

A bőr barrier felépítése, különös tekintettel a keratinocytákra és a sejtközötti kapcsolatokra – Az atopiás dermatitis kialakulásában játszott szerepük

Structure of skin barrier, especially the keratinocytes and intercellular junctions, and their role in the development of atopic dermatitis

MÓCSAI GÁBOR¹, MARKÓ LÓRÁNT DR.¹, REMENYIK ÉVA DR.¹, SZEGEDI ANDREA DR.¹

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőrgyógyászati Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr elszarusodó háma olyan barrier képez, amely képes egyrészt megakadályozni a külvilág szervezetre káros allergénjeinek, mikrobáinak és toxikus vegyületeinek bejutását, másrészt gátolja a folyadék és elektrolit elvesztését. Ez a fizikokémiai gát az epidermis stratum corneumának alsó sejt soraira lokalizálódik és magában foglalja mind a keratinocytákat, az azok között létrejövő sejtkapcsolatokat, mind pedig lipid természetű intercelluláris anyagokat. Bármelyik komponens kiesése/funkcióvesztése károsan befolyásolja a barrieret, amely később öngerjesztő módon tovább romolhat. Jó példa erre az atopiás dermatitis, melynek kialakulásában mind a genetikai (filaggrin mutáció), mind a környezeti hatások (tisztálkodási szerek, allergének, stb.) révén létrejött barrierkárosodások jelentős szerepet játszanak.

Kulcsszavak:

barrier - keratinocytá - filaggrin - atopiás dermatitis

Summary

The stratified squamous epithelium of the human skin evolves a barrier, which is able to protect the organism from harmful allergenes, microbes and toxic compounds, and inhibits the transepidermal waterloss through the skin. This physicochemical barrier localises to the lower cell-layers of stratum corneum and includes the cellular (keratinocytes) components, the cell junctions between them and lipid based intercellular polymers too. Impairment of any component of this sensitive system can influence the above mentioned functions, and can progress later via self-generating ways. Atopic dermatitis is a prominent example of skin inflammatory diseases which develop on the basis of diminished barrier functions, based on genetic and acquired influences. (loss of function mutation in the filaggrin gene) either environmental factors (alkaline soaps, allergenes).

Key words:

barrier - keratinocyte - filaggrin - atopic dermatitis

A bőr fizikai (UV fény, mechanikai, ozmotikus), kémiai és mikrobiológiai környezeti hatásoknak ellenálló barrier. Ahogy az evolúció során a gerincesek kikerültek a szárazföldre, számtalan új környezeti ingerre kellett reagálniuk. Az egyik legjelentősebb feladat volt, hogy kültakarójuk segítségével megakadályozzák különböző allergének, toxikus vegyületek és mikrobák bejutását (outside-inside barrier) a szervezetükbe, valamint vízhomeosztázisuk fenntartásának érdekében meggátolják a transepidermális vízvesztést (TEWL – transepidermal waterloss) (inside-outside barrier) (15). Ezekre a megváltozott hatásokra válaszul alakult ki az elszarusodó laphám a bőrfelszínen. A keratinocyták életük során a stratum basale-től egészen a stratum corneumig szabályozott differenciálódáson mennek keresztül, melyet megváltozott fehérjemintázat és li-

pid termelés jellemez, amely folyamatok segítik a fizikokémiai védőréteg kialakulását. Alapvetően a fizikokémiai barrier a stratum corneum (SC) rétegére, annak is a legalsó 2-3 sejt sorára korlátozódik. Ezzel szorosan együttműködve a bőr fontos immunológiai barrier is képez, melynek kiemelt jelentőségű elemei a keratinocyták, az antimikrobiális peptidok (pl. cathelicidin), a veleszületett immunválasz egyéb sejt elemei és az adaptív immunválasz bizonyos résztvevői (5, 6, 15). A cikk alapvetően a fizikokémiai barrier ismertet, amelynek sejt és sejtközötti állománya gátat szab a káros külső behatásoknak és a fokozott vízvesztésnek. A barrier kialakító keratinocyták még „haláluk” után is a bőrt szolgálják: a SC elhalt, magukat vesztett sejtjei aktív enzimatikus folyamatok színhelyei, így a barrier működésében létfontosságú szerepük van (1).

