapy of Skin Diseases. Springer, 2010. alapján vázlatosan).

GPHR) normális működése alapvetően fontos az epidermis homeosztázisa, a lamelláris testek alakulása és a barrier funkció szempontjából (28). Ezeket az intercelluláris lipideket a differenciálódott keratinocitákban a *lamelláris szemcsék* termelik egyedi enzimek aktiválódása révén és a szemcsés sejtekből ürülnek ki a szorosan kapcsolt korneociták közötti intercelluláris térbe. A korneocitákat fedő teljesen érett szarúborítás („cornified envelope”)-hoz erősen kötődve egy tömött lamelláris szerkezet (2. ábra) jön létre a szűk intercelluláris térben (17). Illy módon nemcsak az intercelluláris lipidek összetétele, de a korneociták érettsége is meghatározza a SC barrier funkciójának az integritását. A cornified envelope a transglutaminase kereszt-kötésű proteinek egy rétege, amely a keratinociták plazma membránja alatt helyezkedik el. Ruhrberg C. és mtsai mutatták ki (22) a cornified envelope prekursorok egyikének a szekvenciáját, a 210 kD molekula súlyú proteint. IF festés utalt arra, hogy az epidermális keratinocitákban a terminális differenciálódás alatt a protein erősen kifejezett volt részben kolokalizálódott a desmoszomális proteinekkel. Elektronmikroszkópos vizsgálat erősítette meg a 210 kD protein és desmoplakin a desmosomákon és a keratin filamentumokon történő kolokalizációját a hám differenciálódott rétegeiben Szekvencia analízis derítette fel, hogy a 210 kD protein homolog a keratin-kötésű proteinekhez, pl. *desmoplakin*-hoz, *bullosus pemphigoid antigen-1*-, és a *plectin*-hez. Az adatok azt sugallják, hogy a 210 kD protein a cornified envelope-ot a desmosomához és a keratin filamentumokhoz köti és a szerzők (Ruhrberg C.) az *envoplakin* elnevezést javasolják. Ha az epidermis differenciálódási sebessége a különböző endogén és exogén eredetű proinflammatorikus behatások alatt nő, az éretlen korneociták a SC felszínes részében az intercelluláris lipidek eltéréseivel együtt, ez a veszélyeztetett barrierű SC kialakulásához vezet.

A gyulladásos bőrbetegségek közül az atopiás dermatitis (= AD) és psoriasis esetében károsodott a barrier funkció (17). Az AD-es betegek defektív permeabilitási barrierrel rendelkeznek, amely elősegíti a patogének

általi fertőzést, jelezve ezzel azt, hogy a permeabilitás és az *antimikrobiális* barrier funkciók függetlenek egymástól.

Immunológia – Langerhans sejtek, dendrit sejtek

Mintegy 50 – 60 évvel ezelőtt a nem-invasív technikák alkalmasak voltak arra, hogy a bőr barrier működését bemérjék. E módszerek eredményei alapján vált ismertté, hogy az ép és kóros bőrállapotok és a rendellenességek (betegségek) egy sora kapcsolatos a bőr permeabilitás defektusaival. Az elmúlt 10 évben a bőr barrier defektusaiért felelős néhány gént figyeltek meg mind a monogenetikus, mind a komplex polygén rendellenességek területén. Az elmúlt néhány évben végzett kutatómunka eredményei azonosították az epidermális barrier pusztulás és az anti-gén felvétel közötti összekötő utakat (3), valamint az anti-gén specifikus ADIM minőségét és/vagy nagyságát. Lényegében valósnak tűnik az az elképzelés, hogy betegségek keletkezhetnek a bőr barrier és az immunrendszer között előforduló dinamikus párbeszéd zavarából. E betegségek között szerepelnek: az AD, allergiás kontakt ekzéma, stb.

