

A rosacea patomechanizmusa

The pathomechanism of rosacea

SZEGEDI ANDREA DR.¹, DAJNOKI ZSOLT¹

Debreceni Egyetem, ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék¹, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A rosacea egy igen gyakori, krónikus gyulladásos bőrbetegség, mely általában 30-50 éves korú felnőtteknél jelentkezik. Elsősorban a faggyúmirigyben gazdag bőrtületekre, így az arcra, orra, állra és homlokra lokalizálódik. Karakterisztikus elsődleges jellemzői a flushing (transziens erythema), perzisztens erythema, teleangiectasia, csakúgy, mint a papulák és pustulák, míg másodlagos jellemzői az égő vagy szúró érzés, plakkok, oedema vagy phyma. Jelenleg a rosacea pontos patomechanizmusa nem tisztázott. Összefoglalónk célja a rosacea patofiziológiájával kapcsolatos aktuális ismeretek bemutatása, elsősorban a papulopustulosus rosacea fókuszálva.

Kulcsszavak:
rosacea – patomechanizmus

SUMMARY

Rosacea is a common, chronic inflammatory skin disease that usually develops in adults between the ages of 30 and 50 years. Rosacea mainly affects the sebaceous gland rich areas of the skin, such as cheeks, nose, chin, and forehead. It has characteristic primary and secondary features. Primary features are flushing (transient erythema), persistent erythema, teleangiectasia, as well as papules and pustules. Secondary features are burning or stinging, plaques, dry appearance, oedema, or phyma. Until now, the exact pathophysiology of the disease is unknown. Here we summarise the current knowledge of the pathomechanism of rosacea, primarily focusing on the papulopustular form.

Key words:
rosacea – pathomechanism

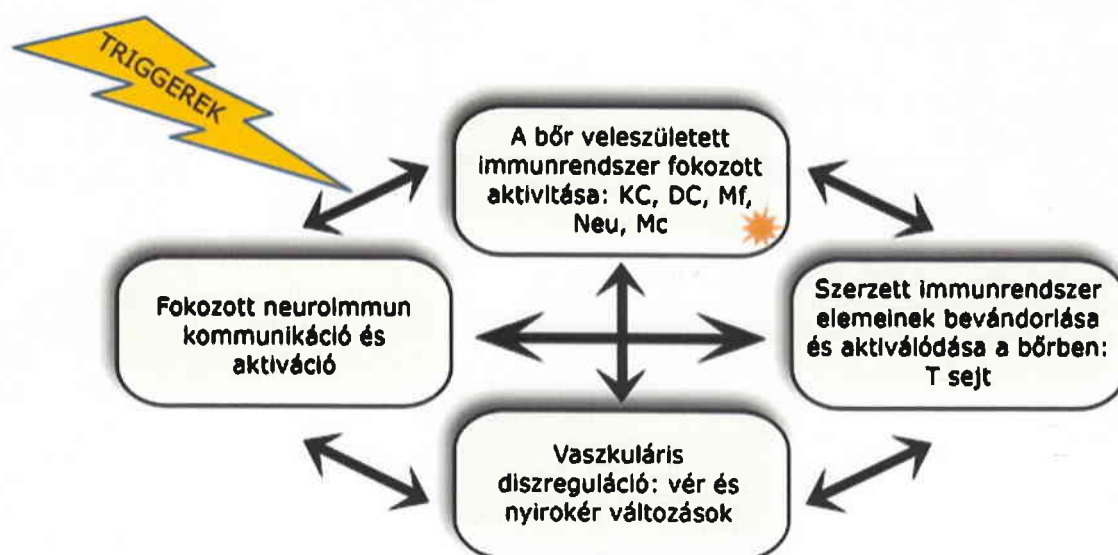
A rosacea egy krónikus gyulladásos bőrbetegség, melynek előfordulási gyakorisága Európában 2-10% (1, 2). Elsősorban a világos bőrű, 30-50 éves lakosságot érinti, nőkben 2-3x gyakoribb (kivétel a phymatosus típus), de a legsúlyosabb megjelenési formáit férfiakban látjuk (3). Klinikai jellemzői a flushing (transziens erythema), perzisztáló erythema, teleangiectasiák, papulák, pustulák, égő, vagy szúró érzés, plakkok, száraz megjelenés, oedema, vagy phyma elsősorban az arc középső területén illetve az orron, állon és homlokon (3, 4). Mivel a rosacea egy olyan gyulladásos bőrbetegség, amelynek lokalizációja szinte minden betegnél azonos [ilyen még az acne vulgaris a zsíros arcbőrön (5) és a hydradenitis suppurativa a hajlatokban (6)], felmerül, hogy a patomechanizmusában szerepet játszik az adott bőrterület valamely speciális jellemzője (7). Ez lehet a faggyúmirigyek nagyobb száma ebben a régióban (arc, orr, áll, homlok), vagy a terület speciális beidegzése, esetleg érstruktúrája, de ezek pontos szerepvállalása még mindig vita tárgyát képezi. A rosacea 4 fő klinikai típusa az erythemato-teleangiectaticus (ETR), a papulopustulosus (PPR), a phymatosus (PhR) és az ocularis (OR) rosacea (4). Patomechanizmusukban számos hasonlóság, de több különbség is megfigyelhető, a jelen

