

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ**

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**2018**

**Monika Pešková**

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ**  
**KATEDRA BIOLOGICKÝCH A BIOCHEMICKÝCH VĚD**

**BUŇKY KŮŽE**  
**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

**Autor:** Monika Pešková

**Vedoucí práce:** Mgr. Jiří Handl

**Konzultant:** doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.

2018

**UNIVERSITY OF PARDUBICE**  
**FACULTY OF CHEMICAL TECHNOLOGY**  
DEPARTMENT OF BIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL SCIENCES

**SKIN CELLS**  
BACHELOR THESIS

**Author:** Monika Pešková

**Supervisor:** Mgr. Jiří Handl

**Consultant:** doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.

2018

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Monika Pešková**  
Osobní číslo: **C14538**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**  
Název tématu: **Buňky kůže**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

- 1) Zpracujte literární rešerši zaměřenou na buňky kůže. V práci se nejprve zaměřte na popis základních struktur a členění kůže a uvedení základních stavebních prvků jejích vrstev. Po tomto přehledu se zaměřte na uvedení buněčných typů, jež jsou v jednotlivých vrstvách kůže přítomny. U těchto buněk se pak speciálně zaměřte na popis struktury, funkce a role v rámci fyziologických vlastností celého orgánu, popř. také jejich patofyziologii.
- 2) Ke zpracování kompilace využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. ScienceDirect, HighWire, NCBI Pubmed, apod.

Rozsah grafických prací: **dle potřeby**

Rozsah pracovní zprávy:

Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam odborné literatury:

**Podle pokynů vedoucího bakalářské práce**

Vedoucí bakalářské práce:

**Mgr. Jiří Handl**

Katedra biologických a biochemických věd

Konzultant bakalářské práce:

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D.**

Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **27. listopadu 2017**

Termín odevzdání bakalářské práce: **4. července 2018**



prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.  
děkan

L.S.



prof. Ing. Alexander Čegan, CSc.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2018

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury. Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 9/2012, bude práce zveřejněna v Univerzitní knihovně a prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Monika Pešková

Poděkování:

Ráda bych poděkovala Mgr. Jiřímu Handlovi za vybrání tématu a odborné vedení. Touto cestou chci také poděkovat doc. RNDr. Tomáši Roušarovi, Ph.D. za trpělivost, pomoc a za poskytnutí odborných a užitečných rad.

## **Souhrn**

Tato bakalářská práce je zaměřena na vybrané buňky kůže. První část práce je věnována popisu základních struktur a členění kůže, včetně uvedení základních stavebních prvků jejích vrstev. Druhá část práce obsahuje popis vybraných buněčných typů, které jsou přítomny v jednotlivých vrstvách kůže. Důraz je kladen na popis jejich struktury, funkce a role v rámci fyziologických vlastností celého orgánu. Ve třetí části jsou krátce popsána vybraná onemocnění kůže.

**Klíčová slova:** Buněčné typy, kůže, keratinizace, proliferace, patologie.



## **Summary**

This bachelor thesis is focused on selected skin cells. The first part is devoted to the description of the basic structures and the classification of the skin, including basic structural elements of skin layers. The second part of the thesis contains the description of the selected cell types which are present in the particular skin layers. The emphasis is given to the description of structure, function and role within the physiological characteristics of the whole organ. In the latter part, selected skin diseases are shortly described.

**Keywords:** Cell types, skin, keratinisation, proliferation, pathology.

# Obsah

1. ÚVOD .....	13
2. TEORETICKÁ ČÁST .....	14
2.1 KŮŽE.....	14
2.1.1 Epidermis (pokožka).....	14
2.1.1.1 Stratum corneum.....	15
2.1.1.2 Stratum granulosum.....	16
2.1.1.3 Stratum spinosum .....	16
2.1.1.4 Stratum basale.....	16
2.1.1.5 Stratum lucidum.....	17
2.1.2 Dermis (škára).....	17
2.1.3 Podkožní vazivo.....	18
2.2 VYBRANÉ BUNĚČNÉ TYPY KOŽNÍCH BUNĚK .....	19
2.2.1 Korneocyty.....	19
2.2.1 Keratinocyty.....	21
2.2.2 Melanocyty .....	22
2.2.3 Merkelovy buňky .....	24
2.2.4 Langerhansovy buňky.....	25
2.2.5 Adipocyty.....	26
2.2.6 Fibroblasty .....	28
2.2.8 T-lymfocyty .....	29
2.2.9 Epidermální kmenové buňky .....	30
2.3 Vybraná onemocnění buněk kůže.....	32
2.3.1 Psoriáza.....	32
2.3.2 Melanom .....	33
2.3.3 Kožní karcinom z Merkelových buněk.....	36
2.3.4 Histiocytóza Langerhansových buněk .....	37
3. ZÁVĚR .....	40
4. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....	41

## Seznam použitých zkratek

**LB** Langerhansova buňka

**MB** Merkelova buňka

**SC** *stratum corneum*

**SG** *stratum granulosum*

## Seznam obrázků

<b>Obrázek 1:</b> Struktura epidermis .....	15
<b>Obrázek 2:</b> Schematický obrázek kůže .....	18
<b>Obrázek 3:</b> <i>Stratum granulosum</i> .....	20
<b>Obrázek 4:</b> Epidermální deskvamace.....	21
<b>Obrázek 5:</b> Schéma melanocytů a jeho okolních keratinocytů v kůži.....	23
<b>Obrázek 6:</b> Langerhansova buňka.....	26
<b>Obrázek 7:</b> Adipocyty podkožní tuké tkáně a viscerální tukové tkáně.....	28
<b>Obrázek 8:</b> Plaková psoriáza kolene .....	33
<b>Obrázek 9:</b> Změna névu v období 3 měsíců.....	34
<b>Obrázek 10:</b> Merkelův karcinom .....	36
<b>Obrázek 11:</b> Histiocytóza.....	39

# 1. ÚVOD

Kůže je důležitý orgán, bez kterého bychom nemohli existovat. Svoji funkční plochou se řadí mezi jedny z největších orgánů, není však úplně ten největší, například povrch plic dosahuje až 70 m<sup>2</sup>, což je přibližně polovina velikosti tenisového kurtu. Povrch lidské kůže u 70 kg člověka dosahuje pouze přibližně 1,7 m<sup>2</sup>. Stejně jako různé historické události či památky mají svoji historii, tak i kůže má svou písemnou historii. První dochované písemné zmínky o kožních nemocech pocházejí již z období starověkého Egypta, ve kterých se píše o onemocnění nazývaném lepra. Francouzský chirurg Guy de Chauliac ve 14. století popsal červené skvrny na obličeji a zduřelý nos, tedy v dnešní době nemoc známou jako růžovka.

Z pohledu vývojové biologie je kůže považována za poměrně mladou součást organismů. Jednobuněční živočichové mají na svém povrchu pouze jednoduchou cytoplazmatickou membránu. Pokožku mají až bezobratlí živočichové, která může být pokryta voskem, v případě hmyzu chitinem. Měkkýši mají už i škáru. Pokožka obojživelníků je velmi tenká a obsahuje mnoho hlenových žláz. Povrch těla ryb je pokrytý šupinami, jež vyrůstají z pokožky i škáry. Pokožka plazů je velmi silná a suchá. Až obratlovci mají podobu kůže, na kterou jsme zvyklí, a kterou mají i lidé. Lidská kůže se jen liší tím, že nemá tak výrazné ochlupení.

Kůže má řadu důležitých funkcí, chrání tělo před mechanickými a chemickými vlivy, je nepropustná pro vodu a pouze částečně propustná pro tuky. Zdravá a neporušená kůže je nepropustná pro choroboplodné zárodky. Má schopnost termoregulace, čímž zajišťuje stálou teplotu těla. Kožní pigment melanin pokožku chrání před nepříznivým UV zářením. Pomocí smyslových tělísek v kůži vnímáme teplo, chlad, povrch okolí i bolest. Podkožní vazivo tepelně i mechanicky izoluje tělní orgány, chrání je před nárazy, a také funguje jako zásobárna tuků. Zkrátka a dobře, je to náš štít před okolním světem, o který je nutno pečovat. Pokud se kůže nějakým způsobem naruší, nebo díky genetickým dispozicím neplní svoji funkci, tak jak má, dochází k mnohým onemocněním. Ta mohou mít různý rozsah a stupeň závažnosti od nezávažných, spíše kosmetických defektů, až po život ohrožující stavy. Projevy onemocnění jsou rozmanité, mohou se vyskytovat všelijaké vyrážky, pupínky, fleky, vředy či puchýře. Toto vše může být doprovázeno např. šupinatěním, hnisáním, svěděním a krvácením kůže.

