

Lipidek szerepe az epidermalis barrier kialakulásában

Dr. Markó Lóránt, Mócsai Gábor, Dr. Szegedi Andrea, Dr. Remenyik Éva

Debreceni Egyetem OEC, Bőrgyógyászati Klinika,

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

(Klinikaigazgató: Dr. Remenyik Éva)

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, koleszterol, 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, koleszterol, 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.

Keywords:

Epidermal lipidbarrier, lipids, free fatty acid, cholesterol, ceramide

Bevezetés

Az epidermalis barrier amellett, 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 segíti¹. Ez alapján a „tégla” szerepét a terminális differenciáción átesett, filaggrin által keresztkötött, keratin kötegekkel kitöltött, elhalt *korneocyták* töltik be. Ezek a sejtmaradványok a stratum granulosumból a stratum corneumba kerülve elvesztik a magvukat, 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 kötetben megjelent cikkükben.

A „habarcsot” a korneocyták között lévő extracellularis teret kitöltő *lamelláris szerkezetű lipidstruktúra* alkotják. Végző formájukat a bőr fő védelmi vonalát nyújtó stratum corneumban nyerik 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, poliketidek². Az alábbiakban a teljesség igénye nélkül, az epidermalis lipidhomeosztázisban betöltött szerepüket szem előtt tartva ismertetjük őket.

A stratum corneum területén található lamelláris lipidmembránok kb 15%-át alkotó **szabad zsírsavak** egy hosszú, apoláris szénhidrogén láncból, valamint egy poláris carboxyl csoportból épülnek fel³. Feltehetően bipoláris jellegükből adódóan segítenek az epidermalis lipidmembrán kialakulásában⁴. 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 alfa-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

extracellularisan található enzimek (pl. proteáz inhibitorok, beta-glükocerebrozidáz, savas szfingomyelináz) optimális működéséhez szükséges. Mivel a savas pH gátolja a proteázok működését, így biztosítják a korneodezmoszómák és ezzel az epidermisz integritását³. Ismertek antimycotikus, valamint főként a Gram pozitív spektrumra kiterjedő antibiotikus hatásai⁵. Hiányuk esetén abnormalis lipidmembrán, ennek következtében barrierdiszfunkció jön létre³.

A **trigliceridek** a keratinocytákban a glicerol-foszfát (Kennedy) útvonalon szintetizálódnak a glicerol-3-foszfát és 3 acilált zsírsav összekapcsolódásával⁶. 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 hidratáltságát³. A triglicerid metabolizmusban szerepet játszó gén (ABHD5) defektusa áll az ichthyosissal járó neutralis lipidtárolási betegség (Dorfman-Chanarin sy) hátterében⁷.

A biológiai membránok fő építőelemeinek számító **foszfolipidek** (foszfatidil-kolin (lecitin), foszfatidil-etanolamin, foszfatidil-inozitol és foszfatidil-szerin) a keratinocytákban szintén a glicerolfoszfát (Kennedy) útvonalon szintetizálódnak⁶. A lamellaris testekben lévő lamellaris struktúrák nélkülözhetetlen alkotói³.

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

A **ceramidok** kémiaiilag szfingozid vázhoz peptid kötéssel kapcsolódó zsírsavakból állnak⁸. 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 involucrin expressziót és a transzglutamináz aktivitást¹⁰. Glikoszfingololipidekből, szfingomyelinből, valamint szerin és palmitoil-CoA felhasználásával is kialakulhatnak⁴. Közülük a két legfontosabb a ceramid A és B, amelyek kovalensen kötődnek a cornified envelope proteinjeihez (pl. involucrin)⁸. Atopiás 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 bőrében szignifikánsan kevesebb ceramid 1 és 3, valamint nagyobb mennyiségű koleszterol található^{4, 12}.