közleményben elsősorban a PPR patomechanizmusát taglaljuk.

A rosacea patomechanizmusának áttekintése

A rosacea kialakulásában alapvetően 4 fő rendszer mutat eltérést a bőrben. Megfigyelhető az arcbőr veleszületett immunrendszer sejtjeinek fokozott aktivitása [(keratinociták (KC), dendritikus sejtek (DC), makrofágok (Mf), neutrofil granulociták (Neu)], a szerzett immunrendszer sejtjeinek túlzott jelenléte és aktivitása (T sejtek), vaszkuláris diszreguláció vérér és nyirokér változásokkal és egy fokozott neuroimmun kommunikáció és aktiváció (8, 9). Nem pontosan ismert, hogy melyik rendszer működésének kóros megváltozása az első lépés, de az újabb vizsgálatok azt mutatják, hogy talán a környezeti ingerekre adott nem megfelelő veleszületett immunválaszi működés lehet a betegség elindítója, mely végül jellegzetes T sejtgyulladás és vaszkuláris eltérésekhez vezet (1. ábra). A neuroimmun kommunikáció szerepe bizonyítottan kiemelkedően fontos, de még mindig tisztázatlan, hogy a betegség mely fázisában (10).

Levelező szerző: Szegedi Andrea dr.
e-mail: aszegedi@med.unideb.hu



1. ábra

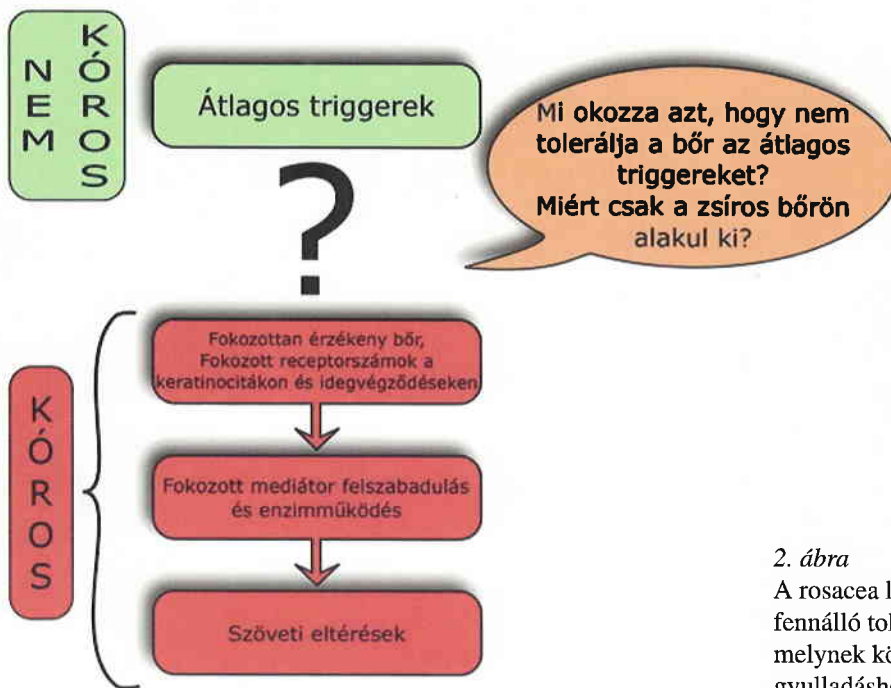
A rosacea kialakulásában alapvetően 4 fő rendszer mutat eltérést a bőrben

