

Fotostarzenie skóry

Photoaging of human skin

Patrycja Ata, Sławomir Majewski

Klinika Dermatologii i Wenerologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Sławomir Majewski

Przeł Dermatol 2013, 100, 178–183

SŁOWA KLUCZOWE:
UVR, elastoza, AP-1, Treg,
immunosupresja.

KEY WORDS:
UVR, elastosis, AP-1, Treg,
immunosuppression.

ADRES DO KORESPONDENCJI:
mgr Patrycja Ata
Klinika Dermatologii
i Wenerologii
Warszawski Uniwersytet
Medyczny
ul. Koszykowa 82 A
02-008 Warszawa
e-mail: patrycja.ata@gmail.com

STRESZCZENIE

Fotostarzenie jest to przedwczesne starzenie się skóry ekspozowanej na długotrwałe, chroniczne działanie promieniowania słonecznego. Promieniowanie to wywiera szczególnie niekorzystny wpływ na tkankę łączną skóry, polegający na nagromadzeniu w niej nieprawidłowych włókien elastynowych, jednoczesnej degradacji włókien kolagenowych i innych składników macierzy międzykomórkowej. Ekspozycja skóry na intensywne promieniowanie cieplne (termostarzenie) wywołuje zmiany podobne do tych obserwowanych podczas fotostarzenia.

W pracy przedstawiono mechanizm regulacji stężenia elastyny w fotostarzeniu, w który zaangażowane są ludzka elastyna leukocytoza oraz lizozym. Opisano również mechanizm degradacji włókien kolagenowych i rolę czynnika AP-1 w tym procesie. Przedstawiono charakterystykę poszczególnych widm promieniowania ultrafioletowego i omówiono wpływ tego promieniowania na funkcjonowanie układu odpornościowego skóry, ze szczególnym uwzględnieniem indukcji przez promieniowanie ultrafioletowe typu B produkcji peptydów antydrobnoustrojowych oraz roli limfocytów Treg w immunosupresji kontaktowej i tolerancji immunologicznej wywoływanej przez promieniowanie ultrafioletowe.

ABSTRACT

Photoaging is a process of premature aging of the skin due to long-term chronic exposure to solar radiation. Solar radiation may have particularly unfavourable effects on the skin connective tissue resulting in the accumulation of abnormal elastic fibres and simultaneous degradation of collagen fibres as well as other components of the intercellular matrix. Skin exposure to intense thermal radiation (thermal aging) may have similar effects to those observed in the case of photoaging. The paper discusses the mechanism of elastin level regulation in the photoaging process in which human leukocyte elastase and lysozyme are involved. The mechanism of collagen fibre degradation and the role of AP-1 factor in this process are also addressed. The characteristics of individual ultraviolet radiation spectra are provided and the influence of ultraviolet radiation on the skin immune system is discussed, with particular focus on the type B ultraviolet radiation stimulation of anti-bacterial peptides production, as well as the role of Treg lymphocytes in contact immunosuppression and immunotolerance induced by ultraviolet radiation.

WPROWADZENIE

Powolne, postępujące wraz z wiekiem chronologiczne starzenie się skóry zależy od wielu czynników wewnątrzpochodnych, m.in. czynników genetycznych, akumulacji narastających uszkodzeń w obrębie komórek i macierzy międzykomórkowej, oksydacyjnego działania wolnych rodników. Promieniowanie słoneczne wpływające destrukcyjnie na skórę na wielu jej poziomach może przyspieszać i potęgować działanie czynników wewnątrzpochodnych [1]. Proces ten nazwano fotostarzeniem. Jest to przedwczesne starzenie się skóry ekspozycji na długotrwałe działanie promieniowania słonecznego, dlatego też objawy kliniczne, takie jak zmarszczki, bruzdy i przebarwienia, najszybciej i najintensywniej występują na twarzy, szyi i grzbietach rąk, czyli na odsłoniętych powierzchniach skóry [2] (tab. I).