Levelező szerző: Mócsai Gábor, DE OEC Bőrgyógyászati Klinika, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
e-mail: gabor.mocsai@gmail.com

A barrier funkció vizsgálatára számos módszer ismert (bőrhidratáltság/pH-mérés, lipidprofilok), a legelfogadottabb objektív eredményt a TEWL műszeres vizsgálata adja (1, 9).

Fizikokémiai barrier szerkezete

A keratinocyták, az őket összekötő sejtközötti kapcsolatok és az intercellularis tér alapállománya együttesen alakítja ki a barrieret. A szerkezetét a téglák és habarcs elmélet jól szemlélteti, ahol a téglák a keratinocyták, míg az azokat összekötő és a réseket kitöltő habarcs az intercellularis lipidek szabályosan rendezett struktúrája (1). Emellett a „falat” tovább erősíti a téglákat összetartó acélsodronyok, vagyis a keratinocyták fizikai sejtkapcsolatai (pl. dezmoszóma). Mivel a folyóirat ezen számában egy másik cikk foglalkozik az intercellularis lipidekkel, így a jelen közlemény fő témája sejtes állomány és a sejtkapcsolatok.

Sejtkapcsolatok

A keratinocyták között létrejövő sejtkapcsolatoknak több típusa van: egyesek feladata a sejtek olyan szoros egymáshoz kapcsolása, hogy megakadályozza a sejtek közötti kontrollálatlan anyagátvitelt, míg mások funkcionálisan kötik egymáshoz a sejteket, azok működését hangolja össze. A bőr egyes rétegeiben más-más típusú sejtkapcsolatok jelennek meg, attól függően, hogy mi az adott réteg fő szerepe (1. táblázat). Mivel a hám minden rétegében jelen van, talán az egyik legfontosabb sejtkapcsolatnak a dezmoszómaikat tekintjük. Az ezeket felépítő desmogleinek és desmocollinok a keratinocyta életútja során meghatározott sorrendben expresszálnak. Jelentőségét mutatja, ha autoantitestek bekötődése megakadályozza funkciójukat, a hám rétegei között hólyagok keletkeznek, és súlyos, kezelés nélkül letális kórkép (pemphigus) alakul ki. A dezmoszóma jelen vannak a fizikokémiai barrier felépítő stratum granulosum (SG) sejteiben, valamint a SG és SC sejteiben is. A SC-ban az előbb említett dezmoszóma mellett a keratinocyták mellett beépül a corneodesmosin is, így ezeket a sejtkapcsolatokat itt korneodezmoszómaiknak nevezzük. Bizonyos proteázok bontják ezeket a fehérjéket,

ezáltal jöhet létre a bőr fiziológiás hámlása. Fontos megemlíteni, hogy a dezmoszómaikhoz/korneodezmoszómaikhoz horgonyzódnak ki az intracelluláris keratin filamentumok is, ezek együttesen képezik az egész epidermisz rugalmas és ellenálló térhálós szerkezetét, valamint a sejt alakjának kialakításában is részt vesznek.

Újabban egyre nagyobb szerepet tulajdonítanak más sejtkapcsolatoknak is a bőrben, azonban ezek a fő barriernek tekintett SC-ban már nem mutathatók ki, csak alsóbb rétegekben. Ilyenek a SG rétegében jelen levő ún. szoros kapcsolatok (tight junction), amelyek képesek megakadályozni a vízvesztést, de bármely más kisebb molekulák rendezetlen áramlását is. Ezen szoros kapcsolatok kialakításában a többi sejttípusnál is ismert okkludin és klaudin fehérjék vesznek főként részt. Jelentőségüket a barrier funkciójában mutatja az is, hogy klaudin-1 génkiütéses vizsgálatokban az egerek pár nappal születésük után a fokozott TEWL miatt elpusztulnak (4, 14, 15).