Az ADIM mellett egyre több adat lesz ismert arról, hogy az ún. INIM zavara okozhat több betegséget. *Sawada Y. és mtsai* (23) írták le, hogy a felnőtt T-sejtes leukémiás/limfomás (ATLL) betegek esetében mintegy 50%-os gyakorisággal fordul elő szuperficiális dermatophytosis. Mivel a SC-ban a felszínen jelenlévő gombák nincsenek direkt kapcsolatban a dermis felső részében lévő infiltráló jellegű T-sejtekkel, így az epidermális INIM bizonyos zavara tételezhető fel. Normálisan az IL-17-t termelő Th17 sejtek az antimikrobiális peptid (= AMP)-ek, – mint β -defensin (HBD-2 és LL-37) – keratinocita termelését indukálhatják, amelyek lényeges szerepet játszanak a kután veleszületett immunitásban. A szerzők megállapításai szerint e betegek perifériás Th17 sejtek gyakorisága és az IL-17 szérumszint szignifikánsan csökkentek, míg a szérum IL-10 és a TGF- β 1 szintek növekedtek az egészségesekhez viszonyítva. Az immunhisztokémiai vizsgálatok kimutatták, hogy mind a HBD-2 és mind az LL-37 epidermális kifejeződése szignifikánsan alacsonyabbak voltak a dermatophytózissal bíró ATLL-ás betegekben. Fontos, hogy a Th17 támogatott AMP-ek keratinocitákban történő termelése csökken, amely a megzavart INIM-hoz és felszíni dermatophytosis gyakori kialakulásához vezet.

A bőr több specializálódott DC alcsoporttal rendelkezik (LC, IDEC) és mindegyik eleget tesz a szöveti homeosztázis-, vagy a gyulladás során felmerülő feladatoknak. A hámban residens LC-ek megfelelnek a immunológiai feladatainak, míg a bőr barrier károsodások a LC-ek immunogen funkcióit idézik elő azzal, hogy allergiás bőrgyulladást kezdeményeznek. Ezen túl az IDEC sejtek a gyulladásos reakciók fontos erősítői. A jellegükre és hozzáférhetőségükre alapozva a kután DC-ek az allergiás bőrbetegségek kezelését megcélzó új immunterápiás eljárások vonzó célpontjai. E tekintetben a célbavett gyulladásos DC szubtypusok a CLR-s (= C-type lectin re-

ceptor) vagy más DC-specifikus molekulák révén fontosak lehetnek ahhoz, hogy a célsejtekben a pro-inflammatorikus lehetőséget elnyomják és tolerogen tulajdonságokat indukáljanak. Egyfelől ezt el lehet érni a gyulladásos DC szubtypusok, – mint az IDEC sejtek – aktivitásának elnyomása által. Tény, hogy egy kizárólagos DC-alapú kezelés javíthatja a betegség tüneteit, de valószínű más tényezőkre, pl. a bőr barrier károsodásokra is tekintettel kell lenni.

Keratinociták

E sejtek elsődleges szerepe a pathogén károsító környezeti tényezőkkel (baktériumok, gombák, vírusok, stb.) valamint a folyadékvesztéssel, UV-sugárzással szembeni védekezés. Ha kórokozók hatolnak be az epidermis felső rétegébe, akkor a keratinociták pro-inflammatorikus proteinek és különösen kemokineket (pl. CXCL10, CCL2, stb.) szekretálnak, amelyek a leukocitákat a gyulladás helyére toborozzák. A keratinociták a bőr barrierjének fő sejtpopulációja.

Számos *struktur protein* (filaggrin, keratin), *lipidek*, *enzimek*, AMP-ek járulnak hozzá, hogy fenntartsák a bőr fontos barrier szerepét. A keratinociták a str. basale sejteiből differenciálódnak lépésről-lépésre. A differenciálódás mindegyik stádiumában ezek a sejtek specifikus keratinokat: keratin1,-5, -10,-14, és más markereket: *loricrin*, *involucrin* (1. ábra), *transglutaminase*, *filaggrin* és *caspase 14*-t fejeznek ki.

E sejtek aktív szerepet játszanak részben a barrier felépítésében, részben a kután immunválaszban. Aktiválás hatására a keratinociták számos *citokin*-t, *kemokin*-t és társult molekulákat választanak el, amelyek az INIM és az ADIM sejteihez mind negatív, mind pozitív jeleket közvetíthetnek (1. táblázat).