CHARAKTERYSTYKA PROMIENIOWANIA ULTRAFIOLETOWEGO

Z trzech widm ultrafioletowego promieniowania słonecznego (ang. *ultraviolet radiation* – UVR) docierającego na powierzchnię skóry dla fotostarzenia najistotniejsze są fale o długości 280–320 nm (promieniowanie ultrafioletowe typu B – UVB) i o długości 320–400 nm (promieniowanie ultrafioletowe typu A – UVA). Promieniowanie UVA stanowi 96–99% całego UVR docierającego do Ziemi (w południe, w dniu zrównania dnia z nocą w Europie mieści się w przedziale 97,5–98%, a na Islandii 99%). Proporcja UVA/UVB jest mniejsza latem, a większa zimą; zmienia się też w zależności od pory dnia oraz od obecności chmur [3]. Promieniowanie UVA nie jest filtrowane przez chmury i szyby, natomiast intensywność UVB jest najwyższa w godzinach południowych (między godziną 10.00 a 15.00) i jest ono filtrowane przez chmury i szyby okienne. Promieniowanie ultrafioletowe typu C (UVC) o długości fal 200–280 nm jest w całości pochłaniane przez warstwę ozonową atmosfery i w praktyce nie wpływa na stan skóry [4]. Destrukcyjny efekt działania UVR na skórę jest wypadkową wielkości energii, jaką ma dana długość

fali, jej natężenia, czasu trwania ekspozycji i głębokości, na jaką penetruje w głąb skóry (im dłuższa jest fala, tym głębiej penetruje tkanę). Najgłębiej, bo aż do fibroblastów, dociera UVA. Głównymi komórkami docelowymi UVA są oprócz komórek skóry właściwej komórki rozrodcze melanocytów i keratynocytów (ang. *stem cells*) znajdujące się w warstwie podstawnej naskórka, a także komórki rozrodcze naskórka różnicujące się w kierunku macierzy włosa [4]. Promieniowanie UVB wpływa głównie na keratynocyty i komórki Langerhansa. Stwierdzono, że UVB absorbowane przez dwie sąsiadujące reszty zasadowe w DNA, cytozynę i tyminę, powoduje powstawanie charakterystycznych dla UVB fotoproduktów – dimeiru cyklobutanu pirymidyny (CDP) i pirymidyno 6-4 pirymidonu [5].

Dimery cyklobutanu pirymidyny były głównie lokalizowane w naskórku, powyżej warstwy podstawnej, natomiast charakterystyczna dla absorpcji UVA mutacja A:T > C:G i specyficzny produkt absorpcji UVA 8-hydroksy-2-deoksyguanina były wykrywane głównie w warstwie podstawnej naskórka oraz w komórkach skóry właściwej. Mutacja prowadząca do powstania 8-hydroksy-2-deoksyguaniny wiąże się z oksydacyjnym uszkodzeniem DNA wywołanym przez wolne rodniki tlenowe, co wskazuje, że UVA jest odpowiedzialne za wzmożenie stresu oksydacyjnego w naświetlanej skórze [6]. Wyniki ostatnich badań wykazały, że UVA jest także odpowiedzialne za powstawanie CDP w warstwie podstawnej naskórka i, podobnie jak UVB, za procesy skórnej onkogenezy [7, 8]. Zmiany morfologiczne naskórka poddanego działaniu UVR cechuje przede wszystkim nieprawidłowa proliferacja, zróżnicowanie, złuszczenie się, a także apoptoza keratynocytów, które zawierają duże ilości kwasu urokainowego, pochłaniającego UVB. Pochłonięte fotony wywołują zmiany strukturalne w cząsteczkach kwasu urokainowego polegające na przejściu kwasu z formy *trans* w formę *cis*. Innym efektem działania UVR na keratynocyty jest indukcja apoptozy. Dotyczy to zwłaszcza stanów, kiedy dochodzi do poparzenia słonecznego [9]. Bezpośrednim sygnałem zapoczątkowującym apoptozę keratynocytów jest wzrost stężenia ceramidów w naskórku [10].