## 2. TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 KŮŽE

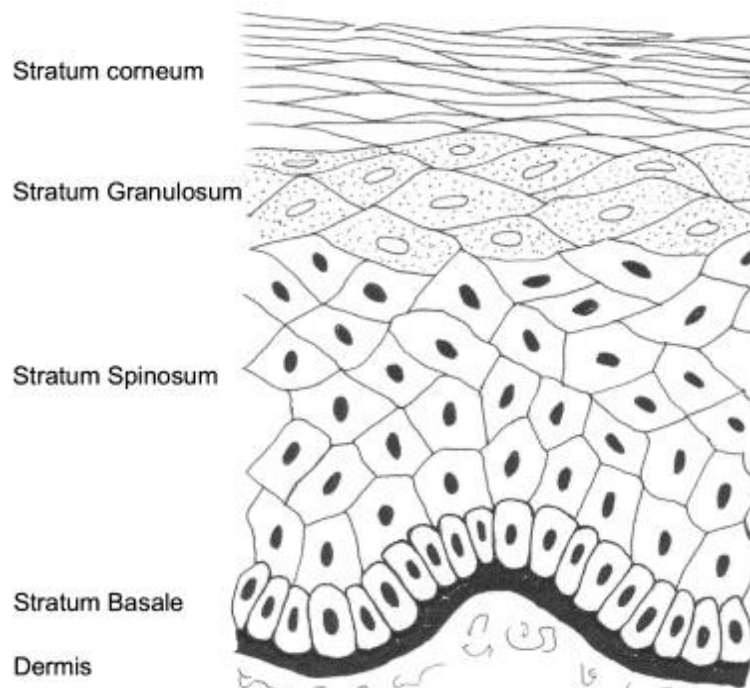
Lidská kůže je vrstva několika druhů buněk, které tvoří ucelený zevní povrch lidského těla. U dospělého člověka činí povrch kůže asi 1,6-1,8 m<sup>2</sup>. Samotná kůže váží asi 3 kg a spolu s tukovou tkání přibližně 20 kg. V závislosti na lokalizaci a výživě člověka je tloušťka kůže 0,5-4 mm. Na místech, kde je kůže vystavena menšímu tlaku a námaze, je tenčí, např. na očních víčkách, a tam, kde je opotřebenější, jako jsou chodidla, je nejtlustší.

Má řadu funkcí, např. se podílí na udržování stálého vnitřního prostředí organismu, tvoří ochrannou bariéru vůči zevnímu prostředí, hlubší vrstvy kůže (škára a podkožní vazivo) zajišťují odolnost vůči mechanickému poškození a fungují jako tepelný izolátor. Podkoží je zásobárnou vody, tuků, cukrů a iontů nezbytných pro fungování celého organismu. Důležitý je také mírně kyselý kožní film, který spolu s neporušenou svrchní vrstvou zajišťuje prevenci a obranu vůči mikrobiální infekci.

Kůže se skládá ze tří vrstev: epidermis (pokožka), dermis (škára) a podkožní vazivo. Součástí jsou také adnexální struktury: vlasy, nehty, mazové a potní žlázy.

#### 2.1.1 Epidermis (pokožka)

Epidermis je tvořena dlaždicovým epitelem. Hlavními buňkami pokožky jsou keratinocyty, které tvoří až 95 % z celkového počtu. Zbýlých 5 % představují melanocyty, Langerhansovy buňky, Merkelovy buňky a další. Podle stavu diference keratinocytů se epidermis dále dělí do čtyř vrstev (obr. 1) (*Lai-Cheong, 2017*).



**Obrázek 1:** Struktura epidermis – 4 vrstvy (Wickett, 2006).

### 2.1.1.1 *Stratum corneum*

První nejsvrchnější vrstvou je *stratum corneum* (SC), buňkám se zde říká korneocyty, které jsou zploštělé. Technicky vzato jsou korneocyty považovány za mrtvé, jádra a cytoplazmatické orgány ztratily při terminální diferenciaci. Plazmatické membrány korneocytů vytvářejí zesílené obaly (pláště), jež vznikají zesíťováním rozpustných proteinových prekurzorů (involucrin, loricrin) (Lai-Cheong, 2017). SC má strukturu „cihel a malty“, cihly představují korneocyty, které jsou uloženy v lipidové matrici (malta). Integrita SC je důležitá pro udržování funkce epidermální bariéry (Menon, 2012). Ta slouží k omezení pasivních ztrát vody z těla, snížení absorpce chemických látek z vnějšího prostředí a v neposlední řadě zabraňuje průniku mikrobiálních infekcí. Správný vývoj SC je tedy klíčem ke schopnosti kůže bránit tělo např. proti dehydrataci (Wickett, 2006). Epidermální bariéra, vytvořená jedinečnou strukturou lipidů a korneocytů, je doplněna mírně kyselým filmem na povrchu kůže. Tento film se skládá z lipidů mazových žláz, zbytků korneocytů, potu a z kyselých degradačních produktů filagrinu (Tončić, 2017). Na většině míst je SC 12-16 buněčných vrstev silné. Na víčkách je nejtenčí, tj. 9 buněčných vrstev, na chodidlech a dlaních je naopak nejsilnější, tj. více než 50 buněčných vrstev (Wickett, 2006).

### **2.1.1.2 *Stratum granulosum***

Další vrstvou pod SC je *stratum granulosum* (SG), která se skládá z živých buněk – keratinocytů, jež jsou zploštělé a ve své cytoplazmě obsahují velké množství keratohyalinových granulí a lamelárních tělísek bohatých na lipidy (Kolarsick, 2011). Granula jsou tvořena bílkovinným komplexem keratinu (hlavně keratinem 1 a 10) a proteinů vázajících keratin, jako je filagrin nebo loricrin (Matsui, 2015). Buněčná membrána keratinocytů je tvořena typickou lipidovou dvojvrstvou, ta je však příliš propustná, aby přežila vystavení vzduchu, a proto se transformuje na odolný obal korneocyty tzv. zesílením. Na tomto procesu se podílí mnoho bílkovin, nejvíce však převládá loricrin, který se uvolňuje z granulí keratohyalinu. Další důležitou složkou odolného buněčného obalu je protein involucrin, na ten se při transformaci kovalentně připojují uvolněné lipidy (ceramidy) z lamelárních tělísek, jež hrají důležitou roli v epidermální bariéře SC (Wickett, 2006). V horní vrstvě SG se buňky zplošťují, ztrácejí své orgány včetně jádra a podrobují se tzv. buněčné smrti (Matsui, 2015).

### **2.1.1.3 *Stratum spinosum***

Následující vrstvou směrem k dermis je *stratum spinosum* o tloušťce 5-10 buněk. Buňky v *stratum spinosum* jsou různé, liší se svým tvarem a strukturou. Spodní ostnité buňky mají polygonální tvar a zaoblené jádro, naopak ve svrchnější části jsou buňky plošší, větší a obsahují již lamelární granula. Mezi ostnitými buňkami se hojně nacházejí desmozomy, které podporují mechanické spojení (adhezi) mezi buňkami epidermis a poskytují odolnost proti fyzickému napětí. Integritě epidermis také napomáhají keratinová filamenta, která se vážou na desmozomy. „Gap junction“ je dalším typem spojení mezi epidermálními buňkami. V podstatě se jedná o intercelulární póry, které umožňují komunikaci mezi buňkami prostřednictvím chemických signálů, jež jsou nezbytné pro regulaci růstu a metabolismu buňky. Součástí *stratum spinosum* jsou také Langerhasovy buňky. Jedná se o dendritické buňky odvozené z kostní dřene. (Kolarsick, 2011).

### **2.1.1.4 *Stratum basale***

Nejspodnější vrstvou je *stratum basale*, rovněž známá pod názvem *stratum germinativum*. *Stratum basale* obsahuje buňky cylindrického tvaru, které tvoří pouze jednu vrstvu a jsou připevněny k bazální membráně pomocí desmozomálních spojů. Bazální membrána odděluje vrstvu epidermis od dermis. Pro buňky této vrstvy je



charakteristické tmavé zbarvení, oválné nebo protáhlé jádro a přítomnost pigmentu melaninu přeneseného ze sousedních melanocytů. *Stratum basale* je vrstva mitoticky aktivních kmenových buněk, které jsou prekurzorem epidermálních keratinocytů. Neustálým tvořením nových buněk jsou stávající buňky tlačeny směrem k povrchu kůže, zplošťují se, odumírají a nakonec se odlupují. Součástí této vrstvy jsou také Merkelovy buňky, jež jsou mechanickými receptory.