[KC (keratinocita), DC (dendritikus sejt), Mf (makrofág), Neu (neutrofil granulocita), Mc (hízósejt)]

A genetikai faktorok, illetve ezek szerepvállalásának aránya, melyek a fentebb említett rendszerek működését megváltoztatva hozzájárulnak a betegség kialakulásához nem teljesen feltártak. A környezeti ingerek, melyek beindíthatják a veleszületett immunsejtek fokozott működését azonban jól ismertek a klinikai gyakorlatból. Napfény, nagyon meleg vagy hideg hőmérséklet, erős fizikai mozgás, stressz, alkohol, forró vagy fűszeres ételek, koffein, teinek fogyasztása, magas vérnyomás, bizonyos gyógyszerek (sympathomimetikumok, niacin, anticoncipientek) szedése, terhesség vagy kozmetikumok ugyanúgy provokálhatják, vagy ronthatják a rosacea tüneteit, mint gasztrointesztinális problémák, fokozott *Demodex folliculorum* jelenlét, microdermabrázió, kémiai peelingek, magas dózisú isotretinoin, lokális benzoyl-peroxid vagy tretinoin kezelés (11, 12). Feltehetően ezek a triggererek aktiválják a bőr veleszületett immunsejtjeit, melyek következményesen szintén aktiválni tudják a szerzett immunsejteket és a vaszkulaturát. A neuroimmun rendszert a fenti exogén ágensek közvetlenül vagy a veleszületett immunválaszon keresztül is képesek befolyásolni (10, 12, 13). Logikusan felmerülő kérdések azonban, hogy ezek az egyébként mindennapi külső behatások miért okoznak egyes emberekben gyulladást, míg másokban nem, miért lesz rájuk nézve intoleráns a rosaceás beteg bőre, míg mások egész életükben tolerálják ezeket a behatásokat és miért csak az arcbőrön alakul ki ez az intolerancia a rosaceás betegeknél, más bőrterületen nem. Sajnos ezek máig nem megválaszolható kérdések, de kitűnik belőlük, hogy a rosacea lényege egy ártalmatlan, mindennapi ingerekre kialakuló gyulladás egy intoleráns arcbőrön vagy más módon megvilágítva az arcbőr normálisan fennálló toleranciájának elvesztése, melynek következtében ártalmatlan behatások is gyulladáshoz vezetnek bizonyos embereknél (2. ábra).

A veleszületett immunválasz szerepe rosaceában

A veleszületett immunrendszer szereplői közül a legtöbb adat a KC-ák megváltozott, kóros működéséről ismert ebben a betegségben. Ezen sejtek felszínén és citoplazmájában is számos olyan receptor van, amivel a sejt észleli a külvilág kémiai, fizikai vagy biológiai ingereit. Az epidermális KC-k különböző Toll-Like Receptorokat (TLR) expresszálnak a sejt felszínükön (TLR1,2,4,5,6) vagy a sejt plazmában (TLR3,9, illetve indukáltan a TLR7), és ezekkel a receptoraikkal felismerik a patogénekből származó mikrobiális termékeket, az úgynevezett PAMP (Pathogen-Associated Molecular Pattern) molekulákat (14). A PAMP molekulák ligációja a TLR-ekhez a KC szignálút vonalainak aktiválódásához vezet, és részben antimikrobiális peptidek (AMP-k) termelésével a kórokozó elpusztításához, részben citokinek és kemokinek felszabadulása révén a veleszületett és az adaptív immunválasz kialakulásához járul hozzá (14, 15). A KC-k képesek haptének, toxinok, irritánsok [DAMP-molekulák (Danger Associated Molecular Pattern)] felismerésére is a citoplazmatikus NLR-ek (Nod-Like Receptor) révén (16). Mivel a TLR2 nagyon magas expresszióját mutatták ki rosaceás betegek epidermális KC-áiban, a legújabb kutatások felvetették a TLR2 kiemelten fontos központi szerepét a betegség kialakulásában (17). A TLR2 aktiválódás egyik következménye az AMP szint emelkedése lehet, és rosaceában valóban kimutattak magas AMP szintet a betegek bőrében, mely alátámasztja ezen út vonal fontosságát (17, 18). Az AMP-ek közül a cathelicidin és ennek aktív alakja, az LL37 szintje emelkedett minden rosacea szubtypusban mind mRNS, mind fehérje szinten (10). Az AMP-k 10-501 aminosavból álló peptidek, melyek ugyan rendelkeznek antimikrobiális aktivitással, de számos más hatásuk is ismert. Többek között szabályozzák a szervezet gyulladá-



