

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

Ultraibolya fény okozta öregedés. Photoaging Photoaging

REMENYIK ÉVA DR., EMRI GABRIELLA DR., BALOGH ATTILA, VARGA VIKTÓRIA DR.,
HORKAY IRÉN DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A krónikus ultraibolya sugárzás a bőrön egyrészt fokozza a természetes öregedést, másrészt attól eltérő változásokat is eredményez. A fény okozta öregedést, amely komplex folyamat eredménye, ma már angol néven photoaging-ként említi a magyar irodalom is. Az összefoglaló közlemény a 2006. júniusban megrendezett kozmetológiai kongresszuson elhangzott előadás anyaga. Tárgyalja a photoaging klinikumát, patofiziológiáját, emellett röviden foglalkozik a morfológiai eltérésekkel és a terápiás lehetőségekkel is.

SUMMARY

Chronic ultraviolet light reaching the skin increases intrinsic aging and also causes other characteristic symptoms called photoaging as a result of complex processes. The paper is a summary of the lecture delivered on the Cosmetology Conference, June 2006. It presents the pathophysiology, clinical pictures of photoaging and also summarizes briefly its morphology and therapeutic possibilities.

Kulcsszavak:
ultraibolya fény - photoaging - bőr öregedés

Key words:
ultraviolet light - photoaging - skin aging

A krónikus ultraibolya sugárzás a bőrön egyrészt fokozza, felgyorsítja a természetes, intrinsic vagy kronológiai öregedést, másrészt attól minőségileg is eltérő változásokat okoz.

Ez az ultraibolya fény által kiváltott öregedés a photoaging, amely a legjelentősebb komponense a környezeti hatások által kiváltott, extrinsic öregedésnek. A photoaging komplex folyamata valójában a bőr napfényhez való alkalmazkodásának klinikai megnyilvánulása.

A természetes öregedést döntően genetikai tényezők határozzák meg, pontos mechanizmusát azonban az egyre szaporodó információk ellenére sem ismerjük. Általánosan elfogadott, hogy az emberi életnek genetikai korlátai vannak. A maximális élettartamot ma 120 év körülre teszik, amelyet gének együttes hatása alakít ki, de amelyet egy-egy gén pozitív vagy negatív irányú eltérése jelentősen módosíthat, amint azt matuzsálemi korú emberek genetikai vizsgálata látszik igazolni. A genetikai tényezők egyik meghatározójának tartják a kromoszómák végein elhelyezkedő DNS szekvencia, a telomer osztódásonkénti rövidülését, amely korlátozza, maximálja egy sejt osztódásainak számát (Hayflick limit) (42, 84). A telomer hosszára az UV-fénynek direkt és indirekt hatása egyaránt van (48). A másik tényezőt az anyagcsere-folyamatok során felszabaduló melléktermékek jelentik. Ezek egyik legfontosabbjai az oxidatív gyökök (27). A földi élet során a sejtek anyagcserefolyamata, az állandó alkalmazkodás, a stressz situációk leereagálása mögött olyan oxidatív folyamatok sora

áll, amely kapcsán nagy reaktivitással rendelkező anyagok (reaktív gyökök: oxigén, hidroxil, CO, NO, karboxil, stb.) keletkeznek. Ezek módosítják a folyamatokban résztvevő molekulákat, befolyásolva ezzel a működésüket.

Az öregedés szabadgyök elméletére hatalmas mennyiségű adat található a tudományos irodalomban. A szabadgyökök az örökítő anyag, a DNS (nukleáris és mitokondriális), a membránalkotók, receptorok, jelátviteli folyamatokban résztvevő elemek (fehérjék, lipidek, szénhidrátok) (12) módosítása révén avatkoznak be a sejt működésébe és felelősek az öregedésért is. Az elektrontranszportban, oxidatív reakciókban sejt szinten a mitokondriumoknak van igen jelentős szerepük. Egyesek szerint a bennük lejátszódó oxidatív folyamatok a meghatározóak az öregedés szempontjából (77). Emeli súlyukat, hogy saját DNS-ük fokozottan ki van téve az oxidatív károsodásoknak, mutációjuk gyakori (pl. common deléció), az öregedési folyamatokban patogenetikai szerepük van (55), és markerként használható (29). A mitokondriumok ötvözik az öregedés elmélet két pontját, a replikatív és szabadgyök elméletet (64). A szabadgyököknek a photoaging patomechanizmusában játszott szerepét munkacsoportunk magyar nyelvű összefoglalója részletesen tartalmazza (28).

Az emberi bőrt érő napfény biológiailag legaktívabb tartománya az ultraibolya sugárzás, amely a fentebb említett folyamatok mindegyikét képes befolyásolni. Elnyelődése hullámhosszfüggő. A rövidebb hullámhosszak (UVB: 290–320 nm) csak a hámba, a hosszabbak (UVA: 320–400 nm)

az írha papilláris rétegéig jutnak le. A DNS abszorpciós spektruma az UVB tartományba esik, mely a molekulán bázismódosulásokat (ciklobután pirimidin dimerek, 6-4 fotoproduktum) eredményez. Ezek kijavítása az excíziós reparációs enzim-komplex segítségével történik és a sejtciklus késleltetése teszi lehetővé. Ha a kijavítás nem vagy nem megfelelően jön létre, a károsodás túlél, az utódsejtbe átadódik, és ekkor mutáció keletkezik. Ha a mutáció olyan gént érint, amely a sejt osztódásában fontos szerepet játszik (tumor szuppresszor, onkogén, ciklin dependens kináz, transzkripciós faktor, stb.), akkor ez daganatképződést indíthat el (62; 97). Az UV-fény hosszabb hullámtartományát, az UVA-t már kevésbé nyeli el a DNS. Ez a spektrumsáv inkább reaktív oxigén gyökök képződésén keresztül módosítja a makromolekulát, illetve befolyásol más funkciókat (membrán, receptor, jelátvitel) (50). A reaktív gyökök elhárítására direkt gyökfogó molekulák és enzimek állnak a sejt rendelkezésére (76). Ezek kapacitása jelentős a következmények szempontjából (12; 52). A szabadgyökök is eredményezhetnek ugyanis mutációt a DNS-en bázismódosulások révén (pl: deoxoguanin) és vezethetnek következményes tumor-képződéshez (76).

Az UV-fénynek az előbbi mechanizmusokon kívül direkt hatása is lehet a fehérjékre, lipidekre (71; 86). A tumorkeltő, időben távlati hatáson kívül a besugárzás után az UV-ra alarmírozott sejt működése azonnal megváltozik. Ennek következtében a sejt-sejt közötti kommunikáció részeként felszíni receptorok jelennek meg, illetve módosulnak (71), valamint citokinek termelődnek (47), így a lokális hatás az egész szövet, szerv, szervezet működésére kihat (82), pl. immunszuppressziót idézhet elő (3). Tehát a napfény vagy mesterséges UV-sugárzás komplex folyamatot indít el (56), amely fokozza az újabb sugárdózisok tolerálhatóságát (59). A krónikus sugárhatásnak viszont következményei vannak: a photoaging és daganatok keletkezése.