A SG-ban fontos szerep jut még a réskapcsolatoknak (gap junction/connexon). Ezek a connexonok (6 db connexin molekulából épül fel) segítik a sejtek közötti kisméretű molekulák és ionok áramlását. Ez különösen fontos a keratinocyták szempontjából, hisz sok általuk termelt fehérje expresszióját az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció változása szabályozza. A bőr egyes rétegeiben szigorú rendet követnek az ionmegoszlások, pl. a bazális réteg fölött a Ca^{2+} -koncentráció növekedése a keratinocita differenciáció fontos szabályozója (1), de a hám legfelsőbb szarurétegében a Ca^{2+} -ionok már nincsenek jelen, hisz nem tudnak megkötődni. Az ionkoncentrációk felborulása (K^+ , Ca^{2+} , stb.) a bőr egyes rétegeiben funkcionális következményekkel járnak együtt (pl.: a sebgyógyulás folyamata elhúzódhat). A sejtkapcsolatok fontosságát a bőrben az is jelöli, hogy az ezeket felépítő fehérjék mutációja vagy funkcióképtelensége különböző bőrbetegségekhez is vezet. Utóbbi vizsgálatok kimutatták, hogy a connexin 43 kísérletes génkiütése is letális TEWL-t okoz (12, 15).

Keratinocyta/korneocyta

A sejtkapcsolatok mellett maguk a sejtek a fizikokémiai barrier másik fő alkotói. Mára elfogadott tény, hogy a

fizikokémiai barrier kialakításában a SC pár alsó sejtsora játszik szerepet, azonban a SG-ban levő élő sejtek is részt vesznek egy alapbarrier kialakításában (bizonyos körkékben képesek valamilyen szinten átvállalni a működésüképtelen SC feladatát). A SG sejteinek azonban nem ez a fő feladata, ugyanis itt termelődnek a barrier szempontjából fontos intercellularis lipidek, és tárolódnak az ún. Odland-testekben (6) (Lásd részletesen Dr. Markó Lóránt ugyanezen számban megjelent cikkében). Emellett a SG sejteiben tartalmazzák

Sejtkapcsolat	Dezmoszóma	Tight junction	Gap junction
Alkotóelemek	desmoglein, desmoplakin, corneodesmosin	klaudin (1, 4), okkludin	connexin (26, 43)
Sejtréteg	SG, SC	SG	SG
Funkció	adhézió, keratin kihorgonyzás	alapvető barrier	funkcionális összekapcsolás
Betegség	Hypotrichosis simplex, Recesszív monilethrix, Naxos-betegség Pemphigus	Diffúz ichthyosis, Sclerotizáló cholangitis	Vohwinkel-szindróma, Erythrokeratoderma variabilis

1. táblázat

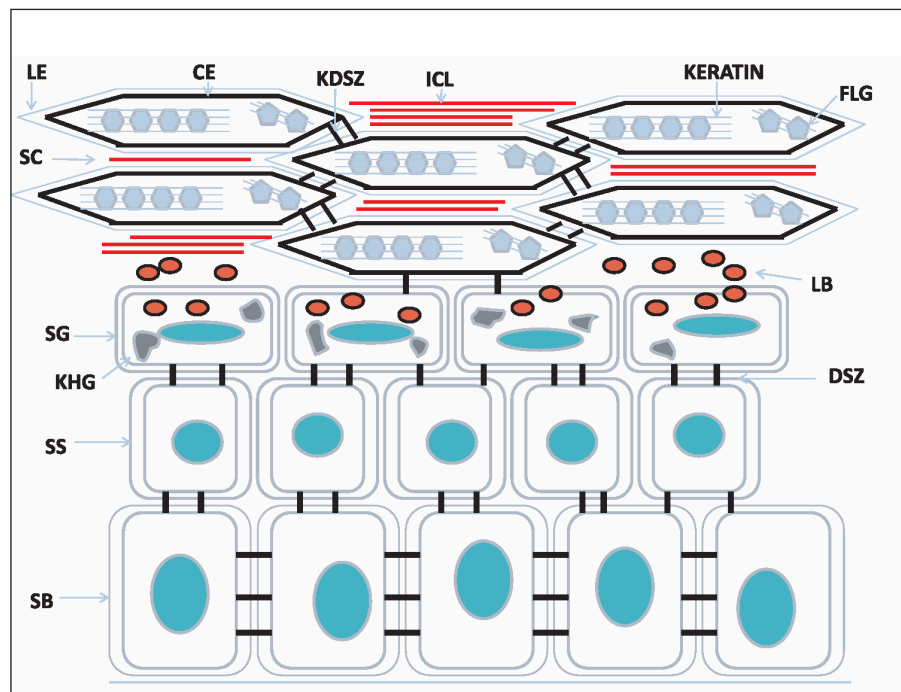
Sejtkapcsolatok a bőr barrier szempontjából fontos rétegeiben (SG: stratum granulosum, SC: stratum corneum)

