

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)*

A melanin pigmentáció patofiziológiája The pathophysiology of the melanin pigmentation

REMENYIK ÉVA DR., EMRI GABRIELLA DR., BALOGH ATTILA, BÉGÁNY ÁGNES DR.,
HUNYADI JÁNOS DR., HORKAY IRÉN DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az emberi bőrszín döntő meghatározója annak melanin pigmenttartalma (eu- és feomelanin), amely összefügg a bőr fényérzékenységgel is. Ez alapján I-VI bőr-fotótípust különböztetünk meg, melyekben a pigment tartalom és szerkezet különböző. A melanin a tirozin aminosavból származó biopolimer, termelődését a melanocitákban több mint 100 géntermék befolyásolja. A rassz sajátágtól eltérő pigmentáció kóros, amely jelenthet pigment felszaporodást vagy csökkenést, lokalizáltan vagy diffúzan. Az ok lehet szerzett, vagy öröklött. Az összefoglaló röviden ismerteti a jelentősebb hipopigmentációval járó genodermatosisokat; részletesebben foglalkozik a hiperpigmentáció kezelésével a legújabb genetikai, sejt- és molekuláris biológiai ismeretek tükrében.

Kulcsszavak:
melanin szintézis - hipopigmentáció -
hiperpigmentáció kezelése

SUMMARY

The main determining factor of human skin colour is its melanin content (eu- and pheomelanin) which is related also to the cutaneous light sensitivity. Skin phototypes I-VI are distinguished on the basis of the melanin content and structure. Melanin is a biopolymer derived from the amino acid tyrosine and produced in the melanocytes. This process is influenced by more than one hundred genes. Pigmentation different from race characteristics is pathological. It appears as hyper- and hypopigmentation, and can be localized or diffused acquired and hereditary. The review gives a short account of the most important genodermatoses accompanied by hypopigmentation, and presents in detail the treatment of hyperpigmentation on the basis of the new knowledge of genetic and molecular as well as cellular biology.

Key words:
melanin synthesis - hypopigmentation -
treatment of hyperpigmentation

Az emberi bőrszín

A humán bőrszín legmeghatározóbb eleme a barna pigment, a melanin tartalma. A bőrszín tudományos, objektív mérésére sokáig színiskálát alkalmaztak (Broca, Topinard). Az ötvenes évek óta a reflexiós spektrofotometria használatos (1). Az emberi rasszok közötti legdöntőbb antropológiai különbség a bőrszín. Megkülönböztetünk europid, mongolid, negrid és ausztrálid rasszt. Az emberfajták földrajzi elterjedése jellemző. Általánosságban elmondható, hogy a földrajzi szélesség növekedésével a bőrszín egyre világosabb. Ennek magyarázatára az évezredek során számos elmélet látott napvilágot, de a pontos okát ma sem ismerjük. Kezdetben, természetesen bibliai magyarázatokat kerestek. Majd az 1600-as évektől egyesek veleszületett tulajdonságnak tartották, mások a környezeti hatások jelentőségét hangsúlyozták és a táplálkozással, hőhatással hozták összefüggésbe. Voltak, akik betegségek következményének tekintették. Darwin szexuális szelekcióval magyarázta (6). Az utóbbi időkben napvilágot látott teóriák a folsav, D vitamin anyagcsere szerepét emelik ki, mások az UV immunszuppresszív hatásával hozzák

összefüggésbe, megint mások a világos bőrre jellemző fokozottabb hideg toleranciát fogadják el. A széleskörű érdeklődés ellenére ma sem érthető és tudományosan sem igazolt miért jelentett a bőrszín szelekciós előnyt bizonyos esetekben (35).

A világosabb bőrszínre általában a napfény káros hatásaival szembeni fokozott érzékenység jellemző. Fitzpatrick nyomán hat foto-bőrtípust különböztetünk meg, a napfényre adott gyulladásos és pigmentreakció alapján. Ez a felosztás gyakorlati szempontból hasznos, de nem tekinthető abszolút értékűnek, mivel a fényérzékenységnek a bőrszíntől (melanin tartalomtól) független komponenseknek is van jelentősége. Mindenesetre a melaninhiánnyal született albinok fokozott hajlama a napégésre és a fotokarcinogenezisre a melanin fényvédő hatásának klinikai bizonyítéka.

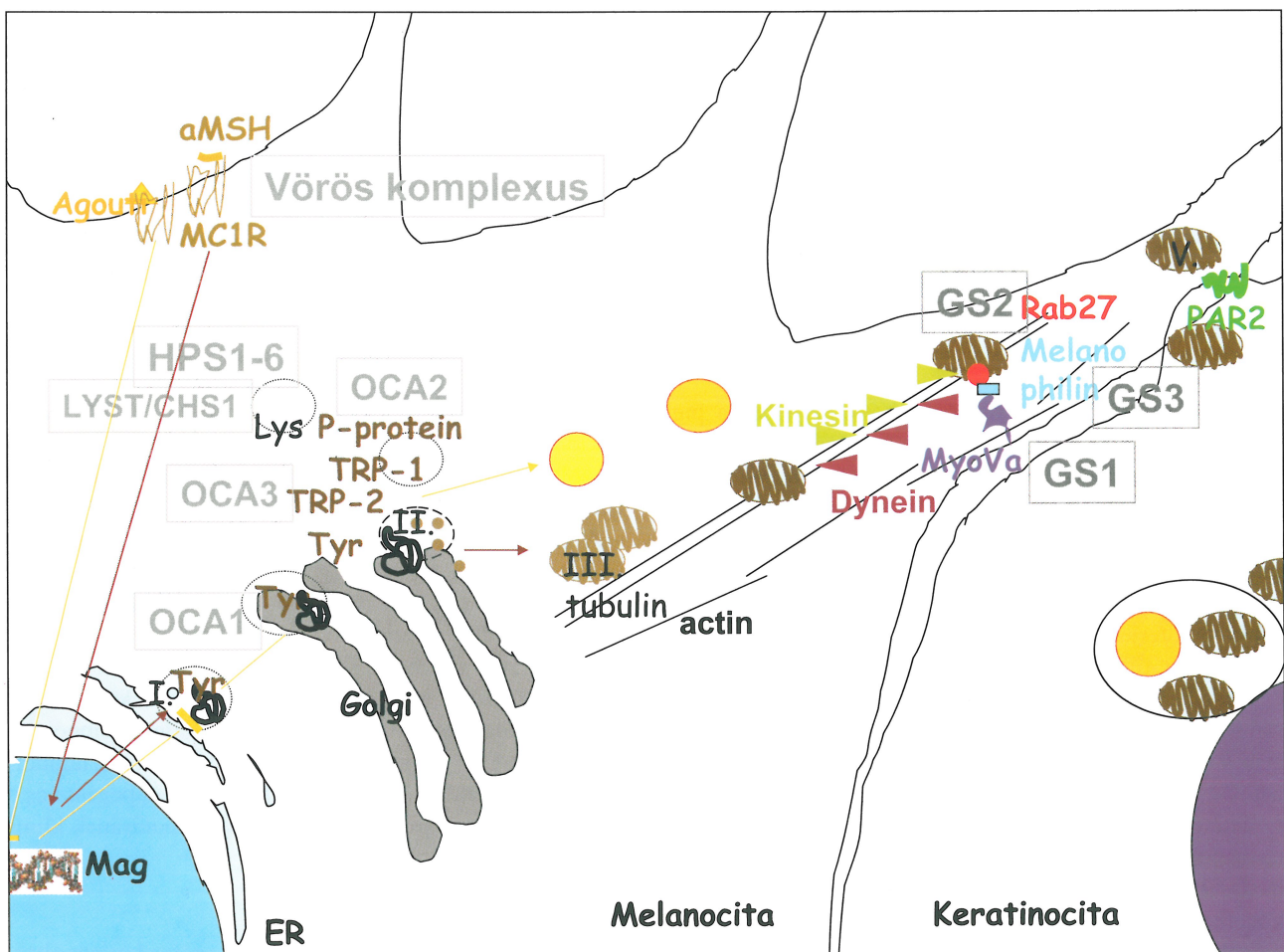
Melaninszintézis

A melanin biopolimer. Az élővilágban széles körben elterjedt. Az emberi bőrben kétféle melanin: a sárgás-vörös feomelanin és a barnás-fekete eumelanin különböztethető