Bazální kmenové buňky ve *stratum basale* mají dlouhou životnost a při normálních podmínkách postupují velmi pomalu buněčným cyklem. Migrace bazální buňky ke zrohovatělé vrstvě trvá nejméně 14 dní a průchod skrze zrohovatělou vrstvu trvá dalších 14 dní. V některých případech však dochází ke zvýšení počtu buněk stimulací dělení kmenových buněk, např. při poranění. Poškození DNA karcinogenními činidly může způsobit mutaci genů kontrolující proliferaci buněk a může také ovlivnit rychlost buněčného dělení (Kolarsick, 2011).

#### **2.1.1.5 *Stratum lucidum***

Pouze na dlaních a chodidlech, kde je tzv. tlustá kůže, se nachází vrstva *stratum lucidum*, která je složena ze dvou až tří vrstev mrtvých průsvitných keratinocytů. Tato vrstva je umístěna mezi SC a SG (Nguyen, 1996).

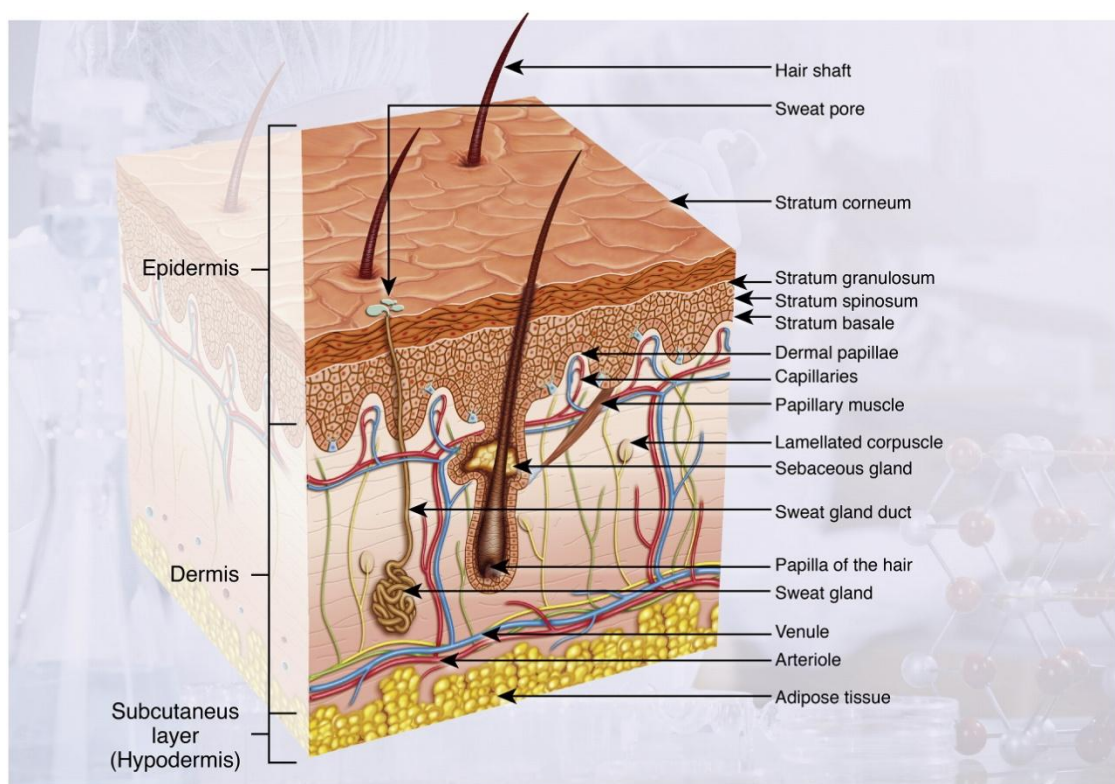
#### **2.1.2 Dermis (škára)**

Epidermis je od dermis oddělena bazální membránou. Přestože je tato oblast tenčí než 200 nm, tvoří ji složitá síť makromolekul, která je složena ze středních vláken bazálních keratinocytů a kolagenových vláken povrchové dermis. Hlavním úkolem těchto bílkovin a glykoproteinů je zajistit adhezi mezi epidermis a dermis. Poruchy těchto molekul vedou ke vzniku puchýřů v kůži (Lai-Cheong, 2017).

Dermis je tvořena integrovaným systémem vláknitých a amorfních pojivových tkání, jejichž důležitou úlohou je zajistit kůži pružnost a pevnost, odolnost vůči mechanickému poškození, napomáhat tepelné regulaci a další. Hlavní složkou je kolagen, jenž představuje 70-80 % hmotnosti suché kůže, a který je rovněž považován za hlavní strukturální bílkovinu pro celé tělo. Dospělá dermis ve většině případů obsahuje fibrilární kolagen typu I (80%) a typu III (15 %). Dále se ve škáře nachází síť elastických vláken, proteoglykanů a glykosaminoglykanů v prostředí vody. Voda je pro kůži velmi funkčně důležitá, neboť její interakce s glykosaminoglykany, jako je

kyselina hyaluronová, umožňuje vytvářet osmotický bobtnací tlak, který poskytuje ochranu a odolnost před deformací kůže (Haydont, 2018).

Nachází se zde také histiocyty, fibroblasty, plazmatické buňky, krevní cévy, mazové žlázy, lymfatické kanály a senzory (volná nervová zakončení, Vater-Paciniho tělíska, hmatová Meissnerova tělíska (obr. 2). Ve škáře najdeme též vlasové folikuly. Jedná se o epiteliální strukturu (vchlípenina pokožky), která je obklopena vnějším a vnitřním kořenovým pláštěm a je bohatě zásobována cévami a senzory. V oblasti dermis leží 1,5 až 4 x 10<sup>6</sup> potních žláz, které se dělí na apokrinní a ekrinní žlázy. V termoregulaci hrají větší roli žlázy ekrinní (Mathes, 2014).



**Obrázek 2:** Schematický obrázek kůže, která je rozdělena do tří hlavních oddílů: epidermis, dermis a podkožní vazivo (Mathes, 2014).

### 2.1.3 Podkožní vazivo

Nejvnitřnější vrstvou kůže je podkožní vazivo, které tělu poskytuje zásobu energie a funguje také jako izolátor a tlumič nárazů. Tato vrstva je tvořena lipocyty, ty jsou uspořádány do tukových lalůček, jež jsou oddělené vláknitými septy tvořenými velkými cévami a kolagenem. Svazky vláken pocházející z dermis a zasahující do podkoží posilují spojení mezi těmito dvěma oddíly. U neobézních jedinců je asi 80 % veškerého tělesného tuku umístěno v podkoží. Tuk má také endokrinní funkci,

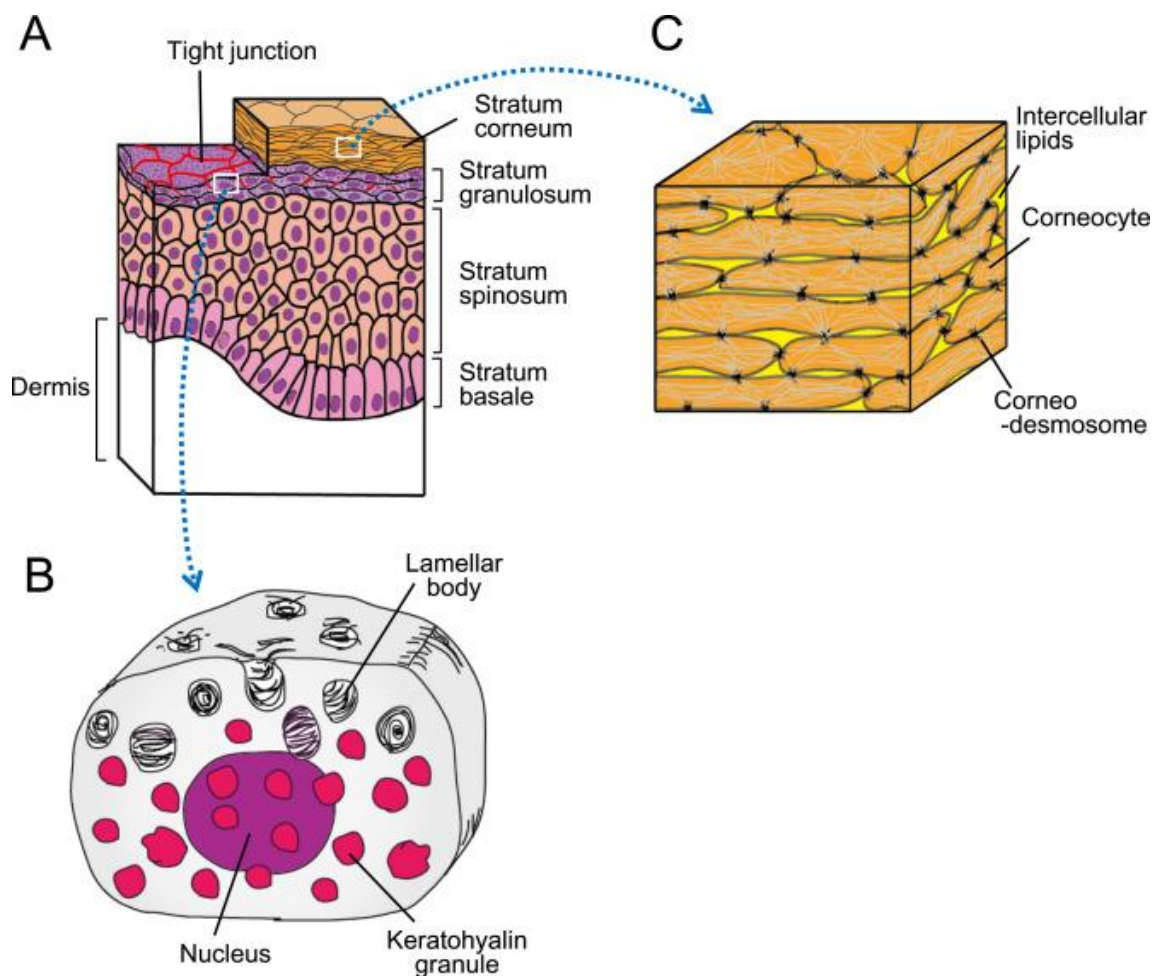
produkuje například hormon leptin, který přispívá k regulaci chuti k jídlu a metabolické energie (Kolarsick, 2011).