2. ábra

A rosacea lényege az archbőr normálisan fennálló toleranciájának elvesztése, melynek következtében ártalmatlan behatások is gyulladásához vezetnek.

sos folyamatait, az angiogenezist, a sebgyógyulást, és regulálják a veleszületett és az adaptív immunválaszt (a citokin, és kemokin termelés szabályozásán keresztül, stb.) (19, 20). A TLR2 aktiváció további következménye citokinek, kemokinek, reaktív oxigén gyökök és a KLK5 szerin proteáz enzim fokozott mRNS és fehérje szintű expressziója és aktivitása, melyet szintén detektáltak rosaceás epidermisben (11, 13). A szerin proteázok fokozott aktivitása számos következménnyel jár, többek között a bőr barrier károsodásával, VEGF (vascular endothelial growth factor) fokozott termelésével, vazóaktív hatásokkal (13, 21). A TLR-eken kívül a NLR családba tartozó NALP3 receptor szintje szintén emelkedett ETR-ben és PPR-ben, a normál szint 4-10 szeresét éri el a KC-kban (22). A fentiekből is látható, hogy rosaceában bizonyítottan kiemelt szerepe van a KC-k fokozott számú és aktivitású receptor készletének, de vajon a betegséget provokáló ártalmatlan, mindennapi exogén tényezők, esetleg genetikai okok vagy más mechanizmusok vezetnek ehhez?

A legjobban tanulmányozott faktor a *Demodex folliculorum*, egy speciális kommenzális szaprofita atka, ami a bőr pilosebaceus egységét kolonizálja. Előfordulása leggyakrabban a pilosebaceus egységekben gazdag területeken, mint az orr, áll, homlok, orcák (23). Az újszülöttek bőrén nincs kimutatható *Demodex*, a kolonizáció gyermekkorban, illetve fiatal felnőtt korban kezdődik, felnőttek 20%–80%-ában, idősök közel 100%-ában van jelen. Rosaceában az atka sűrűsége a bőrön magas (5-10 atka/cm²), egészséges bőrön 0,7 atka/cm² található (24, 25). Schaubert és munkatársai véleménye szerint az epitheliális sejtek elpusztítása során gyakran károsodik az epitheliális barrier, és az atka dermisbe penetrálva stimulálhatja a TLR-t (26).

Ugyanakkor továbbra is számos megválaszolatlan kérdés van a *Demodex folliculorum* szerepe körül, hiszen a bizonyított kolonizáció, nem feltétlenül ad magyarázatot a

gyulladás elindítására, arra, hogy ez a kommenzális atka miért válik gyulladást keltővé bizonyos emberekben. Azt is tudni kell, hogy nem minden rosaceás betegben magasabb a *Demodex* atkák száma, így más faktorok is feltehetően szerepet játszhatnak a receptorok stimulálásában (27, 28). Bizonyos vélemények szerint a *Demodex* csak vektor, az igazi patogén a *Bacillus oleronius* baktérium, ami egy gram negatív endospórás baktérium és a *Demodexben* éldegél (29). Feltételezések szerint *Bacillus oleronius* felszabadulása az elpusztult *Demodex* atkákból *Bacillus* proteinek felszabadulásához vezet a pilosebaceus egységben, melyek a környező szövetekbe szivároghatva neutrofilek bevándorlását idézik elő, melyek gyulladásos citokineket termelve beindítják a gyulladást és szöveti károsodást (30, 31).

A szerzett immunválasz szerepe rosaceában

A KC-k és neutrofil granulociták aktiválódása mellett a rosacea kialakulásában fontos szerep jut a T sejteknek is, bár itt sem pontosan tudott, hogy a gyulladás melyik lépéseként, iniciálóként vagy inkább a folyamat katalizátoraként kell rájuk tekintenünk (32). Talán leginkább elfogadott az az elmélet, miszerint első lépésként, amikor a TLR2 szingalizációs útvonalon keresztül a triggerek hatására a KC-k proinflammatorikus citokineket (TNF, IL-1) és LL-37-et termelnek, kemokinek termelését is beindítják. Ezek hatására először a Th17 sejtek jelennek meg a rosaceás bőrben, melyek IL-17 és IL-22 citokineket kezdenek szekretálni (33). Az IL-17 és IL-22 képes tovább aktiválni a KC-kat (ebben az UV hatás segíthet), amik CCL20-at (Th17 kemoattraktáns), CCL5-t (Th1 kemoattraktáns), CXCL1-t és CXCL8-t (neutrofil kemoattraktáns) termelnek (34). A beáramló további Th17 és Th1 sejtek, valamint neutrofilek létrehozzák a rosaceára

