

## Lipidek szerepe az epidermalis barrier kialakulásában

### The role of lipids in the epidermal barrier formation

DR. MARKÓ LÓRÁNT, MÓCSAI GÁBOR, DR. SZEGEDI ANDREA,  
DR. REMENYIK ÉVA

Debreceni Egyetem OEC, Bőrgyógyászati Klinika

#### ÖSSZEFOGLALÁS

Az epidermalis lipidek kialakulásának öröklött defektusai súlyos barrierkárosodásban nyilvánulnak meg. Ennek egyik legszembetűnőbb példája az ABCA12 gén nonsense mutációja következtében kialakuló harlequin ichthyosis. Az elmúlt években sikerült feltárni az ichthyosis betegségcsoport több tagjának genetikai hátterét, jobban megismerni az epidermalis barrier felépítését, valamint az azt létrehozó biokémiai folyamatokat. Ennek ellenére a fizikokémiai gát kialakulásának több részlete a mai napig tisztázatlan. Az alábbiakban irodalmi áttekintést nyújtunk a barrier felépítő lipidek (ceramidok, koleszterin, szabad zsírsavak) funkcionális szerepéről, ismertetjük érési folyamatuk ma ismert modelljét. Ezen túl utalunk ezek barrierfunkcióban betöltött szerepére az ichthyosis betegségcsoport néhány tagjának (pl. harlequin- és lamellaris ichthyosis) bemutatásán keresztül, és tárgyaljuk az epidermalis barrier károsodása esetén alkalmazandó korszerű helyi kezelés alapelveit.

**Kulcsszavak:**  
epidermalis lipidbarrier, lipidek, szabad  
zsírsav, koleszterin, ceramid

#### SUMMARY

The genetic deterioration of the epidermal lipid formation results in a severe damage of the epidermal barrier. It is clearly demonstrated in harlequin ichthyosis, caused by the nonsense mutation of ABCA12. Recently, the genetic backgrounds of more types of ichthyoses have been unraveled. The process of the construction of the epidermal barrier and the biochemistry behind became much clearer as well. However, lots of details have so far remained unclear. In this article, we summarize the literature on the functionality of the lipids forming the epidermal lipid barrier (ceramides, cholesterol, free fatty acids). We also present our current understanding of the barrier formation and highlight its importance by presenting a few members of the ichthyosis group (e.g. harlequin and lamellar ichthyosis). We discuss the means of possible therapeutical approaches, too.

**Key words:**  
epidermal lipidbarrier, lipids, free  
fatty acid, cholesterol, ceramide

Az epidermalis barrier mellett, hogy víz- és elektrolit barrierként funkcionál, a vegyi és infektív ágensek elleni védelemben is jelentős szerepet tölt be. Felépítésének plasztikus elképzelését a „tégla és habarcs” modell segíti (1). Ez alapján a „tégla” szerepét a terminális differenciáción átesett, filaggrin által keresztkötött, keratin kötegekkel kitöltött, elhalt korneocyták töltik be. Ezek a sejtmegmaradványok a stratum granulosumból a stratum corneumba kerülve elvesztik a magukat, de enzimatikusan aktívak maradnak. Szerepük a barrier mechanikai szilárdságának, fizikai stabilitásának biztosítása, amit a köztük lévő kapcsolóelemek, a korneodezmoszómák biztosítanak. A barrier felépítő strukturális elemeket Mócsai G. és mtsai részletesebben tárgyalják a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle előző számában megjelent cikkükben.

A „habarcsot” a korneocyták között lévő extracelluláris teret kitöltő lamelláris szerkezetű lipidstruktúra alkotja. Végső formáját a bőr fő védelmi vonalát nyújtó stratum corneumban nyeri el. Az alábbiakban ezen struktúrának a felépülési folyamatát ismertetjük az irodalom áttekintésén keresztül.

#### A lipidek felosztása

A lipideknek többek között szerepük van a biológiai membránok felépítésében, a felesleges energia tárolásában, illetve hormonok szintézisében. Jelátviteli mechanizmusokban betöltött szerepükre az elmúlt évek kutatásai eredményeként derült fény. A lipidek több alcsoportra bonthatók az őket felépítő szerkezeti egységek szerint (ketoacil vagy izoprén csoport). Ezek a szabad zsírsavak, trigliceridek, foszfolipidek, szfingolipidek,

szterolok, prenolok, poliketidek (2). Az alábbiakban a teljesség igénye nélkül, az epidermalis lipidhomeosztázisban betöltött szerepüket szem előtt tartva ismertetjük őket.