A **koleszterol** 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 koleszterol **koleszterol-szulfáttá** is átalakulhat, ami a koleszterollal ellentétben a lamellaris testektől független úton jut az extracellularis térbe. Mivel a koleszterol-szulfát a transzglutamináz-1, filaggrin, lorikrin és az involukrin transzkripciók 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 corneoszóma degradációt, ezzel késleltetve a külső sejtsorok leválását¹³. Miután kifejtette pozitív hatásait a differenciációra, és a differenciálódó sejtek elérték a stratum granulosum legfelső rétegét, az extracellularis térbe kerülve ismét koleszterollá alakul, és beépül az extracellularis lamellaris lipidrétegbe¹⁴. A fentiek miatt a koleszterol-szulfát és a koleszterol 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 koleszterol-szulfát nem képes koleszterollá visszaalakulni, így hyperkeratosissal járó kórképet eredményez¹³⁻¹⁵.

A lamellaris membránok kialakulása (1. ábra)

Az epidermalis lipidbarrier több lépésen keresztül alakul ki ceramidok, koleszterol és zsírsavak segítségével (1. táblázat). Mindezen folyamatokban létrejött genetikai károsodás különféle genodermatosisok, ichthyosisok kialakulásáért felelős (2. táblázat).

Az epidermalis lamellaris stuktúra 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 koleszterolt, foszfolipideket, ceramidot, majd glükozil-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 átalakulásáért felelős lipoxigenázok (ALOX12B, ALOXE3) defektusai esetén például a nem-bullosus congenitális ichthyosiform erythroderma bizonyos típusai alakulnak ki. A koleszterol 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 – fotofóbiahibás, hibás gén: MBTPS2) szindróma¹⁵.

Miután a keratinocyták lipideket szintetizáltak, a szabad zsírsavak foszfolipidekké, a ceramidok glükozil-ceramiddá alakulnak, majd a stratum granulosumban található membrán kettősréteggel körülvett intracitoplazmatikus részecskében, a lamellaris testekben, más néven Odland-granulomokban szállítódnak és raktározódnak. Nevüket arról kapták, hogy bennük a fent említett lipidek egymás mellé rétegződő diszoid, lamellaris struktúrát alkotnak. A lamellaris testekben a glükozil-ceramidon kívül foszfolipidek és koleszterol találhatóak. Azonban az említett lipidek 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 apparátusból ezek az enzimek sem szállítódnak ide³.

Miután a lamellaris testek kialakultak, tartalmukat a stratum granulosum és a stratum corneum határán a korneocyták közti extracellularis 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 (cerebralis dysgenesis – neuropathia – ichthyosis – palmaris keratoderma, hibás gén: SNAP29) és az ARC (arthrogryphosis – veseelégtelenség – cholestasis, hibás gén: VPS33B) szindróma⁷. Akut barrierkárosodás, nagy extracellularis lipidkioldással, lipidvesztéssel járó behatásokat követően a preformált lamellaris testek 50-80%-a néhány perc alatt degranulálódik, elősegítve ezzel a barrier mielőbbi regenerálódását³.

A stratum corneum extracellularis terébe kerülő kezdetleges lipid korongok a velük együtt szekretálódó enzimek hatására további átalakulásokon, érés folyamaton 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 pedig a beta-glükocerebrozidáz hatására ismét ceramidok keletkezzenek, a koleszterol-szulfátból a szteroid-szulfatáz segítségével pedig koleszterol alakulhasson ki. Ezen molekulák egymással karöltve alakítják ki a lamellaris szerkezetű extracellularis lipidmatrixot^{3, 5, 8, 14, 16}. A lipidek extracellularis átalakulásának legfontosabb enzime a keratinocytákban lizoszómálisan tárolt beta-glükocerebrozidáz. Ennek jelentőségére a 2-es típusú (infantil) Gaucher-kórban szenvedő csecsemők ichtyosiform bőrtünetei szintén felhívják a figyelmet¹⁷. 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) ichthyosisok közé tartozó harlequin ichthyosist. Az autoszomális recesszív öröklődésmentet 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 alakul ki. Ennek hatására az érintett újszülöttekben epidermalis hyperplasia, pajzsszerű, mozgást korlátozó hyperkeratosis 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 túléljük, 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 TGM-1, a lamellaris ichthyosis III-as típusának hátterében a lipidszintézisben szerepet játszó CYP4F22 enzim defektusa tehető felelőssé¹⁵. Ezeknek az úgynevezett „kollodion bábiknek” 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 tekinthető¹³.