jellemző gyulladást. Az IL-17 angiogenesiszt indukáló hatása hozzájárul a jellegzetes vaszkuláris elváltozásokhoz (35, 36), de fokozza a KC-k AMP és további citokin termelését (34, 37). Steinhoff és munkatársai gén-expressziós analízissel bizonyították is a Th1 és Th17 sejtek aktivitását és kiemelten fontos szerepét rosaceában (38).

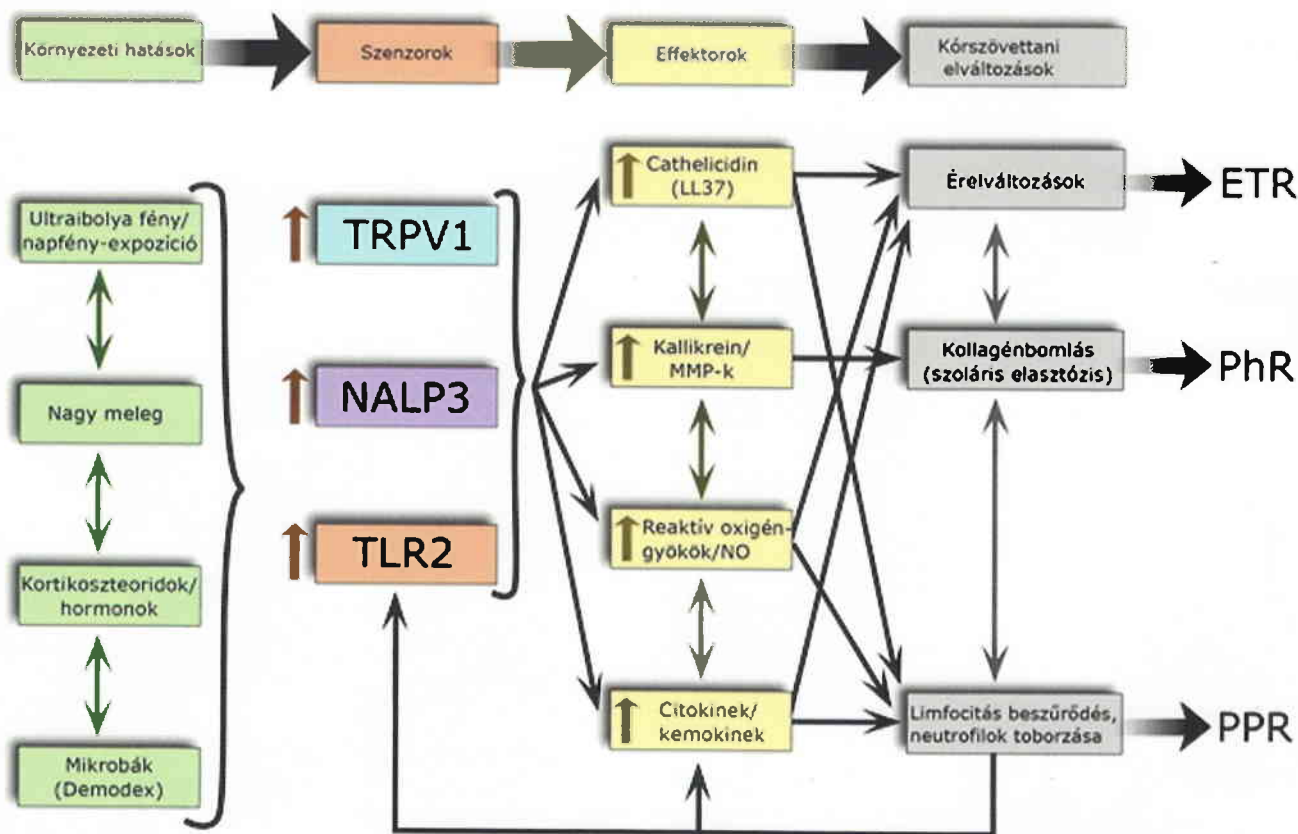
Vaszkuláris eltérések rosaceában

Régóta megfigyelt klinikai adat, hogy a rosaceás betegek mindegyike szenved bizonyos fokú vaszkuláris diszregulációban, ami tranziens majd perzisztáló erythemában és teleangiectasiákban manifesztálódik a betegek bőrén (4). Ennek hátterében fokozott érpermeabilitást és vazodilatációt lehet kimutatni mind ETR-ben, mind PPR-ben, és PhR-ben is (1, 3, 4, 39). A prekapilláris arteriolák vazodilatációja flushinget, erythemát okoz, a poszt-kapilláris venulák permeabilitás fokozódásának következménye protein kilépés, oedema és a fehérvérsejtek migrációja (40). Később, amikor a vazodilatáció ál-

landósul, teleangiectasiák alakulnak ki (40). A molekuláris háttere ezen eltéréseknek az adhézis molekulák számának (CD31) növekedésében, vaszkuláris remodellingben és emelkedett VEGF szintben keresendő, mely utóbbi endotél sejt proliferációt és fokozott permeabilitást eredményez (41). A fokozott érújdonképződés, leginkább PhR-ben valószínű (4, 39).

Neuroimmun és neurovaszkuláris változások rosaceában

A KC-k mellett a bőr idegvégződéseinek elhelyezkedő receptorok is képesek közvetlenül érzékelni bizonyos külső ingereket, így ezek szerepe szintén felmerült, mint a rosaceát iniciáló faktor (42–44). Ezt erősítette meg az a megfigyelés is, miszerint rosaceában fokozott a vazoregulációban és neurogén gyulladásban szerepet játszó gének működése (43, 44). A kutatások be is bizonyították, hogy a TRPV1+ (tranziens receptor potenciál vanilloid 1+) idegvégződések száma meg-



3. ábra