A bőröregedés makro- és mikroszkópos változásai, pathomechanizmusa

A kronológiai öregedő bőrre jellemző a sorvadás, a fokozott ráncosodás, rugalmatlanság, a szakító szilárdság csökkenése, a romló sebgyógyulás, az idegen anyagok eliminálási képességének gyengülése. Felszíne száraz,

színe világosabb, sápadt, sérülékeny, gyakrabban keletkeznek rajta daganatok. Mindezek mindenütt, a ruhával fedett, napfénytől védett bőrtületeken is megfigyelhetők, a fénynek legtöbbet kitett arc és kéz bőrén azonban korábban és fokozottabban jelentkeznek. Mellettük a photoaging részeként minőségileg eltérő morfológiai elváltozások is észlelhetők, például elastosis, hyper- és hypopigmentáció, teleangiectasiák, rossz- és jóindulatú daganatok. A következőkben mindezek kialakulásának mechanizmusáról, makro- és mikroszkópos megjelenéséről lesz szó.

Ráncok

A ráncok a genetikai öregedés jelei, a bőr vonalas gyűrődései. Ezek egyik típusát az izommozgások következtében kialakuló dinamikus ráncok adják, amelyek már egészen fiatal korban észlelhetők. A legkorábban jelentkező szem körüli szarkalábak a lateralis m. orbicularis oculi működése következtében alakulnak ki, nevetéskor már fiatalokon is láthatók. Dinamikus ráncok a nasolabialis redő ráncai is, valamint a homlokon az aggódást kifejező haránt ráncok, melyeket a szemöldök emelésében résztvevő musculus frontalis működése eredményez. A mérges arckifejezést kölcsönző ráncok a glabella területén a musculus corrugator supercilii rovasára írhatók. Idősebb korban a csücsörítéskor formálódó száj körüli radier ráncok már izommozgás nélkül is észrevehetőek. A dinamikus ráncok az idő előrehaladtával állandósulnak és statikussá válnak. A ráncok másik típusa, a statikus ráncok izommozgástól függetlenül jelentkeznek. A ráncokképződés további meghatározója az akaratlagos izommozgások mellett a szimpatikus tónusfokozódás (8) és a bőr korral egyre fokozódó rugalmatlansága. A víztartalmát, rugalmatlanságát, támasztó zsírszövetét veszítő öregedő bőr a gravitációnak kevésbé áll ellen. Így alakulnak ki a homlok és a szemhéj ptosisa, a szemhéjak táskássága, az ectropium, a toka, a beesett, fáradtnak tűnő szemek, a megnyúlt fülek, az orrcsúcs lógása, a felsőajak elvékonyodása.

A ráncok fontos részei a bőröregedés megítélésének. A fokozatok kifejezésére több osztályozási rendszer is használatos: *Fitzpatrick I-III.*, *Glogau I-IV.* (36), Lemperle wrinkle score 0-5 (54) (1. táblázat), amelyek azonban sok szubjektív elemet tartalmaznak. A ráncosodás objektív megítélését a tudományos vizsgálatok és a színvonalas

stádium	Glogau tünetek	makeup	Fitzpatrick osztály	tünetek	pontszám	Lemperle ránc
I. enyhe	néhány ránc	nem igényel	I. finom	finom ráncok	0	nincs
II. közepes	több ránc, beteges sápadtság	kevés	II finom- közepes	néhány barázda, vonal	1	csak éppen felismerhető
III. előre- haladott	állandó ráncok, pigment eltérések, értágulatok, keratosisok	gyakran	III. finom- mély	barázdák, gyűrődések	2	felületes
IV. súlyos	mély ráncok és redők, keratosisok, értágulatok	állandóan			3	közepesen mély
					4	mély, jól elkülöníthető széllel
					5	nagyon mély

1. táblázat

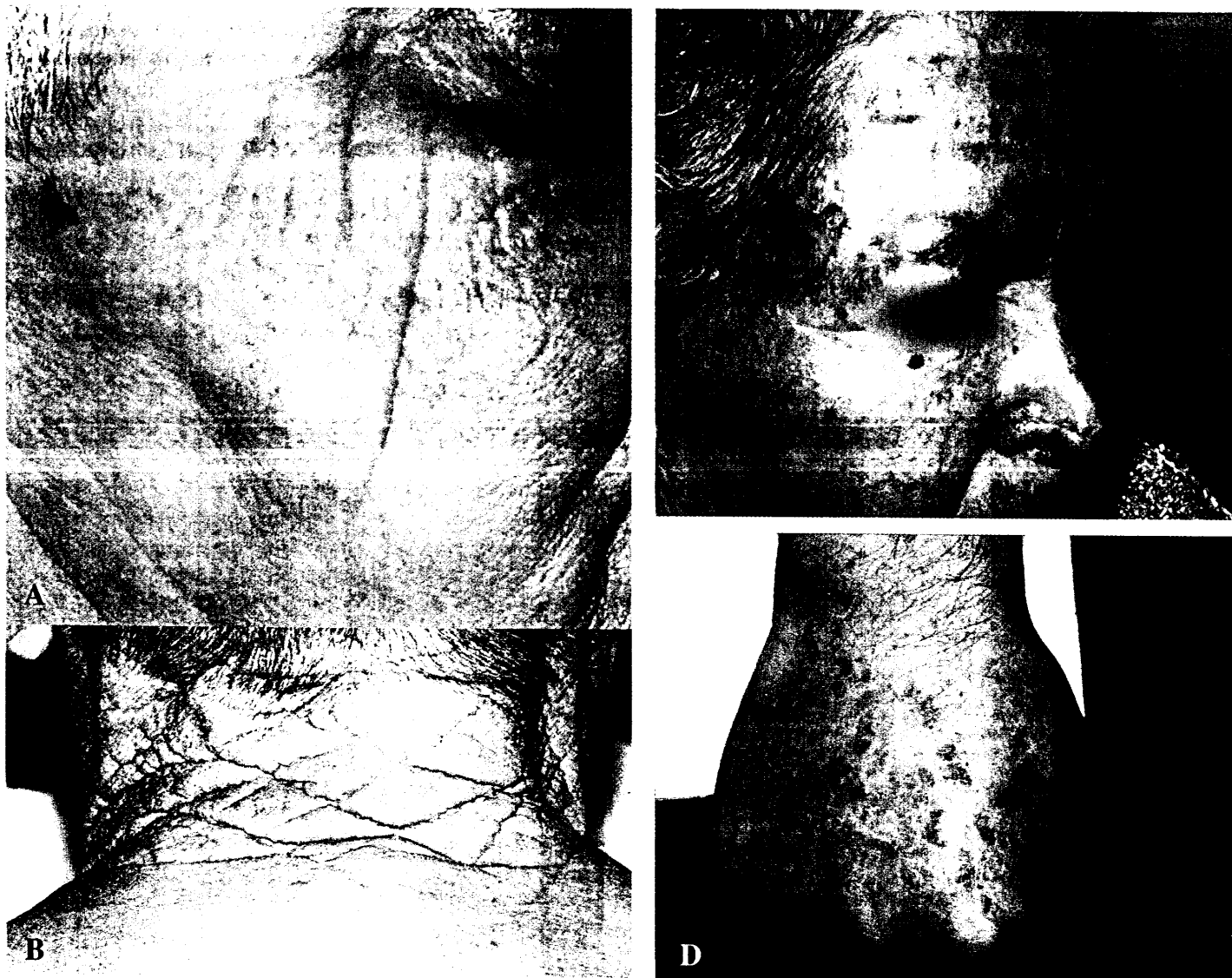
A bőr öregedésének kvantitatív meghatározására alkalmazható osztályozások

kozmetikai ipar egyaránt igénylik, lehetővé téve például az öregedés-gátló készítmények tényleges hatásosságának meghatározását. A bőr felületéről vett háromdimenziós lenyomatok (pl. szilikon (61), in vivo optikai módszer (43) alkalmasak számítógépes kép- (image) analízisra és a ráncok számszerű jellemzésére (7). Multifoton fluoreszcens intravitális mikroszkópos és ultrahang vizsgálatok (63; 58; 75; 94) az irha állapotának megítélését teszik lehetővé.