## 2.2 VYBRANÉ BUNĚČNÉ TYPY KOŽNÍCH BUNĚK

### 2.2.1 Korneocyty

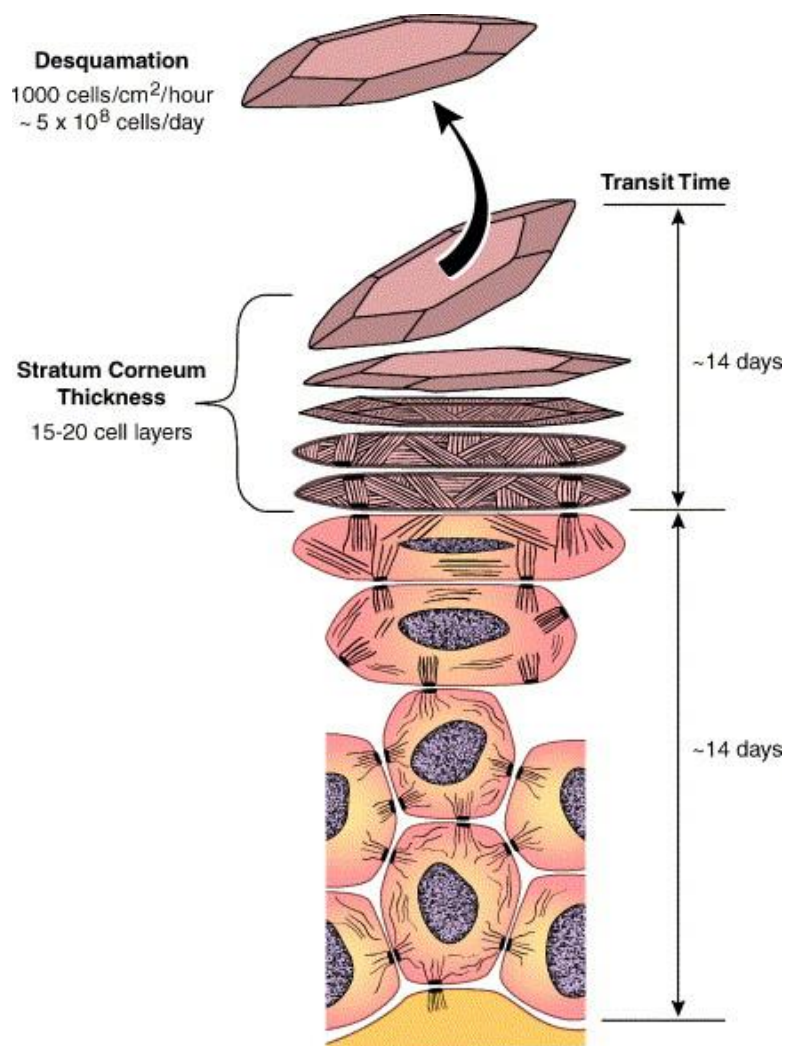
*Stratum corneum*, vnější vrstva kůže, působí zejména jako bariéra mezi vnějším prostředím a organismem. Je složena z mrtvých korneocytů obklopených lipidovou maticí, jež jsou k sobě vzájemně připoutány pomocí korneodesmozomů. SC musí být odolná a pružná, aby chránila pokožku při adaptaci na pohyby těla bez prasknutí (Fredonnet, 2014). Korneocyty vznikají z živých epidermálních keratinocytů, které podléhají procesům zvaných keratinizace, terminální diferenciaci, programovaná buněčná smrt, známá jako zrohovatění, a následná přeměna na korneocyt. Souběžně s terminální diferenciací mizí jádra a plazmatické membrány buněk ve SG a jsou nahrazovány zesílenými obaly, na jejichž povrchu vznikají membránové monovrstvy, tzv. lipidní obálky. Lipidní obálky se skládají z monovrstvy  $\omega$ -hydroxyceramidů s neobvykle dlouhým řetězcem a s menším množstvím  $\omega$ -hydroxy mastných kyselin (Elias, 2014). Zesílené obaly se skládají z vysoce zesíťovaných nerozpustných proteinů: envoplakin, periplakin, involucrin a lipidů. Zmíněné tři proteiny jsou navzájem zesíťovány transglutaminázou. Tato struktura funguje jako zásadní fyzická bariéra pro SC.

Ve SG keratinocyty obsahují membránově ohraničená granula: keratohyalinová granula a lamelární tělíska. Keratohyalinová granula obsahují filagrin, lorikrin a keratinová vlákna, zatímco lamelární tělíska obsahují lipidy, kalikreiny a korneodesmozin. Při přechodu ze SG do SC je obsah lamelárních granul vylučován do mezibuněčného prostoru korneocytů a naplněn lipidy. Tyto struktury jsou popisovány, jak už bylo zmíněno dříve, jako cihly (korneocyty) a malta (obr. 3), která je tvořená mezibuněčnými lipidy tvořící heterogenní směs ceramidů, volných mastných kyselin a cholesterolu (Egawa, 2018). Funkcí mezibuněčných lipidů je zajišťování epidermální permeability (Behne, 2000).



**Obrázek 3:** (A) Struktura epidermis. (B) Zvětšený pohled na buňku ve vrstvě SG (keratohyalinová granula), lamelární tělíska a přítomnost jádra. (C) Struktura SC - „cihly a malta“ (Egawa, 2018).

Konečným aktivním krokem v diferenciaci keratinocytů a korneocytů je epidermální deskvamace (odlupování) (obr. 4). Tento proces nevyžaduje tření ani vysoušení (Milestone, 2004). Aby mohlo dojít k deskvamaci, je nutné nejdříve degradovat korneodesmozomy. Jedná se o komplikovaný proces, u kterého dochází k proteolytickému štěpení extracelulárních domén pomocí specifických proteáz, jako jsou kalikreinem regulované peptidázy a katepsiny. Tato proteolytická aktivita je zase řízena celou řadou inhibičních činidel, včetně inhibitorů proteáz, cholesterol-sulfátu a kyselým gradientem ve SC (Kitajima, 2016).



**Obrázek 4:** Epidermální deskvamace je konečná událost v procesu diferenciace, která trvá přibližně 4 týdny. Téměř 1 miliarda buněk se každým dnem ztrácí z povrchu kůže dospělého (Milestone, 2004).