A stratum corneum területén található lamellaris lipidmembránok kb. 15%-át alkotó **szabad zsírsavak** egy hosszú, apoláris szénhidrogén láncból, valamint egy poláris carboxyl csoportból épülnek fel (3). Feltehetően bipoláris jellegükből adódóan segítenek az epidermalis lipidmembrán kialakulásában (4). A kettős kötéseket is tartalmazó molekulákat telítetlen zsírsavaknak hívjuk. Attól függően, hogy a hátsó, metil csoporttól, azaz az omega végtől számított hányadik szénatomnál találjuk a kettős kötést, beszélhetünk omega-3 és omega-6 telítetlen zsírsavakról. Azokat a többszörösen telítetlen zsírsavakat, amelyek előállítására a szervezet nem képes, esszenciális zsírsavaknak nevezzük. Az ide tartozó linolsavat és alpha-linolénsavat a szervezet külső forrásból kell, hogy fedezze. A normál epidermalis barrier létrejöttéhez az esszenciális zsírsavak több ok miatt is elengedhetetlenek. A fiziológiás savas pH biztosításán keresztül hozzájárulnak az ép barrier kialakulásához, mivel ez az extracellulárisan található enzimek (pl. proteáz inhibitorok, beta-glükocerebrozidáz, savas szfingomyelináz) optimális működéséhez szükséges. Mivel a savas pH gátolja a proteázok működését, így biztosítják a korneodermiszomák és ezzel az epidermisz integritását (3). Ismeretek antimycotikus, valamint főként a Gram pozitív spektrumra kiterjedő antibiotikus hatásai (5). Hiányuk esetén abnormalis lipidmembrán, ennek következtében barrierdiszfunkció jön létre (3).

A *trigliceridek* a keratinocytákban a glicerín-3-foszfát (Kennedy) útvonalon szintetizálódnak a glicerín-3-foszfát és 3 acilált zsírsav összekapcsolódásával (6). Főként az energia tárolásában van jelentőségük. Azonban a bőr felszínén lévő lipázok a faggyúban található triglicerideket szabad zsírsavakra és glicerolra bontják, ami elősegíti a stratum corneum hidratáltságát (3). A triglicerid metabolizmusban szerepet játszó gén (ABHD5) defektusa áll az ichthyosis-sal járó neutralis lipidtárolási betegség (Dorfman-Chanarin sy) hátterében (7).

A biológiai membránok fő építőelemeinek számító *foszfolipidek* (foszfatidil-kolin (lecitin), foszfatidil-etanolamin, foszfatidil-inozitol és foszfatidil-szerin) a keratinocytákban szintén a Kennedy útvonalon szintetizálódnak (6). A lamellaris testekben lévő lamellaris struktúrák nélkülözhetetlen alkotói (3).

A *szfingolipidek* komplex lipidek, amelyek szükség szerint pl. ceramidokká, foszfolipidekké alakulhatnak.

A *ceramidok* kémiaiilag szfingozid vázhoz peptid kötéssel kapcsolódó zsírsavakból állnak (8). Az epidermalis lipidbarrier kb. 50%-át felépítő fontos alkotóelem, amiből az emberi szervezetben 10 fajta ismert (3, 9). Jó vízmegkötő tulajdonságuk mellett a keratinocytá differenciációban is részt vesznek, mivel fokozzák az involukrin expressziót és a transzglutamináz aktivitást (10). Glikoszfingolipidekből, szfingomyelinből, valamint szerin és palmitoil-CoA felhasználásával is kialakulhatnak

(4). Közülük a két legfontosabb a ceramid A és B, amelyek kovalensen kötődnek a cornified envelope proteinjaihoz (pl. involukrin) (8). Atópiás dermatitises betegek tünetes és tünetmentes bőrén a sphingomyelináz csökkent szintjét észlelték (4, 11). Ez összefügghet azzal a megfigyeléssel, hogy az ebben a betegségben szenvedő betegek bőrén szignifikánsan kevesebb ceramid 1 és 3, valamint nagyobb mennyiségű koleszterin található (4, 12).

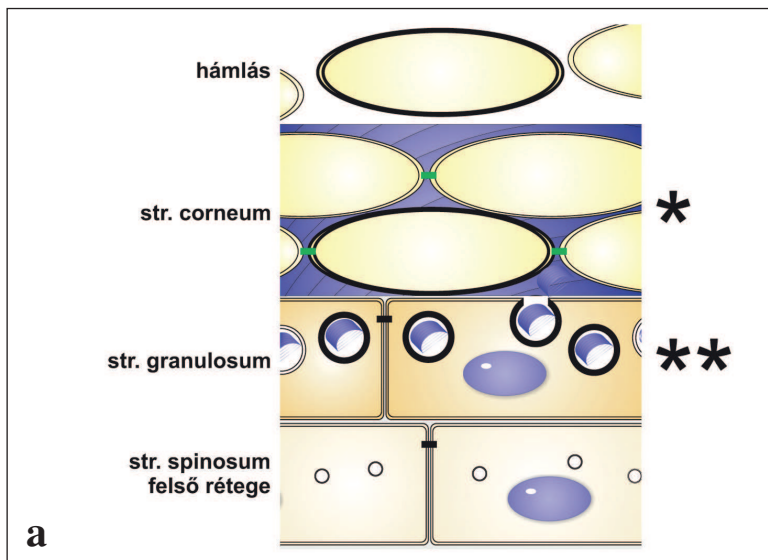
A *koleszterin* szintén jelentős szerepet tölt be a sejtmembránok felépítésében. A lamellaris lipidréteg hozzávetőleg 25%-át alkotja, ahol főként struktúrát stabilizáló szerepe van (3, 4). Fontos szerepére utal, hogy patkányokon helyileg alkalmazott HMG-CoA redukáz inhibitor késleltetett barrier regenerációt eredményezett akut barrier károsodást követően (12). A szterán váz a nemi hormonoknak és a D vitaminnak is szerkezeti alapját képezi.