az ún. keratohyalin granulumokat, amelyek fő alkotója a filaggrin, valamint a cornified envelope felépítéséhez szükséges fehérjék. Ezek a struktúrfehérjék azért fontosak, hogy a korneocyták (SC sejtszejtjei) olyan alakot vegyenek fel, amely a legelőnyösebb a barrier kialakításához: a sejtek a keratin intermedier filamentumok, valamint az azokat keresztkötő struktúrák (filaggrin) segítségével összeesnek, ellapulnak, így a SC több sejtsor vastagságban, zsindelyszerűen összefekve, képes ellátni feladatait. A filaggrin először profilaggrin molekulaként szintetizálódik, amely 10-12 közel identikus filaggrin szakaszt tartalmaz. Ezek mellett a terminális régiókban a hasítást szabályozó domáink találhatók, valamint olyan lehasadó reziduum, amely képes a sejtmagba jutva génextpressziós változásokat létrehozni. Így a filaggrin részt vesz a keratinocyták terminális differenciációjának szabályozásában is. A profilaggrin molekula expressziója után több helyen is foszforilálódik. A foszforiláció gátolja az endopeptidázokat, amelyek filaggrin molekulákra bontanák a profilaggrint. Amennyiben a SG sejtszejtjeiben később megnő az ic. Ca^{2+} -koncentráció, a profilaggrinon található Ca^{2+} -kötő domain miatt a molekula térszerkezeti változásokon megy keresztül, így defoszforilálódhat, és elérhetővé válik az endopeptidázok (Matriptase) számára, melyek filaggrinná bontják (7, 14, 16).

Mint már említettük, a filaggrin legfontosabb szerepe a keratin keresztkötése, és a sejtek lapos alakjának kialakítása, valamint ezen filamentumok kihorgonyzása a korneodezmoszómákhoz. Azonban a filaggrin feladatai ennyiben még nem merülnek ki, a korábban már említett transzkripcionális reguláció mellett ugyanis a filaggrin hamar áldozatul esik a kaszpáz-14 enzim hasításának, és degradálódik, így fő forrása lesz az ún. természetes nedvesítő faktoroknak (Natural Moisturizing Factors – NMF). Ezek az aminosavak/aminosavszármazékok a vízmegkötő szerepük mellett fontos kialakítói a bőrfelszín savas pH-jának. Ez egyrészt antimikrobiális hatást fejt ki, másrészt képes aktiválni egyes érési és bontó enzimeket is (szerin-proteázok, ld. később). Továbbá a degradációs termékeknek más szerepük is lehet (6). Például egy aminosavszármazék, a transzurokainsav UV-sugarakat képes elnyelni, miközben cisz-izomer képződik belőle, amely immunmodulációs hatásokkal bír (10). Ezek alapján nem meglepő, hogy a filaggrin molekula esetleges csökkent termelése, vagy génjének mutációi sokrétűen befolyásolják a bőrbarrier normál kialakulását (16).