Tabela 1. Zmiany morfologiczne skóry poddanej działaniu promieniowania ultrafioletowego w przebiegu fotostarzenia
Table 1. Morphological changes in skin expose to UV radiation due to photoaging

| |
|---|
| akumulacja nieprawidłowej elastyny w skórze właściwej (elastosis) |
| rzadkie rozmieszczenie włókien kolagenowych, zwiększona degradacja kolagenu |
| wzrost stężenia dysfunkcyjnych glikozaaminoglikanów i proteoglikanów |
| wzrost liczby neutrofilów i komórek tucznych (mastocytów) |
| spływanie (zanikanie) połączeń skórno-naskórkowych, redukcja włókien kotwiczących przechodzących w głąb skóry właściwej |
| pogrubienie ściany postkapilarnych naczyń żylnych i tętniczych, wyraźna regresja i dezorganizacja małych naczyń kapilarnych |
| pogrubienie naskórka, nieprawidłowa proliferacja, różnicowanie i złuszczenie się, a także apoptoza keratynocytów |

ZMIANY W OBREBIE TKANKI ŁĄCZNEJ

U starszej osoby obszary skóry nieekspozowanej na działanie słońca różnią się od okolic, które podlegają naświetleniu (twarz, szyja, przedramiona). Te ostatnie wyglądają zdecydowanie na starsze. Skóra w tych okolicach ciała jest atroficzna, jednocześnie występują zmiany przerostowe (rogowacenie słoneczne i łojotokowe) wynikające z nadmiernego rogowacenia naskórka. Skóra jest sucha, chropowata, z głębokimi, licznymi zmarszczkami i zmianami barwnikowymi. Pod wpływem UVR dochodzi także do pogrubienia ściany naczyń żyłek postkapilarnych i tętniczek prekapilarnych, wyraźnej regresji i dezorganizacji małych naczyń krwionośnych (teleangiektazje), zwiększa się też liczba plam soczewicowatych.

Na poziomie histopatologicznym najbardziej charakterystyczną cechą skóry poddanej fotostarzeniu jest nagromadzenie w niej tropoelastyny (TE), tworzącej agregaty w warstwie siateczkowej skóry właściwej. Zjawisko to nosi nazwę elastozy. Występuje ono wyłącznie u osób ekspozowanych na UVR, natomiast nie jest spotykane w skórze chronionej przed tym promieniowaniem, nawet u osób bardzo starych [11].

Dotychczas mechanizmy odpowiedzialne za syntezę, akumulację i degradację elastyny w fotostarzejącej się skórze nie są w pełni poznane [12]. Wykazano, że UVB indukuje ekspresję mRNA tropoelastyny w fibroblastach, co prowadzi do akumulacji i wzrostu stężenia amorficznej elastyny w skórze. Wiadomo jednak, że zarówno w skórze nienarażonej na działanie promieniowania słonecznego, np.: pośladek, oraz ekspozowanej na to promieniowanie stężenie elastyny zmniejsza się wraz z wiekiem (o ok. 50% pomiędzy 20. a 80. rokiem życia dla skóry pośladka). W okolicach osłoniętych elastyna nie jest intensywnie modyfikowana (degradowana) i nie wiąże lizozymu. W takich warunkach wraz z wiekiem postępuje powolny proces redukcji stężenia elastyny rozkładanej przez małe ilości ludzkiej elastazy leukocytowej (ang. *human leukocyte elastase* – HLE). W okolicach silnie ekspozowanych na UVR (twarz) wywołuje ono uszkodzenia włókien elastynowych i jednocześnie stymuluje syntezę elastyny. Degradacja włókien elastynowych włącza mechanizm przyłączania cząsteczek lizozymu do uszkodzonych włókien, co zapobiega ich proteolitycznej degradacji przez HLE. Dodatkowo lizozym wpływa na HLE, powodując częściowe zahamowanie jej proteolitycznej aktywności, co przyczynia się do powstania elastozy. Interesujący jest fakt, że w skórze umiarkowanie naświetlanej UVR stężenie elastyny nie zmienia się wraz z wiekiem. Sugeruje się, że odpowiedzialny za to jest mechanizm przyłączania lizozymu do degradowanych słońcem włókien elastynowych, który równoważy zmniejszenie stężenia elastyny, towarzyszący naturalnemu procesowi starzenia się skóry [13].