Ezen felül a koleszterin *koleszterin-szulfát* is átalakulhat, ami a koleszterinnel ellentétben a lamellaris testektől független úton jut az extracelluláris térbe. Mivel a koleszterin-szulfát a transzglutamináz-1, filaggrin, lori-krin és az involukrin transzkripció regulátora, így ha szintje a fokozott lipidszintézis eredményeként megnő a keratinocytákban, a keratinocytá differenciáció fokozódik. A fentiek mellett a szerin-proteázok gátlása révén gátolja a korneoszóma degradációt, ezzel késleltetve a külső sejtsorok leválását (13). Miután kifejtette pozitív hatásait a differenciációra, és a differenciálódó sejtek elérték a stratum granulosum legfelső rétegét, az extracelluláris térbe kerülve ismét koleszterinné alakul, és beépül az extracelluláris lamellaris lipidrétegbe (14). A fentiek miatt a koleszterin-szulfát és a koleszterin egymással érzékeny egyensúlyt alkot, melynek eltolódása kórosan befolyásolja a desquamáció folyamatát. X-hez kötött recesszív ichthyosis esetén például a szteroid szulfatáz genetikai károsodása révén a koleszterin-szulfát nem képes koleszterinné visszaalakulni, így hyperkeratosis-sal járó kórképet eredményez (13-15).

#### A lamellaris membránok kialakulása (1. ábra)

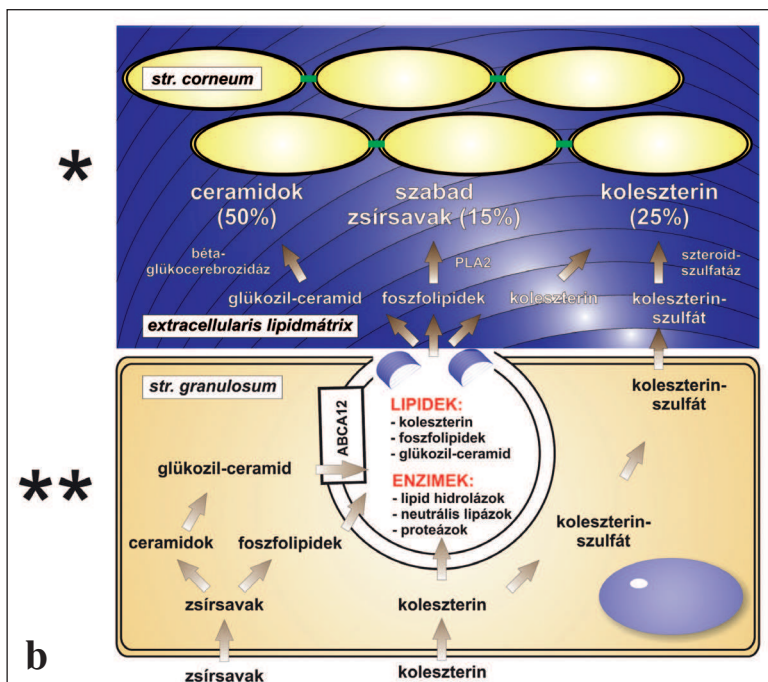
Az epidermalis lipidbarrier több lépésen keresztül alakul ki ceramidok, koleszterin és zsírsavak segítségével (1. táblázat). Az ezen folyamatokban létrejött genetikai károsodások különféle genodermatosisok, ichthyosisok kialakulásáért felelősek (2. táblázat).

Az epidermalis lamellaris struktúra kialakításához szükséges lipideket a keratinocyták részben a keringésből veszik fel (pl. esszenciális zsírsavak), részben újonnan szintetizálják. A lipidek *szintézise* a stratum spinosum területén kezdődik, legkifejezettebben azonban a stratum granulosum területén zajlik. A sejtek többek között koleszterint, foszfolipideket, ceramidot, majd glükózil-ceramidot szintetizálnak, amihez zsírsavakra is szükség van. Mindezen komponensek, valamint ezek megfelelő aránya szükséges az ép epidermalis barrier kialakulásához. Bármelyik hiánya esetén defektív lamellaris struktúrák képződnek (3, 14). Az arachidonsav átalakulá-



1a. ábra

Az epidermis legfelső rétege\*: a str. corneum, \*\*: a str granulosum legfelső rétege. A lamellaris testek a str. spinosum legfelső rétegében formálódnak először, érett állapotban a str. granulosumban figyelhetők meg. Innen a lamellaris testekben található lipidek a str. corneum extracelluláris terébe ömlenek, ahol kialakítják az extracelluláris lipidbarriert



1b. ábra

Az 1a. ábra str. granulosum - str. corneum átmenete nagyítva\*: a str. corneum, \*\*: a str granulosum legfelső rétege. A keratinocyták által felvett zsírsavakból ceramidok, majd glükózil-ceramidok képződnek, amik az ABCA12 révén a lamellaris testekben tárolódnak. A lamellaris testekben megtalálhatóak a zsírsavakból képződő foszfolipidek, a koleszterin és egyéb enzimek is. Exocytosist követően a str. corneum extracelluláris terében a glükózil-ceramidok ismét ceramiddá, a foszfolipidek szabad zsírsavakká alakulnak, megformálva a koleszterinnel együtt az lipidbarriert. A keratinocytákban kialakuló koleszterin-szulfátnak fontos szerepe van a korneodezmoszóma degradáció befolyásolásán keresztül a hám szabályozásában (3, 5).