meg. Mindkettő a melanocitában (MC) a tirozin aminosavból képződik. A szintézist döntően meghatározó enzim a tirozináz, amely több fehérjéből álló és rezet tartalmazó komplexként működik (78). A tirozináz enzim fehérje molekulája a durvarögös endoplazmás retikulumban szintetizálódik más, a melanoszóma képződésében résztvevő fehérjékkel együtt (tirozináz related protein 1 és 2, peroxidázok, TRP1, TRP2). Ezek a fehérjék membránnal körülvett vezikulában a Golgi apparátusba transzlokálódnak (26), ahol poszttranszlációs módosítás után (pl. a tirozináz glikozilálódik) fuzionálnak a már egyéb fehérjéket tartalmazó premelanosoma II-vel. Ezeknek a fehérjéknek fontos szerepük van a melanoszóma strukturális kialakulásában és megfelelő működésében, a melanin szintézisben (1. ábra). Az eddig ismert legjelentősebb ilyen fehérjék a p protein (pink eyed dilution egér homológ), a lizoszómális proteinek közül a lysosome-associated membrane protein (Lamp) és a gp100 (pmel 17), valamint az adaptor protein 3 (Ap3) (35). Az aktív fehérjekomplex kialakulása, a tirozináz és a tirozinázzal összefüggő fehérjék (TRP1, TRP2) együttese hatására a p protein által biztosított optimális pH-án megindul a melanin szintézis (melanoszóma III), majd a folyamatos szintézis és polimerizáció hatására a lamelláris szerkezetű ovális eumelanoszóma eumelaninnal telik meg, miközben mindinkább a

MC nyúlványa felé vándorol. A melanoszóma érettségük szerint kategorizálhatók (I-IV.) (63).

A melanin szintézis első lépése, amikor a tirozinból a tirozináz hatására dihidroxifenilalanin (DOPA) képződik, majd ismét a tirozináz hatására DOPA-ból dopakinon jön létre. Itt a szintézis kettéválik. A dopakrómból cisztein jelenlétében képződik ciszteinil dopa, amely autooxidációval feomelaninná alakul (35). Az *oculocután albinizmus* egyik formájában *OCA1* (54) a tirozináz mindkét allélja mutálódott és nincs vagy alig van enzimaktivitás. Ennek következménye, hogy a szőrzet, a bőr, valamint a szem sem tartalmaz melanint, amit klinikailag fehér bőr, sárgás-fehér haj, vörös szem jellemez. A betegek fokozottan fényérzékenyek, photophobiájuk van és az UV indukált tumorok gyakoribbak. A látóideg fejlődési zavara miatt gyengénlátás is előfordul. A kórkép altípusaiban látható némi pigmentáció (pl: hőmérséklet érzékeny OCA 1Ts, a végtag disztális részén némi pigmentációval). Az *OCA2* a p protein hiányával függ össze (55). A klinikai kép kevésbé markáns, körülírtan előfordul pigmentáció (pl. szeplő, nevus). Az *OCA3* esetében a bőr színe csak kissé érintett. A TRP1 recesszív mutációja okozza (12, 56), amely a dopakróm és dihidroxi indol karbonsav átalakulást katalizálja. Ez és más közti termékek polimerizációja után jön létre a barna eumelanin.



1. ábra
A melanin képződés

A melanin szintézis egyik extracelluláris stimulusa az alfa melanocita stimuláló hormon (alfa MSH). Ez az ACTH-tól csak egy aminosav metilációjában különböző oligopeptid, amely a MC membránján található melanocortin 1 receptorhoz (MC1R) kötődve, G proteinen keresztül, adenilcikláz szignál útvonalon át, transzkripcionálisan (CREB) fokozza a tirozináz aktivitását (5). Amennyiben egy másik fehérje, az agouti protein kapcsolódik a receptorhoz, a tirozinázzal összefüggő fehérjék nem glikozilálódnak és transzlokálódnak a premelanosómába, ez viszont egy másik melanin polimer, a feomelanin képződésnek kedvez.

A melanin, különösen a feomelanin, UV elnyelő protektív hatása mellett oxidatív stresszt jelenthet a sejtek számára és apoptosist indukálhat (81). A feomelanin sárgászöld színű és a gömb alakú, rendezetlenebb struktúrájú feomelanoszómákat alkotja (78). A világos bőrből származó melanin feomelanin tartalma nagyobb (86). Az eumelanin és a feomelanin aránya az előbb említett szabályozáson kívül genetikailag is befolyásolt. Így például a humán MC1R bazális szignál aktivitása is döntően befolyásolja a két melanin arányát (68). Az I bőrtípusú vörös hajú kelta származású egyéneknél a feomelanin irányába tolódott el az egyensúly. Az ilyen bőrtípusú emberek nagy részében kimutathatók a MC1R működését befolyásoló polimorfizmusok (66, 70, 85). A leggyakoribb polimorfizmust hordozó alléleket vörös haj géneknek nevezik (76, 77). Ez a hordozók fényérzékenységeinek részbeni magyarázata (66, 67). A bőr színét a melanin minőségén kívül annak mennyisége is befolyásolja (2, 34).

A melanoszóma intracelluláris mozgása

A melanin termelés, a melanoszóma képződés a melanocitában történik. Igen fontos momentum a melanoszóma formációja, mint membránnal körülvett sejtorganellum kialakulása. Ebben a folyamatban a lizoszómák képződésében is résztvevő proteineknek van szerepe (Lyst, HPS1-6, adaptor protein 3 (53). Ezek közül néhányat az utóbbi évek molekuláris genetikai vizsgálatainak köszönhetően már ismerünk. A proteinek és funkcióik felismeréséhez hipopigmentációval társuló betegségek és azok állapotmodelljeinek tanulmányozása vezetett (32). Ezért, a proteinek sokszor a klinikumból már régóta ismert szindrómák nevét viselik. Ilyen például a LYST/CHS (*Chediak-Higashi szindróma*) (89), HPS1-6 (*Hermansky Pudlak szindróma*) (57). A melanoszómák formálódása és a melaninszintézis teljessé válása után a melanoszómáknak el kell jutniuk a MC nyúlványaiba, ahonnan átadódnak a keratinocitáknak. Az intracelluláris vándorlásban esszenciális fehérjék közül az utóbbi években többet is felismertek (75). Ilyenek a miozin Va, amely a mikrotubulusokhoz kapcsolódik, valamint a melanoofilin, ami a miozin Va-t a rab27 fehérjéhez köti (8). Ez utóbbi kapcsolódik a melanoszómához. A fehérjék genetikai hibája a *Griscelli szindróma* különböző formáit eredményezik így a myosin Va a GS1, a Rab27 a GS2, a melanoophilin a GS3 (50, 93). A kinezin a melanoszómát az aktinhoz kapcsolja és a nyúlványban az anterográd irányú mozgásért felelős (28), míg a dynein

a retrográd mozgásban segédkezik (15). Miután a melanoszóma kialakításában és a mozgásában résztvevő fehérjék más sejtorganellumok (pl: trombocita denz granulum, MHCII kapcsolt kompartment, leukociták granulái: citototoxicus, bazofil, azurofil, stb) képzésében és megfelelő funkciójában is elengedhetetlenek (63) a HSP, CHS és GS a pigmentáció zavarán kívül, más súlyos, az életet veszélyeztető egyéb tünetekkel is járhat (HSP: ceramid depozíció a vesében, tüdőben, szívben, vérékenység a trombocita funkció csökkenés miatt, CHS és GC immundeficiencia).

A pigmentáció mértéke nemcsak a melaninszintézis aktivitásától és minőségi eltéréseitől függ, hanem a melanociták számától is.

Melanocita vándorlás az egyedfejlődés során

Ahhoz, hogy valamely hámterületen melanin legyen, melanocitáknak is jelen kell lenniük. A melanociták az egyedfejlődés korai szakaszában az idegcső fölötti taréjból (neural crest) vándorolnak ki a bőrbe, szőrtüszőkbe, a leptomeningeszekbe és a belső fülbe, a csigába, valamint a szem irisébe. A retinát az ébrényi melanoblasztok az idegcső optikai részéből népesítik be. A sejtek irányított vándorlását számos felszíni receptor, jelátviteli útvonal és transzkripciós faktor befolyásolja (87). Ezek közül néhányat szintén pigmentanomáliával járó ritka kórképek molekuláris genetikai és sejtbiológiai tanulmányozása útján ismertünk meg (11, 29, 84).