A ráncépződésben a genetikai tényezők mellett **környezeti faktorok** is szerepet kapnak, amelyek közt a legjelentősebb az ultraibolya sugárzás. Emellett a dohányzás (67), fokozott szimpatikus tónus (stressz), kábítószerélvezet, HIV infekció, szívelégtelenség, transzplantáció (8) is fokozzák a bőr öregedési folyamatait. A légszennyezés ilyen irányú hatására kevesebb objektív bizonyíték áll rendelkezésünkre. A táplálkozás jelentőségének bizonyítása nehéz, bár néhány állatkísérlettel az utóbbi időben sikerült alátámasztani a mediterrán diéta (zöldség, olívaolaj) kedvező hatását a fehérje és zsírdús (húsok, tej) táplálkozással szemben (6). Végül a ráncok kialakulásában hegesedéssel járó bőrgyógyászati betegségeknek (pl.: acne,

DLE), azok kezelésének (pl: kortikoszteroidok), valamint sebészi beavatkozások (pl. daganatok eltávolítása), kozmetikai kezelések (mély peeling) révén az orvosoknak is szerepe lehet.

A photoaging során a ráncok kialakulásában a bőr minden rétegének szerepe van. A korosodással a hám víztartalma, sejtrétegeinek száma, papillaritása csökken, ami makroszkópikus gyűrődések, ráncok kialakulásához vezet. A ráncok mélyén a sejtsorok száma kevesebb, a differenciációs markerek (transzglutamináz, filagrin) expressziója alacsonyabb (14). A mélyebb ráncok képződésében az irha fibroblasztjainak, kollagén-, elasztikus-rost és extracelluláris mátrix termelésének van döntő szerepe. A photoaging legjelentősebb momentuma a kollagén és elasztikus rostok krónikus minőségi és mennyiségi változása (26). UV-fény hatására a bőrt alkotó sejtek molekuláris expressziója megváltozik (30). Csökken például a TGF beta II receptor sejtfelszíni megjelenése a TGFb/Smad jelátvitelen keresztül. Az UV-fény aktiválja az AP1 transzkripciós faktort (71), ezen keresztül csökkenti a fibroblasztok és a keratinociták (KC) prokollagén termelését (40), valamint fokozza a mátrix metalloproteináz – 1



1. ábra

A photoaging klinikai tünetei.

A) solaris elastosis, B) cutis rhomboidalis nuchae, C) basalioma krónikus fénykárosodott bőrön, D) solaris lentigók

(MMP-1) (kollagenáz) génátíródását (78). Ezzel egyidőben viszont nem változik vagy csökken az MMP-k aktivitását gátló szöveti faktorok TIMP (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase) termelődése (49). Így a csökkent kollagéntermelés mellett a fokozott lebontás kollagénvesztéshez vezet (26). Emellett jelentős a kollagénmolekulák közötti keresztkötések kialakulása is (4). Az UV-fény ezen akut hatását reparációs folyamatok igyekeznek kijavítani, amik azonban nem tökéletesek, az egész folyamat a sebgyógyuláshoz hasonló és mikroszkópikus solaris hegeket hoz létre (30). Mikromorfológiailag ezt a feltűnő kollagénrostok jelzik. A fénynek kitett bőrterületeken a bazálmembrán struktúráját adó kollagén IV és a rögzítésében szerepet játszó kollagén VII mennyisége csökken, ami a ráncok mélyén még kifejezettebb (14). Ezenkívül megkevesbedik az extracelluláris mátrix és megváltozik az összetétele is. Fokozódik az ECM 1, az autofluoreszcens fehérjék, az AGE mennyisége (4). Ez utóbbiak az anyagcsere folyamatok kapcsán keletkezett reaktív karboxil gyökök által módosult aminosavláncok, amelyek önmaguk is képesek UV-fényt abszorbeálni és következményes reaktív gyökök keletkezésén keresztül fokozni a sugárhatást (98).

Elastosis

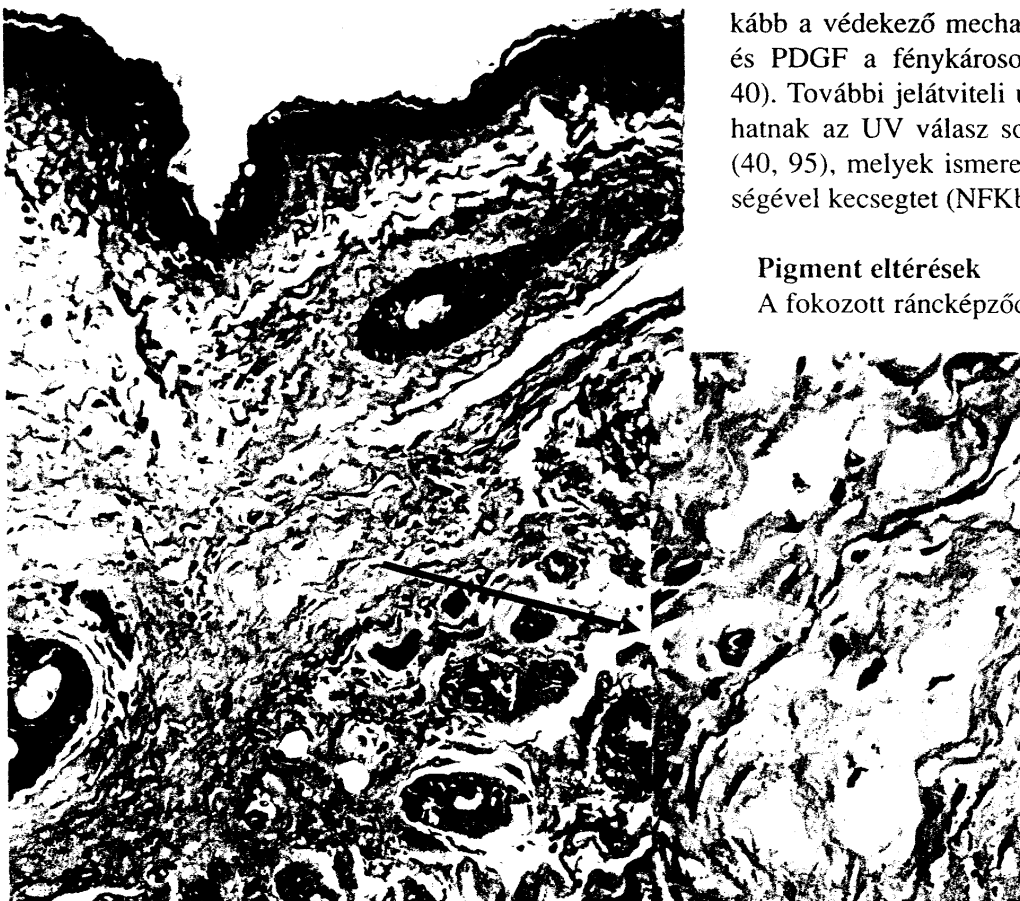
Az UV-fény génszinten a fibroblasztok *elasztikus* rosttermelését is fokozza. A termelődő előfehérjék (pl.: elastin, fibrillin) összetétele változó. Ezzel párhuzamosan megnő az elasztikus rostok degradációjában szerepet ját-

szó elasztáz aktivitása, amely a fibroblasztokon kívül a neutrofil leukocitákból is származik (70). Megnő a masztociták száma is (39), melyek szintén részt vesznek a photoaging egyik legjellemzőbb tünetének, a solaris elastosisnak a kialakításában. A fokozott, de abnormalis összetételű elastin termelés és a fokozott degradáció ugyanis a megváltozott ECM (kondroitin szulfát-vesican) viszonyok között a normális elastin vesztésével és amorf elektrondenz anyag felhalmozódásával jár (80, 85). Az abnormalis elastin akkumulációjában az elastin rostokhoz kötött lizozimnak is szerepet tulajdonítanak, amely megakadályozza az elastin leukocita elasztáz általi lebontását (79). Ez mikroszkópiusan már HE festéssel is látható basofil, sejtszegény anyagként a papillaris dermisben (2. ábra), elastica van Gieson (orcein) festéssel még szembetűnőbb.