sáért felelős lipoxigenázok (ALOX12B, ALOXE3) defektusai esetén például a nem-bullosus congenitális ichthyosiform erythroderma bizonyos típusai alakulnak ki. A koleszterin szintézisében és homeosztázisában részt vevő gének hibájának eredményeként alakul ki a Conradi-Hünemann-Happle (X-hez kötött domináns chondrodysplasia punctata, hibás gén: EBP), a CHILD (congenitalis hemidysplasia -ichthyosiform erythroderma -végtagdefektus, hibás gén: NSDHL), valamint az IFAP (ichthyosis – follicularis atrichia – fotofóbia, hibás gén: MBTPS2) szindróma (15).

Miután a keratinocyták lipideket szintetizáltak, a szabad zsírsavak foszfolipidekké, a ceramidok glükózil-ceramiddá alakulnak, majd a stratum granulosumban található membrán kettősréteggel körülvett intracitoplazmatikus részecskékben, a lamellaris testekben, más néven Odland-granulomokba szállítódnak és raktározódnak. Nevüket arról kapták, hogy bennük a fent említett lipidek egymás mellé rétegződő discoid, lamellaris struktúrát alkotnak. A lamellaris testekben a glükózil-ceramidon kívül foszfolipidek és koleszterin is találhatóak. Azonban ezek mellett lipid hidrolázokat (beta-glükocerebrozidáz, savas szfingomyelináz, szekrétoros PLA2, szteroid szulfatáz), neutrális lipázokat és proteázokat (kallikrein, katepszin, szerin proteázok), valamint antimikrobiális peptideket (human beta-defenzin-2, cathelicidin) is tartalmaznak. Ha a lamellaris testek valamilyen ok folytán nem tartalmaznak lipideket, akkor a Golgi-készülék-ből ezek az enzimek sem szállítódnak ide (3).

Miután a lamellaris testek kialakultak, tartalmukat a stratum granulosum és a stratum corneum határán a korneocyták közti extracelluláris térbe ürítik. A lamellaris testek intracelluláris transzportjáért, exocytosisáért felelős fehérjék károsodása esetén jön létre a MEDNIK (mentalis retardáció – enteropathia – sükettség – neuropathia – ichthyosis – palmaris keratoderma, hibás gén: AP1S1), a CEDNIK (cerebrális dysgenesis – neuropathia – ichthyosis – palmaris keratoderma, hibás gén: SNAP29) és az ARC (arthrogryphosis – veseelégtelenség – cholestasis, hibás gén: VPS33B) szindróma (7). Akut barrierkárosodás, nagy extracelluláris lipidkioldással, lipidvesztéssel járó behatásokat követően a preformált lamellaris testek 50-80%-a néhány perc alatt degranulálódik, elősegítve ezzel a barrier mielőbbi regenerálódását (3).

| Lipidkomponens neve és aránya a lipidbarrierben | Szerep a keratinocyta differenciációban és a lipidbarrierben                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ceramid (50%)                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Elősegíti a keratinocyta differenciációt</li> <li>- Kovalensen kötődik a cornified envelope-hoz</li> <li>- Alapvető szerepe van a barrier kialakításában</li> <li>- Vízmegkötő tulajdonság, hidratáltság biztosítása</li> </ul> |
| Koleszterin (25%)                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Struktúra stabilizáló szerep</li> <li>- A koleszterin-szulfáton keresztül hatással van a keratinocyta differenciációra, fiziológiás hámlásra</li> </ul>                                                                         |
| Szabad zsírsavak (15%)                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiziológiás savas pH biztosítása (korneodezmoszómák integritása)</li> <li>- Antibiotikus és antimikotikus hatás</li> </ul>                                                                                                      |

1. táblázat

Az epidermalis barriert felépítő fő lipidkomponensek és szerepük

| Primer defektus                               | Gén     | Betegség                                                                                                     |
|-----------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lipidszintézis                                | ALOX12B | nem-bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma                                                         |
|                                               | ALOXE3  | nem-bullosus congenitalis ichthyosiform erythroderma                                                         |
|                                               | CYP4F22 | lamellaris ichthyosis III-as típus                                                                           |
|                                               | STS     | XR ichthyosis vulgaris                                                                                       |
| Lipidtranszport                               | ABCA12  | harlequin ichthyosis (nonsense mut.) / lamellaris ichthyosis II-es típus (missense mut.) (primer LB def.)    |
| Koleszterin szintézis és homeostasis          | EBP     | Conradi-Hünermann-Happle sy (CDPX2: X-hez között domináns chondrodysplasia punctata)                         |
|                                               | NSDHL   | CHILD sy (congenitalis hemidysplasia - ichthyosiform erythroderma - végtagdefektus)                          |
|                                               | MBTPS2  | IFAP sy (ichthyosis follicularis - atrichia - fotofóbia)                                                     |
| Triglicerid metabolizmus                      | ABHD5   | neutális lipidtárolási betegség ichthyosissal (Dorfman-Chanarin sy)                                          |
| Extracelluláris lipidátalakítás               | GBA     | Gaucher-kór II-típus (béta-glükocerebrozidáz def.)                                                           |
| Intracelluláris membrántranszport, exocytosis | AP1S1   | MEDNIK sy (mentális retardáció - enteropathia - sükettség - neuropathia - ichthyosis - palmaris keratoderma) |
|                                               | SNAP29  | CEDNIK sy (cerebrális dysgenesis - neuropathia - ichthyosis - palmaris keratoderma)                          |
|                                               | VPS33B  | ARC sy (arthrogryphosis - veseelégtelenség - cholestasis)                                                    |