A rosacea patomechanizmusának összefoglalása. A környezeti változásokat, hormonális eltéréseket és mikrobákat a fokozott számú TLR-ek (Toll-Like Receptor) és más mintázatfelismerő receptorok fokozottan érzékelik a KC-k és az idegvégződések felszínén vagy sejtplazmájában. A receptorok észlelése szignálút vonalak aktiválódását eredményezi, számos effektor molekulát indukál: cathelicidineket, kallikreineket, MMP-eket (matrix metalloproteinázok), ROS-t (reaktív oxigén gyök), NO-t (nitrogén-monoxid), citokineket és kemokineket. Ezen effektorok vaszkuláris változásokat, kollagén degenerációt és gyulladásos sejtek infiltrációját segítve átalakítják a dermális struktúrát. Az infiltráló neutrofilek és limfociták később forrásai lesznek további effektor molekuláknak, további TLR aktivációt előidézve direkt és indirekt módon.

emelkedett rosaceában (45). Ezek az idegvégződéses képesek olyan küldő ingerek, mint stressz, fizikai aktivitás, meleg vagy fűszerek hatásának észlelésére és megfelelő genetikai érzékenység mellett stimulációjuk következik be. Következésképpen neuropeptidek szabadulnak fel, melyek vazodilatációt és neurogén gyulladást eredményeznek (42-47). Még mindig nem eldöntött kérdés, azonban, hogy a fokozott neuronális aktiváció megelőzi vagy követi a rosaceára jellegzetes gyulladásos folyamatot.

Összefoglalás

Összegzésként elmondható, hogy a rosacea kialakulásában alapvetően az arc bőrének csökkent toleranciája figyelhető meg. Olyan, egyébként ártalmatlan behatások, melyeket korábban a beteg elviselt, vagy mások egész életükben elviselnek, fokozott KC és neurogén aktivációt indítanak el az arc bőrén. A felszabaduló AMP-k, proteázok, reaktív oxigén gyökök, citokinek, kemokinek és neuropeptidek tovább aktiválják a szerzett immunválasz T sejtjeit, melyek jelentősen fokozzák a gyulladást és az általuk valamint a KC-k által termelt citokinek és kemokinek a neutrofileket is bekapcsolják a folyamatba. Ugyancsak kiemelendők az érelváltozások és a kollagén metabolizmus zavarai, melyek tovább színezik a képet. Attól függően, hogy a neutrofil beáramlás, a vaszkuláris diszreguláció vagy a kollagén lebontás zavara dominálja a klinikai képet, jöhet létre PPR, ETR vagy PhR (3. ábra).