Cornified envelope

A keratinocytá többi strukturális fehérjéje főleg a CE kialakításában vesz részt. A CE egy sejtfalhoz hasonló ellenálló burok a szaruréteg keratinocytáinak sejtmembránja körül. Ez a burok lipid/fehérje polimerből áll, amelyekben az összetevőket transzglutaminázok keresztkötik. Az így kialakult struktúra, akár csak az intercelluláris lipidek, képes a vízvesztés megakadályozására (1). Egyes nézetek szerint a CE a sejtmembrán helyén alakul ki, míg mások szerint arra rakódik rá. A CE belsőbb (citoplazma felé néző) rétegeinek fő alkotói az involucrin, loricrin (+filaggrin), míg a külsőbb rétegeké az envoplakin, periplakin, stb., és fő lipidkomponensként ceramidészterek említhetők (13, 15). A CE sejthez rögzítésében a keratin intermedier filamentumok, az ezeket keresztkötő filaggrinok, valamint előbbieket kihorgonyzására szolgáló korneodezmoszómák vesznek részt. Ezek együtt egy olyan struktúra kialakítására képesek, amely vázként szolgálhat a CE sejtre történő rá rakódására. Az előbb említett proteinek nagy részét, mint az involucrint, loricrint és filaggrint kódoló gének az ún. epidermális differenciációs komplexben (EDC – Epidermal Differentiation Complex) helyezkednek el, az 1q21-es régióban (14). Több, ezen a területen bekövetkező mutáció is a bőr normál barrier kialakításának hiányához vezet (pl. atopiás dermatitis), de ezt a lókuszt kapcsolatba hozták már bőrbetegségekkel, pl. a psoriasis-sal is (PSORS4 régió) (2. ábra).



2. ábra

Az epidermis felépítése, SB: stratum basale, SS: stratum spinosum, SG: stratum granulosum, SC: stratum corneum, DSZ: dezmoszóma, KDSZ: korneodezmoszóma, KHG: keratohyalin granulum, LB: lamelláris test, LE: lipid burok, CE: cornified envelope, ICL: intercelluláris lipid, FLG: filaggrin. (K.C. Madison (13) nyomán kiegészítve)

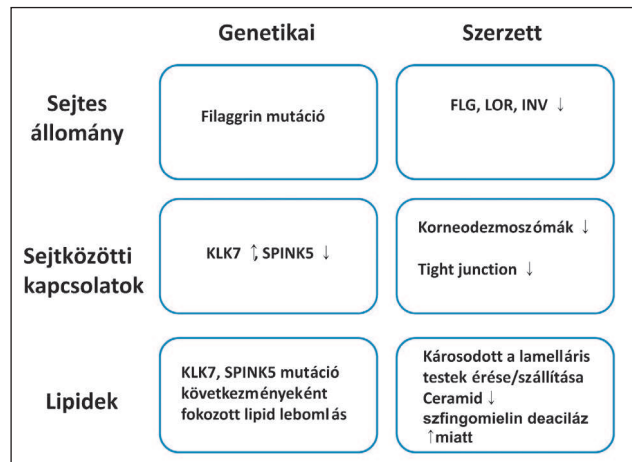
Barrierkárosodások atopiás dermatitisben

A filaggrin patogenetikai szerepe először ichthyosis vulgarisban vetődött föl, amikor 2006-ban kimutatták, hogy a betegség kialakulásáért a filaggrin két leggyakoribb mutációja tehető felelőssé. Ezek a mutációk (R501X és 2282del4) a filaggrin/profilaggrin gén elején találhatóak, így nem jön létre normál transzkriptum, a sejtekben nem mutatható ki a filaggrin sem mRNS, sem protein szinten. Azt azonban meg kell említenünk, hogy ez a két mutáció csupán a kaukázusi népcsoportokra jellemző, Ázsiában más mutációk játszanak főszerepet (2). Későbbi megfigyelések egy gyakoribb bőrbetegséggel is kapcsolatba hozták a filaggrin ezen mutációit, ugyanis azt találták, hogy a súlyosabb ichthyosis vulgarisban szenvedő betegek nagy részénél atopiás dermatitis (AD) is kialakul. Bár ez utóbbi egy multifaktoriális betegség, amelynek kialakításában mind genetikai, mind környezeti tényezők szerepet játszanak, az AD-ben szenvedő betegek kb. 20-60%-ában kimutatható a filaggrin mutációja, azok közül is a két fentebb említett a leggyakoribb (5,9).