2. táblázat

A közlemény szövegében említett, a lipid metabolizmus károsodásán alapuló fontosabb genodermatosisek (7)

A stratum corneum extracelluláris terébe kerülő kezdetleges lipid korongok a velük együtt szekretálódó enzimek hatására további átalakulásokon, *érés folyamat*on esnek át. Az apró lemezek egymással összeállva nyerik el végső formájukat lamellaris lipidrétegek formájában. Ehhez a folyamathoz azonban szükséges, hogy a foszfolipidekről a foszfolipáz-A2 hatására leszakadjanak a szabad zsírsavak, a glükozil-ceramidokból a beta-glükocerebrozidáz hatására ismét ceramidok keletkezzenek, a koleszterin-szulfátból a szteroid-szulfatáz segítségével pedig koleszterin alakulhasson ki. Ezen molekulák egymással karöltve alakítják ki a lamellaris szerkezetű extracelluláris lipidmatrixot (3, 5, 8, 14, 16). A lipidek extracelluláris átalakulásának legfontosabb enzime a keratinocytákban lizoszómálisan tárolt beta-glükocerebrozidáz. Ennek jelentőségére a 2-es típusú (infantil) Gaucher-kórban szenvedő csecsemők ichthyosiform bőrtünetei szintén felhívják a figyelmet (17). A savas

szfingomyelináz genetikai defektusa esetén (Niemann-Pick betegség) is károsodott lamellaris membránok képződnek (3-5, 15).

A korábban említett glükozil-ceramidok lamellaris testekbe történő szállításáért az ABCA12 (ATP-binding cassette sub-family A member 12) molekula felelős. Ennek nonsense mutációja okozza az igen súlyos klinikai tünetekkel jelentkező, congenitális, izolált (nem szindrómás) ichthyosisek közé tartozó harlequin ichthyosist. Az autoszomális recesszív öröklődésmenetet mutató betegséget szövettanilag a stratum granulosumban a lamellaris testek helyett megtalálható számos üres vesicula jellemzi. A stratum corneumban ennek eredményeként kifejezetten kevés lamellaris membrán található. Következésképpen súlyos lipidbarrier károsodás és igen erős transzepidermalis vízvesztés jelentkezik. Ennek hatására az érintett újszülöttekben epidermalis hyperplasia, pajzsszerű, mozgást korlátozó hyper-



keratosis alakul ki. A betegség klinikailag gyakran társul ectropiummal, eclabiummal. Ezen életveszélyes állapotot mutató kisdedeket a klinikai megjelenés alapján „harlequin baby”-nek nevezik. Ha a kezdeti megpróbáltatásokat túlél, ichthyosiform erythroderma fejlődik ki (7, 13).

Az ABCA12 missense mutációja azonban a lamellaris ichthyosis II-es típusáért tehető felelőssé (13, 15). A lamellaris ichthyosis I-es típusának hátterében a cornified envelope kialakulásához szükséges transzglutamináz-1 (TGM-1), a lamellaris ichthyosis III-as típusának hátterében a lipidszintézisben szerepet játszó CYP4F22 enzim defektusa tehető felelőssé (15). Ezeknek az úgynevezett „kollodion bábiknak” a bőrét születést követően sárga, fényes, feszes kollodion membrán borítja, aminek kiszáradása esetén fissurák jelentkezhetnek. Emellett ectropium, eclabium, kolbászujj is kialakulhat. Az állapot általában 1-4 héten át áll fenn, majd ezt követően jelentkezik klinikailag a lamellaris vagy erythrodermiás ichthyosis. Mivel a beteg magzatok az anyaméhben még nem mutatják a kóros fenotípust, az csak születést követően jelentkezik, ezért a klinikai kép a géndefektust követően létrejött reparatív folyamatok végtermékének is tekinthető (13).

Sokáig nem volt ismert, hogy a keratinocyta differenciáció, az ennek során szintetizálódó fehérjék és az epidermalis lipidmembránokat alkotó lipidek érése között szoros kapcsolat van. Az utóbbi idők kutatásai derítették fényt arra, hogy a sejtek a „lipidszenzorként” működő magreceptorok által szabályozzák ennek a bonyolult rendszernek a működését.

PPAR magreceptorokat (peroxisome proliferator-activated receptor) zsírsavak aktiválják, míg az LXR magreceptorokat (liver X receptor) oxysterol metabolitok. Később ezek a receptorok heterodimert képeznek az RXR (retinoid X receptor) molekulával, majd a differenciációért felelős gének átírását (transzglutamináz-1, lorikrin, involucrin, filaggrin) indukálják ezen gének promotor régióinak AP-1 kötőhelyeihez kapcsolódva, ezáltal elősegítve a cornified envelope kialakulását (14).