CC-kemokin, MCP-1-1/CCL2 (29)
CCR2+ sejtek CD 163-at fejeznek ki
Neutrophin-4 (13)
Tenascin-C (19)
Hom s 4 (1)
PAR-2 (5)
IL-1 α , IL-1 β , TNF- α (14)
Effect of Plantaricin A (AMP) (18)
Filaggrin (16)
Involucrin (7)
β -defensins, cathelicidines (12)
Tumor necrosis factor- α (15)
Catestatin (11)
μ -, δ és κ opioid receptorok (6)
CRH-R1 (Corticotrop releasing hormon-receptor1) (30)
Glucocortikoid –R (20)
PRL (= Prolactin) (21)

1. táblázat

A keratinociták által kifejezett receptorok, ill. szekretált proteinek (vázlatosan és kivonatosan)

Az ún. „skin-neuroendokrin” egység

A bőr neuroendokrin egység koncepciója valamivel több mint 10 évvel ezelőtt fogalmazódott meg és azóta egyre gyarapodnak az ezzel kapcsolatos kutatási eredmények (20). A koncepció azon a tényen nyugszik, hogy a bőr kommunikálni képes a centrális hormonális rendszerekkel és szabályozni tudja a globális homeotázist a klasszikus hormonok, neuropeptidok, neurotransmitterek és biológiai szabályozó egységek lokális termelése és/vagy szisztemás felszabadítása révén. A bőr nemcsak a klasszikus D3 vitamin forrása, de helye több neuropeptid szintézisének és metabolizmusának, így pl. HPA (= hypothalamo-pituitary-adrenal), a HPT (= hypothalamo-pituitary thyroidea) tengelyeknek. A bőr sejteinek teljes funkcionális serotonin-, és melatoninerg rendszerük van és steroidogen aktivitást fejeznek ki. Néhány neuropeptidnek és más biológiailag aktív vegyületnek a bőrben való jelenléte részben lokális szintézisüknek, részben a kapillárisok általi transzportjuknak, az idegvégződésekből való felszabadulásuknak és a vándorló immun sejteknek tudható be. Az újonnan szintetizált neuropeptidoknak és hormonoknak főleg lokális aktivitásuk van paracrin-, vagy autokrin módon, de egyre több bizonyíték van arra, hogy a bőrben szintetizálódott szabályozó anyagok beléphetnek a keringésbe, aktiválhatják a lokális idegvégződéseket a dermisben és így befolyásolhatják a centrális szerveket, pl. az agyat is (24, 26).

Az epidermis fő feladata, hogy szabályozza az epidermális permeabilitást és mint fizikai, kémiai és antimikrobiális védekező rendszer működjön a hám legkülső rétegeit érintő hatásokra. A bőr természetes antimikrobiális védekezései magukba foglalják az innate immunválasz elemeit, mint: antimikrobiális peptidok termelése, Toll-like receptorok, proinflammatorikus citokinek és kemokinek (8). Ismert az, hogy pszichológiai stressz periódusok alatt a kután homeotázisos permeabilitási barrier éppúgy károsodott mint a SC védekező funkciójának az épsége. Több bőrbetegség, mint AD, psoriasis kiválthatók, vagy állapotuk rosszabbodnak a pszichés stressz periódusok alatt (2).

A helyi és általános válaszok közötti koordinálás a bőr neuroendokrin rendszere részéről történik, amely a HPA-tengely, a HTA tengely-, catecholaminerg-, serotoninerg-, melatoninerg-, cholinerg-, steroidogen-, seecosteroidogen rendszer helyi ekvivalenseit használja fel. A közös öröklődési eredetek adottak és nem lehet csodálkozni azon, hogy a bőr számos mediátor vonatkozásában osztozik a CNS (= közp. idegrendszer)-rel és az endokrin rendszerrel. Az újabb vizsgálati eredmények utalnak arra, hogy a bőr helyet ad az opioiderg (27) és cannabinoiderg (4) vegyületeknek, amelyeknek a kután homeotázis fenntartásában lehet szerepük.

A HPA tengely a stressz szabályozás legkiemelkedőbb centrális rendszereknek egyike állatkísérletes körülmények között. Ennek az aktiválódása triggereli a neurotransmittereknek, szabályozó peptideknek és steroid hormonoknak termelődési és szekretálódási egymásutániságát. Az első jel a CRF (= corticotropin-releasing factor; ~ hormon (CRH) szintézise a hypothalamusban, amelyet követ a CRF receptor 1. típus (CRF1) előlő hypophízis lebenyben

történő aktiválódása. Ezután következik a POMC (= proopiomelanocortin) termelődése, és további proteolytikus folyamata ACTH (= adrenocortikotropin) hormonná, MSH (= α -melanocytá-timuláló) hormonná, LPH (= lipotropin) hormonná és β -endorphinná. A MSH a melanin szintézist aktiválja a melanocitákban a MC1R hormon révén és a β -endorphint a μ -opioid receptorhoz köti és a többi opioidhoz hasonlóan analgesias és relaxáló hatásokkal bír. A steroid keringésbeni emelkedett szintjei csökkentik a gyuladást és a CRF és POMC szintézis gátlása által visszacsatolás jön létre. Tény, hogy a POMC szintézise és az ACTH szekréciója a bőrben a steroidogenezis fő stimulátorai.