Sokáig nem volt ismert, hogy a keratinocita 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, involukrin, filaggrin) indukálják ezen gének promoter régióinak AP-1 kötőhelyeihez kapcsolódva, ezáltal elősegítve a cornified envelope kialakulását¹⁴.

Kísérleti adatok alapján a zsírsavak, ceramidok és oxysterolok a PPAR és az LXR magreceptorokat aktiválva a fent felsorolt gének indukálásával nemcsak a keratinocytá differenciációt segítik elő, hanem a lamellaris testek képződését, szekrécióját, valamint a beta-glükocerebrozidáz aktivitásának fokozása révén a lipidek extracelluláris érési folyamatát is¹⁴⁻¹⁶. A ceramidok például a PPAR beta/delta aktivációján keresztül képesek upregulálni az ABCA12-t, ami szintén a lamellaris testek képződését segíti elő⁹. Továbbá kimutatták, hogy az LXR aktivációja fokozza az ABCA1 koleszteroltranszporter 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 kivitelezett vizsgálatok is megerősítik¹⁵.

A korneocytákat övező burok, a cornified envelope szerkezete

A korneocytákat 15nm vastagságú proteinburok (*cornified preotein envelope*) veszi körül, amit a stratum granulosumban 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 számára¹⁸.

Az elszarusodott fehérjeburkon kívül található egy 10nm vastagságú lipidburok is (*cornified lipid envelope, CLE*). Felépülése során a proteinburkot alkotó, keresztkötött involucrinhoz kívülről kovalens kötéssel nagyon hosszú láncú N-acyl-zsírsavakat tartalmazó omega-hidroxcermidok kapcsolódnak. Mivel a CLE a korneocyták legkülső rétegét alkotja, így közvetlenül érintkezik az extracelluláris lamellaris lipid kettősréteggel. A fentiek miatt annak kialakulásához strukturális alapot képez⁸. Erős hidrofób tulajdonságai miatt a folyadékháztartásban betöltött szerepét is feltételezik¹⁸.

A faggyú szerepe az epidermalis barrierben

Régóta ismert, hogy a bőr felszínén található lipidek jelentős része a faggyúból származik¹⁹. A faggyú triglicerideket, szabad zsírsavakat, viasz észtereket, koleszterolt, ceramidot, és szkvalént tartalmaz²³. Szerepe van a magzatmáz (*vernix caseosa*) létrehozásában, fokozza a bőrfelszín vízlepergető hatását, termoregulatorikus hatású, valamint a verejtékmirigyekben termelődő illatmolekulák vivőanyagaként szerepet játszhat az egyénre jellemző illatmintázat kialakulásában²³. 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 egységnek²⁰ azonban nemcsak a faggyú termelése a feladata, hanem sokkal inkább tekinthető egy aktív neuro-immuno-endokrin szervnek²¹. Arachidonsavból az 5-LOX és COX-2 útvonalakon a gyulladásos válaszban szerepet játszó lipid mediátorokat (pl. PGE₂, LTA₄) 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 keratinocytákra²⁸ és a sebocyták lipidszintézisére is kifejtett gátló hatással^{23, 29}. Mindemellett a sebocyták PPAR és LXR magreceptorokat is expresszálnak, amik aktiválódva serkentik a sebocyta differenciációt és lipidszintézist²³.

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 betekintést 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 vízrezervoárjának helyreállítását²⁵.