IRODALOM

- Crawford G. H., Pelle M. T., James W. D.: Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J Am Acad Dermatol.* (2004) 51(3):327-341, 342-324.
- Millikan L. E.: Rosacea as an inflammatory disorder: a unifying theory? *Cutis.* (2004) 73(1 Suppl), 5-8.
- Buechner S. A.: Rosacea: an update. *Dermatology.* (2005) 210(2), 100-108.
- Wilkin J., Dahl M., Detmar M. és mtsai.: Standard grading system for rosacea: report of the National Rosacea Society Expert Committee on the classification and staging of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* (2004) 50(6), 907-912.
- Toyoda M., Morohashi M.: Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc.* (2001) 34(1), 29-40.
- Woodruff C. M., Charlie A. M., Leslie K. S.: Hidradenitis Suppurativa: A Guide for the Practicing Physician. *Mayo Clin Proc.* (2015) 90(12), 1679-1693.
- Korting H. C., Schollmann C.: Tetracycline actions relevant to rosacea treatment. *Skin Pharmacol Physiol.* (2009) 22(6), 287-294.
- Two A. M., Wu W., Gallo R. L. és mtsai.: Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol.* (2015) 72(5), 749-758; quiz 759-760.
- Preis K., Karpati S.: [Rosacea: pathogenesis, clinical forms and therapy]. *Orv Hetil.* (2010) 151(30), 1209-1214.
- Steinhoff M., Schaubert J., Leyden J. J.: New insights into rosacea pathophysiology: a review of recent findings. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 69(6 Suppl 1), S15-26.
- Vemuri R. C., Gundamaraju R., Sekaran S. D. és mtsai.: Major pathophysiological correlations of rosacea: a complete clinical appraisal. *Int J Med Sci.* (2015) 12(5), 387-396.
- Yamasaki K., Gallo R. L.: Rosacea as a disease of cathelicidins and skin innate immunity. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (2011) 15(1), 12-15.
- Meyer-Hoffert U., Schroder J. M.: Epidermal proteases in the pathogenesis of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (2011) 15(1), 16-23.
- Mahla R. S., Reddy M. C., Prasad D. V. és mtsai.: Sweeten PAMPs: Role of Sugar Complexed PAMPs in Innate Immunity and Vaccine Biology. *Front Immunol.* (2013) 4, 248.
- Schauber J., Gallo R. L.: Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol.* (2009) 124(3 Suppl 2), R13-18.
- Franchi L., Warner N., Viani K. és mtsai.: Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunol Rev.* (2009) 227(1), 106-128.
- Melnik B. C.: Endoplasmic reticulum stress: key promoter of rosacea pathogenesis. *Exp Dermatol.* (2014) 23(12), 868-873.
- Yamasaki K., Kanada K., Macleod D. T. és mtsai.: TLR2 expression is increased in rosacea and stimulates enhanced serine protease production by keratinocytes. *J Invest Dermatol.* (2011) 131(3), 688-697.
- Bandurska K., Berdowska A., Barczynska-Felusiak R. és mtsai.: Unique features of human cathelicidin LL-37. *Biofactors.* (2015) 41(5), 289-300.
- Suarez-Carmona M., Hubert P., Delvenne P. és mtsai.: Defensins: "Simple" antimicrobial peptides or broad-spectrum molecules? *Cytokine Growth Factor Rev.* (2015) 26(3), 361-370.
- Tuzun Y., Wolf R., Kutlubay Z. és mtsai.: Rosacea and rhinophyma. *Clin Dermatol.* (2014) 32(1), 35-46.
- Melnik B. C.: Rosacea: The Blessing of the Celts - An Approach to Pathogenesis Through Translational Research. *Acta Derm Venereol.* (2016) 96(2), 147-156.
- Rusiecka-Ziolkowska J., Nokiel M., Fleischer M.: Demodex - an old pathogen or a new one? *Adv Clin Exp Med.* (2014) 23(2), 295-298.
- Norn M. S.: Incidence of Demodex folliculorum on skin of lids and nose. *Acta Ophthalmol (Copenh).* (1982) 60(4), 575-583.
- Forton F., Seys B.: Density of Demodex folliculorum in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy. *Br J Dermatol.* (1993) 128(6), 650-659.
- Koller B., Muller-Wiefel A. S., Rupec R. és mtsai.: Chitin modulates innate immune responses of keratinocytes. *PLoS One.* (2011) 6(2), 16594.
- Bonnar E., Eustace P., Powell F. C.: The Demodex mite population in rosacea. *J Am Acad Dermatol.* (1993) 28(3), 443-448.
- Georgala S., Katoulis A. C., Kylafigi G. D. és mtsai.: Increased density of Demodex folliculorum and evidence of delayed hypersensitivity reaction in subjects with papulopustular rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2001) 15(5), 441-444.
- Holmes A. D.: Potential role of microorganisms in the pathogenesis of rosacea. *J Am Acad Dermatol.* (2013) 69(6), 1025-1032.
- McMahon F., Banville N., Bergin D. A. és mtsai.: Activation of Neutrophils via IP3 Pathway Following Exposure to Demodex-Associated Bacterial Proteins. *Inflammation.* (2016) 39(1), 425-433.
- Jarmuda S., McMahon F., Zaba R. és mtsai.: Correlation between serum reactivity to Demodex-associated Bacillus oleronius proteins, and altered sebum levels and Demodex populations in erythematotelangiectatic rosacea patients. *J Med Microbiol.* (2014) 63(Pt 2), 258-262.
- Steinhoff M., Buddenkotte J., Aubert J. és mtsai.: Clinical, cellular, and molecular aspects in the pathophysiology of rosacea. *J Invest Dermatol Symp Proc.* (2011) 15(1), 2-11.
- Chen Z., O'Shea J. J.: Th17 cells: a new fate for differentiating helper T cells. *Immunol Res.* (2008) 41(2), 87-102.
- Meller S., Winterberg F., Gilliet M. és mtsai.: Ultraviolet radiation-induced injury, chemokines, and leukocyte recruitment: An amplification cycle triggering cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* (2005) 52(5), 1504-1516.