Skórę przewlekłe ekspozowaną na promieniowanie słoneczne charakteryzuje także degradacja włókien kolagenowych macierzy zewnątrzkomórkowej w skórze właściwej. Włókna kolagenowe są odpowiedzialne za właściwości mechaniczne skóry, tj. jej elastyczność i wytrzymałość. W fotostarzejącej się skórze występuje równoległa redukcja ilości kolagenu I i kolagenu III, głównie w wyniku zwiększenia się degradacji przez metaloproteiny oraz zmniejszonej syntezy prokolagenu [14].

Dane eksperymentalne wskazują, że UVR wzmacnia produkcję aktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species* – ROS). Promieniowanie powoduje powstawanie aktywnych form tlenu cząsteczkowego, takich jak: nadtlenek wodoru, tlen singletowy, anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy. Reaktywne cząsteczki tlenu aktywują receptory błonowe, w tym receptor dla naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor* – EGF), interleukiny 1 (IL-1), insuliny, czynnika wzrostu dla keratynocytów i czynnika martwicy nowotworu α (ang. *tumor necrosis factor α* – TNF- α). U podstaw aktywacji receptorów błonowych przez ROS leży zahamowanie aktywności enzymu – fosfatazy tyrozynowej. Zadaniem tego enzymu jest utrzymanie receptorów błonowych w stanie hiperfosforylowanym – taki receptor jest zablokowany i nie reaguje na specyficzny dla niego czynnik pobudzający. Aktywacja receptora prowadzi do uruchomienia ścieżki sygnalizacyjnej poprzez stymulację MAP (ang. *mitogen-activated protein*), kinazy p38, i kinazy JNK. Aktywacja kinaz indukuje transkrypcję jądrowego czynnika transkrypcyjnego AP-1 składającego się z białek c-Jun i c-Fos.

Drugą ścieżką aktywacji AP-1 przez UVR jest pobudzenie chromoforów komórkowych, w tym układu NADH/NADHP. Transkrypcja AP-1 jest uruchamiana nawet przy naświetlaniu UVB dawką 0,1 MED [15, 16]. Wzrost transkrypcji AP-1 powoduje zmniejszenie syntezy kolagenu I i III i blokuje działanie transformującego czynnika wzrostu β (ang. *transforming growth factor β* – TGF- β), stymulującego transkrypcję genu kolagenu i jednocześnie hamującego proliferację keratynocytów. Indukcja transkrypcji AP-1 powoduje wzrost poziomów i aktywności metaloproteinaz MMP-1, MMP-3 i MMP-9, co w konsekwencji prowadzi do rozkładu kolagenu oraz białek macierzy zewnątrzkomórkowej, przyczynia się do zwiotczenia skóry i powstawania zmarszczek. Aktywność MMP-1, MMP-3 i MMP-9 w skórze z obszarów nasłonecznionych w porównaniu z obszarami nenasłonecznionymi u tej samej starszej osoby jest o wiele wyższa, co powoduje, że zmarszczki w przebiegu fotostarzenia są głębsze, a skóra bardziej zwiotczała w porównaniu ze starzeniem chronologicznym (ryc. 1. i 2.).

