

**Az exposom és a bőr\*****The exposome concept and the skin**

PÓNYAI GYÖRGYI DR.

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

**ÖSSZEFOGLALÁS**

*Az exposom kifejezés mindazon hatások kumulatív összességét jelenti, melyek az egyént fogantatástól a halála pillanatáig érik. Ezek között megkülönböztetünk extrinsic és intrinsic faktorokat, valamint azon válaszokat, melyeket a humán szervezet ezen ingerekre ad. Az exposom kutatása – bár a fogalom valójában már több mint egy évtizede ismert – csak az utóbbi két-három évben kapott nagyobb lendületet. Ez elsősorban az ember környezetre gyakorolt hatásával és a klímaváltozás problémájának előtérbe kerülésével függ össze. A bőr és exposom kapcsolatában fontos faktorok a napsugárzás, a légszennyezés, a dohányzás, a hiányos, illetve nem minőségi táplálkozás, valamint az egyéb hatások (alvászavarok, stressz, hőmérséklet, kozmetikumok). A bőr és az exposom kapcsolatát leginkább a bőröregedéssel kapcsolatban vizsgálták.*

**SUMMARY**

*The phrase exposome describes the complete exposures to which a person is endured during lifetime. It includes extrinsic and intrinsic factors and the reactions of the human body to these diverse stimuli. The research of exposom got impulses in the last few years in connection with the problematics of the environmental pollution and climate change. The parts of the exposom-skin concept are solar radiation, tobacco smoke, unbalanced nutrition, air pollution and miscellaneous factors (stress, sleep deprivation, temperature, cosmetic products). Skin aging has been investigated most of all from exposom-skin concept.*

**Kulcsszavak:**

**exposom – napsugárzás – légszennyezés – dohányzás – táplálkozás – kozmetikum – bőrápolás**

**Key words:**

**exposome – solar radiation – air pollution – tobacco smoke – nutrition – cosmetics – skin care**

**Az exposom jelentősége**

A humán jelenlét, a mezőgazdasági, ipari tevékenység és a következményes környezetszennyezés szignifikánsan megváltoztatja természetes életterületünket. Az exposom kifejezés mindazon hatások kumulatív összességét jelenti, melyek az egyént fogantatástól a halála pillanatáig érik. Ezek az impulzusok egyéni és társadalmi szinten is visszahatnak szervezetünkre és akár különféle betegségek kialakulásával is összefügghetnek. Az exposom-kutatásnak köszönhetően megismerhetjük az ember és a környezet interakcióit, ezek hosszabb távú hatásait, valamint a fiziológias és patológias válaszokat. Az exposom elemeinek hatáserőssége kultúrafüggő, adott országokon, földrajzi régiókon belül is eltéréseket mutat, valamint az egyes társadalmi rétegekben is különböző.

Az egyént érő külső és belső faktorok hatással lehetnek az egész emberi szervezetre. Az egyes szervekre gyakorolt ingerek kumulálódhatnak, vagy sajátos, váratlan eredményű kombinációkban is összegződhetnek. Az exposom hatásainak feltérképezése a humán genom kutatásokkal is

kapcsolódik. Az összefüggések feltérképezése bizonyos multifaktoriális betegcsoportok (pl. autoimmun kórképek, gyulladásos bélbetegségek, allergiák) patomechanizmusában új elemeket tárhat fel. Ezek magyarázhatják a kórképek csupán genetikával nem indokolható esetszám növekedését, a klinikailag észlelhető fenotípus-heterogenitást, impulzusokat adhatnak a többszintű prevencióhoz és modern terápiák kifejlesztéséhez is (1-6).