A mikrofilmiával összefüggő transzkripciós faktor (MITF) a tirozináz génről a mRNS átírását szabályozza (59). A PAX3 és SOX10 fehérjék koaktivátorok és a MITF funkciójához szükségesek. Mutációjuk a *Waardenburg* betegség valamelyik formáját eredményezi. (WS1, WS2, WS3) (91). Főbb jellemzői a pigmentanomáliák (világos haj, hipopigmentált szemhéj), kiszélesedett orrgyök, belső epicampus áthelyeződése, és cochleáris sükettség. A fibroblaszt növekedési faktor receptor 2 (FGFR2) génmutációk az *Apert* szindrómát eredményezik (92). A fenotípus különböző bőrtünetek (hyperhidrosis, acneiform léziók, hipopigmentációk) mellett durva csontosodási zavarokban nyilvánul meg (syndactylia, koponyadeformitás:acrocephalia). A FGFR2 a MAPK útvonalon át számos sejtípusban a sejt túlélésében, proliferációjában játszik szerepet. A *piebaldismust* a bőrön születéskor jelenlévő szimmetrikus hipopigmentált foltok és ősz hajtincsek jellemzik. A cKIT protoonkogén (stem cell faktor receptor) funkcióvesztő mutációjának a következménye (21, 74, 90). Az érintett bőrterületeken hiányoznak a melanociták. Az endotelin B-nek is fontos szerepet tulajdonítanak a MC proliferációban (9), de a hiányával járó Hirschsprung betegségben (megacolon congenitum) pigmentzavart csak egy ritka formájában írtak le.

Melanocita-keratinocita pigment egység

A MC-ák száma testtájanként változik, de bőrtípusonként, rasszonként nem. Az afrikai rassz sötétebb bőrszíne nem az egységnyi hámra jutó fokozott számú MC következménye, hanem a melanoszómák szerkezetétől, elhelyezkedé-

sétől és melanintartalmától függ (83). A MC-ában a melanoszómák a nyúlványokba vándorolnak, ahonnan a szomszédos keratinocitákban (KC) adódnak át. Egy MC kb 30 KC-t lát el. Egy MC körbevevő KC-ák együttesen pigment egységet alkotnak (36). A MC-át a KC-ból származó faktorok befolyásolják (30). A kaukázusi rasszban KC-ákban a melanoszómák csoportosan, membránnal körülvett nagyobb partikulumokban helyezkednek el, míg a negroid bőrben a nagy, sok melanint tartalmazó izolált melanoszómák diffúzan oszlanak el a KC-ákban (1). A melanoszóma transzferben a melanoszómák exocitózisának, a MC-KC membrán fúziójának és a KC aktív fagocitózisának van szerepe (49). Az utóbbiban a proteáz aktivált receptor 2 (PAR2) szabályozó funkciójú (7, 10). Ez egy G proteinhez kapcsolt receptor, amelyet szerin proteázok aktiválnak. A melanoszóma transzferen kívül komplex szerepe van a hám biológiájában (antimikrobás védelem, proliferációs szignál, immunválasz, citokin termelés, sejt differenciáció, sebgyógyulás) (64). Ha a KC-ba a melanoszóma átjutott, ott a rassz sajátosságaitól függően helyezkedik el. Kaukázusi egyénben a melanoszómák membránnal körülvett nagyobb csoportokba rendeződnek (14), a sejtmag apicalis részén, mintegy védő sapkát képezve (44). A KC-ák melanoszóma tartalma nemcsak a MC melaninszintézisétől, melanoszóma képződésétől és transzportjától függ, hanem a KC proliferációs kapacitásától is. Ha a KC gyorsabban osztódik, kevesebb melanin jut egy KC-ba, felhígul a melanin.

A melanin pigmentáció mértéke

A melanin pigmentáció mérték, mint azt láttuk, függ az egységnyi hámterületre jutó MC-ák számától, a MC-ákban a melaninszintézistől, a melanoszómák formálódásától és azok intracelluláris mozgásától, a melanoszóma KC-ába jutásától és a KC-ák turnover-től. Ezekben a folyamatokban többszáz gén termékének szabályozott, összehangolt működése vesz részt. A gének által kódolt fehérjék funkciójának megváltozása a melanin pigmentáció zavarát eredményezi (11, 78). Ez lehet örökletes hiba, mutáció következménye, mint azt már az előzőekben láthattuk, de lehet külső környezeti tényezők, pl: UV sugárzás, vagy belső környezet, szabályozási folyamatok (pl: gyulladás, endokrin betegségek/állapotok, Addison kór/terhesség) következménye is.

Klinikailag a bőr színváltozása lehet generalizált vagy lokalizált, eredményezhet hypo- vagy hiperpigmentációt. A bőrgyógyászati tankönyvek részletesen tárgyalják valamennyi pigmentzavarral járó betegséget, amelyek ismeretése meghaladja a jelen összefoglaló kereteit. Ebben csak azokat a ritka genodermatózisokat említjük, amelyek etiológiájának molekuláris genetikai feltérképezése elősegítette a melanin pigmentáció patomechanizmusának precízebb megértését. Ebben jelentős segítséget nyújtottak a fentebb említett ritka genodermatózisok. A génmutációk következtében létrejött fehérje-funkcióvesztés a kutatás számára olyan humán modellt jelent, mint a génkiütött (knock out) állatok (65). Az eredmények emellett hozzájárultak olyan mindennapi folyamat megértéséhez is, mint a napfény okozta pigmentáció.

Ultraibolya fény hatása a melanin pigmentációra

A napfény a bőr barnulását eredményezi. Már a huszadi század elején ismertté vált a MC-ák, majd az 50-es években a tirozináz szerepe ebben a folyamatban. A MC biológiában kiemelkedő érdeme volt *Fitzpatricknak* (94). Ma már ismerjük, hogy az UV fény több ponton, így transzkripcionálisan, posztranszlációsan, membrán-szignál átvitelen keresztül módosítja a melanin szintézist, valamint egyéb molekulák felszabadításával parakrin, autokrin és endokrin módon is hat a MC-ák melanin termelésére, a KC melanin tartalmára. A különböző hullámhossztartományok eltérő módon befolyásolják a pigmenttartalmat. A legkifejezettebb pigmentáció az UVB sugárzás után alakul ki. A folyamatban döntő momentum a DNS károsodása. A legjelentősebb DNS módosulás (fotoproduktumok), a ciklobután pirimidin dimerek (timin dimerek) és reparációjuk a melanin szintézis triggerként szerepelnek (42). Mesterséges timin dimerek bőrbe juttatása pigmentációt hoz létre, és fokozza a reparáció aktivitását (24). A timin dimerek kijavításában résztvevő nukleotid exciziós reparációs enzimkomplex fokozott aktivitása fokozott pigmentációt eredményez (23). A sejtek öregedésében jelentős szereppel bíró, teloméren létrejött TT-*ket* érzékelő (szenzor) p53 tumorsuppresszor molekula transzkripcionális hatásain keresztül befolyásolja a tirozináz gén átíródását (42) (Yaar, M. szóbeli közlése). A MITF –en kívül más transzkripciós faktor (Uf-1) szintje is megnő, ami a tirozináz mRNS átíródására szintén fokozó hatással van (20). Az KC-ákból UV fény hatására felszabaduló alfa MSH a MC1R szignál útvonalán keresztül (cAMP-CREB) szintén fokozza a tirozináz gén átíródását (79). Az UV fény megváltoztatja az alfa MSH eloszlását is (16). Hatására létrejött membrán lipid változások diacil glicerolon, inozitol foszfát képződésén keresztül aktiválják a proteinkináz C bétát (PKCB), amely a tirozináz enzimnek a melanoszóma membránjából az extracelluláris térbe néző részét foszforilálja, ezáltal aktivitásának fokozódását eredményezi (22, 61). Az UV hatására a kinezin molekulák a melanoszómákat a MC nyúlványa felé mozgatják, valamint nő a PAR2 expressziója is (64, 71). Az alfaMSH fokozza a melanoszóma exocitózisát (88). A KC-ákból felszabaduló aMSH, az endotelin, a bázikus fibroblaszt növekedési faktor, a stem cell faktor a már korábban ismertetett receptorokon keresztül (MC1R, EDNRB2, FGFR2, cKIT) tovább aktiválják a MC-KC pigment egységet (72, 80). A napfény okozta fiziológias barnulás mechanizmusának ismerete elméleti lehetőséget teremt a hiperpigmentáció kezelésében újabb, hatékonyabb eljárások bevezetésére, valamint a régi kezelési módok (hydrokinon, hydrocortison) hatásmechanizmusának megismeréséhez is.