Charakterystyczne dla fotostarzenia są także zmiany zachodzące w keratynowych filamentach pośred-

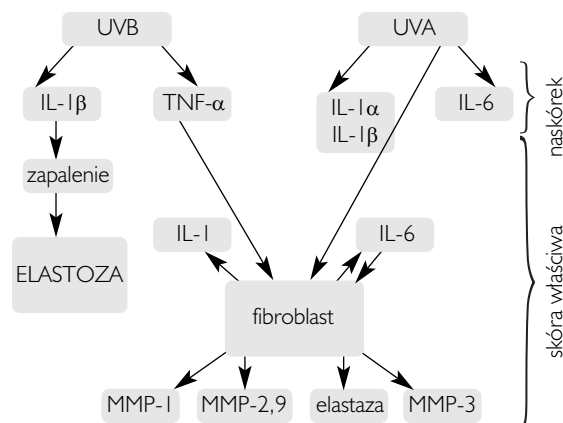
nich (ang. *keratin intermediate filaments* – KIFs). Są to włókienka keratynowe wytwarzane przez w pełni dojrzałe keratynocyty. Specyficzne dla naskórka keratyny składają się z typu I (K9–K20) i typu II (K1–K8) spiralnie skręconego heterodimeru [17]. Istnienie włókien keratynowych wzmacnia właściwości spajająco-elastyczne warstwy kolczystej, tworząc rodzaj membrany, która jest wytrzymała i sprężysta. Pod wpływem powtarzających się dawek UVR dochodzi do rozpadu włókien filamentów pośrednich, co powoduje utratę elastyczności i inicjuje powstawanie zmarszczek.

Ostatnio wykazano, że intensywne promieniowanie ciepłe powoduje także przedwczesne starzenie się skóry. Proces ten nazwano termostarzeniem [18]. W słoneczny, ciepły dzień temperatura wewnątrz skóry właściwej może wzrosnąć w ciągu 20 min do ponad 40–43°C. Termostarzenie charakteryzują objawy i procesy podobne do przewlekłego fotostarzenia. Dochodzi wtedy do stymulacji w skórze ludzkiej ekspresji genów MMP-1, MMP-3 i MMP-12, co prowadzi do degradacji białek macierzy zewnątrzkomórkowej, takich jak kolagen i elastyna, oraz rozwoju posłonecznej elastozy. Wreszcie ciepło wpływa na produkcję wielu cytokin, w tym TGF- β , IL-6 i IL-12, a te z kolei regulują ekspresję białek w macierzy. Poza tym ciepło, podobnie jak UVR, może pobudzać w skórze ludzkiej angiogenezę.

Generowane przez UVR reaktywne formy tlenu są także odpowiedzialne za zwiększoną peroksydację lipidów wchodzących w skład błon komórkowych, co prowadzi do uwolnienia ceramidów i kwasu arachidonowego. Zwiększenie puli ceramidów w naskórku może wywoływać kolejną aktywację AP-1 i jest bezpośrednio odpowiedzialne za zapoczątkowanie apoptozy keratynocytów. Z kolei kwas arachidonowy podlega przekształceniu przez enzym cyklooksygenazę w prostaglandyny, które są odpowiedzialne za przyciąganie limfocytów do obszaru uszkodzonych błon [1].

PROMIENIOWANIE ULTRAFIOLETOWE A SKÓRNY UKŁAD ODPORNOŚCIOWY

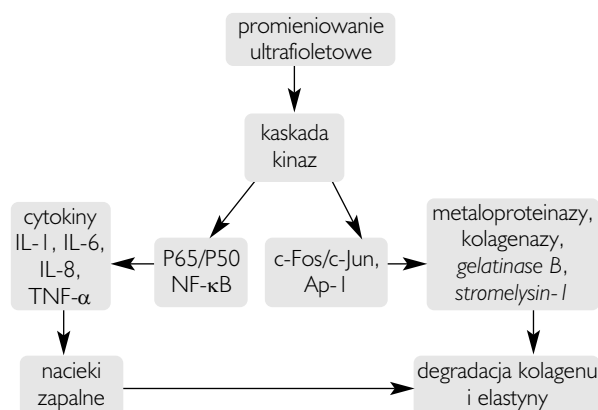
Pierwszą linię obrony organizmu człowieka przed mikroorganizmami patogennymi stanowią keratynocyty, które produkują peptydy antydrobnoustrojowe (naturalne antybiotyki peptydowe, ang. *antimicrobial peptides* – AMPs). Do głównych ludzkich AMPs należą: defensyny (ang. *humane β -defensin* – HBD-1), HBD-2, HBD-3, a także katelicydyna LL-37 (ang. *cathelicidine* – LL-37), RNaza 7 i psorazyna (ang. *psoriasin*) [19]. Są one wydzielane przez keratynocyty znajdujące się w górnej warstwie naskórka, a katelicydyna LL-37 w dużych ilościach także przez monocyty [17]. Peptydy antydrobnoustrojowe: psorazyna i RNaza 7, są także produkowane przez komórki w mieszkach włosowych [20].