Az elastosis a ráncokon kívül néhány milliméteres, elmosott szélű, sárgás papulák formájában szabad szemmel is észrevehető, nagyobb plakkokat képezhet a homlokon, a halántékon, az orcákon vagy a nyakon. Ritkán nagy, tág pórusok (Favre Racouchot) (65), colloid miliumok láthatók. Az irhában észlelt változások létrejöttében az oda jutó és a fibroblasztokat közvetlenül is elérő UVA sugártartománynak van döntő szerepe, emellett azonban a hámsejtekre ható UVB sem elhanyagolható, mivel az általuk termelt citokinek eljuttatják az UV hatás információját az irhába. Közülük a legfontosabb az interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis faktor alfa (TNFalfa), transzformáló növekedési faktor b (TGFB) és a trombocitákból származó növekedési faktor PDGF (40, 47, 99). Az első három inkább a védekező mechanizmusok beindításában, a TGFB és PDGF a fénykárosodás kialakításában szerepel (11; 40). További jelátviteli utak és csomópontok is módosulhatnak az UV válasz során (MAPK, NFkB, cJun, cFos) (40, 95), melyek ismerete terápiás beavatkozások lehetőségével kecsegtet (NFKb gátlás) (87).

Pigment eltérések

A fokozott ráncképződésen kívül a fény hatására öregező bőr másik jellegzetessége a pigment egyenetlenség. A korral járó általános sorvadás, a bőr kivilágosodása és az ősztülés (2) mellett a napfénynek gyakran kitett bőrterületeken különböző nagyságú barna foltok, szeplők és solaris lentigók jelennek meg. A szeplők fiatal korban jelentkeznek, az I-II bőrtípusra jellemzőek, a bőr fényérzékenységét jelzik, míg a nagyobb, sötétebb és idősebb korban jelentkező solaris lentigók száma inkább a kumulatív napfény expozícióval korrelál (5). A pigment eltérések ultraibolya fotográfiát alkalmazva sokkal szembetűnőbbek,



2. ábra

Solaris elastosis mikroszkópos képe. Van Gieson festés 200x nagyítás

már egészen fiatalon mutatják a fénykárosodás mértékét (60). In vivo a konfokális laser scanning mikroszkópia nyújthat segítséget a solaris lentigók és a lentigo maligna elkülönítésében (51).

Jól ismert fiziológiás jelenség, hogy UV-fény hatására a bőr leburnul, amely részben véd a további UV hatásoktól. Az azonnali, alig észrevehető sötétedést a III-IV. bőrtípusúakon a melanin fizikokémiai változása idézi elő. A késői pigmentáció a melanociták fokozott pigmenttermelésének a következménye. Az UV-fény melanogenezist indukáló mechanizmusait egy korábbi közleményünk részletezi (69). Krónikus inzóláció hatására a melanociták száma is nőhet. Az alkalmazkodás részeként a DNS reparációs folyamatok is aktiválódnak. A sötétebb bőrtípusokban a javítómechanizmusok aktivációja kifejezettebb, így Young szerint a különböző bőrtípusokban nem annyira a melanin pigment különbség, mint inkább a reparáció aktiválhatósága közötti különbség felelős az I-II bőrtípusúak fokozott UV érzékenységeért (81). A pigmentáció esztétikailag előnyös, mert jobban elfedi a bőr egyenetlenségeit. Az egyenletesen leburnult bőr, amely *Coco Chanel*nek köszönhetően vonult be a divatirányzatba, és a mai napig tartja magát, a jólét, a gazdagság, az egészség, a fiatalság szimbólumává vált. Ma már mesterséges UV forrásokkal, szoláriumokkal is elérhetik a divatnak hódolókat. A photoaginggel való foglalkozást éppen ez a felfokozott igény a barna bőrszínre teszi aktuálissá. Az óhajtott bőrszín ugyan aktuálisan a fiatalság szimbóluma, azonban a pillanatnyi kellemes külső megjelenés oltárán éppen az idős korban is fiatalnak vágyott bőr lesz feláldozva.

A photoaging patomechanizmusa szempontjából a melanociták szaporodását fokozó bFGF-nak van kitüntetett szerepe. A növekedési faktor génátírását az NFκB transzkripciós faktor szabályozza, amely az UV-sugárzásra termelődő IL1 és TNF-alfa hatására aktiválódik és transzlokálódik a magba. Itt több citokin termelését fokozza, többek között az aktiváló IL1-et és a TNF-et is, amivel tovább növeli az effektust. A bFGF a KC, a melanocyták és a fibroblasztok proliferációjával a photoaging több jelenségének kialakulásában is részt vesz (87). Így az NFκB nemcsak az akut UV hatás, hanem a krónikus photoaging patomechanizmusában is kulcsszerepet játszik.

A fokozott pigmentáción kívül a photoagingre hipopigmentált foltok is jellemzőek. A végtagokon, lábszáraikon gyakran, de más fénynek kitett helyen is előfordulnak a néhány milliméter átmérőjű hipopigmentált maculák (hypopigmentatio macularis).

Vascularis elváltozások

A fénykárosodott bőr további jellemzői a *vascularis elváltozások*. Az öregedés során a bőr mikrocirkulációja romlik, az erek száma csökken, ami kifejezettebb a fénynek kitett területeken (13). Az általános sorvadás, az erek környezetének atrófiája csökkenti szupportív funkciójukat, ezért gyakoriak a mikrosérülések után kialakuló lapszerű vérzések, echymosisok, purpurák, legkifejezettebben a kézhatron és az alkaron. A photoaging egy további jellegzetessége értágulatok (teleangiectasiák) megjelenése

a bőrön, ami különösen dohányzók arcán látható. Nőkön gyakori a nyakon a kopasztott csirkebőrre emlékeztető, értágulatokkal, hiperpigmentációval tarkított *poikiloderma Civatte*. Kiváltásában a napfényen kívül genetikai tényezők, kémiai anyagok (illatanyagok) fotoszenzibilizáló hatása is szóba jön (45). Bár a kronológiai öregedés jele is, de fénykárosodott bőrön nagyobb számban jelentkeznek az apró *angiomák* (senilis angioma, rubin naevus).

Az érproliferációkban az angiogén faktorok fokozott termelődésének van szerepe. Ilyen a már említett bFGF (87) és az VEGF (90), míg az antiangiogén hatású interferon béta termelődése csökken, ami szintén kedvező az extravascularizáció kialakulásában.

Kevés szó esik a bőr beidegzésének változásáról a photoaging során, pedig a folyamatban a szenzoros innerváció is károsodik (89). A tünetek kialakulásában citokinek, neuropeptidek (NGF, CGRP és substance-P) is szerepet játszanak (53).