Kísérleti adatok alapján a zsírsavak, ceramidok és oxysterolok a PPAR és az LXR magreceptorokat aktiválva a fent felsorolt gének indukálásával nemcsak a keratinocyta differenciációt segítik elő, hanem a lamellaris testek képződését, szekrécióját, valamint a beta-glükocerebrozidáz aktivitásának fokozása révén a lipidek extracelluláris érési folyamatát is (14-16). A ceramidok például a PPAR beta/delta aktivációján keresztül képesek upregulálni az ABCA12-t, ami szintén a lamellaris testek képződését segíti elő (9). Továbbá kimutatták, hogy az LXR aktivációja fokozza az ABCA1 koleszterintranszporter expresszióját (16, 17). A fentiek értelmében tehát a PPAR és az LXR aktivátorok javítják az epidermalis barrier működését, de csak abban az esetben, ha az károsodott. Ezeket a feltételezéseket lokális készítményekkel végzett vizsgálatok is megerősítik (15).

#### **A korneocytákat övező burok, a cornified envelope szerkezete**

A korneocytákat 15nm vastagságú proteinburok (*cornified preotein envelope*) veszi körül, amit a stratum granu-

losumban szintetizálódott, transzglutaminázok által gazdagon keresztkötött proteinek, köztük involucrin, lorikrin, valamint elafin, desmoplakin és envoplakin alkot. Strukturális stabilitást, kémiai védelmet biztosít a keratin filamentumokkal kitöltött korneocyták számára (18).

Az elszarusodott fehérjeburkon kívül található egy 10nm vastagságú lipidburok is (*cornified lipid envelope, CLE*). Felépülése során a proteinburokot alkotó, keresztkötött involucrinhoz kívülről kovalens kötéssel nagyon hosszú láncú N-acyl-zsírsavakat tartalmazó omega-hidroxy-ceramidok kapcsolódnak. Mivel a CLE a korneocyták legkülső rétegét alkotja, így közvetlenül érintkezik az extracelluláris lamellaris lipid kettősréteggel. A fentiek miatt annak kialakulásához strukturális alapot képez (8). Erős hidrofób tulajdonságai miatt a folyadékháztartásban betöltött szerepét is feltételezik (18).

#### **A faggyú szerepe az epidermalis barrierben**

Régóta ismert, hogy a bőr felszínén található lipidek jelentős része a faggyúból származik (19). A faggyú triglicerideket, szabad zsírsavakat, viasz észtereket, koleszterint, ceramidot, és szkvalént tartalmaz (23). Szerepe van a magzatmáz (vernix caseosa) létrehozásában, fokozza a bőrfelszín vízlepergető hatását, termoregulatorikus hatású, valamint a verejtékmirigyekben termelődő illatomolekulák vívőanyagaként szerepet játszhat az egyénre jellegzetes illatmintázattal kialakulásában (23). A faggyú a benne lévő viaszok és vitaminok (E vitamin) segítségével antioxidáns hatású, a hidrolázok és a szkvalén miatt természetes fotoprotektív (UVB védő) tulajdonsággal is rendelkezik.

A korábban epigenetikai csökevénynek ítélt pilosebaceus egységnek (20) azonban nemcsak a faggyú termelése a feladata, hanem sokkal inkább tekinthető egy aktív neuro-immuno-endokrin szervnek (21). Arachidonsavból az 5-LOX és COX-2 útvonalakon a gyulladásos válaszban szerepet játszó lipid mediátorokat (pl. PGE<sub>2</sub>, LTA<sub>4</sub>) szintetizál, valamint számos cytokin előállítására is képes (IL 1-alpha, -beta, IL-6, IL-8, TNF-alpha) (21). A szapiénsav (palmitolsav izomer), laurinsav, valamint cathelicidin, beta-defenzin és histon H4 tartalma miatt befolyásolja a természetes immunválaszt (21, 22). Az utóbbi idők kutatásai bizonyították, hogy a sebocyták nemi hormonok (pl. 5-alpha-dihidro-tesztoszteron) szintézisére is képesek, amik megfelelő PPAR-gamma aktiváció mellett autocrin/paracrin hatással fokozzák a sebocyták lipidszintézisét (21, 23, 24). A lokálisan alkalmazott kortikoszteroidok rontják az epidermalis lipidbarriert (4, 8, 28), ami valószínűleg összefügg a keratinocyták (28) és a sebocyták lipidszintézisére kifejtett gátló hatással (23, 29). Mindemellett a sebocyták PPAR és LXR magreceptorokat is expresszálnak, amik aktiválódva serkentik a sebocyta differenciációt és lipidszintézist (23).

#### **A lipidbarrier károsodással járó betegségek kezelési lehetőségei**

Az eddigiek alapján láthattuk az epidermalis barrier fontosságát, azt, hogy milyen lipidek játszanak szerepet annak létrejöttében, illetve néhány példán keresztül bete-

kintést nyerhettünk a lipidmetabolizmus bizonyos hibáinak következményeibe.

A stratum corneum rugalmasságát, hidratáltságát a barrier víztartalma biztosítja. Amennyiben a barrier funkció csökken, ez fokozott TEWL-t eredményez, a stratum corneumból kiáramlik a víz, végül a bőr kiszárad, berepedezik (7, 30). A bőr kiszáradása esetén a hidratáló helyi kezelés nem csupán nedvesíti a bőrt, hanem a stratum corneum vízmegkötő képességét is fokozza. Az okkluzív, zsíros, emolliens helyi kezelés elősegíti a stratum corneum víz rezervoárjának helyreállítását (25).