Nagy betegszámú vizsgálatok megállapították, hogy ezek a filaggrin mutációk predispozíciót jelenthetnek egy súlyosabb, egész életen át tartó AD-re, a betegség asthmával, rhinitis allergicával való társulására, valamint bizonyos súlyos fertőzések gyakori előfordulására, mint pl. ekzema herpeticatum is jellemző. A betegség genetikai vonatkozásait többféle módon is vizsgálták (genome wide association study (GWAS), candidate gene study, kapcsoltsági analízis), és az eddigi eredmények is leginkább a filaggrin szerepét erősítik meg a betegség kialakulásában (3). Meg kell említeni, hogy a filaggrin mutációja önmagában nem jelenti az atopiás dermatitis kialakulásának 100%-os kockázatát és nem minden AD-ben szenvedő betegnél mutatható ki filaggrin mutáció. A betegség manifesztálódásához egyéb genetikai tényezők és környezeti hatások is kellenek. Az AD-ben előforduló más típusú génmutációk köthetők a bőrbarrier kialakításában szerepet játszó egyéb génekhez, és egyes immungénekhez is (IL-4, IL-13 citokin/receptormutációk), vagyis az immunológiai abnormalitások fontos szerepét AD-ben továbbra is bizonyítottnak tekintik az irodalom (3).

Proteázok- proteáz inhibitorok

Korábban említettük a SC-ban is megjelenő korneodezmoszómákat, amelyeket fiziológiásan szerin proteázok (pl. kallikreinek) bontanak. Ezen proteázok részt vesznek az intercelluláris lipidek érésében szerepet játszó enzimek bontásában is. Ahhoz, hogy ezek a proteázok mindig a bőr adott rétegében működjenek, az aktivitásukat szabályozó proteáz inhibitorok is elengedhetetlenek. Ilyen szerin proteáz inhibitor a SPINK5 gén (serine protease inhibitor Kazal-type 5) által kódolt LEKTI (Lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor) is, amelynek mutációja okozza a kiterjedt bőrtünetekkel is járó Comél-Netherton szindrómát, de AD-ben is megfigyelték mind szerin proteázok (KLK7), mind azok inhibitorainak



3. ábra

Az atopiás dermatitis pathogenezisében résztvevő genetikai és környezeti hatások, FLG: filaggrin, LOR: loricrin, INV: involucrin, KLK7: Kallikrein 7, SPINK5: serine protease inhibitor Kazal-type 5

(SPINK5) mutációit (14). Amennyiben a proteázok működnek túl gain-of-function mutáció révén, az egyes lipid érési enzimek hamarabb degradálódnak, a korneodezmoszómák korábban elbontódnak, míg indirekt módon (PAR2-jelátvitel) az Odland-testek exocitózisa is csökken (5,6). Ugyanez következik be, ha a proteáz inhibitorok szenvednek loss-of-function mutációt (3. ábra). A proteázok és inhibitoraik aktivitása, valamint a lipidek és a korneodezmoszómák érése is nagymértékben pH függő. A környezeti tényezők közül azok, amelyek a pH-t megváltoztatják ilyen úton, befolyásolhatják a bőr barrieret is. Emellett a hőmérséklet, páratartalom is befolyásolhatja a bőr állapotát, vagy egyes allergének, mint a háziporatkában jelenlevő DerP1, amely szerin proteáz inhibitorok direkt bontása révén is ki tudja fejteni káros hatását. A barrier funkció romlásának kialakításában akár az immunológiai gyulladás is részt vehet, hisz egyes allergiára jellemző citokinek (IL-4, IL-13) magas szintje pl. a CE felépítésében részt vevő involucrin és loricrin expresszióját is képesek csökkenteni (8).

A fentiek alapján megállapítható, hogy a bőrben található keratinocyták nem csupán passzív falat képeznek a külső és belső hatások ellen, hanem mind sejtkapcsolataik, mind struktúrfehérjéik/lipidjeik, mind pedig enzimei szoros összhangban, jól meghatározott program szerint aktívan vesznek részt a bőrbarrier kialakításában. Ennek a védőgátnak lehetnek mind öröklött, mind szerzett gyengepontjaik, ahol néha már egy pontmutáció is felboríthatja ezt a rendszert, aminek következtében súlyos bőrbetegségek (Ichthyosis vulgaris, Comél-Netherton szindróma) alakulhatnak ki. Az AD patomechanizmusában a tudományos irodalom szempontjából évekig az immunrendszer játszotta a főszerepet, napjainkban egyre több munkacsoport próbálja a hám oldaláról is megközelíteni a betegséget. Ez természetesen nem jelenti azt, hogy az immunrendszer kóroki szerepe elhanyagolható lenne a betegségben, hiszen a károsodott

barrier alapot teremt az allergének és fertőző ágensek állandó jelenlétére a bőrön, ami egy kórosan működő veleszületett és szerzett immunrendszer mellett kialakíthatja az AD-re jellemző állandó bőrgyulladást és ez a barrier funkció következményes további romlását eredményezheti. Az eddigi kutatási eredmények tehát mind az immunrendszeri, mind a bőr barriert érintő eltéréseknek nagy jelentőséget tulajdonítanak a betegség létrejöttében.