### 2.2.1 Keratinocyty

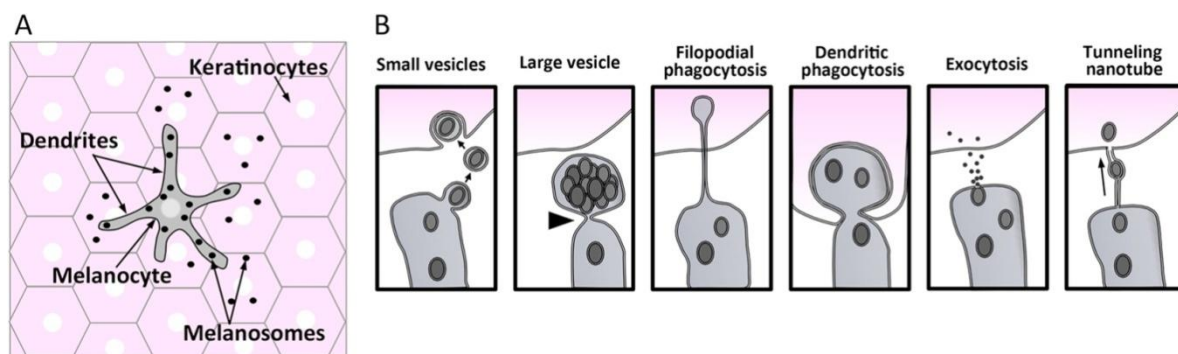
Horní vrstva kůže (epidermis) je z 95 % tvořena keratinocyty. Keratinocyty jsou tedy v přímém kontaktu s vnějším prostředím a tvoří první obrannou linii proti vnějším vlivům. Po mnoho let byly tyto buňky považovány pouze za fyzickou bariéru pokožky. V současné době se však považují za aktivní buňky přispívající k zachování imunitní bariéry. Expozice prozánětlivým cytokinům, stejně jako elektromagnetické pole vytvořené poraněním a ztráta kontaktní inhibice, má za následek aktivaci keratinocytů. Ty ztrácejí své adhezivní vlastnosti a začnou uvolňovat první signály známé jako alarminy, které se skládají z proteinů s vysokou pohyblivostí, proteinů tepelného šoku, antimikrobiálních peptidů (defensiny, katelicidiny a další), cytokinů (interleukin 33) a chemokinů (interleukin 8). Alarminy tak iniciují imunitní odpovědi, což je nezbytné k obnovení epidermální bariéry při hojení ran (Juráňová, 2017).

Vývojově keratinocyty pocházejí z ektodermu. Procházejí si tzv. diferenciací, což je komplikovaný a přísně regulovaný proces, který nastává, když buňky migrují z bazální vrstvy na povrch kůže a postupně se zplošťují. Tento proces vede ke keratinizaci, při které keratinocyty nejdříve procházejí syntetickou, a poté degradační fází. V syntetické fázi buňka vytváří cytoplazmatickou zásobu keratinu, tj. vlákna uspořádaného do alfa-šroubovicové cívky, který je součástí buněčného cytoskeletu. Během degradační fáze keratinizace se buněčné organely ztrácejí, obsah buněk je sloučen do směsi vláken a obalů a vzniká rohovitá buňka, známá jako korneocyt. Způsob dozrávání, který vede ke smrti buňky, se nazývá terminální diferenciaci. Při diferenciaci hraje roli několik faktorů např. vápník, vitamin D, kyselina retinová a další (Kolarsick, 2011).

Rovnováha mezi proliferací keratinocytů, diferenciací a replikačním stárnutím je důležitá pro prevenci patologických změn v epidermis. V epidermální vrstvě keratinocyty exprimují keratin 5 a keratin 14. Zatímco v horních vrstvách jsou nahrazeny keratinem 1 a keratinem 10, které společně s proteinem vázajícím keratin, jako je profilaggrin, vytvářejí intracelulární keratinovou síť a poskytují odolnost proti mechanickému namáhání. Expres keratinu 1 a 10 je tedy první známkou diferenciaci. Pokud je tato rovnováha narušena, dochází k patologickým změnám. Známým onemocněním tohoto typu je psoriáza (Zhang, 2017).

### **2.2.2 Melanocyty**

Melanocyty jsou dendritickými buňkami pocházející z neurálního hřebene, které nekeratinizují a nacházejí se především v bazální vrstvě. Jejich hlavní úlohou je produkce pigmentu melaninu, jenž je zabalen do subcelulárních organel – melanozomů, a pak přes dendrity transportován do sousedních bazálních keratinocytů. Každý melanocyt dodává melanin přibližně do 30-40 okolních keratinocytů. Melanozomy tvoří „čepici“ melaninu a chrání tak jádra bazálních keratinocytů před škodlivým ultrafialovým zářením (Lai-Cheong, 2017). Melanozomy jsou lokalizovány blízko jádra a na špičku melanocytového dendritu jsou transportovány pomocí aktinových vláken a tubulinových komponent cytoskeletu. Samotný přenos melanozomů z dendritu do keratinocytu je zprostředkován několika způsoby, a to např. pomocí plazmatických membránových vezikulů, filopodiální fagocytózou, dendritickou fagocytózou, exocytózou melaninu po uvolnění z melanozomu. nebo tunelovým transportem (obr. 5) (Tadokoro, 2018).



**Obrázek 5:** Schéma melanocytů a jeho okolních keratinocytů v kůži. (A) Melanocyty syntetizují melanin zabalený ve specializovaných organelách nazývaných melanosomy (černé částice). (B) Různé způsoby melanozomálního přenosu z dendritů do keratinocytů (Tadokoro, 2018).

Barva kůže je určena počtem a velikostí melanozomů a povahou melaninu (tj. eumelanin a feomelanin). Povrchové pH pokožky se pohybuje v rozmezí od 4,3 do 5,3, nižší je u lidí s tmavou kůží, neboť vedlejší produkty melaninu jsou kyselé (Lai-Cheong, 2017).

Melanin se syntetizuje z L-tyrosinu pomocí enzymatických reakcí tyrozinázy, tyrozinázového proteinu 1 a 2. Většina epidermálních melanocytů migruje především do vlasových folikulů a lidské pokožky. Melanocyty vlasové matrice se liší od epidermálních v tom, že jsou větší, mají delší dendrity a interagují s méně keratinocyty. Melanocyty produkují dva typy melaninu. Prvním z nich je hnědočerný eumelanin. Melanosomy obsahující tento pigment jsou eliptické s podélným ukládáním pigmentu do intraluminálních fibril. Druhým pigmentem je červeno-žlutý feomelanin, jehož melanosomy jsou kulovité s granulárním ukládáním pigmentu do multivezikulárních tělísek (Hirobe, 2014). Melanin nám tedy určuje pigmentaci kůže, působí na absorpci ultrafialového záření a poskytuje tak ochranu kůže před slunečním zářením. Pakliže dojde k mutaci melanocytů, začnou se nekontrolovaně množit, dochází ke vzniku melanomu (Augustine, 2013).

Melanocyty také hrají úlohu v počáteční antimikrobiální odpovědi. Vykazují podobné fagocytární a antigen prezentující funkce spojené s makrofágy. Melanocyty stimulované cytokiny exprimují několik důležitých markerových proteinů, jako jsou třídy CD40, ICAM1, HLA I a HLA II, které jsou nezbytné pro stimulaci T-lymfocytů (Gasque, 2015).

### 2.2.3 Merkelovy buňky

Merkelovy buňky (MB) jsou neuroendokrinní kožní buňky s mechanoreceptorovou funkcí nacházející se v epidermis. Primárně jsou lokalizovány v bazální vrstvě a koncentrovány v místech s vysokou hmatovou citlivostí, jako jsou prsty, rty, dlaně nebo v okolí vlasových folikulů. Ukázalo se také, že pokožka vystavená slunečnímu záření obsahuje dvakrát více MB než kůže, která slunci není vystavena. MB nelze identifikovat standardním histologickým barvením nebo světelnou mikroskopií, proto je vyžadována imunohistochemická nebo elektronová mikroskopická analýza (Boulais, 2007). Buňky obvykle mají oválný tvar a měří přibližně 10  $\mu\text{m}$  v průměru. Obsahují oválná jádra, pro která je typická lobulace. Povrch MB je charakterizován výčnělky vysoce proměnné délky. Zatímco některé buňky vykazují pouze velmi krátké membránové trny, jiné mají výraznější dendritické výčnělky, jež se dotýkají okolních bazálních a suprabazálních keratinocytů a jsou spojeny pomocí desmozomů. Cytoplazma těchto buněk má velmi nízkou hustotu, střední vlákna jsou v cytoplazmě volně distribuována. Imunohistochemické studie ukázaly, že biochemicky tato vlákna patří do třídy epiteliálních cytokeratinů, i když se specifické cytokeratinové proteiny liší od těch, které jsou přítomny v keratinocytech. MB exprimují cytokeratiny s nízkou molekulovou hmotností jednoduchého epiteliálního typu, konkrétně cytokeratin 8, 18, 19 a 20. Nejdůležitější z těchto vláknitých proteinů je cytokeratin 20, což je vysoce specifický markerový protein pro MB, protože v lidské kůži neexistuje žádný jiný buněčný typ exprimující cytokeratin 20. Protilátky proti jednoduchým epiteliálním cytokeratinům umožňují snadnou a jasnou identifikaci MB pomocí světelné mikroskopie.