Barrierkárosodással járó kórképekben a megfelelően alkalmazott bázisterápia elengedhetetlen. Ezt az utóbbi évek tapasztalatai atopiás dermatitisben is igazolták. Korábban a károsodott barrieret leginkább nem fiziológiás lipidekkel próbálták helyreállítani. Az utóbbi évek kutatásai a permeabilis barrier mind jobb megismerésével lehetővé tették fiziológiás lipideket tartalmazó externák létrehozását. Ezekkel is egyre több tapasztalat áll ma már rendelkezésre.

### Nem fiziológiás lipidek

A nem fiziológiás lipidek exogén barrierként viselkednek, emolliens hatású externák. Legismertebb képviselőik a vazelin, lanolin és a faggyú. Okkluzív hatásukat a stratum corneum területén fejtik ki, csökkentik a transzepidermalis vízvesztést. A fentiekén túlmenően antimikrobiális hatásuk is van. Előnyük, hogy hatásuk gyorsan kialakul. Védőréteggént történő funkciójukat hidrofób jellegük is elősegíti azáltal, hogy a víz és az elektrolit mobilizációt csökkentik. Hátrányuk, hogy mivel szerkezetük eltér a fiziológiás lamellaris szerkezettől, ezért annak képződését közvetlenül nem befolyásolják. Emiatt hatásuk nem tartós. Habár atopiás dermatitisben csökkentik a szteroid igényt, a depletálódott lipideket nem pótolják. Ha a szervezet nem képes megfelelő módon ezeket a véráramból felvenni, vagy megfelelő előanyagokból szintetizálni, akkor defektív lamelláris mátrix képződik, ami tovább rontja az elégtelen barrierfunkciót (3, 8).

### Fiziológiás lipidek

Krónikus betegségek esetén azonban a barrierkárosodás alapvető problémáit kell orvosolnunk. Az epidermalis lipidbarriert felépítő fő alkotóelemekből készült, ceramidot, koleszterint, szabad zsírsavat 3:1:1 arányban tartalmazó externák a nem fiziológiás lipidekkel ellentétben átjutnak a stratum corneumon. A stratum granulosumban beépülnek a lamellaris testekbe, ezáltal megfelelő lamelláris struktúrák képződését teszik lehetővé, főként atopiás dermatitis esetén. Ez pedig a megfelelő felépítésű és funkciójú extracelluláris lipidmátrix kialakulásának alapvető feltétele. Előnyük tehát, hogy hatásmechanismusukból fakadóan a barrierkárosodás alapvető folyamatainak befolyásolása révén tartós hatást fejtenek ki. Savas pH biztosítása révén gátolják a szerin-proteázokat, késleltetve a korneo-dezmoszóma degradációt és erősítve a barrieret. Ebből következik azonban az is, hogy ellentétben a fiziológiás lipidekkel, a hatás kialakulásához időre van szükség. Fontos

az alkotók korábban említett arányának megtartása is, mert bármelyik alkotórész hiánya vagy aránytalansága esetén defektív lamellaris membránok készülnek, ami szintén csökkent barrierfunkciót eredményez (3, 8).

## Összefoglalás

Mivel számos betegségben jelentős szerepe van az epidermalis barrier károsodásának, ezért annak felépülésének, működésének megértése elengedhetetlen a megfelelő terápia kialakításához. Erre az egyre szaporodó ismeretanyagra alapozva a jövő minden bizonnyal számos új terápiás lehetőséget hoz majd.

## Köszönetnyilvánítás

A közlemény megírását a TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007 jelű, „A felsőoktatás minőségének javítása a kutatás-fejlesztés-innováció-oktatás fejlesztésén keresztül a Debreceni Egyetemen” kutatóegyetemi pályázat tette lehetővé.

A project az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósult meg.

## IRODALOM

1. Heisig, M., Lieckfeldt, R., Wittum, G., Mazurkevich, G., Lee, G.: Non steady-state descriptions of drug permeation through stratum corneum. I. The biphasic brick-and-mortar model. *Pharm. Res.* (1996) 13, 421-426.
2. Fahy, E. et al.: Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* (2009) 50 Suppl, S9-14.
3. Feingold, K. R.: Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J. Lipid Res.* (2007) 48, 2531-2546.
4. Jungersted, J. M., Hellgren, L. I., Jemec, G. B., Agner, T.: Lipids and skin barrier function—a clinical perspective. *Contact Dermatitis* (2008) 58, 255-262.
5. Feingold, K. R.: The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin. *J. Lipid Res.* (2009) 50 Suppl, S417-S422.
6. Jiang, Y. J., Feingold, K. R.: The expression and regulation of enzymes mediating the biosynthesis of triglycerides and phospholipids in keratinocytes/epidermis. *Dermatoendocrinol.* (2011) 3, 70-76.
7. Oji, V. et al.: Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Soreze 2009. *J. Am. Acad. Dermatol.* (2010) 63, 607-641.
8. Proksch, E., Brandner, J. M., Jensen, J. M.: The skin: an indispensable barrier. *Exp. Dermatol.* (2008) 17, 1063-1072.
9. Elias, P. M., Wakefield, J. S.: Therapeutic Implications of a Barrier-Based Pathogenesis of Atopic Dermatitis. (2010).
10. Jiang, Y. J. et al. Ceramide stimulates ABCA12 expression via peroxisome proliferator-activated receptor {delta} in human keratinocytes. *J. Biol. Chem.* 284, 18942-18952 (2009).
11. Jensen, J. M. et al.: Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis. *J. Invest Dermatol.* (2004) 122, 1423-1431.
12. Di, N. A., Wertz, P., Giannetti, A., Seidenari, S.: Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* (1998) 78, 27-30.
13. Elias, P. M., Williams, M. L., Holleran, W. M., Jiang, Y. J., Schmuth, M.: Pathogenesis of permeability barrier abnormalities in the ichthyoses: inherited disorders of lipid metabolism. *J. Lipid Res.* (2008) 49, 697-714.
14. Feingold, K. R., Jiang, Y. J.: The mechanisms by which lipids coordinately regulate the formation of the protein and lipid domains of the stratum corneum: Role of fatty acids, oxysterols, cholesterol sulfate and ceramides as signaling molecules. *Dermatoendocrinol.* (2011) 3, 113-118.