Barrierkárosodással járó kórképekben a megfelelően alkalmazott bázisterápia elengedhetetlen. Ezt az utóbbi évek tapasztalatai atopiás dermatitisben is igazolták. Korábban a károsodott barriert 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, így ha a szervezet nem képes megfelelő módon ezeket a véráramból felvenni, vagy megfelelő előanyagokból szintetizálni, akkor defektív lamellaris 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, koleszterolt, 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 lamellaris stuktúrák képződését teszik lehetővé, főként atopiás dermatitis esetén. Ez pedig a megfelelő felépítésű és funkciójú extracellularis lipidmatrix 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 korneodezmoszóma degradációt és erősítve a barriert. 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}.

Összegzés

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

Kutató egyetemi pályázat

Ábra aláírás:

1. táblázat Az epidermalis barriert felépítő fő lipidkomponensek és szerepük.

2. táblázat A közlemény szövegében említett, a lipid metabolizmus károsodásán alapuló fontosabb genodermatosisok⁷.

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 figyelhetőek meg. Innen a lamellaris testekben található lipidek a str. corneum extracellularis terébe ömlenek, ahol kialakítják az extracellularis 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 cholesterol és egyéb enzimek is. Exocytosist követően a str. corneum extracellularis terében a glükózil-ceramidok ismét ceramiddá, a foszfolipidek szabad zsírsavakká alakulnak, megformálva a koleszterollal együtt az lipidbarriert. A keratinocytákban kialakuló koleszterol-szulfátnak fontos szerepe van a korneodezmoszóma degradáció befolyásolásán keresztül a hámlás szabályozásában^{3,5}.

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.* **13**, 421-426 (1996).
2. Fahy,E. *et al.* Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. *J. Lipid Res.* **50 Suppl**, S9-14 (2009).
3. Feingold,K.R. Thematic review series: skin lipids. The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis. *J. Lipid Res.* **48**, 2531-2546 (2007).
4. Jungersted,J.M., Hellgren,L.I., Jemec,G.B., & Agner,T. Lipids and skin barrier function--a clinical perspective. *Contact Dermatitis* **58**, 255-262 (2008).
5. Feingold,K.R. The outer frontier: the importance of lipid metabolism in the skin. *J. Lipid Res.* **50 Suppl**, S417-S422 (2009).
6. Jiang,Y.J. & Feingold,K.R. The expression and regulation of enzymes mediating the biosynthesis of triglycerides and phospholipids in keratinocytes/epidermis. *Dermatoendocrinol.* **3**, 70-76 (2011).
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.* **63**, 607-641 (2010).
8. Proksch,E., Brandner,J.M., & Jensen,J.M. The skin: an indispensable barrier. *Exp. Dermatol.* **17**, 1063-1072 (2008).
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.* **122**, 1423-1431 (2004).
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.* **78**, 27-30 (1998).
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.* **49**, 697-714 (2008).
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.* **3**, 113-118 (2011).

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.* **126**, 386-392 (2006).
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.* **49**, 499-509 (2008).
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.* **47**, 2248-2258 (2006).
18. Elias,P.M. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J. Invest Dermatol.* **125**, 183-200 (2005).
19. Lampe,M.A. *et al.* Human stratum corneum lipids: characterization and regional variations. *J. Lipid Res.* **24**, 120-130 (1983).
20. KLIGMAN,A.M. THE USES OF SEBUM. *Br. J. Dermatol.* **75**, 307-319 (1963).
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. *Pflugers Arch.* **461**, 593-606 (2011).
22. Zouboulis,C.C. *et al.* Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. *Exp. Dermatol.* **17**, 542-551 (2008).
23. Zouboulis,C.C., Chen,W.C., Thornton,M.J., Qin,K., & Rosenfield,R. Sexual hormones in human skin. *Horm. Metab Res.* **39**, 85-95 (2007).
24. Makrantonaki,E. & Zouboulis,C.C. Testosterone metabolism to 5 α -dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br. J. Dermatol.* **156**, 428-432 (2007).
25. Tagami,H. Quantitative measurements of water concentration of the stratum corneum in vivo by high-frequency current. *Acta Derm. Venereol. Suppl (Stockh)* **185**, 29-33 (1994).