Carcinogenesis

Végül, de nem utolsósorban megemlítendő, hogy az UV-fény káros hatásának késői következménye a daganatkeltés, melyben mind az UVB, mind az UVA tartomány-nak szerepe van (17). A krónikus sugárhatásra éppen az hívta fel először a figyelmet, hogy a malignus bőrtumorok elsősorban a napfénynek kitett bőrterületeken jelentkeznek. Az UV-fény patogenetikai szerepét a spinocelluláris carcinoma és a basalioma kialakulásában epidemiológiai (1), állat- és in vitro kísérletek bizonyítják. Ma már igazolódott, hogy az UV-fény komplett carcinogén, ami több tényezőtől tevődik össze: hullámhossztól függően direkt mutagén (CPD-képzés, oxidatív bázismódosulások) (19), de vannak epigenetikai hatásai, emellett a környező nem mutáns sejtekre gyakorolt hatással elősegíti a mutáns klónok proliferációját (101), tehát tumorpromoter is. Ezenkívül immunszuppresszív, így gátolja a daganatos sejtek immunrendszer általi eliminációját (18, 41). Állatkísérletes modellünk alapján a photocarcinogenesis igen korai szakaszában a mutáns klónok eltávolításában nem az antigén specifikus immunitásnak van elsődleges jelentősége (68).

A többszakaszos carcinogenesis jó példája a solaris keratosis (SK), mint praecancerosis átalakulása spinocelluláris carcinomává. Ebben a daganatféleségben a p53 tumorszuppresszor fehérje UV-re jellegzetes (signature) mutációja az elsődleges lépés (97), melyet több onkogén (ras, p16) és tumorszuppresszor gén mutációja követ. Ezek közösen eredményezik, hogy a spontán visszafejlődő SK mellett egyes SK-ból valódi daganat alakul ki (10). A basalioma patogenezisében is igazolt az UV-fény etiológiai szerepe, de ebben a tumorban az ún. patched (a sonic hedgehog jelátviteli útvonal fehérjeje) mutációja a döntő. A kialakulás részletei kevésbé ismertek, mivel a patched gén mutációja önmagában is elegendő, hogy basaliomákat létrehozzon, melyek klinikai és hisztológiai megjelenése változó (nodularis, adenoid, cysticus, keratoticus, sclerotizáló) (15). A melanoma etiológiájában az UVA-nak az UVB-nél nagyobb jelentőséget tulajdonítanak (95). A naevus sejtés daganatokban többek között a p16 és a bRaf gének mutációi

jellegzetesek. A fény okozta öregedéshez ezeken kívül más benignus tumorok megjelenése is társul. Ilyenek a seborrhoeás keratosisok és a már említett angiómák, amelyek kozmetológiai jelentősége nem elhanyagolható.

A photoaging kezelése

A természetes öregedés és a photoaging következményeinek kezelése csak a fényvédelem szempontjából választható szét. A *fényvédelem* ugyanis a photoaging primer prevenciója. Miután patomechanizmusában az UVB mellett ma döntően az UVA tartománynak tulajdonítunk patogenetikai szerepet, elengedhetetlenül fontos a széles spektrumú fényvédelem. Ez életviteli szokásokkal (szabadban való tartózkodás kerülése 10-15 óra között), megfelelő ruházkodással (sapka, póló) (21) és helyi fényvédő készítmények alkalmazásával valósítható meg (93). Az átlagos nyári ruházattal mintegy 30 SPF-t érhetünk el (35). A lokális termékek kémiai fényvédő molekulái (p-aminobenzoésav, cinnamátok, tinosorb, stb) abszorbeálják, a fizikai filterek (cinkoxid, titánium dioxid) szétszórják és visszaverik a fényt. A készítmények dobozán feltüntetett védőhatás (protektív faktor), ha külön nincs jelölve, az UVB-re vonatkozik. A kellő fényvédelmet csak megfelelően vastag rétegben és megfelelő körülmények között történő alkalmazás után érhetjük el, ami sokszor kozmetikailag már nem előnyös. Leghatásosabb a védelem, ha a napfényhatás előtt 15-30 perccel kenjük fel a készítményt, majd ezt az expozíció kezdete után 15-30 perccel, illetve minden fürdőzés, törülközés, nagyobb izzadás után megismételjük (22). Ismert az is, hogy a krémek szokásos vastagságban történő felkenése a védő hatásnak csak mintegy 50-30%-át biztosítja.

A fényvédelemre alkalmas vegyületek másik csoportjába tartozó gyökfogó molekulák az UV-fény abszorpciója után azáltal akadályozzák meg a káros hatások kialakulását, hogy semlegesítik az UV indukált szabadgyököket (73). A szabadgyököket felfogó, hatásukat elhárító molekulák egy része gének által kódolt fehérje, enzim: glutation S transzferáz, szuperoxid dizmutáz, amelyek genetikailag meghatározott aktivitása, pontosabban csökkent aktivitása részben az öregedésért és a daganatképződés iránti fokozott fogékonyságért is felelős (52). Bár a különböző gyökfogó tulajdonságú anyagok (pl. C és E vitamin, karotinoidok) öregedés gátló hatása a ráncok megelőzése és kezelése szempontjából a szabadgyök elméletből egyenesen következik, például in vitro a C-vitamin a kollagén termelést fokozza, klinikai hatékonyságuk már nem ennyire egyértelmű (16). Különösen lokális alkalmazásuknál vetődnek fel stabilitási és felszívódási problémák (33; 57). Hatásuk egyes vizsgálatok szerint nem annyira a dózis, hanem az egymással történő kombinációk függvénye. Az extrém magas dózisok a prooxidáns tulajdonságok miatt egyenesen károsak is lehetnek (9). A vitaminkon kívül egyes növényi kivonatok (szója, zöld tea, genciana, stb.) hatóanyagai (isoflavonoidok, polifenolok, genistein, kinetin) antioxidáns hatásaikon kívül más mechanizmusokon keresztül is kedvezően befolyásolják az öregedő bőrt (66).

Mindezek mellett ma már rendelkezünk olyan anyagokkal is, amelyek a már kialakult károsodás kijavítására képesek (T4 endonukleáz, IL-12, NF-KB) (88).

A *hormonok* öregedést befolyásoló hatása ismert. A menopausában az évtizedek óta alkalmazott hormonpótló kezelés az utóbbi időben az emlő-carcinoma és egyéb mellékhatások fokozott rizikója miatt megkérdőjelezett. Bár a bőr öregedését is kedvezően befolyásolja, kozmetikai célú alkalmazása nem javasolt (93). A photoagingre gyakorolt hatására jelenleg igen kevés adat áll rendelkezésre (91).

A photoaging patomechanizmusának szorosabb megismeréséből adódóan, többek között a citokinek, transzkripció- és növekedési faktorok, jeltovábbításban résztvevő molekulák befolyásolása révén *újabb preventív lehetőségek* előtt nyílnak út a jövőben (Nouricel-MD (32), parthenolid (86). Történtek próbálkozások egyéb vegyületekkel/gyógyszerekkel is: vas kelátorok, NSAID, lipospondin oligonukleotidok (66).