Rycina 1. Działanie UVB i UVA na naskórek i skórę właściwą
Figure 1. Effects of UVB and UVA on the epidermis and dermis

Peptydy antydrobnoustrojowe są syntetyzowane według zasady jeden gen – jeden peptyd przez organizmy należące do wszystkich grup systematycznych – od roślin poprzez mikroorganizmy do ssaków naczelnych i człowieka. Należą one do najstarszych ewolucyjnie mechanizmów niespecyficznej, wrodzonej obrony immunologicznej, zabijają drobnoustroje lub hamują ich wzrost i często działają synergistycznie. Defensyny i katelicydyny mają bardzo szerokie spektrum działania: na bakterie Gram-ujemne i Gram-dodatnie, wirusy, grzyby, a nawet pasożyty z rodzaju *Plasmodium* i *Leishmania*. Mechanizm działania AMPs przedstawiono w publikacji.

Jednym z czynników pobudzających ekspresję AMPs w keratynocytach jest UVR. Wykazano, że w skórze naświetlanej uwalniane są HBD-2, HBD-3, RNaza 7 i psorazyna. Cechą charakterystyczną jest występowanie dużych rozbieżności w stopniu pobudzenia syntezy AMPs pomiędzy poszczególnymi



Rycina 2. Udział czynników transkrypcyjnych w degradacji kolagenu i elastyny w przebiegu przewlekłej ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe

Figure 2. Participation of transcription factors in the degradation of collagen and elastin in the course of chronic exposure to ultraviolet radiation

pacjentami po naświetlaniu UVR [21]. Ponieważ pobudzeniu ekspresji mRNA katelicyny LL-37 towarzyszyło równoczesne pobudzenie ekspresji receptora witaminy D, wysnuto hipotezę, że UVR (który indukuje syntezę witaminy D) wywiera stymulujące działanie na produkcję AMPs w skórze poprzez witaminę D.

Istotną rolę w układzie immunologicznym skóry odgrywają komórki Langerhansa (KL) występujące w naskórku. Są to komórki dendrytyczne, które wychwytyują cząsteczki antygenów i po ich przetworzeniu prezentują na powierzchni limfocytom T. Komórki Langerhansa wykazują ekspresję cząsteczek MHC klasy II, które są niezbędne do interakcji z limfocytami. Do prezentacji antygeny dochodzi w węzłach chłonnych, dokąd te komórki wędrują pobudzone przez antygen [22]. Migracja jest stymulowana przez TNF- α oraz IL-1, w tym IL-1 β (wytwarzaną przez KL po ekspozycji na antygen – działanie autokrynne). Interleukina 1 β stymuluje z kolei keratynocyty do wytwarzania TNF- α . Trzecim niezbędnym czynnikiem pobudzającym migrację KL przez naczynia limfatyczne do lokalnych węzłów chłonnych są chemokiny i ich receptory. Niedojrzałe KL (przed ekspozycją na antygen – hepten) wykazują ekspresję receptorów chemokinowych CCR5 i CCR6, po kontakcie z antygenem zwiększa się ekspresja receptora CCR7. W trakcie wędrówki komórek receptor ten wiąże się z ligandami CCL19 i CCL21, które są produkowane w warstwie przykorowej węzłów chłonnych, a CCL21 także w śródbłonku naczyń limfatycznych. Zwiększające się stężenie chemokin prowadzi do aktywacji KL do węzłów chłonnych. Połączenie KL z antygenem wywołuje zmiany w ich morfologii – wypustki zaczynają się wydłużać i skracać w przestrzeni międzykomórkowej keratynocytów, dochodzi także do ich ruchów bocznych. Proces ten jest pobudzany przez keratynocyty poprzez uwalnianie IL-1 α i TNF- α [19]. Bardzo wyraźne zmiany morfologiczne KL wywołuje także UVR. Po naświetleniu nawet niewielką dawką następuje utrata wypustek dendrytycznych, zanik ziarnistości Birbecka w cytoplazmie, a przede wszystkim uszkodzenie DNA. Dochodzi także do zmniejszenia zdolności prezentacji antygenów w kompleksie z MHCII. Komórki w mniejszym stopniu pobudzają limfocyty Th do proliferacji i różnicowania się do Th₁ i Th₂. We fragmencie skóry naświetlanej UVR drastycznie zmniejsza się liczba KL – częściowo wskutek migracji, częściowo wskutek apoptozy indukowanej uszkodzeniem DNA.