Hipopigmentáló kezelési eljárások:

A hipo- vagy hiperpigmentáció bármely formája nemcsak akkor jelent komoly betegséget, ha egyéb szervi érintettség is társul hozzá (pl: WS, HPS, CHS, neurofibromatosis, sclerosis tuberosa, Addison kór stb), hanem akkor is, ha csak kozmetikailag zavaró. Az ezzel já-

ró pszichoszociális problémák komoly életminőség romláshoz vezethetnek. Nem szabad elfeledkeznünk a divatirányzatról sem. A fiatal „trendi” nők/férfiak minden figyelemztetés ellenére vállalják a karcinogén rizikót a divatos barna szín elérése érdekében (45). Ha ez lehetővé válna a karcinogén UV fény nélkül, akkor egy kozmetikai indokú eljárás a karcinóma prevenciót hordozná magában. A jelenleg használatos dihidroxi- acetón tartalmú napfény nélküli barnítókról megoszlanak az ilyen irányú vélemények (19, 62). A továbbiakban a hiperpigmentáció kezelésére napjainkban hozzáférhető eljárások kerülnek ismertetésre a melanin pigmentáció patomechanizmusa alapján.

Hipopigmentáló kezelés:

A hatásos hipopigmentáló kezeléssel szemben támasztott követelmény, hogy csak a fokozott pigmentációra hasson, gyors és tartós hatású legyen, ne okozzon fokozott hipopigmentációt, ne irritáljon, ne szenzibilizáljon.

A kezelési stratégiák alapvető tényezője az UV sugárzás okozta pigmentáció megelőzése fokozott fényvédelemmel. A fényvédőket használni kell primer prevencióban, amikor a gyulladás, trauma, sebészi beavatkozások, és bizonyos gyógyszerek alkalmazása után várható hiperpigmentációt kívánjuk megelőzni, valamint akkor is, ha a már kialakult pigmentációt kezeljük. A további terápiás lehetőségeket két alapvető kategóriába sorolhatjuk: fizikai és kémiai módszerek (13).

A **fizikai kezelés** egyik támadáspontja a melanoszómák felhígítása a KC-ákban azaz az egy KC-ára jutó melanoszómák számának csökkentése a gyors KC turnover révén. Így hatnak a különböző peelingek (46). A mély peelingeken kívül ilyen mechanizmus alapján van fehéritő hatása a hámlasztó anyagoknak, pl szalicilsav, alfa-hidroxi savak (AHA), retinsav, áizskivonat (likviritin) (3, 33).

A másik lehetőség a MC-k károsítása. Ezt a célt szolgálja a laseres szelektív fototermolízis (82). A fizikai kezelések leggyakoribb mellékhatása a hiperpigmentáció, ezért alkalmazásuk során elengedhetetlen a szigorú fényvédelem.

A **kémiai hipopigmentáló kezelésnek** három fő támadáspontja van (27).

1. Befolyásolhatók a melanin szintézis megindulása előtti események. 2. gátolható a melanin szintézise, 3. a melanoszóma KC-ba történő transzportja.

1. A melanin szintézisben résztvevő fehérjék génátírásának szabályozása a MC magjában csökkent pigmenttermelést eredményez. A retinoidok, resveratrol, lipoin sav a MITF-on keresztül befolyásolják a tirozináz mRNS szintézisét, ami csökkent melanin szintézist eredményez (47). Intracelluláris jelátviteli rendszerek tagjait befolyásolva módosítja a melanin szintézist pl. C2 ceramid (43), és egy PKB inhibitor is (60).

2. A legtöbb hatóanyag a tirozinázt, illetve az enzimkomplexben résztvevő más enzimeket gátolja (27).

A fenol/katekol származékok strukturálisan általában a tirozinázhoz hasonlóak. Többségük, mint a **hidrokinon** is a tirozináz enzim kompetitív antagonistája, de peroxidáz

gátló hatásuk is van (41). A hidrokinon reaktív oxigén gyökök felszabadulása révén szelektíven citotoxikus a MC-ákra. 2-4%-os koncentrációban az USA-ban recept nélkül is kapható, Európában receptköteles. Hatása koncentrációfüggő, irritálható, allergizálható, sőt ritkán ochronosist okoz. A 4-hidroxi-anisol és **N-acetyl-4-S-ciszteaminilfenol (4-S-CAP)** hidrokinon származék, de annál stabilabb és kevésbé irritatív, szelektív citotoxikus a melanocitákra, ezért melanomát gátló hatása is van (51). A **hidrokinon monobenzén** tartós depigmentációt okoz, vitiligoiban depigmentáló kezelésre alkalmazható, szenzibilizálható (48). Gumi anyagokban, dezinficiensokban, ragasztókban nyomokban előfordulhat (18). Hatása koncentrációfüggő. Az **arbutin** természetesen előforduló flavoglikozid. Vörös áfonyából vonják ki (31). Az **Aloe** kivonatnak (37) sejtciklusra gyakorolt hatása is van, az arbutinnal együtt alkalmazva hatékonyabb. Az **azelain sav** a *Pityrosporum ovale* terméke, dikarbonsav, az acne kezelésében használatos, a mitokondriális oxidációs láncra is gátló hatású, 20%-os koncentrációban alkalmazható (69), glikolsavval kombinálva hatékonyabb (40). A **resveratrol**, **oxiresveratrol** vörösborsban található flavonoid, szabadgyök kötő, gyulladáscsökkentő hatású (73). A **kojasav** (39) penicillin és aspergillus penészek gyenge antibiotikus hatású anyaga, 1-4%-ban használatos. Irritáló és szenzibilizáló potenciálja nagy. A **metil genistat a Genciana** (tárncs) gyökérkivonat hatóanyaga, réz kelátor hatásánál fogva gátolja a tirozináz működését (17). Az **ellagain**, polifenol padlizsánból származó oxigén skavenger, gyulladáscsökkentő hatású. A gyökfogó **C- és E vitamin** természetes formájában labilis, alacsony a penetrációja, ezért különböző kémiai módosulatuk hatékonyabban alkalmazhatóak (52). Redukáló anyagok, mint például a **tiocian sav**, gyökfogó, kelátor, redox rendszert befolyásoló hatásánál fogva hipopigmentál. Ehhez hasonlóan a di-kumarin, ill olajsav származékok is redox potenciált befolyásolva gátolják a melanin szintézist. A többszörsen telítetlen zsírsavak (4) forbolészter (38) gátolják a tirozinázt és a tirozinázhoz kapcsolt proteinek működését, azok proteasómális degradációjának fokozása révén.

3. Ha a melanin szintetizálódik, de nem kerül át a KC-ákba, mint pl a Griscelli szindrómában, az pigment dilúciót eredményez. A **melanoszóma keratinocitába történő transzportjánál** jelentős szerepe van a proteáz aktiválta receptornak, így a szerin proteáz inhibitorok (pl: **szójakivonat** (58), **kurkumin**) fehéritő, hipopigmentáló hatásúak. A **niacinamid** 5% krém is a melanoszóma transzfert gátolja (25). Jól ismert, hogy a gyulladás önmagában napfény nélkül is eredményezhet hiperpigmentációt, így gyulladáscsökkentő anyagok pl. szteroidok, glabridin (áizskivonat), kamilla extraktum is fehéritő hatású.

Európában a hipopigmentáló krémek széles skálája hozzáférhető, melyek legtöbbje a fenti hatóanyagok különböző kombinációját tartalmazza. Hazánkban is várható számuk szaporodása a fokozódó igény hatására. Alkalmazásuk során nem szabad megfeledezni a fényvédelemről, amely a sikeres kezelés érdekében elengedhetetlen. Az összefoglaló segítséget nyújt a hatóanyagok között tájékozódni.

Betegség neve	Klinikai tünetek	Kóros fehérje	funkciója
Melanocita vándorlás zavara			
Waardenburg sy. 1-3 pl: WS3#148820 #609136 WS1#193500	Széles ornyereg Chantus diszlokáció Pigmentanomáliák (leukodermák, heterokróm írisz) Cochlearis sükettség	mikroftalmiával összefüggő transzkripció faktor és kofaktorok /MITF, SOX10, PAX3	melanocita fejlődés és túlélés
Apert sy. acrocephalosyndactylia #101200	koponyadeformitás syndactylia, hiperhidrosis, hipopigmentáció, acneiform léziók	Fibroblast growth factor receptor/ FGFR2	sejtnövekedés túlélés
Piebaldismus #172800	Foltos hipopigmentáció	Steel factor / cKIT	migráció proliferáció túlélés
Hirschsprung sy. #142623	megacolon	Endothelin-B receptor / ENDRB	migráció proliferáció túlélés
Hirschsprung sy. pigment anomáliával #277580	Megacolon, hipopigmentáció	ENDRB, END3, SOX10	migráció proliferáció túlélés
Melanin szintézis zavara			
Oculocutan albinismus 1 /OCA1 # 203100	pigmenthiány, UV érzékenység, UV okozta tumorok photophobia, nystagmus	Tirozináz	Tirozin –DOPA, DOPA-DOPA kinon átalakulás
Oculocutan albinismus 1 /OCA2 # 203200	Pigmenthiány, de szeplő naevus lehet UV tumorok photophobia,	p protein	pH fenntartása membrán stabilitás
Oculocutan albinismus 1 /OCA3 # 203290	Világosabb bőrszín	Tirozinázzal összefüggő fehérje 1/ TRP1	DOPA króm-dihidroxi indol karbonsav átalakulás
Melanoszóma képződés/vándorlás zavara			
Chediak-Higashi sy. # 214500	albinismus, immundeficiencia lymphoma szerű tünetek: lymphadenomegalia, hepatosplenomegalia, neurológiai tünetek	LYST /CHS1	Fehérjék tanszlokációja a Golgiból
Hermansky Pudlak sy. #203300	albinismus, nystagmus, strabismus, vérékenység ceroid depozíció a lizoszómában (tüdő, vese)	HSP 1-6	lizoszóma felépítés
Griscelli sy. 1 #214450	neurológiai defektus	<u>Myosin Va</u>	Melanoszóma mozgás
Griscelli sy. 2 #607624	T és B sejt immundeficiencia, haemophagocytosis	Rab27a	Melanoszóma mozgás
Griscelli sy. 3	pigment dilúció, ősz haj	<u>melanofilin</u>	Melanoszóma mozgás