IRODALOM

1. Addor F. A., Aoki V.: Skin Barrier in Atopic Dermatitis. *An Bras Dermatol*, (2010) 85, 184-94.
2. Akiyama M.: Flg Mutations in Ichthyosis Vulgaris and Atopic Eczema: Spectrum of Mutations and Population Genetics. *Br J Dermatol*, (2010) 162, 472-7.
3. Bussmann C., Weidinger S., Novak N.: Genetics of Atopic Dermatitis. *J Dtsch Dermatol Ges* (2011).
4. De Benedetto A., Rafaels N. M., McGirt L. Y. és mtsai.: Tight Junction Defects in Patients with Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, (2011) 127, 773-86 e1-7.
5. Elias P. M.: Therapeutic Implications of a Barrier-Based Pathogenesis of Atopic Dermatitis. *Ann Dermatol*, (2010) 22, 245-54.
6. Elias P. M., Schmuth M.: Abnormal Skin Barrier in the Etiopathogenesis of Atopic Dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, (2009) 9, 437-46.
7. Gruber R., Elias P. M., Crumrine D. és mtsai.: Filaggrin Genotype in Ichthyosis Vulgaris Predicts Abnormalities in Epidermal Structure and Function. *Am J Pathol*, (2011) 178, 2252-63.
8. Howell M. D., Kim B. E., Gao P. és mtsai.: Cytokine Modulation of Atopic Dermatitis Filaggrin Skin Expression. *J Allergy Clin Immunol*, (2007) 120, 150-5.
9. Jungersted J. M., Scheer H., Mempel M. és mtsai.: Stratum Corneum Lipids, Skin Barrier Function and Filaggrin Mutations in Patients with Atopic Eczema. *Allergy*, (2010) 65, 911-8.
10. Kaneko K., Smetana-Just U., Matsui M. és mtsai.: Cis-Urocanic Acid Initiates Gene Transcription in Primary Human Keratinocytes. *J Immunol*, (2008) 181, 217-24.
11. Kirschner N., Bohner C., Rachow S. és mtsai.: Tight Junctions: Is There a Role in Dermatology?. *Arch Dermatol Res*, (2010) 302, 483-93.
12. Lai-Cheong J. E., Arita K., McGrath J. A.: Genetic Diseases of Junctions. *J Invest Dermatol*, (2007) 127, 2713-25.
13. Madison K. C.: *Barrier Function of the Skin: "La Raison D'etre" of the Epidermis*. *J Invest Dermatol*, (2003) 121, 231-41.
14. O'Regan G. M., Sandilands A., McLean W. H. és mtsai.: Filaggrin in Atopic Dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, (2009) 124, R2-6.
15. Proksch E., Brandner J. M., Jensen J. M.: The Skin: An Indispensable Barrier. *Exp Dermatol*, (2008) 17, 1063-72.
16. Sandilands A., Sutherland C., Irvine A. D. és mtsai.: Filaggrin in the Frontline: Role in Skin Barrier Function and Disease. *J Cell Sci*, (2009) 122, 1285-94.

Érkezett: 2012. III. 26.

Közlésre elfogadva: 2012. V. 5.

Az Epidermolysis Bullosa Alapítvány 2011. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- az Epidermolysis Bullosa elnevezésű bőrbetegséggel kapcsolatos ismeretterjesztés, diagnosztizálás megszervezése, laboratóriumi háttér kiépítése
- orvosi munkával és társadalmi felvilágosító tevékenységgel, valamint az érintettek és családtagjaik bevonásával a betegség súlyos szövődményeinek megelőzése
- a betegek érdekeinek képviselése

2010. évi eredmény

(adatok e Ft-ban)

Összes közhasznú tevékenység bevétele:	233
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:	492

Az alapítványnak köztartozása nincs. Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány kuratóriuma