**A bőr- exposom koncepció elemei**

A bőr - mint nagy kiterjedésű, fontos barrier szervünk – egész életünkben ki van téve az exposom különféle hatásainak. Ezek az ingerek önmagukban, vagy egymással interakcióba lépve strukturális károsodásokat okoznak a bőr szerkezetében és felelősek az öregedésért is. Ez a folyamat a kronológiai és környezeti faktorok kumulatív hatásából ered, és klinikailag szárazságban, rugalmasságvesztésben és ráncképződésben nyilvánul meg. Szövettanilag leginkább az epidermis vékonyodásával jellemezhető, a kollagén, glükózaminoglikán és proteoglikán tartalom

Levelező szerző: Pónyai Györgyi dr.

e-mail cím: ponyai.gyorgyi@med.semmelweis-univ.hu

\*Szponzorált közlemény

csökkenése típusos. Kapcsolódik hozzá a keratinocytá proliferáció-differenciálódás egyensúlyának zavara, a barrier funkció gyengülése, a strukturális integritás csökkenése és a fiziológiai funkciók romlása is.

Mivel a bőr külső hatásokra adott válaszreakciói jól vizsgálhatók, és emiatt más szervekre vonatkozó kutatásoknál analógiát jelenthetnek, a bőr és az exposom kapcsolatainak feltárása különösen nagy jelentőségű. Ezt a potenciálisan sokrétű viszonyt eddig még kevés felmérés elemezte, dermatológiai kórképek közül az akne és atópiás dermatitis vonatkozásában rendelkezünk adatokkal (7,8). A témát eddig azonban leginkább a bőr öregedésével kapcsolatban vizsgálták.

A bőröregedésre vonatkozó exposom - definíció szerint - olyan külső és belső faktorokat, ezek interakcióit, valamint a humán szervezet mindezen hatásokra adott válaszait tartalmazza, melyek az embert fogantatástól haláláig érik és a bőröregedés biológiai és klinikai jeleihez vezetnek. Ez a koncepció a következőket foglalja magában: **napsugárzás, légszennyezés, dohányzás, hiányos, illetve nem minőségi táplálkozás, valamint egyéb faktorok (alvászavarok, stressz, hőmérséklet, kozmetikumok)** (2,3).

A solaris spektrum különböző hullámhosszú tartományai különböző mértékben penetrálnak a bőrbe. Az ultra-viola fény, a látható és az infravörös fény hatásai változó mértékben érintik az epidermist, a dermist és a subcutist, gyulladást és oxidatív károsodást okozva. Albert Kligman már 1969-ben felhívta a figyelmet arra, hogy az intrinsic faktorok mellett a **napsugárzás** is bőrkárosodást és -öregedést okoz (9). Ennek folyamatát és mechanizmusát az elmúlt évtizedekben számos, különféle etnikumon végzett tanulmány tárta fel, így az exposom-bőr vonatkozásában ez a legrészletesebben vizsgált faktor.

A napfény, és különösen az UV expozíció szignifikánsan befolyásolja az arcon az öregedési jelek, pigmentációs zavarok kialakulását. A jelenséget a photoaging fogalom fejezi ki, és írja le szemléletesen (2). Ez a folyamat az epidermisben, a dermisben és a subcutisban is zajlik, az UVB, UVA1, UVA2 is részt vesz benne, és leginkább az UVA1 okoz károsodást.

A látható fény és az infravörös fény kutatások szerint dermalis matrix degradációt okoz, befolyásolja a stratum corneum lipid összetételét, sőt a bőrpigmentáció kialakulását is, mely hatások a bőr eredeti pigmentáltsági jellemzőivel is összefüggnek. A látható fény spektrumában a különféle hullámhosszú tartományoknak változó fotobiológiai hatásai vannak a bőrre. Fontos kiemelni a kék fényt, mely szabadgyök képződést indukál, csökkenti a keratinocyták proliferációját és elősegíti differenciálódásukat. Az akut stressz válaszreakciók és a krónikus fénykárosodás elemei egyaránt szerepet játszanak az öregedési folyamatban.