1. táblázat
Hipopigmentációval járó genodermatózisosok

Fő hatás	Hatásmechanizmus/ útvonal	név	eredet
FIZIKAI KEZELÉS peeling	Melanoszómák felhígítása	Krio-, kémiai- (retinoidok, szalicilsav, AHA, likviritin), dermabrázió, laser (CO2, Erb)	szintetikus gyümölcs ánizs
citotoxicitás	Szelektív fototermolízis	Laser (<i>Festék, Q-kapcsolt rubin, Nd:YAG, alexandrit</i>)	
KÉMIAI KEZELÉS Melanin szintézis előtt transzkripció gátlása N glikoziláció gátlása	melanin szintézisben résztvevő gének mRNS átírásának gátlása /MITF Intracelluláris jelátvitel gátlása ERK, AKT, PKB A Golgiban a fehérjék módosítása elmarad	retinoidok, resveratrol, lipoinsav C2 ceramid, PKB inhibitor calcium, d-pantetein-S- sulfonát (PaSSO3Ca)	szintetikus vörösbor szintetikus szintetikus
Melaninszintézis gátlása <i>Tirozináz gátlás</i>	Kompetitív antagonisták kompetitív antagonista, peroxidáz gátló, melanocitotoxikus protein alkiláció, citotoxikus, melanoma növekedést gátló hatás Citotoxikus, kémiai vitiligo, végleges hatás Kelátor Réz kelátor Polimeráz gátló Polimeráz gátló Egyéb kelátor, antioxidáns, neutrofil fagocitózis, NFkB tirozináz enzim lebontása tirozináz defoszforilálás	hidrokinon N-acetyl-4-S- ciszteaminilfenol (4-S- CAP) hidrokinon monobenzén metil genistat aloesin kojasav többszörösen telítetlen zsírsavak PKB inhibitor	filmelőhívó vegyszerek gumi, dezinficiensek, ragasztók Gentiana (tárnics) Aloe vera Penész -antibiotikum
<i>Redox potenciál befolyásolása</i>	Redox rendszer, kelátor, gyökfogók Mitokondriális oxidáció redox rendszer, kelátor flavoglikozid flavonoid polifenol gyökfogó redukáló redukáló	azelain sav tioktán sav arbutin resveratrol ellagain C- és E-vitamin dikumarin olajsav	Pityrosporum ovale vörös áfonya vörösbor padlizsán zöldség, szintetikus
Melanoszóma keratinocitába történő transzportja Melanoszóma transzfer gátlás PAR2 inhibitor Melanoszóma felhígítása fokozott KC turn over		RWJ-50353 retinoid, szalicilsav, AHA, likviritin	szója szintetikus gyümölcs ánizs
Gyulladáscsökkentők	Citokin profil módosítás (IL-1 alfa, endotelin) Citokin profil módosítása	kamilla szteroidok	Kamilla virág szintetikus
Fényvédők	UV fény melanin képződést stimuláló hatásának kiiktatása		

2. táblázat
Hipopigmentáló kezelés hatóanyagai



Komplex gyulladáscsökkentés ekzema terápiában

A Fenistil® 24 kapszula az egyetlen zsíroldékony antiallergikum, mely az allergiás mediátorok gátlása- és a gyulladásban résztvevő sejtek membrán stabilitásának növelése révén csökkenti az allergiás panaszokat. Zsíroldékonyságának köszönhetően enyhíti az allergia alvásminőség rontó hatását. A Fenistil 24 többpontú hatása révén komplex előnyt nyújt az ekzema terápiában.

FEN202/FEB05

Rövidítések jegyzéke:

ACTH:	adrenokortikotróp hormon
AHA:	alfa-hidroxi savak
alfa MSH:	alfa melanocita stimuláló hormon
Ap3:	adaptor protein 3
CHS:	Chediak-Higashi szindróma
cKIT:	stem cell factor receptor
CREB:	cAMP responsive element binding protein
DOPA:	dihidroxifenilalanin
ENDB:	endotelin B
FGFR2:	fibroblaszt növekedési faktor receptor 2
GS:	Griscelli szindróma
HPS:	Hermansky Pudlak szindróma
KC:	keratinocita

Lamp:	lysosome-associated membrane protein
MAPK:	mitogén aktivált protein kináz
MC:	melanocita
MC1R:	melanocortin 1 receptor
MHC:	major histokompatibilitási komplex
MITF:	mikroftalmiával összefüggő transzkripció faktor
OCA1:	oculocután albinizmus
PAR2:	proteáz aktivált receptor 2
PAX3:	paired box protein
PKCB:	proteinkináz C béta
pmel 17:	gp100
SCF:	stem cell factor
SOX10:	SRY-al összefüggő gének
TRP1:	tirozináz related protein 1
WS:	Waardenburg betegség