Následující funkčně důležitou oblastí je oblast kontaktu s přidruženým nervovým vláknem, tato zóna se obvykle podobá nervovým synapsím. Plazmatická membrána je těsně spojena s axonem senzoričského nervu, avšak ne všechny MB jsou spojeny s nervovým axonem. Proto jsou buňky heterogenní a dělí se na inervované a neinervované (Moll, 2005).

Dále se v cytoplazmě MB nacházejí neurosekreční granula, která obsahují neuropeptidy, jež pravděpodobně působí jako neurotransmitery, neuromodulátory nebo mediátory. Mohou tedy regulovat správnou diferenciaci a proliferaci keratinocytů. MB vylučují také substanci P, která aktivuje proliferaci kožních fibroblastů a indukuje uvolňování histaminu. Produkují metenkefalin stimující adhezenci a konformační změny granulocytů. Glutamát, který uvolňují, je nejen neurotransmiter, ale také



se podílí na hyperalgeziích (zvýšená citlivost na bolest) spojených se zánětem. Jedná se tedy o buňky přispívající k celkové kožní homeostáze a jsou klíčovými buňkami kožního neuroendokrinního imunitního systému (*Boulais, 2007*).

#### **2.2.4 Langerhansovy buňky**

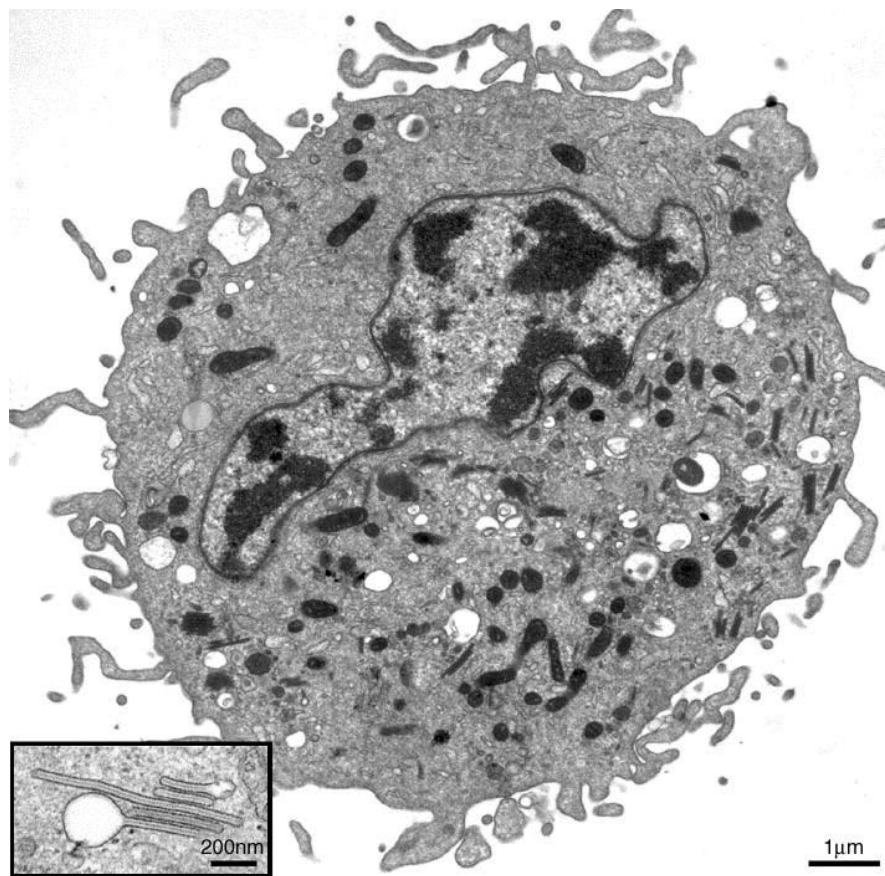
Langerhansovy buňky (LB), původně popsané v roce 1868 Paulem Langerhansem, jsou antigen prezentující buňky nacházející se na sliznicích a v epidermis, kde představují 2-3 % všech epidermálních buněk. Jedná se o typ dendritických buněk, které jsou odvozené z kostní dřeně, z níž se do epidermis dostanou pomocí krevního oběhu. Jsou důležitou složkou imunitního systému, LB zpracovávají proteinové antigeny nalezené v epidermální tkáni, migrují z epidermis a prezentují antigenní peptidy T-lymfocytům (*Blauvelt, 1998*). LB obsahují molekulární receptory a lektin C, jež jsou klíčové pro vrozené rozpoznání cizích antigenů a patogenů a identifikují patogenní molekulární vzorce. Grampozitivní bakterie a mykobakterie jsou rozpoznávány pomocí molekulárních receptorů 1, 2 a 6, zatímco molekulární receptor 4 je specifický pro gramnegativní bakterie. Molekulární receptor 5 detekuje bičíkové bakterie. Epidermální LB exprimují molekulární receptory 1, 2 a 6, v nepatrné míře pak molekulární receptory 4 a 5, což znamená, že přednostně reagují na grampozitivní bakterie, nikoli na gramnegativní bakterie nebo bičíkové bakterie. Lektin C, tzv. langerin, provádí široké a rozmanité imunologické funkce, zprostředkovává adhezi buněk, migraci a endocytózu antigenu pro pozdější prezentaci T-lymfocytům (*De Jong, 2010*).

Langerin je transmembránový protein nacházející se na povrchu LB, je nepřetržitě internalizován a hromadí se v endosomálních odděleních nazývaných Birbeckova granula. Tato granula vykazují typickou morfologii ve tvaru tenisové rakety (obr. 6). Imunologická funkce Birbeckových granulí zůstává zatím neobjasněna, i když byla prokázána úloha v retenci a degradaci patogenů pomocí endocytózy (*Doebel, 2017*).

Další velké množství povrchových a cytoplazmatických antigenů bylo prokázáno pomocí protilátek používaných v různých technikách. LB se vyznačují vysokou úrovní exprese antigenů MHC třídy II. Membránový antigen CD 45, marker buněk hematopoetického původu, se rovněž nachází na LB. Přítomnost tohoto markeru poukazuje na jejich původ z kostní dřeně. Mnoho dalších antigenů, jako jsou Fc receptor pro IgG, CD 11, CD 25, CD 29, CD 54 a další, jsou přítomné pouze v takových

stopových množstvích, že jejich detekce je možná pouze použitím extrémně citlivých metod (Jaitely, 2012).

Stejně jako ostatní dendritické buňky jsou vytvořené LB nejdříve v nezralém stavu, jejich primární funkcí je monitorovat nebezpečné signály, zachycovat je, zpracovávat a překládat. Po dosažení určité prahové hodnoty, se LB stávají zralými buňkami a získávají schopnost migrovat z epidermis do regionálních mízních uzlin a účinně stimulovat T-lymfocyty (Girolomoni, 2002).



**Obrázek 6:** Langerhansova buňka izolovaná z lidské epidermis. Vložený obrázek zobrazuje typický tvar Birbeckova granula (tenisová raketa) (Girolomoni, 2002).

### 2.2.5 Adipocyty

Adipocyty, neboli tukové buňky, jsou základní stavební jednotkou tukové tkáně, v souvislosti s kůží jsou označovány jako podkožní tuk. Tuková tkáň je specializovaná pojivová tkáň, která funguje jako hlavní úložiště energie. Má také důležité imunitní, endokrinní, tepelné a mechanické funkce. U savců existuje ve dvou formách: bílá

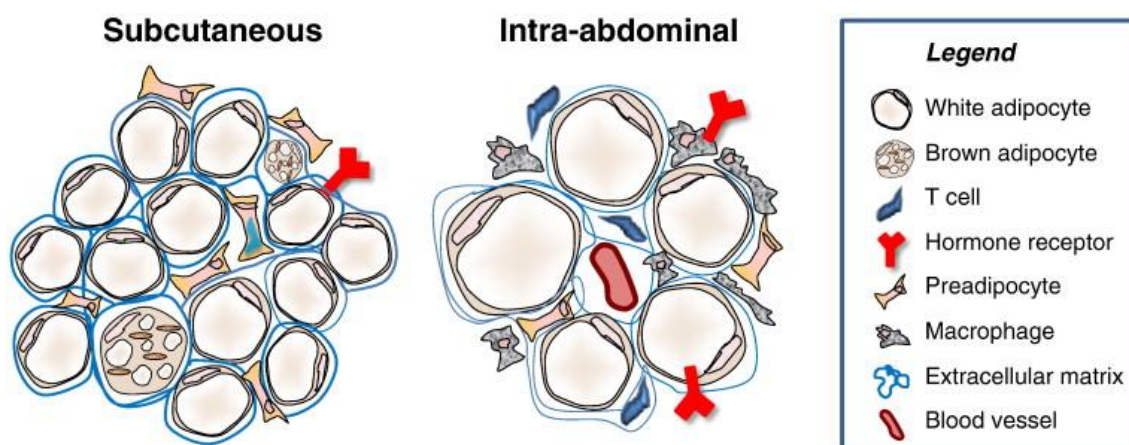
tuková tkáň a hnědá tuková tkáň (*Florido, 2011*). Tyto dva druhy tuku jsou morfologicky i funkčně odlišné. Bílá tuková tkáň představuje hlavní zásobník energie v těle a skládá se z jednojaderných, relativně velkých adipocytů. Naproti tomu tělo využívá hnědou tukovou tkáň, aby vytvořilo teplo pro udržování teploty, a je složeno z relativně malých adipocytů s četnými mitochondriemi. Vysoký obsah cytochromů v mitochondriích a zvýšená vaskularizace dávají hnědé tukové tkáni charakteristickou hnědou barvu. U lidí se hnědá tuková tkáň začíná vyvíjet během druhého trimestru těhotenství (*Berryman, 2011*).