A *már kialakult elváltozások kezelési lehetőségeit* csoportosíthatjuk hatásmechanizmusuk és hatóanyaguk, valamint a bőr struktúrája szerint. A *retinoidokról* (tretinoin, isotretinoin, tazaroten) in vitro vizsgálatok igazolták, hogy fokozzák a kollagén szintézist és csökkentik degradációját a MMP expresszió befolyásolása révén (44). A hatás többnyire a MAP-kináz - AP-1 transzkripció faktor útvonal befolyásolásával jön létre (23, 31). Kedvező hatásukat a photoaging klinikai tüneteire in vivo is alátámasztották. Jelenleg ez az egyedüli terápiás intervenció a photoaging kezelésére, amelyet a bizonyítékon alapuló orvoslás is elfogad (74). Alkalmazásuknak irritáló hatásuk szab gátat. Bízónak látszik receptorszelektív molekulák kifejlesztése (38; 83).

A *bőrfelszínen ható eljárások, készítmények* megakadályozzák a fény behatolását és a bőr kiszáradását. A stratum corneum hidráltóságát fokozva például a finom ráncok csökkenését érhetjük el. A make up-ok a jobb fénytöréssel, színbeli fedéssel kozmetikailag szintén kedvező hatásúak, egyben legtöbbjüknek csekély fényvédő effektusa is van (SPF). A bőr elhalt rétegének eltávolítása, a felületes peelingek (pl.: hidroxisavak, bőrradírr) kozmetikailag (fénytörés) ugyancsak kedvezőek, emellett serkentik a hámprolifrációt, kisimítják a bőrfelületet, így az atrófiás öregedő bőrön (is) kedvező hatásúak (25). A felületes peelingek, de különösen a hám élő sejtjeit és az irha felszínét is érintő mélyebb peelingek (kémiai peeling, dermoabrasio, laserkezelés) nemcsak a hám megvastagodását eredményezik, hanem előidézik a fibroblasztok felszaporodását, az extracelluláris mátrix és a kollagéntartalom kedvező mennyiségi és minőségi változását is az irhában (34; 71). Megjegyzendő viszont, hogy a peelingek rövid távon fokozzák a bőr érzékenységét az UV-fényre. A felsorolt eljárások csak a finom ráncok és a pigmenteltérések kezelésére alkalmasak. Az egyre népszerűbb nem *invazív* resurfacing technikák (IPL, laser) az irhába lejuttatott különböző hullámhosszúságú fény hatását használják fel a kötőszövet átalakítására, kedvezően befolyásolva a fokozott vascularizációt és pigment egyenetlenségeket is (20; 37). Az irhába került feltöltő anyagok már a mélyebb rán-

cok háromdimenziós eltüntetésére is alkalmasak (46). A botulinum toxin a dinamikus ráncokat simítja ki, amivel egyben a statikus ráncok kialakulását is csökkenti (92; 100). Drámaibb változást eredményez a sebészi beavatkozás, a graftok behelyezése, a ráncok felvarrása. Mivel a megjelenésre a természetes öregedés során megfoglyozott csontállomány is kihatással van, az osteoporosis megelőzése (Ca, D vitamin, mozgás) és kezelése (hormonok, biszfoszfonátok) (24) is jár bizonyos kozmetikai előnyökkel.

Rövidítések:

AGE: advanced glycation end products, DNS:deoxiribonukleinsav, UV: ultraibolya fény, HIV:human immunodeficiency virus, DLE: discoid lupus erythematosus, TGF beta: transforming growth factor beta, MMP1:matrix metalloproteinase 1, TIMP: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, ECM:extracellularis matrix, HE:hematoxin-eosin festés, CO:szén-monoxid, NO:nitrogén-monoxid, IL:interleukin, TNF á: tumor nekrosis faktor á, PDGF: platelet derived growth factor, NFkB: nukleáris faktor é B, SK: solaris keratosis, NSAID: non steroid antiinflammatory drugs, b FGF: basic fibroblast growth factor, KC: keratinocyta, NGF: nuclear growth factor, AP1: activating protein 1, SPF: sun protection factor, MAPK: mitogen activated proteinkinase, CPD: cyclobutane pyrimidine dimers, VEGF: vascular endothelial growth factor, CGRP: calcitonin-gene related peptide, IPL: intense pulsed light.

IRODALOM

- Almahroos M., Kurban A.: Ultraviolet carcinogenesis in nonmelanoma skin cancer. Part I: incidence rates in relation to geographic locations and in migrant populations. *Skinmed* (2004) 3, 29 - 35.
- Arck P, Overall R, Spatz K és mtsai.: Towards a "free radical theory of graying": melanocyte apoptosis in the aging human hair follicle is an indicator of oxidative stress induced tissue damage. *FASEB J* (2006) 20, 1567-1569.
- Aubin F.: Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol* (2003) 13, 515 - 523.
- Bailey A. J.: Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev.* (2001) 122, 735-755.
- Bastiaens M, Hoefnagel J, Westendorp R és mtsai.: Solar lentigines are strongly related to sun exposure in contrast to ephelides. *Pigment Cell Res* (2004 Jun) 17, 225 - 229.
- Battino M, Ferreiro M.: Ageing and the Mediterranean diet: a review of the role of dietary fats. *Public Health Nutr* (2004) 7, 953 - 958.
- Battistutta D, Pandeya N, Strutton G és mtsai.: Skin surface topography grading is a valid measure of skin photoaging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* (2006) 22, 39 - 45.
- Bazar K, Doux J, Yun A.: A new wrinkle: Skin manifestations of aging may relate to autonomic dysfunction. *Med Hypotheses* (2006) Jun (Epub ahead of print).
- Biesalski H, Obermueller-Jevic U.: UV light, beta-carotene and human skin-beneficial and potentially harmful effects. *Arch Biochem Biophys* (2001) 389, 1 - 6.
- Brash D.: Photocopying cancer cells. *J Invest Dermatol* (2003) 121, XII - V.
- Brenner M, Degitz K, Besch R és mtsai.: Differential expression of melanoma-associated growth factors in keratinocytes and fibroblasts by ultraviolet A and ultraviolet B radiation. *Br J Dermatol* (2005) 153, 733 - 739.
- Briganti S PM.: Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2003) 17, (6), 663-9. 2003.
- Chung J, Yano K, Lee M és mtsai.: Differential effects of photoaging vs intrinsic aging on the vascularization of human skin. *Arch Dermatol* (2002) 138, 1437 - 1442.
- Contet-Audonnet J, Jeanmaire C, Pauly G.: A histological study of human wrinkle structures: comparison between sun-exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun-protected areas. *Br J Dermatol* (1999) 140, 1038 - 1047.
- Crowson A.: Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implications. *Mod Pathol* (2006) 19 Suppl 2, S127 - 147.
- Damiani E, Astolfi P, Cionna L és mtsai.: Synthesis and application of a novel sunscreen-antioxidant. *Free Radic Res* (2006) 40, 485 - 494.
- de Gruijl F.: Photocarcinogenesis: UVA vs. UVB radiation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* (2002) 15, 316 - 320.
- de Gruijl F. Ultraviolet radiation and tumor immunity. *Methods* (2002) 28, 122 - 129.
- de Gruijl F, van der Leun J.: Estimate of the wavelength dependency of ultraviolet carcinogenesis in humans and its relevance to the risk assessment of a stratospheric ozone depletion. *Health Phys* (1994) 67, 319 - 325.
- Dierickx C, Anderson R.: Visible light treatment of photoaging. *Dermatol Ther* (2005) 18, 191 - 208.
- Diffey B.: Sun protection with clothing. *Br J Dermatol* (2001) 144, 449 - 450.
- Diffey B.: When should sunscreen be reapplied? *J Am Acad Dermatol* (2001) 45, 882 - 885.
- Di Sepio D, Sutter M, Johnson A és mtsai.: Identification of the AP1-antagonism domain of retinoic acid receptors. *Mol Cell Biol Res Commun* (1999) 1, 7 - 13.
- Draeos Z.: Concepts in a multiprong approach to photoaging. *Skin Therapy Lett* (2006) 11, 1 - 3.
- Edison B, Green B, Wildnauer R és mtsai.: A polyhydroxy acid skin care regimen provides antiaging effects comparable to an alpha-hydroxyacid regimen. *Cutis* (2004) 73, 14 - 17.
- El-Domyati M, Attia S, Saleh F és mtsai.: Intrinsic aging vs. photoaging: a comparative histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of skin. *Exp Dermatol* (2002) 11, 398 - 405.
- Emerit I.: Free radicals and aging of the skin. *EXS.* (1992) 62, 328-41 1992.
- Emri G, Horkay I, Remenyik E.: Szabadgyökök szerepe a az ultraibolya fény okozta bőrkárosodásokban. *Orv Hetil* (2006) 147, 731-735
- Eshaghian A, Vleugels R, Canter J és mtsai.: Mitochondrial DNA deletions serve as biomarkers of aging in the skin, but are typically absent in nonmelanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 336 - 344.
- Fisher G. The pathophysiology of photoaging of the skin. *Cutis* (2005) 75, 5 - 8) discussion 8-9.
- Fisher G, Voorhees J.: Molecular mechanisms of photoaging and its prevention by retinoic acid: ultraviolet irradiation induces MAP kinase signal transduction cascades that induce Ap-1-regulated matrix metalloproteinases that degrade human skin in vivo. *J Invest Dermatol Symp Proc* (1998) 3, 61 - 68.
- Fitzpatrick R, Rostan E.: Reversal of photodamage with topical growth factors: a pilot study. *J Cosmet Laser Ther* (2003) 5, 25 - 34.
- Foco A, Gasperlin M, Kristl J.: Investigation of liposomes as carriers of sodium ascorbyl phosphate for cutaneous photoprotection. *Int J Pharm* (2005) 291, 21 - 29.
- Fulton J, Porumb S.: Chemical peels: their place within the range of resurfacing techniques. *Am J Clin Dermatol* (2004) 5, 179 - 187.
- Gambichler T, Laperre J, Hoffmann K.: The European standard for sun-protective clothing: EN 13758. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2006) 20, 125 - 130.
- Glogau R.: Aesthetic and anatomic analysis of the aging skin. *Semin Cutan Med Surg* (1996) 15, 134 - 138.
- Goldman M, Weiss R, Weiss M.: Intense pulsed light as a nonablative approach to photoaging. *Dermatol Surg* (2005) 31, 1179 - 1187.