IRODALOM

1. Alaluf S., Atkins D., Barrett K., és mtsai.: Ethnic variation in melanin content and composition in photoexposed and photoprotected human skin. *Pigment Cell Res.* (2002) 15, 112-118.
2. Alaluf S., Atkins D., Barrett K., és mtsai.: The impact of epidermal melanin on objective measurements of human skin colour. *Pigment Cell Res.* (2002) 15, 119-26.
3. Amer M., Metwalli M.: Topical liquiritin improves melasma. *Int J Dermatol.* (2000) 39, 299-301.
4. Ando H., Watabe H., Valencia J.C., és mtsai.: Fatty acids regulate pigmentation via proteasomal degradation of tyrosinase: a new aspect of ubiquitin-proteasome function. *J Biol Chem.* (2004) 279, 15427-33.
5. Ao Y., Park H.Y., Olaizola-Horn S., és mtsai.: Activation of cAMP-dependent protein kinase is required for optimal alpha-melanocyte-stimulating hormone-induced pigmentation. *Exp Cell Res.* (1998) 244, 117-24.
6. Aoki K.: Sexual selection as a cause of human skin colour variation: Darwin's hypothesis revisited. *Ann Hum Biol.* (2002) 29, 589-608.
7. Babiarez-Magee L., Chen N., Seiberg M., és mtsai.: The expression and activation of protease-activated receptor-2 correlate with skin color. *Pigment Cell Res.* (2004) 17, 241-51.
8. Bahadoran P., Ortonne J., Ballotti R.: Que "trafiquent" les mélanosomes? *Medicine/Sciences.* (2002) 18, 205-209.
9. Baynash A.G., Hosoda K., Giaid A., és mtsai.: Interaction of endothelin-3 with endothelin-B receptor is essential for development of epidermal melanocytes and enteric neurons. *Cell.* (1994) 79, 1277-85.
10. Boissy R.E.: Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp Dermatol.* (2003) 12, 5-12.
11. Boissy R.E., Nordlund J.J.: Molecular basis of congenital hypopigmentary disorders in humans: a review. *Pigment Cell Res.* (1997) 10, 12-24.
12. Boissy R.E., Zhao H., Oetting W.S., és mtsai.: Mutation in and lack of expression of tyrosinase-related protein-1 (TRP-1) in melanocytes from an individual with brown oculocutaneous albinism: a new subtype of albinism classified as "OCA3". *Am J Hum Genet.* (1996) 58, 1145-56.
13. Briganti S., Camera E., Picardo M.: Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. *Pigment Cell Res.* (2003) 16, 101-110.
14. Byers H.R., Maheshwary S., Amodeo D.M., és mtsai.: Role of cytoplasmic dynein in perinuclear aggregation of phagocytosed melanosomes and supranuclear melanin cap formation in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* (2003) 121, 813-20.
15. Byers H.R., Yaar M., Eller M.S., és mtsai.: Role of cytoplasmic dynein in melanosome transport in human melanocytes. *J Invest Dermatol.* (2000) 114, 990-997.
16. Chakraborty A.K., Funasaka Y., Slominski A., és mtsai.: UV light and MSH receptors. *Ann N Y Acad Sci.* (1999) 885, 100-16.
17. Curto E.V., Kwong C., Hermersdorfer H., és mtsai.: Inhibitors of mammalian melanocyte tyrosinase: in vitro comparisons of alkyl esters of gentisic acid with other putative inhibitors. *Biochem Pharmacol.* (1999) 57, 663-72.
18. Fisher A.: Differential diagnosis of idiopathic vitiligo from contact leukoderma. Part II: Leukoderma due to cosmetics and bleaching creams. *Cutis.* (1994) 53, 232-4.
19. Fu J. M., Dusza S. W., Halpern A. C.: Sunless tanning. *J Am Acad Dermatol.* (2004) 50, 706-13.
20. Galibert M. D., Carreira S., Goding C. R.: The Usp-1 transcription factor is a novel target for the stress-responsive p38 kinase and mediates UV-induced Tyrosinase expression. *EMBO J.* (2001) 20, 5022-31.
21. Giebel L. B., Spritz R. A.: Mutation of the KIT (mast/stem cell growth factor receptor) protooncogene in human piebaldism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (1991) 88, 8696-9.
22. Gilchrist B. A., Park H. Y., Eller M. S., és mtsai.: Mechanisms of ultraviolet light-induced pigmentation. *Photochem Photobiol.* (1996) 63, 1-10.
23. Gilchrist B. A., Zhai S., Eller M. S., és mtsai.: Treatment of human melanocytes and S91 melanoma cells with the DNA repair enzyme T4 endonuclease V enhances melanogenesis after ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol.* (1993) 101, 666-72.
24. Goukassian D. A., Helms E., van Steeg H., és mtsai.: Topical DNA oligonucleotide therapy reduces UV-induced mutations and photocarcinogenesis in hairless mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2004) 101, 3933-8.
25. Hakozaki T., Minwalla L., Zhuang J., és mtsai.: The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol.* (2002) 147, 120-31.
26. Halaban R., Cheng E., Svedine S., és mtsai.: Proper folding and endoplasmic reticulum to golgi transport of tyrosinase are induced by its substrates, DOPA and tyrosine. *J Biol Chem.* (2001) 276, 11933-8.
27. Halder R.M., Richards G.M. Topical agents used in the management of hyperpigmentation. *Skin Therapy Lett.* (2004) 9, 1-3.
28. Hara M., Yaar M., Byers H.R., és mtsai.: Kinesin participates in melanosomal movement along melanocyte dendrites. *J Invest Dermatol.* (2000) 114, 438-443.
29. Hearing V.J. Biogenesis of pigment granules: a sensitive way to regulate melanocyte function. *J Dermatol Sci.* (2005) 37, 3-14.
30. Hirobe T. Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res.* (2005) 18, 2-12.
31. Hori I., Nihei K., Kubo I. Structural criteria for depigmenting mechanism of arbutin. *Phytother Res.* (2004) 18, 475-9.
32. Huizing M., Anikster Y., Gahl W.A. Hermansky-Pudlak syndrome and Chediak-Higashi syndrome: disorders of vesicle formation and trafficking. *Thromb Haemost.* (2001) 86, 233-45.
33. Hurley M.E., Guevara I.L., Gonzales R.M., és mtsai.: Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol.* (2002) 138, 1578-82.
34. Ito S., Wakamatsu K. Quantitative analysis of eumelanin and pheomelanin in humans, mice, and other animals: a comparative review. *Pigment Cell Res.* (2003) 16, 523-31.
35. Jimbow K., Hua C., Gomez P.F., és mtsai.: Intracellular vesicular trafficking of tyrosinase gene family protein in eu- and pheomelanosome biogenesis. *Pigment Cell Res.* (2000) 13, 110-117.