A photoaging jellemzően a mindennapi, rendszeresen ismétlődő, nem extrém, alacsony dózisu fény-behatásokkal függ össze, melyek adott pillanatban nem okoznak látható elváltozásokat, az évek során viszont összeadódnak, a kumulatív hatás tehát nagyon lényeges. Ebben a folyamatban fontos ellensúlyozó szerepet játszik az emberi bőr

endogén védelmi rendszere (pl. pigmentáció képződés, DNS-repair, antioxidáns kapacitás) mely különböző etnikai csoportokban genetikailag meghatározottan változatos, valamint függ az életkortól is. A fényvédő termékek rendszeres, mindennapos használata késleltetni tudja a bőr ilyen típusú öregedését (2,3,10-15).

A **légszennyezés** az „indoor” és „outdoor” környezetben minket ért kémiai, fizikai és biológiai faktorok összességét jelenti. A légszennyezőkkel való kontamináció akkor jön létre, ha a bőr kapcsolatba kerül ezekkel. A gépjárműforgalom hatása, a fosszilis üzemanyagok légkörbe kerülése kutatások szerint összefügg a ráncképződéssel. A dízelmotorok kormot bocsátanak ki, mely policiklikus aromás hidrokarbonokat tartalmaz. A humán epidermalis keratinocyták környezetből származó korommal történő in vitro stimulációja fokozza az aril hidrokarbon receptor szignált az epidermalis sejtekben és ezáltal későbbi gén-transzkripciót generál. A következményes pigmentképződés azonban a genetikai hajlamosságtól is függ. A légszennyezés és bőröregedés kapcsolatában a nitrogéndioxidnak és az ózonnak is szerepet tulajdonítanak (pigmentfoltok, ráncképződés fokozódása) (2,3,16-18).

In vitro és epidemiológiai vizsgálatok is igazolják, hogy a **dohányzás** bőrkárosodást okoz, súlyosítja a bőr-öregedés jeleit: különösen periorbitalisan és periorbitalisan fokozza a ráncok képződését, emellett az arcon pigmentfoltok kialakulását. Amennyiben a dohányzás napfény expozícióval kombinálódik, akkor ez a hatás még kifejezettebb (2,17,18).

Jóllehet ma már egyértelmű, hogy az egyén **étkezési szokásai** befolyásolják a bőr öregedési folyamatait (zsír- és szénhidrát-dús táplálkozás korai ráncosodást okoz, antioxidánsban gazdag protektív), ennek részletei még nem teljesen ismertek. A témával foglalkozó tanulmányok a megfelelő antioxidáns ellátottság fenntartására inkább a napi rendszeres zöldség és gyümölcsfogyasztást ajánlják, az étrend kiegészítők szedését lehetőleg csak hiányállapotok esetén (2,3).

Ugyan tapasztalati úton észlelhetjük, mégis rá egyértelmű evidencia, hogy a **stressz** súlyosítja és gyorsítja a bőröregedést. Bár a krónikus pszichés stressz stimulálja az autonóm idegrendszert, a renin-angiotenzin rendszert és a hipotalamusz-hipofízis-mellékvese tengelyt, ami krónikus immundiszfunkcióhoz, szabadgyök képződéshez és DNS károsodáshoz vezethet, ennek közvetlen összefüggése a bőröregedéssel még igazolásra vár. **Alvászavar** okozta stressz kapcsán romló epidermalis barrier funkciót figyeltek meg, valamint klinikailag lógó szemhéjakat, vörös, duzzadt szemeket, szemek alatti karikákat, sápadt, fakó bőrt és a ráncok szaporodását (2,19,20).

Nincs arra evidencia, hogy az alacsony **hőmérséklet** hatással lenne a bőröregedésre. Ismétlődő magas hőmérsékleti behatás viszont hozzájárulhat ehhez a folyamathoz. Ismert a forró sütők melletti munka hatására a pekek karján korai bőröregedési jelek kialakulása, illetve hasonló jelenség figyelhető meg az üvegfüvők arcán is (2).