Naświetlanie skóry UVB może wywołać stan immunosupresji oraz tolerancji immunologicznej. W przeciwieństwie do standardowych metod z użyciem związków immunosupresyjnych, UVB nie wygasza całego układu odpornościowego, natomiast powoduje indukcję immunotolerancji. W procesie tym pośred-

niczą limfocyty T regulatorowe (Treg) pobudzone przez UVR. Istnieje wiele podtypów limfocytów Treg indukowanych przez promieniowanie. Do tej pory najlepiej poznane są Treg zaangażowane w zahamowanie reakcji nadwrażliwości kontaktowej (ang. *contact hypersensitivity* – CHS). Według Schwarza [23] indukcja Treg jest procesem aktywnym, który wymaga prezentacji antygeny limfocytom T w węzłach limfatycznych przez naświetlone UVR komórki Langerhansa, które wprawdzie uszkodzone, ale ciągle żywe, czynią to w sposób nieprofesjonalny, co w konsekwencji prowadzi do tolerancji, a nie do uczulenia. W procesie indukcji Treg bierze udział także kompleks RANK/RANKL (aktywator receptora RANK i jego ligand RANKL) keratynocytów. W pobliżu warstwy podstawnej naskórka UVR wywołuje aktywację ekspresji tego kompleksu i wzrost liczby Treg⁴⁺25⁺ [24]. Limfocyty Treg odpowiedzialne za supresję CHS charakteryzuje ekspresja markerów, takich jak: CD4, CD25, oraz uwalnianie IL-10, która jest silną, immunosupresyjną cytokiną. Raz aktywowane przez specyficzny antygen (np. hepten DNCB) Treg hamują generalnie rozwój odpowiedzi immunologicznej poprzez uwalnianie IL-10. Zjawisko to nazwano *bystander suppression*.

PODSUMOWANIE

Stwierdza się, że w przebiegu procesu fotostarzenia dochodzi nie tylko do znacznych zmian w składzie macierzy zewnątrzkomórkowych, lecz także do istotnego upośledzenia funkcjonowania układu immunologicznego poprzez supresję odpowiedzi i wywołanie stanu immunotolerancji. Zaburzenia te mogą powodować rozwój stanów przedrakowych i raków skóry, które są częstym zjawiskiem u osób nadmiernie i przewlekłe eksponujących się na UVR.