36. Jimbow K., Quevedo W.C.J., Fitzpatrick T.B., *és mtsai.*: Some aspects of melanin biology: 1950-1975. *J Invest Dermatol.* (1976) 67, 72-89.
37. Jones K., Hughes J., Hong M., *és mtsai.*: Modulation of melanogenesis by aloesin: a competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res.* (2002) 15, 335-40.
38. Kageyama A., Oka M., Okada T., *és mtsai.*: Down-regulation of melanogenesis by phospholipase D2 through ubiquitin proteasome-mediated degradation of tyrosinase. *J Biol Chem.* (2004) 279, 27774-80.
39. Kahn V. Effect of kojic acid on the oxidation of DL-DOPA, norepinephrine, and dopamine by mushroom tyrosinase. *Pigment Cell Res.* (1995) 8, 234-40.
40. Kakita L.S., Lowe N.J. Azelaic acid and glycolic acid combination therapy for facial hyperpigmentation in darker-skinned patients: a clinical comparison with hydroquinone. *Clin Ther.* (1998) 20, 960-70.
41. Kasraee B. Peroxidase-mediated mechanisms are involved in the melanocytotoxic and melanogenesis-inhibiting effects of chemical agents. *Dermatology.* (2002) 205, 329-39.
42. Khlgatian M.K., Hadshiew I.M., Asawanonda P., *és mtsai.*: Tyrosinase gene expression is regulated by p53. *J Invest Dermatol.* (2002) 118, 126-132.
43. Kim D.S., Kim S.Y., Chung J.H., *és mtsai.*: Delayed ERK activation by ceramide reduces melanin synthesis in human melanocytes. *Cell Signal.* (2002) 14, 779-85.
44. Kobayashi N., Nakagawa A., Muramatsu T., *és mtsai.*: Supranuclear melanin caps reduce ultraviolet induced DNA photoproducts in human epidermis. *J Invest Dermatol.* (1998) 110, 806-10.
45. Lazovich D., Forster J. Indoor tanning by adolescents: prevalence, practices and policies. *Eur J Cancer.* (2005) 41, 20-27.
46. Lee G.Y., Kim H.J., Whang K.K. The effect of combination treatment of the recalcitrant pigmentary disorders with pigmented laser and chemical peeling. *Dermatol Surg.* (2002) 28, 1120-3.
47. Lin C.B., Babiarz L., Liebel F., *és mtsai.*: Modulation of microphthalmia-associated transcription factor gene expression alters skin pigmentation. *J Invest Dermatol.* (2002) 119, 1330-40.
48. Lyon C.C., Beck M.H. Contact hypersensitivity to monobenzy ether of hydroquinone used to treat vitiligo. *Contact Dermatitis.* (1998) 39, 132-3.
49. Marks M.S., Seabra M.C. The melanosome: membrane dynamics in black and white. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (2001) 2, 738-48.
50. Matesic L.E., Yip R., Reuss A.E., *és mtsai.*: Mutations in *Mlph*, encoding a member of the Rab effector family, cause the melanosome transport defects observed in leaden mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2001) 98, 10238-43.
51. Minamitsuji Y., Toyofuku K., Sugiyama S., *és mtsai.*: Sulfur containing tyrosine analogs can cause selective melanocytotoxicity involving tyrosinase-mediated apoptosis. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (1999) 4, 130-6.
52. Morisaki K., Ozaki S. Design of novel hybrid vitamin C derivatives: thermal stability and biological activity. *Chem Pharm Bull.* (1996) 44, 1647-55.
53. Odorizzi G., Cowles C.R., Emr S.D. The AP-3 complex: a coat of many colours. *Trends in Cell Biol* (1998) 8, 282-8.
54. Oetting W.S., Fryer J.P., Shriram S., *és mtsai.*: Oculocutaneous albinism type 1: the last 100 years. *Pigment Cell Res.* (2003) 16, 307-311.
55. Oetting W.S., Gardner J.M., Fryer J.P., *és mtsai.*: Mutations of the human *P* gene associated with Type II oculocutaneous albinism (OCA2) Mutations in brief no. 205. Online. *Hum Mutat.* (1998) 12, 434.
56. Oetting W.S., King R.A. Molecular basis of albinism: mutations and polymorphisms of pigmentation genes associated with albinism. *Hum Mutat.* (1999) 13, 99-115.
57. Oh J., Bailin T., Fukai K., *és mtsai.*: Positional cloning of a gene for Hermansky-Pudlak syndrome, a disorder of cytoplasmic organelles. *Nat Genet.* (1996) 14, 300-6.
58. Paine C., Sharlow E., Liebel F., *és mtsai.*: An alternative approach to depigmentation by soybean extracts via inhibition of the PAR-2 pathway. *J Invest Dermatol.* (2001) 116, 587-595.
59. Park H.Y., Gilchrist B. A. More on MITF. *J Invest Dermatol.* (2002) 119, 1218-9.
60. Park H.Y., J., González S., Middelkamp-Hup MA, Kapasi S, Peterson S, and Gilchrist BA. Topical application of a protein kinase C inhibitor reduces skin and hair pigmentation. *J. Invest. Dermatol.* (2004) 122, 159-166.
61. Park H.Y., Wu H., Killoran C. E., *és mtsai.*: The receptor for activated C-kinase-I (RACK-I) anchors activated PKC-beta on melanosomes. *J Cell Sci.* (2004) 117, 3659-68.
62. Petersen A.B., Na R., Wulf H.C. Sunless skin tanning with dihydroxyacetone delays broad-spectrum ultraviolet photocarcinogenesis in hairless mice. *Mutat Res.* (2003) 542, 129-38.
63. Raposo G., Fevrier B., Stoorvogel W., *és mtsai.*: Lysosome-related organelles: a view from immunity and pigmentation. *Cell Struct Funct.* (2002) 27, 443-56.
64. Rattenholl A., Steinhoff M. Role of proteinase-activated receptors in cutaneous biology and disease. *Drug Develop Res.* (2003) 59, 408-416.
65. Rees J. Genetics of hair and skin color. *Annu Rev Genet.* (2003) 37, 67-90.
66. Rees J. L. The melanocortin 1 receptor (MC1R): more than just red hair. *Pigment Cell Res.* (2000) 13, 135-140.
67. Rees J.L. The genetics of sun sensitivity in humans. *Am J Hum Genet.* (2004) 75, 739-51.
68. Sanchez-Mas J., Hahmann C., Gerritsen I., *és mtsai.*: Agonist-independent, high constitutive activity of the human melanocortin 1 receptor. *Pigment Cell Res.* (2004) 17, 386-95.
69. Sarkar R., Bhalla M., Kanwar A.J. A comparative study of 20% azelaic acid cream monotherapy versus a sequential therapy in the treatment of melasma in dark-skinned patients. *Dermatology.* (2002) 205, 249-54.
70. Schaffer J.V., Bolognia J.L. The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. *Arch Dermatol.* (2001) 137, 1477-85.
71. Scott G., Deng A., Rodriguez-Burford C., *és mtsai.*: Protease-activated receptor 2, a receptor involved in melanosome transfer, is upregulated in human skin by ultraviolet irradiation. *J Invest Dermatol.* (2001) 117, 1412-20.
72. Scott M.C., Suzuki I., Abdel-Malek Z.A. Regulation of the human melanocortin 1 receptor expression in epidermal melanocytes by paracrine and endocrine factors and by ultraviolet radiation. *Pigment Cell Res.* (2002) 15, 433-9.
73. Shin N.H., Ryu S.Y., Choi E.J., *és mtsai.*: Oxyresveratrol as the potent inhibitor on dopa oxidase activity of mushroom tyrosinase. *Biochem Biophys Res Commun.* (1998) 243, 801-3.
74. Spritz R. A.: Molecular basis of human piebaldism. *J Invest Dermatol.* (1994) 103, 137S-140S.
75. Stenmark H., Olkkonen V. M.: The Rab GTPase family. *Genome Biol.* (2001) 2, S3007.
76. Sturm R. A.: Skin colour and skin cancer - MC1R, the genetic link. *Melanoma Res.* (2002) 12, 405-16.
77. Sturm R. A., Duffy D. L., Box N.F., *és mtsai.*: Genetic association and cellular function of MC1R variant alleles in human pigmentation. *Ann N Y Acad Sci.* (2003) 994, 348-58.
78. Sturm R. A., Teasdale R.D., Box N. F.: Human pigmentation genes: identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene.* (2001) 277, 49-62.
79. Suzuki I., Im S., Tada A., *és mtsai.*: Participation of the melanocortin-1 receptor in the UV control of pigmentation. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (1999) 4, 29-34.
80. Swope V. B., Medrano E. E., Smalara D., *és mtsai.*: Long-term proliferation of human melanocytes is supported by the physiologic mitogens alpha-melanotropin, endothelin-1, and basic fibroblast growth factor. *Exp Cell Res.* (1995) 217, 453-9.
81. Takeuchi S., Zhang W., Wakamatsu K., *és mtsai.*: Melanin acts as a potent UVB photosensitizer to cause an atypical mode of cell death in murine skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2004) 101, 15076-81.
82. Tanzi E. L., Lupton J. R., Alster T. S.: Lasers in dermatology: four decades of progress. *J Am Acad Dermatol.* (2003) 49, 1-31.
83. Thong H. Y., Jee S. H., Sun C.C., *és mtsai.*: The patterns of melanosome distribution in keratinocytes of human skin as one determining factor of skin colour. *Br J Dermatol.* (2003) 149, 498-505.

84. Tomita Y., Suzuki T.: Genetics of pigmentary disorders. *Am J Med Genet.* (2004) *15*, 75-81.
85. Valverde P., Healy E., Jackson I., és mtsai.: Variants of the melanocyte-stimulating hormone receptor gene are associated with red hair and fair skin in humans. *Nat Genet.* (1995) *11*, 328-30.
86. van Nieuwpoort F., Smit N. P., Kolb R., és mtsai.: Tyrosine-induced melanogenesis shows differences in morphologic and melanogenic preferences of melanosomes from light and dark skin types. *J Invest Dermatol.* (2004) *122*, 1251-1255.
87. Vance K. W., Goding C. R.: The transcription network regulating melanocyte development and melanoma. *Pigment Cell Res.* (2004) *17*, 318-25.
88. Virador V. M., Muller J., Wu X., és mtsai.: Influence of alpha-melanocyte-stimulating hormone and ultraviolet radiation on the transfer of melanosomes to keratinocytes. *FASEB J.* (2002) *16*, 105-7.
89. Ward D. M., Shiflett S. L., Kaplan J.: Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med.* (2002) *2*, 469-77.
90. Ward K. A., Moss C., Sanders D. S.: Human piebaldism: relationship between phenotype and site of kit gene mutation. *Br J Dermatol.* (1995) *132*, 929-35.
91. Watanabe A., Takeda K., Ploplis B., és mtsai.: Epistatic relationship between Waardenburg syndrome genes MITF and PAX3. *Nat Genet.* (1998) *18*, 283-6.
92. Wilkie A. O., Slaney S. F., Oldridge M., és mtsai.: Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. *Nat Genet.* (1995) *9*, 165-72.
93. Wilson S. M., Yip R., Swing D. A., és mtsai.: A mutation in Rab2-7a causes the vesicle transport defects observed in ashen mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2000) *97*, 7933-8.
94. Yaar M., Gilchrist B. A.: Melanocyte biology: before, during, and after the Fitzpatrick era. *J Invest Dermatol.* (2004) *122*, XXVII-XXIX.

Érkezett: 2005. III. 31.

Közlésre elfogadva: 2005. V. 25

HAZAI HÍREK

1. A Magyar Dermatológiai Társulat elnöke és főtítkára **2005. augusztus 30-án** levelet küldött **Rácz Jenő** egészségügyi miniszternek, melyben bejelentik ellenvéleményüket a magánorvosok receptírási jogosítványát korlátozó, „a kötelező egészségbiztosítás ellátásairól szóló 1997. évi LXXXIII. törvény (Ebtv.) végrehajtásáról szóló 217/1997. (XII. 1.) Korm.rendelet (R.) módosításáról szóló 113/2005. (VI. 25.) Korm.rendelet 15 §-áról”. A levélben felhívják a figyelmet arra, hogy a rendelkezés nemcsak a magánorvosokat, hanem a betegeket is hátrányosan érinti.

Az Egészségügyi Minisztérium helyettes államtitkára, Dózsa Csaba válasza:

„A gyógyszerek rendelésére vonatkozó szakmai szabályok két forrásból táplálkoznak. Egyrészt kiindulási alapjuk a gyógyszertervény (ez év október 30-tól hatályos új szabály a 2005. évi XCV. tv.) szövegére épülő szakmai előírás, amelyet minden orvosnak meg kell tartania. Másrészt a társadalombiztosítási támogatással történő rendelés esetén, a szakmai szabályokon túl speciális, a társadalombiztosítási jogviszonyból fakadó előírásokat is meg kell tartani.