A **mikrokörnyezet barrier destruáló hatása** jellemzően a nem megfelelő bőrápolás (szappanok, detergensok

használata), vagy kozmetikumok miatt alakulhat ki. Ennek következtében a stratum corneum vékonyodik, a szerin proteázok aktivitása fokozódik, nő az infekciójajlam, corneodesmosoma károsodás és a barrier elégtelenség fokozódása figyelhető meg. A barrier destrukció legfontosabb vonatkozásai a bőrön keresztüli vízvesztés növekedése és a pH emelkedése. Erre különösen hajlamosak az atópiás dermatitisek (teljes testfelületen), vagy a rosaceások is (arcon). A dehidráció alapvető tényező a bőr mikrobiom egyensúlyának megbomlásában is, mely opportunistá patogének elszaporodásához és dermatosisok fellobbanásához vezet.

### A bőrpolás jelentősége az exposom hatásainak kivédésében

A hibás bőrpolás, vagy a kozmetikumok irritáló hatása természetesen nem csak a bőrbetegséggel élők, vagy allergiásokat érinti, hanem az egészséges, de extrinsic hatásokra „érzékeny” bőrrel reagáló, igen nagy létszámú populációt is. Az egyes exposom faktorokat tekintve, mindig figyelembe kell venni, hogy hatáserősségüket befolyásolja az egyén genetikai adottsága, illetve, hogy ritkán függetlenek egymástól, következményeik szoros interakcióban jelentkeznek (21,22).

A barrier védőfunkcióját a fizikai, antioxidáns, kiszáradás elleni, antimikrobiális és fotoprotektív elemek effektív működése biztosítja. A bőrt érintő exposom hatások eredménye például a szabadgyökök képződése, a kollagénszintézis és a fibroblastok méretének csökkenése, a bőr vékonyodása, melanocita funkciók romlása, a pH emelkedése és a savköpeny destrukciója, valamint az immunválasz hiányosságai. A szerin proteáz aktivitás fokozódása a stratum corneum kohéziójának gyengülését eredményezi. A romló barrierfunkció irritatív reakciók és a következményes kontakt szenzibilizáció előtt is megnyitja az utat (3).

Az exposom káros hatásainak megelőzésében, mérséklésében nagy szerepet játszik a már említett fényvédelem. Emellett, a barrierfunkciók megóvása és a repair szempontjából kiemelkedő a mindennapos bőrpolás jelentősége is. Ennek modern koncepciója az exposom extrinsic hatásainak kivédését, illetve a károsodások helyreállítását tűzi ki célul. Ez segít megőrizni a bőr egészségét, csökkenteni az öregedés jeleit és lassítani annak folyamatát. Az intakt bőrbarrier alapvető a megfelelően működő protektív és repair funkciók számára, alapja az ideális szintű hidráltság és pH érték. A bőr így megőrzi rugalmasságát és ellenálló képességét.

A fenti szellemben fejlesztett bőrpolási termékek összetevői védik, illetve támogatják az optimalis pH-t, a megfelelő epidermalis kohéziót és kommunikációt, a keratinocita proliferáció-differenciáció egyensúlyát, a bőr hidratáltságát, az antioxidáns enzim-mechanizmusokat és a DNS repair folyamatokat. Emellett alkalmazásuk biztonságos, nem irritálnak és nem, vagy csak minimális mértékben tartalmaznak potenciálisan allergén összetevőket. Szenzitív bőr esetén a gél vagy krém textura a leginkább

tolerálható formula. Mindennapos alkalmazásuk a barrier zavarral járó kórképek és „érzékeny” bőr esetén is ajánlható (2,23).