Egyértelmű az, hogy a CRF és vele kapcsolatos peptidok jelentős hatásúak a bőr funkcióira, de a stimulációnak az eredményei függenek a sejtek típusától, a lokalizációtól és az állapotuktól.

A bőr melatoninerg rendszere. A melatonin (= M.) a corpus pineale fő hormona, amelynek neurotransmitter, citokin, antioxidáns és a circadian óra globalis szabályozó szerepe van (25). A M. szintézise nem szorítkozik a pineális mirigyre és kimutatható több szervben, pl. a bőrben, lencsében, retinában, stb. A bőr teljes biokémiai rendszerrel rendelkezik ahhoz, hogy a M.-t szintetizálja. A több lépéses reakció követi a klasszikus anyagcsere utat és a tryptophan hydroxylase (= TPH1) által az L-tryptophan hydroxilációjával indul. A bőr sejteinek nemcsak létezik ez a két enzimje, amelyek résztvesznek a az L-tryptophannak az 5-hydroxitryptophanná való hydroxilálásában, hanem elég kapacitásuk is van a 6-tetrahydrobiopterin (6BH4) szintéziséhez és regenerálásához, amely a TPH megújulásában lényeges kofaktor. Összeségében az epidermális és dermális sejtek is képesek a két fontos szabályozó vegyületnek, a melatoninnak és a serotoninnek a szintézisére, amelyben a CYP450, ill. a hozzátartozó enzimrendszer is szerepet játszik.

A fent tárgyalt adatok egyértelműen alátámasztják azt a felfogást a bőr, az epidermis nemcsak barrier-, és immunszerv, hanem jelentős szerepe van mind *neuroendokrin szervnek* is. Mindenféleképpen elválasztja a belső miliót a külvilági károsító tényezőktől és ily módon alapvetően fontos szerv. Külön jelentőséget ad a rendszernek az, hogy számos *hormonális* kapcsolata van a centrális rendszerekkel és az *immunrendszerrel*. Nagy jelentősége van a HPA rendszernek, mivel – állatkísérletek utalnak rá – a pszichés stressz emeli a glucocortikoidok szintjét, amely csökkenti az epidermális lipid szintézist, ill. lamelláris testek termelését, amely egy kóros SC integritást és hiányos kohéziót hoz létre (26).

IRODALOM

1. Aichberger K.J., Mittermann I. et al.: Hom s 4, an IgE –reactive autoantigen belonging to a new subfamily of calcium-binding proteins, can induce Th cells type. J.Immunol. (2005) 175, 1286-1294
2. Arck P.C., Slominski A., Theoharides T.C. et al.: Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. J.Invest.Dermatol. (2006) 126, 1697-1704.
3. De Benedetto A., Kubo A., Beck L.A.:Skin barrier disruption: A requirement for allergen sensitisation? J.Invest.Dermatol. (2012) 132, 949-963.