15. *Man, M. Q. et al.*: Basis for improved permeability barrier homeostasis induced by PPAR and LXR activators: liposensors stimulate lipid synthesis, lamellar body secretion, and post-secretory lipid processing. *J. Invest Dermatol.* (2006) *126*, 386-392 .
16. *Schmuth, M., Jiang, Y. J., Dubrac, S., Elias, P. M., Feingold, K. R.*: Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. *J. Lipid Res.* (2008) *49*, 499-509 .
17. *Jiang, Y. J., Lu, B., Kim, P., Elias, P. M., Feingold, K. R.*: Regulation of ABCA1 expression in human keratinocytes and murine epidermis. *J. Lipid Res.* (2006) *47*, 2248-2258.
18. *Elias, P. M.*: Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J. Invest Dermatol.* (2005) *125*, 183-200.
19. *Lampe, M. A. et al.*: Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations. *J. Lipid Res.* (1983) *24*, 120-130.
20. *Kligman, A. M.*: The uses of sebum. *Br. J. Dermatol.* (1963) *75*, 307-319.
21. *Toth, B. I., Olah, A., Szollosi, A. G., Czifra, G., Biro, T.*: "Sebocytes' makeup": novel mechanisms and concepts in the physiology of the human sebaceous glands. *Pflügers Arch.* (2011) *461*, 593-606 .
22. *Zouboulis, C. C. et al.*: Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp. Dermatol.* (2008) *17*, 542-551.
23. *Zouboulis, C. C., Chen, W. C., Thornton, M. J., Qin, K., Rosenfield, R.*: Sexual hormones in human skin. *Horm. Metab. Res.* (2007) *39*, 85-95 .
24. *Makrantonaki, E., Zouboulis, C. C.*: Testosterone metabolism to 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand and linoleic acid in human sebocytes. *Br. J. Dermatol.* (2007) *156*, 428-432.
25. *Tagami, H.*: Quantitative measurements of water concentration of the stratum corneum in vivo by high-frequency current. *Acta Derm. Venereol. Suppl (Stockh)* (1994) *185*, 29-33.

Érkezett: 2012. 06. 28.

Közlésre elfogadva: 2012. 07. 23.

## **„Fekete Zoltán” tudományos kutatási pályázat, 2012**

Az Alapítvány ez évi kutatási pályázatára 2012. október 12-én éjfélig postára adott, vagy október 15-én 15.00 óráig egyéb módon (pl. személyesen, küldőnccel) eljuttatott, a 2011-2012. évek folyamán már megjelent, vagy igazoltan publikálásra elfogadott dolgozatokkal (egy, vagy több művel) lehet pályázni. A pályázat a bőr- és nemi gyógyászat, kozmetológia, továbbá e szakmák határterületeinek (pl. dermatoallergológia, phlebológia, onkológia, mikológia, bőrbélszét, sebgyógyulás stb.) témáiban, lektorált szaklapokban megjelenő angol, német, francia, vagy magyar nyelvű publikációk 5 példányban történő benyújtásával történik. Könyvet, monográfiát nem fogadunk el. (Cím: ÁEK Bőrgyógyászati Osztály 1062 Budapest, Podmaniczky u. 109-111; Tel: 1-475-2628) A faxon, diszken, email-en érkezett anyagokkal nem áll módunkban foglalkozni. A több szerzős dolgozatok esetében a társszerzők nyilatkozata szükséges, amelyben egyetértnek a pályázati szándékkal, támogatva a pályázatot benyújtó személyt.

A pályadíjat, melynek összege 680,- Euro, a Bíráló Bizottság által titkos szavazással a legjobbnak ítélt pályamű fogja elnyerni.

A Bizottság (mely a klinikai tanszékvezetők, és a Kuratórium elnökeiből áll) döntését november elején a Kuratórium elé terjeszti, amely a pályázat eredményét a MDT 2012. évi Nagygyűlésen hirdeti ki.

A győztes e fórumon eredményeiről előadás formájában számol majd be.

*Prof. Dr. Baló-Banga J. Mátyás*  
Főorvos, a Kuratórium elnöke  
MH Honvédkórház, Budapest