35. Numasaki M., Fukushi J., Ono M. és mtsai.: Interleukin-17 promotes angiogenesis and tumor growth. *Blood*. (2003) 101(7), 2620-2627.
36. Tartour E., Pere H., Maillere B. és mtsai.: Angiogenesis and immunity: a bidirectional link potentially relevant for the monitoring of antiangiogenic therapy and the development of novel therapeutic combination with immunotherapy. *Cancer Metastasis Rev.* (2011) 30(1), 83-95.
37. Kabashima R., Sugita K., Sawada Y. és mtsai.: Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25(4), 485-488.
38. Buhl T., Sulk M., Nowak P. és mtsai.: Molecular and Morphological Characterization of Inflammatory Infiltrate in Rosacea Reveals Activation of Th1/Th17 Pathways. *J Invest Dermatol.* (2015) 135(9), 2198-2208.
39. Jansen T., Plewig G.: Rosacea: classification and treatment. *J R Soc Med.* (1997) 90(3), 144-150.
40. Aroni K., Tsagroni E., Lazaris A. C. és mtsai.: Rosacea: a clinicopathological approach. *Dermatology.* (2004) 209(3), 177-182.
41. Goma A. H., Yaar M., Eyada M. M. és mtsai.: Lymphangiogenesis and angiogenesis in non-phymatous rosacea. *J Cutan Pathol.* (2007) 34(10), 748-753.
42. Pecze L., Szabo K., Szell M. és mtsai.: Human keratinocytes are vanilloid resistant. *PLoS One.* (2008) 3(10), 3419.
43. Caterina M. J., Schumacher M. A., Tominaga M. és mtsai.: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature.* (1997) 389(6653), 816-824.
44. Earley S.: Vanilloid and melastatin transient receptor potential channels in vascular smooth muscle. *Microcirculation.* (2010) 17(4), 237-249.
45. Sulk M., Seeliger S., Aubert J. és mtsai.: Distribution and expression of non-neuronal transient receptor potential (TRPV) ion channels in rosacea. *J Invest Dermatol.* (2012) 132(4), 1253-1262.
46. Andersson D. A., Gentry C., Alenmyr L. és mtsai.: TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid Delta(9)-tetrahydrocannabinol. *Nat Commun.* (2011) 2, 551.
47. Pozsgai G., Bodkin J. V., Graepel R. és mtsai.: Evidence for the pathophysiological relevance of TRPA1 receptors in the cardiovascular system in vivo. *Cardiovasc Res.* (2010) 87(4), 760-768.

Érkezett: 2016. 07. 04.

Közlésre elfogadva: 2016. 07. 11.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősege fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.