Piśmiennictwo

1. **Yaar M., Gilchrist B.A.:** Photoaging: mechanism, preventing and therapy. *Br J Dermatol* 2007, 157, 874-887.
2. **Makrantonaki E., Zouboulis C.C.:** Molecular mechanisms of skin aging: state of the art. *N Y Acad Sci USA* 2007, 1119, 40-50.
3. **Seckmeyer G., Pissulla D., Glandorf M., Henriques D., Johnsen B., Webb A. i inni:** Variability of UV irradiance in Europe. *Photochem Photobiol* 2008, 84, 172-179.
4. **Diffey B.L.:** Sources and measurement of ultraviolet radiation. *Methods* 2002, 28, 4-13.
5. **Marrot L., Meunier J.R.:** Skin DNA photodamage and its biological consequences. *J Am Acad Dermatol* 2008, 5, 139-148.
6. **Brenner M., Hearing V.J.:** The protective role of melanin against UV damage in humane skin. *Photochem Photobiol* 2008, 84, 539-549.
7. **Huang X.X., Bernerd F., Halliday G.M.:** 2009 Ultraviolet A within sunlight induces mutations in the epidermal basal layer of engineered humane skin. *Am J Pathol* 2009, 174, 1534-1543.

8. **Bennett D.C.:** Ultraviolet wavebands and melanoma initiation. *Pigment Cell Melanoma* 2008, 21, 520-524.
9. **Robert L., Labat-Robert J., Robert A.M.:** Physiology of skin aging. *Pathologie Biol* 2009, 57, 336-341.
10. **Zhong J., Hu N., Xiong X., Lei Q., Li L.:** A novel promising therapy for skin aging: dermal multipotent stem cells against photoaged skin by activation of TGF- β /Smad and p38 MAPK signaling pathway. *Med Hypotheses* 2011, 76, 343-346.
11. **Warren R., Garstein V., Kligman A.M., Montana W., Allendorf R.A., Ridder G.M.:** Age, sunlight and facial skin: a histologic and quantitative study. *J Am Acad Dermatol* 1991, 25, 751-760.
12. **Hachiya A., Sriwiriyanont P., Fujimura T., Ohuchi A., Kitahara T., Takema Y. i inni:** Mechanistic effects of long-term ultraviolet B irradiation induce epidermal and dermal changes in human skin xenografts. *Am J Pathol* 2009, 174, 401-413.
13. **Seite S., Zucchi H., Septier D., Igondjo-Tchen S., Senni K., Godeau G.:** Elastin changes during chronological and photo-ageing: the important role of lysozyme. *JEADV* 2006, 20, 980-987.
14. **Rabe J.H., Mamelak A.J., McElqunn R.J., Morison W.L., Sauder D.N.:** Photoaging: mechanisms and repairs. *J Am Acad Dermatol* 2006, 55, 1-19.
15. **Darr D., Fridovich I.:** Free radicals in cutaneous biology. *J Invest Dermatol* 1994, 102, 671-675.
16. **Fisher G.J., Datta S.C., Talwar H.S., Wang Z.Q., Varani J., Kang S. i inni:** Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature* 1996, 379, 335-339.
17. **Fuchs E.:** Keratins and the skin. *Ann Rev Cell Dev Biol* 1995, 11, 123-153.
18. **Seo J.H., Chung J.H.:** Thermal aging: a new concept of skin aging. *J Derm Sci* 2006, 2 Suppl, 13-22.
19. **Witkowska D., Bartyś A., Gamian A.:** Defensyny i katelicyny jako naturalne antybiotyki peptydowe. *Postepy Hig Med Dosw* 2008, 62, 694-707.
20. **Reithmayer K.:** Studies on the antimicrobial defence of human hair follicle epithelium. Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinarmedizin an der Freien Universität Berlin. Berlin J 2008, 3266.
21. **Glaser R., David F., Schuller W., Jantschitsch C., Harder J., Schroeder J.M. i inni:** Ultraviolet B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 123, 1117-1123.
22. **Kieć-Świerczyńska M.:** Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry. *Patomechanizm. Alergia* 2009, 1, 33-37.
23. **Schwarz T.:** 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by cells – from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells. *Photochem Photobiol* 2008, 84, 10-18.
24. **Loser K.A., Mehling S., Leser J., Apelt A., Kuhn S., Grabbe T. i inni:** Epidermal RANKL controls regulatory T-cells numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med* 2006, 12, 1372-1379.

Otrzymano: 7 V 2013 r.

Zaakceptowano: 4 VI 2013 r