38. Griffiths CE.: The role of retinoids in the prevention and repair of aged and photoaged skin. *Clin Exp Dermatol.* (2001) 26, 613-618.
39. Grimaldeston MA, Simpson A F-JJ, Hart PH.: The effect of ultraviolet radiation exposure on the prevalence of mast cells in human skin. *Br J Dermatol.* (2003) 148 (2), 300-6. 2003.
40. Han K, Choi H, Won C és mtsai.: Alteration of the TGF-beta/SMAD pathway in intrinsically and UV-induced skin aging. *Mech Ageing Dev* (2005) 126, 560 - 567.
41. Hanneman K, Cooper K, Baron E.: Ultraviolet immunosuppression: mechanisms and consequences. *Dermatol Clin* (2006) 24, 19 - 25.
42. Hayflick L.: The cell biology of aging. *J Invest Dermatol* (1979) 73, 8 - 14.
43. Jacobi U, Chen M, Frankowski G és mtsai.: In vivo determination of skin surface topography using an optical 3D device. *Skin Res Technol* (2004) 10, 207 - 214.
44. Kang S.: The mechanism of action of topical retinoids. *Cutis* (2005) 75, 10 - 13.
45. Katoulis A, Stavrianeas N, Georgala S és mtsai.: Poikiloderma of Civatte: a clinical and epidemiological study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2005) 19, 444 - 448.
46. Klein A.: Soft tissue augmentation 2006: filler fantasy. *Dermatol Ther* (2006) 19, 129 - 133.
47. Kondo S.: The roles of cytokines in photoaging. *J Dermatol Sci* (2000) 23 Suppl 1, S30 - 36.
48. Kosmadaki M, Gilchrist B.: The role of telomeres in skin aging/photoaging. *Micron* (2004) 35, 155 - 159.
49. Kossodo S, Wong W, Simon G és mtsai.: Effects of UVR and UVR-induced cytokines on production of extracellular matrix proteins and proteases by dermal fibroblasts cultured in collagen gels%. *Photochem Photobiol* (2004) 79, 86 - 93.
50. Krutmann J.: Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatosis. *J Dermatol Sci* (2000) 23 Suppl 1, S22 - 26.
51. Langley R, Burton E, Walsh N és mtsai.: In vivo confocal scanning laser microscopy of benign lentigenes: comparison to conventional histology and in vivo characteristics of lentigo maligna. *J Am Acad Dermatol* (2006) 55, 88 - 97.
52. Lear JT SA, Strange RC, Fryer AA.: Detoxifying enzyme genotypes and susceptibility to cutaneous malignancy. *Br J Dermatol.* (2000) 142, 8-15.
53. Legat F, Wolf P.: Photodamage to the cutaneous sensory nerves: role in photoaging and carcinogenesis of the skin? *Photochem Photobiol Sci* (2006) 5, 170 - 176.
54. Lemperle G, Holmes R, Cohen S és mtsai.: A classification of facial wrinkles. *Plast Reconstr Surg* (2001) 108, 1735 - 1750.
55. Lenaz G, Baracca A, Fato R és mtsai.: New insights into structure and function of mitochondria and their role in aging and disease. *Antioxid Redox Signal* (2006) 8, 417 - 437.
56. Li D, Turi T, Schuck A és mtsai.: Rays and arrays: the transcriptional program in the response of human epidermal keratinocytes to UVB illumination. *FASEB J* (2001) 15, 2533 - 2535.
57. Lin F, Lin J, Gupta R és mtsai.: Ferulic acid stabilizes a solution of vitamins C and E and doubles its photoprotection of skin. *J Invest Dermatol* (2005) 125, 826 - 832.
58. Lin S, Wu R, Tan H és mtsai.: Evaluating cutaneous photoaging by use of multiphoton fluorescence and second-harmonic generation microscopy. *Opt Lett* (2005) 30, 2275 - 2277.
59. Maeda T, Chua P, Chong M és mtsai.: Nucleotide excision repair genes are upregulated by low-dose artificial ultraviolet B: evidence of a photoprotective SOS response? *J Invest Dermatol* (2001) 117, 1490 - 1497.
60. Mahler H, Kulik J, Harrell J és mtsai.: Effects of UV photographs, photoaging information, and use of sunless tanning lotion on sun protection behaviors. *Arch Dermatol* (2005) 141, 373 - 380.
61. Mazzarello V, Cametti M, Leone G és mtsai.: Analysis of the microtopography of the skin by silicone replicas after repeated exposure to actinic radiation at high altitudes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2001) 15, 224 - 228.
62. Melnikova V, Ananthaswamy H.: Cellular and molecular events leading to the development of skin cancer. *Mutat Res* (2005) 571, 91 - 106.
63. Miyasaka M, Sakai S, Kusaka A és mtsai.: Ultrasonic tissue characterization of photodamaged skin by scanning acoustic microscopy. *Tokai J Exp Clin Med* (2005) 30, 217 - 225.
64. Passos J, von Zglinicki T, Saretzki G.: Mitochondrial dysfunction and cell senescence: cause or consequence? *Rejuvenation Res* (2006) 9, 64 - 68.
65. Patterson W, Fox M, Schwartz R.: Favre-Racouchot disease. *Int J Dermatol* (2004) 43, 167 - 169.
66. Rabe J, Mamelak A, McElgunn P és mtsai.: Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* (2006) 55, 1 - 19.
67. Raitio A, Kontinen J, Rasi M és mtsai.: Comparison of clinical and computerized image analyses in the assessment of skin ageing in smokers and non-smokers. *Acta Derm Venereol* (2004) 84, 422 - 427.
68. Remenyik É, Wikonkál NM, Zhang W és mtsai.: Antigen-Specific Immunity does not Influence Initiation, Expansion, or Acute Regression of UVB-Induced p53-Mutant Clones. *Oncogene* (2003) 22, 6369-6376.
69. Remenyik É.: A melanin pigmentáció patofiziológiája. *Bőrgyógy Vener Szle* (2005) 81, 197-208.
70. Rijken F, Kiekens RC BP.: Skin-infiltrating neutrophils following exposure to solar-simulated radiation could play an important role in photoageing of human skin. *Br J Dermatol.* (2005) 152, 321-8. (2005).
71. Rittié L, Fisher G.: UV-light-induced signal cascades and skin aging. *Ageing Res Rev* (2002) 1, 705 - 720.
72. Rokhsar C, Lee S, Fitzpatrick R.: Review of photorejuvenation: devices, cosmeceuticals, or both? *Dermatol Surg* (2005) 31, 1166 - 1178.
73. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL és mtsai.: Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol.* (2002) 41, 606-11.
74. Samuel M, Brooke R, Hollis S és mtsai.: Interventions for photo-damaged skin. *Cochrane Database Syst Rev* (2005) CD001782.
75. Sandby-Møller J, Thieden E, Philipsen P és mtsai.: Dermal echogenicity: a biological indicator of individual cumulative UVR exposure? *Arch Dermatol Res* (2004) 295, 498 - 504.
76. Sander CS CH, Hamm F, Elsner P, Thiele JJ.: Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol.* (2004) 43 (5), 326-35.
77. Sanz A, Pamplona R, Barja G.: Is the mitochondrial free radical theory of aging intact? *Antioxid Redox Signal* (2006) 8, 582 - 599.
78. Seité S, Colige A, Deroanne C és mtsai.: Changes in matrix gene and protein expressions after single or repeated exposure to one minimal erythral dose of solar-simulated radiation in human skin in vivo. *Photochem Photobiol* (2004) 79, 265 - 271.
79. Seite S, Zucchi H, Septier D és mtsai.: Elastin changes during chronological and photo-ageing: the important role of lysozyme. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2006) 20, 980 - 987.
80. Sellheyer K.: Pathogenesis of solar elastosis: synthesis or degradation? *J Cutan Pathol* (2003) 30, 123 - 127.
81. Sheehan J, Cragg N, Chadwick C és mtsai.: Repeated ultraviolet exposure affords the same protection against DNA photodamage and erythema in human skin types II and IV but is associated with faster DNA repair in skin type IV. *J Invest Dermatol* (2002) 118, 825 - 829.
82. Sleijffers A, Garssen J, Van Loveren H.: Ultraviolet radiation, resistance to infectious diseases, and vaccination responses. *Methods* (2002) 28, 111 - 121.
83. Stratigos A, Katsambas A.: The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs* (2005) 65, 1061 - 1072.
84. Sugimoto M, Yamashita R, Ueda M.: Telomere length of the skin in association with chronological aging and photoaging. *J Dermatol Sci* (2006) 43, 43-47.
85. Suwabe H, Serizawa A, Kajiwarra H és mtsai.: Degenerative processes of elastic fibers in sun-protected and sun-exposed skin: immunoelectron microscopic observation of elastin, fibrillin-1, amyloid P component, lysozyme and alpha1-antitrypsin. *Pathol Int* (1999) 49, 391 - 402.
86. Takahashi H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H.: Ultraviolet B irradiation induces apoptosis of keratinocytes by direct activation of Fas antigen. *J Invest Dermatol Symp Proc* (2001) 6, 64 - 68.