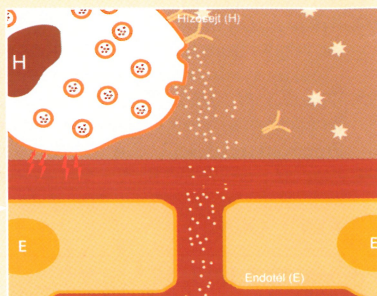
Az MDT levele ez utóbbi szabályozás változásából fakadó módosulásokat kifogásolja. Ezek a szabályváltozások viszont nem a gyógyszerrendelési előírásokat, hanem az OEP szerződéses kapcsolatait érintik. Az Országgyűlés által módosított, törvényi előírások végrehajtását szolgáló kormányrendeleti szabályok célja az átlátható, tiszta szerződéses viszonyokra épülő szabályozás kialakítása.”

2. Az MDT Vezetősége egyetértett a **Magyar Pszichiátriai Társaság** véleményével, mely a fenti rendelet visszavonását indítványozta. Erről az állásfoglalásról az Elnök és a Főtítkár beadványt intézett az **Alkotmánybírósághoz** 2005. szeptember 14-én.

Budapest, 2005. október 3.

Marschalkó Márta dr.
főtítkár

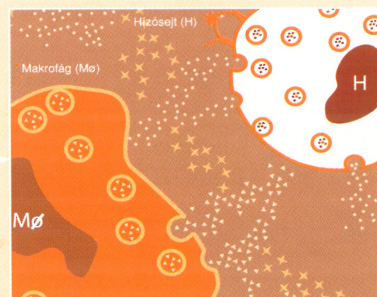
Allergiás ekzema és a Fenistil 24®



Az IgE által szenzibilizált hisztesztből allergén vagy egyéb tényező hatására hisztamin szabadul fel.



A hisztamin fokozza a postkapillaris venulák permeabilitását, így kialakul az urtica.



Az érzékenyített hiszteszt-ek gyulladásos mediátorok hatására további gyulladásos mediátorokat juttatnak környezetükbe (PAF, LTB₄, prosztaglandin).³



Az allergiás megbetegedés során a szövetekben keletkezett bradikinin jelentős mértékben hozzájárul a kínzó viszketés kialakulásához.^{3,4}

A zsiroldekony Fenistil® 24 membránstabilizáló hatása révén gátolja a hisztamin felszabadulását.¹

A zsiroldekony Fenistil® 24 a H₁ receptorok blokkolása révén gátolja az allergiát kísérő vaszkuláris reakció kialakulását.⁵

A zsiroldekony Fenistil® 24 fékezi a mediátorok kijutását a hiszteszt-ekből.²

A zsiroldekony Fenistil® 24 antibradikinin hatása jelentős szerepet játszik a krónikus gyulladást kísérő tünetek enyhítésében.⁵

A Fenistil® 24 erőteljes, 24 órás hatástartamú zsiroldekony antiallergikum.

A zsiroldekony Fenistil® 24 az allergiás mediátorok hatásának gátlása mellett a gyulladásban résztvevő sejtek membránjának stabilizálása révén további mediátorok felszabadulását is fékezi.

A kapszulából a hatóanyag felszabadulása 24 órán át tart és precízen szabályzott, így az egyéni bioritmusnak megfelelően adagolható. Ezáltal könnyen elérhetjük az allergia alvásminőséget rontó hatásának csökkentését és a nappali szedáció egyidejű minimalizálását.

Zsiroldekonyasága révén megbízhatóan eljut az allergiás dermatitisben kiemelten érintett lipid-gazdag szövetekbe, így az idegrendszerbe és a bőrébe is.

A Fenistil® 24 egyszerű felhasználás mellett nyújtja akut és krónikus allergiás betegek számára egyaránt az erőteljes tünetcsökkentés és a napi bioritmusra szabott terápia lehetőségét.

Az oktató plakát a DEODEC Dermatológiai Tanszékének szakmai segítségével készült.

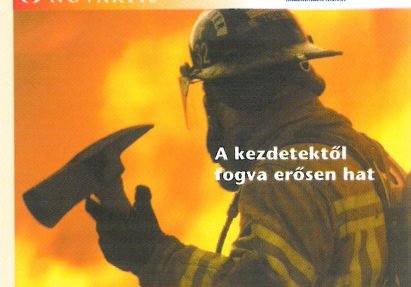
www.fenistil24.hu



NOVARTIS Fenistil® 24 dimethindenium maleinát



NOVARTIS Fenistil® 24 dimethindenium maleinát



NOVARTIS Fenistil® 24 dimethindenium maleinát



NOVARTIS Fenistil® 24 dimethindenium maleinát



NOVARTIS Fenistil® 24 dimethindenium maleinát



NOVARTIS Fenistil® 24 dimethindenium maleinát

IRODALOMJEGYZÉK

1. H. Y. A. Lau, F. L. Pearce: Agents and actions, 1990; Vol. 29: 151-161
2. A. Doenicke, J. Moss, W. Loernz, M. Mayer, J. Rau, A. Jedrzejewski, P. Ostwald: British Journal of Anaesthesia 1996; Vol. 77: 421-423
3. Dobózy-Horváth-Hunyadi-Schneider: Bőrgyógyászati Eklektikon kiadó 1998: 145-154
4. Dr. Harsing László: Korelettan 1988: 71-78
5. C. Kori-Linder et al.: A Dimetinden maleát (Fenistil® 24) terápiás összehasonlítása a 2. generációs antihisztaminokkal. Allergo Journal 1997 VI. 4.; 204-212
6. Miko Péter dr.: Orvosi hetilap 2004. 145. 7. 327-329.

FEN202/FEB05

Fenistil® 24 kapszula 4 mg dimethindenium maleinicum elnyújtott hatóanyag kibocsátású kapszula.

Terápiás javallatok: Allergiás bőrreakciók tüneti kezelése, allergiás rhinitis tüneti kezelése. **Adagolás és alkalmazás:** felnőttek és 12 éven felüli gyermekek: szokásos adagja naponta egyszer, este egy kapszula. Ellenjavallatok: túlérzékenység a készítmény bármely összetevőjével szemben, 12 év alatti életkor, terhesség, szoptatás. **Különleges figyelmeztetések:** fokozott elővigyázatosság ajánlott glaucoma esetén és hólyaggyak obstructioiban (pl. prostata megnagyobbodás) szenvedő betegek számára. Gyógyszerköcsönhatások és egyéb interakciók: a tranquillánsok, az altatószerek vagy az alkohol nyugtató hatása fokozódhat. A monoamino-oxidáz gátlók egyidejű alkalmazása erősítheti az antihisztaminok anticholinerg és a központi idegrendszerre gyakorolt depresszív hatását; egyidejű alkalmazásuk nem ajánlott. A tricyklus antidepresszánsok és anticholinerg szerek az antihisztaminok anticholinerg hatását additív módon erősíthetik. **Terhesség és szoptatás:** Terhesség alatti biztonságos használata nem alátámasztott. Fenistil a terhesség folyamán kizárólag szigorú utasításra használható. A Fenistil szedése nem ajánlott a szoptatás ideje alatt. **Gépjárművezetés, gépek üzemeltetése:** azok a betegek, akik fáradtságot vagy az éberség csökkenését tapasztalják a gyógyszer szedése során, óvatosan vezessenek járművet, vagy végezzenek gépek kezelésével járó munkát. **Nemkívánatos hatások, mellékhatások:** alkalmanként múló fáradtságot vagy álmoság, ritkán fejfájás, idegesség, gastrointestinalis zavarok. **Túladagolás:** álmosággal járó központi idegrendszerre gyakorolt depresszív hatás, központi idegrendszert serkentő hatás és muszkarin receptor gátlással kapcsolatos hatások.

Segédanyagok: pellet: laktóz, mikrokristályos cellulóz, zselatinizált burgonya keményítő, L-glutaminsav, szilikon emulzió E-2, hidroxi-propil-metilcellulóz, titán-dioxid, talkum, poliakrilát diszperzió, pseudo-latex vizes kolloidja. Kapszula: zselatin, n-dioxid, sárga vas-oxid, vörös vas-oxid. **Tárolás:** szobahőmérsékleten 30°C alatt, fénytől és nedvességtől védve tartandó. **Csomagolás:** 10, ill. 20 db retard kapszula bliszterben. **OGYI-T.: 5309/01-02 Alkalmazási előírás OGYI eng. száma:**

*/41/2000. Kérjük olvassa el a részletes alkalmazási előírást is!

• Hungária Kft. Consumer Health 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47 telefon: 457 6656 www.novartis.com