### IRODALOM

1. Wild CP.: Complementing the genome with an exposome: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* (2005) 14, 1847-1850.
2. Krutmann J., Bouloc A., Sore G. és mtsai.: The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science.* (2017) 85, 152-161.
3. Salsberg J., Andriessen A., Abdulla S. és mtsai.: A review of protection against exposome factors impacting facial skin barrier function with 89% mineralizing thermal water. *J Cosmet Dermatol.* (2019) 18, 815-820.
4. Leffers HCB., Lange T., Collins C. és mtsai.: The study of interactions between genome and exposome in the development of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* (2019) 18(4), 382-392.
5. Niess JH., Kaymak T., Hruz P.: The role of the exposome in the emergence of chronic inflammatory bowel diseases. *Ther Umsch.* (2019) 75(5), 261-270.
6. Robinson O., Tamayo I., de Castro M. és mtsai.: The urban exposome during pregnancy and its socioeconomic determinants. *Environ Health Perspect.* (2018) 126(7), 077005.
7. Dréno B., Bettoli V., Araviiskaia E. és mtsai.: The influence of exposome on acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* (2018) 32, 812-819.
8. Stefanovic N., Flohr C., Irvine AD.: The exposome in atopic dermatitis. *Allergy.* (2019) 00, 1-12.
9. Kligman AM.: Early destructive effect of sunlight on human skin. *JAMA.* (1969) 210, 2377-2380.
10. Liebmann J., Born M., Kolb-Bachofen V.: Blue-light irradiation regulates proliferation and differentiation in human skin cells. *J Invest Dermatol.* (2010) 130(1), 259-269.
11. Vandervee S., Beyer M., Lademann J., Darvin ME.: Blue violet light irradiation dose dependently decreases carotenoids in human skin which indicates the generation of free radicals. *Oxid Med Cell Longev.* (2015) 579675.
12. Duteil L., Cardot-Leccia, Queille-Roussel C. és mtsai.: Differences in visible light-induced pigmentation according to wavelength: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2014) 27(5), 822-826.
13. Bonnet RC., Marques M., Numa S., Doucet O.: Low to moderate doses of infrared irradiation impair extracellular matrix homeostasis of the skin and contribute to skin photodamage. *Skin Pharmacol Physiol.* (2015) 28, 196-204.
14. Dupont E., Gomez J., Bilodeau D.: Beyond UV radiation: a skin under challenge. *Int J Cosmet Sci.* (2013) 35, 224-232.
15. Lohan SB., Muller R., Albrecht S. és mtsai.: Free radicals induced by sun light in different spectral regions – in vivo versus ex vivo study. *Exp Dermatol.* (2016) 25, 380-385.
16. Hüls A., Vierkötter A., Gao W. és mtsai.: Traffic-related air pollution contributes to development of facial lentigines: further epidemiological evidence from Caucasians and Asians. *J Invest Dermatol.* (2016) 136, 1053-1056.
17. Magnani ND., Muresan XM., Belmonte G. és mtsai.: Skin damage mechanisms related to airborne particulate matter exposure. *Toxicol Sci.* (2016) 149, 227-236.
18. Nakamura M., Ueda Y., Hayashi M. és mtsai.: Tobacco smoke induced skin pigmentation is mediated by the aryl hydrocarbon receptor. *Exp. Dermatol.* (2013) 22, 556-558.
19. Fukuda S., Baba S., Akasaka T.: Psychological stress has the potential to cause a decline in the epidermal permeability barrier function of the horny layer. *Int J Cosmet Sci.* (2015) 37, 63-69.
20. Sundelin T., Lekander M., Kecklund G. és mtsai.: Cues of fatigue effects of sleep deprivation on facial appearance. *Sleep.* (2013) 36, 1355-1360.
21. Tu Y., Quan T.: Oxidative stress and human skin connective tissue aging. *Cosmetics.* (2016) 3, 1-12.
22. Quan T., Fischer GJ.: Role of age-associated alterations of the dermal extracellular matrix microenvironment in human skin aging: a minireview. *Gerontology.* (2015) 61, 427-434.
23. Tacheau C., Weisgerber F., Fagot D. és mtsai.: Vichy Thermal Spring Water (VTSW) a cosmetic ingredient of potential interest in the frame of skin ageing exposome: an in vitro study. *Int J Cosmet Sci.* (2018) 40(4), 377-387.

Érkezett: 2020.03.30.

Közlésre elfogadva: 2020.04.18.