4. *Bíró T., Tóth B.I., Haskó G. et al.*: The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol. Sci.* (2009) *30*, 411-420.
5. *Budenkotte J., Stroh C., et al.*: Agonists of proteinase-activated receptor-2 stimulate upregulation of intercellular cell adhesion molecule-1 in primary human keratinocytes via activation of NF-kappa B. *J.Invest.Dermatol.* (2005) *124*, 38-45.
6. *Cheng B., Liu H.W., Fu X.B.*: Coexistence and upregulation of three types of opioid receptors: μ , δ and κ in human hypertrophic scars. *Br.J.Dermatol.* (2008) *158*, 713-720.
7. *Cline P. R., Rice R.H.*: Modulation of involucrin and envelope competence in human keratinocytes by hydrocortisone, retinyl acetate and growth arrest. *J.Cancer Res.* (1983) *43*, 3203.
8. *Elias P. M.*: Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J.Invest.Dermatol.* (2005) *125*, 183-200.
9. *Feingold K. R.*: Lamellar bodies: the key to cutaneous barrier functions. *J.Invest.Dermatol.* (2012) *132*, 1951-1953.
10. *Gutowska-Owsiak D., Ogg G. S.*: The epidermis as an adjuvant. *J.Invest.Dermatol.* (2012) *132*, 940-948.
11. *Hoq M. I., Niyonsaba F., Ushio H. et al.*: Human catestatin enhances migration and proliferation of normal human epidermal keratinocytes. *J.Dermatol.Sci* (2011) *64*, 108-118.
12. *Howell M. D.*: The role of human beta-defensins and cathelicidins in atopic dermatitis. *Allergy Clin.Immunol.* (2007) *7*, 413-417.
13. *Kanda N., Koike S. et al.*: Prostaglandin E2 enhances neurotrophin-4 production via EP3 receptor in human keratinocytes. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* (2005) *315*, 796, 804.
14. *Kim K. H., Han J. H. et al.*: Role of staphylococcal superantigen in atopic dermatitis: influence on keratinocytes. *J. Korean Med.Sci.* (2006) *21*, 315, /PubMed/.
15. *Köck A., Schwarz T.*: Human keratinocytes are a source of tumor necrosis factor- α : Evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J.Exp.Med.* (1990) *172*, 1609-1614.
16. *Kuechle M. K., Presland R. B. et al.*: Inducible expression of filaggrin increases keratinocyte susceptibility to apoptotic cell death. *Cell Death Diff.* (2000) *7*, 566-573.
17. *Madison K. C.*: Barrier function of the skin: „la raison d'être of the epidermis. *J.Invest.Dermatol.* (2003) *121*, 231-341.
18. *Marzani B., Pinto D. et al.*: The antimicrobial peptide pheromone Plantaricin A increases antioxidant defences of human keratinocytes and modulates the expression of filaggrin, involucrin, β -defensin-2 and tumor necrosis factor- α genes. *Exp.Dermatol.* 2012. May 18.
19. *Ogawa K., Ito M.*: Tenascin-C is upregulated in the skin lesions of patients with atopic dermatitis. *J.Dermatol. Sci.* (2005) *40*, 35.
20. *Pérez P.*: Glucocorticoid receptors, epidermal homeostasis and hair follicle differentiation *Dermatoendocrinol.* (2011) *3*, 166-174.
21. *Ramot Y., Tiede S., Bíró T. et al.*: Prolactin- a novel neuroendocrine regulator of human keratin expression in situ *FASEB* (2010) *24*, 1768-1779.
22. *Ruhrberg C., Hajibagheri M.S. Simon M. et al.*: Envoplakin, a novel precursor of the cornified envelope that has homology to desmoplakin. *J.Cell Biol.* (1996) *134*, 715-729.
23. *Sawada Y., Nakamura M., Kabashima-Kubo R. et al.*: Defective epidermal innate immunity and resultant superficial dermatophytosis in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin.Cancer Res.* 2012. Jul.
24. *Slominski A., Wortsman J.*: Neuroendocrinology of the skin *Endocr.Rev.* (2000) *21*, 457-487.
25. *Slominski A., Pisarchik A., Semak I. et al.*: Functional activity of serotonergic and melatonergic systems expressed in the skin. *J.Cell. Physiol.* (2003) *196*, 144-153.
26. *Slominski A., Wortsman J., Paus R. et al.*: Skin as an endocrine organ: implications for its function. *Drug.Discov.Today Dis.Mech.* (2008) *5*, 137-144.
27. *Slominski A. T., Zmijewski M. A., Zbytek B., et al.*: Regulated proenkephalin expression in human skin and cultured skin cells. *J.Invest.Dermatol.* (2011) *131*, 613-622.
28. *Tarutani M., Nakajima K., Uchida Y. et al.*: GPCR-dependent functions of the Golgi apparatus are essential for the formation of lamellar granules and the skin barrier. *J.Invest.Dermatol.* (2012) *132*, 2019-2025.
29. *Vestergaard C., Just H. et al.*: Expression of CCR2 on monocytes and macrophages in chronically inflamed skin in atopic dermatitis and psoriasis. *Acta Derm.Venereol.* (2004) *84*, 353.
30. *Zbytek B., Slominski A.T.*: Corticotrop-releasing hormone induces keratinocyte differentiation in the adult human epidermis. *J.Cell Physiol.* (2008) *203*, 118-126.

Érkezett: 2012. 09. 07.

Közlésre elfogadva: 2012. 09. 14.