Progenitory adipocytů jsou preadipocyty, které jsou schopné replikace nebo diferenciaci do zralých adipocytů. Preadipocyty mají spíše blíže k profilu makrofágů nežli k tukové buňce. Podobně jako makrofágy jsou preadipocyty pohyblivé, exprimují receptory podobné receptoru Toll-like receptor a reagují na bakteriální lipopolysacharidy a zánětlivé cytokiny uvolněním prozánětlivých chemokinů a cytokinů.

Pokud jde o skladování energie, podkožní tuková tkáň působí jako dlouhodobá kalorická rezerva. U žen je podkožní tuk výraznější, pravděpodobně kvůli zvýšeným kalorickým potřebám během těhotenství a laktace. Podkožní tuková tkáň je hlavním zdrojem cirkulujícího leptinu, který je produktem adipocytů (*Florido, 2011*). Jedná se o adipokin, jehož hlavním úkolem je údržba metabolické homeostázy, poskytuje hypotalamu informace o množství tělesného tuku, čímž reguluje příjem potravy a energetickou rovnováhu. Leptin je 167 aminokyselinový peptid s aminoterminální sekreční signální sekvencí 21 aminokyselin. Translokace leptinu do mikrozomů je způsobena odstraněním signální sekvence a následně je leptin vyloučen do krevního oběhu. Cirkulující leptin je peptid o 146 aminokyselinách s molekulovou hmotností 14-16 kDa. Lidský leptin je z 84 % homologní s myším leptinem (*Prolo, 1998*).

Dalším druhem tukové tkáně je viscerální tuková tkáň, jež je rovněž tvořena adipocyty, nachází se hlouběji než podkožní tuk a obaluje velké orgány, např. játra, slinivku, ledviny a další. Poskytuje ochranu před bakteriálními a houbovými infekcemi, chrání proti mechanickému poškození. Viscerální tuková tkáň slouží jako krátkodobé úložiště energie a rychle uvolňuje kalorie. Má zvýšený obrat lipidů s vyššími dávkami syntézy a mobilizace. Zvýšený obrat lipidů je spojen s vyšším průtokem krve, s vyšší hustotou lipolytických adrenoreceptorů spolu s rozsáhlou sympatickou inervací (*Florido, 2011*).

Jednotlivé tukové tkáně z různých anatomických míst jsou metabolicky odlišné a mohou reagovat různě na vnější signály. Funkce tukové tkáně je regulována centrálním nervovým systémem a několika cirkulujícími hormony, jako jsou glukokortikoidy, testosteron, estrogen, inzulín, růstový hormon a hormony štítné žlázy. Hustota receptorů na membránách adipocytů pro většinu těchto hormonů se liší umístěním adipocytů v těle. Tukové tkáně na různých místech těla se také liší v množství nervových vláken a kapilár, které obsahují. Adipocyty se dále liší svou velikostí, v podkožní tkáni najdeme adipocyty menší velikosti, mají však větší potenciál expandovat, diferencovat a převádět progenitorové buňky na hnědé buňky. Naproti tomu adipocyty ve viscerální tukové tkáni jsou větší a obsahují více imunitních buněk (obr. 7) (Berryman, 2011).



**Obrázek 7:** Schematické znázornění specifických rozdílů mezi adipocyty podkožní tukové tkáně (nalevo) a mezi adipocyty viscerální tukové tkáně (napravo) (Berryman, 2011).

## 2.2.6 Fibroblasty

Fibroblasty jsou hojnou skupinou buněk pojivových tkání. (Tarzemany, 2018). Jejich primární rolí je sekrece složek extracelulární matrice a sekrece kolagenu. Obvykle mají vřetenovitý tvar, oválné a ploché jádro, jsou schopny adheze a exprimují mezenchymální markery, pod které spadá např. vimentin a kolagen typu I a III. V průběhu života se účastní mnoha kožních procesů, v embryu fibroblasty přispívají k morfogenezi kůže, v dospělém organismu pak přispívají k homeostázi kůže a zapojují se do různých patofyziologických stavů, včetně hojení ran, fibrózy, stárnutí kůže, psoriázy a rakoviny kůže. Nedávné studie ukázaly, že existují jejich různé morfologicky a funkčně heterogenní subpopulace. Populace fibroblastů v povrchových vrstvách dermis (papilární dermis), populace v hlubších vrstvách (retikulární dermis), populace

spojená s vlasovými folikuly (folikulární dermální papila) a dermální plášťové fibroblasty. Papilární dermis je složena z tenkých a špatně organizovaných svazků kolagenových vláken, zatímco silné a dobře organizované svazky kolagenu jsou typické pro retikulární dermis. Papilární fibroblasty mají také vyšší poměr kolagenu typu III k typu I, mají vyšší hladinu dekorinu a nižší hladinu chondroitinu v porovnání s retikulárními fibroblasty (*Sriram, 2015*).

Fibroblasty mohou podlehnout diferenciaci a dojde ke vzniku myofibroblastu. Přechodným stadiem je protomyofibroblast, který je hyperproliferativní a migrující, ale nesyntetizuje významné množství složek extracelulární matrice. Naproti tomu diferencovaný myofibroblast je hypoproliferativní, ale je odpovědný za sekreci kolagenu I a III a je schopný produkovat kontraktilní proteiny hladkého svalstva, jako je myosin nebo desmin (*Murray, 2009*).

Z biochemických a histologických studií je jasné, že stárnutí lidské kůže je doprovázeno ztrátou kolagenu typu I, což narušuje strukturální integritu kůže a její mechanické vlastnosti. Tím se vytváří tkáňové mikroprostředí pro kožní onemocnění, jako je zvýšená křehkost, poškozená podpora vaskulatury, zpožděné a špatné hojení ran a v neposlední řadě vytváří prostor i pro vývoj rakoviny. V mladé zdravé kůži dermální fibroblasty interagují s kolagenovými fibrily pomocí integrinových kolagenových receptorů, aby zajistily a udržely elasticitu kůže. Ve stárnoucí kůži však kolagenové fibrily fragmentují, čímž se zhoršuje jejich interakce s dermálními fibroblasty, a to vede ke snížení výskytu a zmenšení fibroblastů, u kterých dojde ke snížení produkce kolagenu. Toto je považováno za znak stárnoucí lidské kůže (*Qin, 2017*).

### **2.2.8 T-lymfocyty**

Ještě do nedávna se věřilo, že T-lymfocyty vstupují do kůže pouze tehdy, když se v kůži vyskytuje nějaký aktivní zánět. Nedávno však bylo zjištěno, že kůže i jiné tkáně jsou stabilně kolonizovány populacemi paměťových T-lymfocytů. Tyto buňky poskytují dlouhotrvající lokální a rychlé reakce na reexpozici patogenů, ale mohou také přispět k zánětlivým a autoimunitním kožním chorobám. T-lymfocyty mají schopnost reagovat na jakýkoli antigen, migrovat do jakékoli tkáně, produkovat mnohé cytokiny a vykonávat efektorové funkce tak, aby účinně eliminovaly patogeny a nádory (*Clark, 2010*).

Bariérová funkce kůže zahrnuje imunitní systém, jenž vyvolává vrozené a adaptivní imunitní odpovědi, na kterých se podílejí nejen lymfocyty, ale také

keratinocyty a endotelové buňky. V kůži se mohou také vyskytovat B-lymfocyty a přirození zabíječi (NK buňky), které určují specifičnost a typ imunity. 1 milion T-lymfocytů se nachází v jednom centimetru čtverečném kůže, což představuje až 20 miliard T-lymfocytů v celé kůži, což je dvakrát více než v krevním oběhu. Většina kožních T-lymfocytů jsou paměťové buňky a exprimují CD45RO a jiné paměťové markery (Nomura, 2014).