87. Tanaka K, Hasegawa J, Asamitsu K és mtsai.: Prevention of the ultraviolet B-mediated skin photoaging by a nuclear factor kappaB inhibitor, parthenolide. *J Pharmacol Exp Ther* (2005) 315, 624 - 630.
88. Ting W, Vest C, Sontheimer R.: Practical and experimental consideration of sun protection in dermatology. *Int J Dermatol* (2003) 42, 505 - 513.
89. Toyoda M, Hara M, Bhawan J.: Epidermal innervation correlates with severity of photodamage. A quantitative ultrastructural study. *Exp Dermatol* (1996) 5, 260 - 266.
90. Trompezinski S, Pernet I, Schmitt D és mtsai.: UV radiation and prostaglandin E2 up-regulate vascular endothelial growth factor (VEGF) in cultured human fibroblasts. *Inflamm Res* (2001) 50, 422 - 427.
91. Tsukahara K, Moriwaki S, Ohuchi A és mtsai.: Ovariectomy accelerates photoaging of rat skin. *Photochem Photobiol* (2001) 73, 525 - 531.
92. Vartanian A, Dayan S.: Facial rejuvenation using botulinum toxin A: review and updates. *Facial Plast Surg* (2004) 20, 11 - 19.
93. Verdier-Sévrain S, Bonté F, Gilchrist B.: Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Exp Dermatol* (2006) 15, 83 - 94.
94. Verschooten L, Claerhout S, Van Laethem A és mtsai.: New Strategies of Photoprotection. *Photochem Photobiol* (2006) Apr 1. (Epub ahead of print).
95. Wang S, Setlow R, Berwick M és mtsai.: Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol* (2001) 44, 837 - 846.
96. Wang X, Bi Z, Chu W és mtsai.: IL-1 receptor antagonist attenuates MAP kinase/AP-1 activation and MMP1 expression in UVA-irradiated human fibroblasts induced by culture medium from UVB-irradiated human skin keratinocytes. *Int J Mol Med* (2005) 16, 1117 - 1124.
97. Wikonkal N, Brash D.: Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J Invest Dermatol Symp Proc* (1999) 4, 6 - 10.
98. Wondrak G, Jacobson M, Jacobson E.: Endogenous UVA-photosensitizers: mediators of skin photodamage and novel targets for skin photoprotection. *Photochem Photobiol Sci* (2006) 5, 215 - 237.
99. Xia J, Song X, Bi Z és mtsai.: UV-induced NF-kappaB activation and expression of IL-6 is attenuated by (-)-epigallocatechin-3-gallate in cultured human keratinocytes in vitro. *Int J Mol Med* (2005) 16, 943 - 950.
100. Yamauchi P, Lowe N.: Botulinum toxin types A and B: comparison of efficacy, duration, and dose-ranging studies for the treatment of facial rhytides and hyperhidrosis. *Clin Dermatol* (2004) 22, 34 - 39.
101. Zhang W, Remenyik E, Zeltermann D és mtsai.: Escaping the stem cell compartment: sustained UVB exposure allows p53-mutant keratinocytes to colonize adjacent epidermal proliferating units without incurring additional mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2001) 98, 13948 - 13953.

Érkezett: 2006. IX. 25.

Közlésre elfogadva: 2007. I. 2.