CD4 T-lymfocyty a CD8 T-lymfocyty jsou hlavními dvěma liniemi. CD4 T-lymfocyty se nacházejí v dermis, CD8 T-lymfocyty jsou zastoupeny v epidermis. CD4 T-lymfocyty jsou pomocné lymfocyty, dělí se do různých podtypů, jako jsou Th1, Th2, Th9, Th17 a Th22. Th1 buňky dominují během časně fáze kontaktní dermatitidy, chrání proti intracelulárním patogenům, např. proti mykobakteriím a virům. Th2 buňky hrají důležitou roli při atopických onemocnění, mezi ně patří např. astma, chronická rinosinusitida a potravinová alergie. Také regulují akutní a pozdní fázi alergické reakce zprostředkované IgE a eozinofily. Buňky Th17 jsou rozděleny na nepatogenní a patogenní buňky. IL-23 aktivuje Th17 buňky do patogenní formy, která způsobuje autoimunitní onemocnění, jako je psoriáza, revmatoidní artritida, roztroušená skleróza a atopická dermatitida. Th22 buňky se účastní různých kožních onemocnění, včetně psoriázy vulgaris, atopické a kontaktní dermatitidy.

CD8 T-lymfocyty, také známé jako „killer“, neboli cytotoxické T-lymfocyty, jsou hlavními efektorovými buňkami, které rozpoznávají antigeny na MHC I a hrají též roli v různých onemocněních. V ustáleném stavu jsou tyto buňky v epidermis a nevstupují do cirkulace (Nomura, 2014).

### **2.2.9 Epidermální kmenové buňky**

Kůže se skládá z epidermis a dermis, oddělených extracelulární maticí nazývanou bazální membrána. Hlavní adhezivní složkou je laminin 332, který je ligandem pro dva integriny:  $\alpha3\beta1$  a  $\alpha6\beta4$ .  $\alpha3\beta1$  je zapotřebí pro spojení extracelulární matrice s aktinovým cytoskeletem buněk,  $\alpha6\beta4$  je důležitý pro spojení extracelulární matrice s mezilehlými vlákny a je nezbytný pro tvorbu hemidesmozomů (Raymond, 2007). K bazální membráně jsou připojeny epidermální kmenové buňky, které podléhají diferenciaci a stávají se z nich keratinocyty (Martin, 2016). Epidermální kmenové buňky adherují k bazální membráně interakcí s extracelulárními matricovými proteiny. Interakce kmenová buňka-bazální membrána reguluje různé buněčné procesy, včetně

proliferace, adheze, diferenciaci, migrace a buněčné smrti. U neporušené kůže je adherence kmenových buněk k bazální membráně zprostředkována pomocí buněk nazývaných hemidesmozomy. Tato adheze je považována za stabilní a robustní. Jádro každého hemidesmozomu je tvořeno čtyřmi transmembránovými bílkovinami: BP180, dvě podjednotky  $\alpha\beta4$  integrinu a protein označovaný jako CD151. Jak BP180, tak i  $\alpha\beta4$  interagují s lamininem 332 v bazální membráně (Tsuruta, 2011). Hemidesmozomy jsou zásadní pro udržení integrity kůže a epidermální homeostázy. Zděděné nebo získané onemocnění, při kterém je nějaká z komponent hemidesmozomu porušena, vede k různým druhům puchýřů pokožky, společně známým jako *epidermolysis bullosa*. Dochází také k separaci tkáně s tvorbou blistrů v různých vrstvách kůže. Mezi běžné klinické příznaky patří extrémní křehkost kůže, vývoj puchýřů a eroze v reakci na již mírné mechanické podněty (Walko, 2015).

Hemidesmozomy a  $\alpha\beta4$  se také podílejí na hojení ran. Během hojení musí být hemidesmozomy odbourány, aby umožnily migraci okrajových buněk do rány. Tato funkční změna je zprostředkována fosforylací cytoplazmatického konce integrinu podjednotky  $\beta4$ , která uvolňuje integrin  $\alpha\beta4$  z hemidesmozomů. Tento proces probíhá prostřednictvím stimulace receptorů pro růstové faktory, jako je receptor epidermálního růstového faktoru a prostřednictvím proteinové kinázy C, jež štěpí konec integrinu  $\beta4$ . Po uvolnění z hemidesmozomů se integrin  $\alpha\beta4$  váže na aktinový cytoskeleton a podporuje tvorbu motilních struktur, jako jsou filopodie, lamely a stimuluje klíčové signální dráhy vedoucí k usnadnění migrace a uzavření rány.

Bylo prokázáno, že podjednotka  $\beta4$  je nadměrně exprimována u některých malignit, např. nádorové onemocnění močového měchýře, děložního čípku, plic, slinivky břišní, štítné žlázy a karcinom prsu. Důvodem těchto špatných prognóz je schopnost integrinu  $\alpha\beta4$  podporovat několik klíčových charakteristik rakoviny, včetně schopnosti udržet proliferativní signalizaci, vyhnout se apoptóze a stimulovat abiogenezi, podporovat tkáňovou invazi a metastáze (Stewart, 2015).

## 2.3 Vybraná onemocnění buněk kůže

### 2.3.1 Psoriáza

Psoriáza je považována za velmi dráždivou a chronickou kožní poruchu spojenou s imunologickými dysfunkcemi T-lymfocytů. Jedná se o autoimunitní onemocnění způsobené zánětem kožních buněk, které mají pak až desetkrát rychlejší životní cyklus než normální buňky. Přestože primární příčiny psoriázy nejsou jasně identifikovány, považuje se za poruchu keratinocytů. Tento chronický zánětlivý stav kůže je často doprovázen zánětlivou artritidou, což je kloubní onemocnění. Míra prevalence psoriázy se odhaduje na 1,5-2 % po celém světě, obvyklý nástup této nemoci u pacienta je v 25-30 letech. Psoriáza může být rozdělena do několika forem na základě různých klinických znaků, jako je tvar, zarudnutí a lokalizace plaků. Nejčastější formou onemocnění postihující 85-90 % pacientů je psoriáza vulgaris, známá také jako plaková psoriáza. Vzhledem k nadměrnému a rychlému násobení epidermálních buněk tvoří kůže vločky, které se nazývají psoriatické plaky. Plaky jsou oválné nebo kulaté, objevují se jako zvýšené, načervenalé léze pokryté suchými stříbrnými a bílými šupinami. Pustulózní psoriáza je další typ, pro který je typický výskyt puchýřů obklopených červenou kůží. U dětí a osob mladších třiceti let se často vyskytuje kapkovitá psoriáza, která je méně šupinatá a tvoří menší velikosti plaků. Nejvíce postiženými místy jsou špičky prstů, kůže na hlavě, dlaně, místa pod prsy, genitálie, lokty a kolena (obr.8) (*De Moll, 2016*).

Psoriáza patří mezi dědičné onemocnění, uvádí se, že téměř 30 % pacientů s psoriázou má obecně v rodinné anamnéze onemocnění v prvním nebo druhém stupni. Pokud oba rodiče trpí psoriázou, pak je riziko u potomstva 41% (*Raut, 2018*). K léčbě je k dispozici mnoho terapií, existují topické (lokální) léky, fototerapie, orální a injekční léky. Topické léky zahrnují kortikosteroidy, retinoidy, anthralin, inhibitory kalcineurinu a další. Anthralin pomáhá zpomalovat růst kožních buněk, odstraňuje šupiny a vytváří hladší pokožku. I přesto ale způsobuje podráždění pokožky a zanechává zřetelné skvrny po jeho použití. Retinoidy jsou deriváty vitamínu A, které mohou snižovat zánět a v závažných případech mohou být podávány perorálně. Nežádoucím účinkem retinoidů je podráždění kůže a někdy také zvýšení citlivosti na světlo. Další skupina léčiv, inhibitory kalcineurinu, snižuje zánět a hromadění plaku, avšak vzhledem k vysokému riziku vzniku rakoviny kůže a lymfomu se nedoporučují pro dlouhodobou nebo



chronickou léčbu. Vedle těchto terapií se doporučuje doplňková léčba, pod kterou spadá podávání nutraceutik, jedná se o doplňky stravy a vitamíny, které taktéž pomáhají zmírnit podráždění pokožky a podporují odlupování kůže. Nutraceutika existují v mnoha formách, jako jsou tablety, kapsle, kapaliny, gel a další. Pro léčbu psoriázy nejčastějšími nutraceutiky jsou aloe vera, bylina neem a kurkuma, sójové boby, vitamín D, rybí tuk, pupalkový olej, uhelný dehet a další (Raut, 2018).



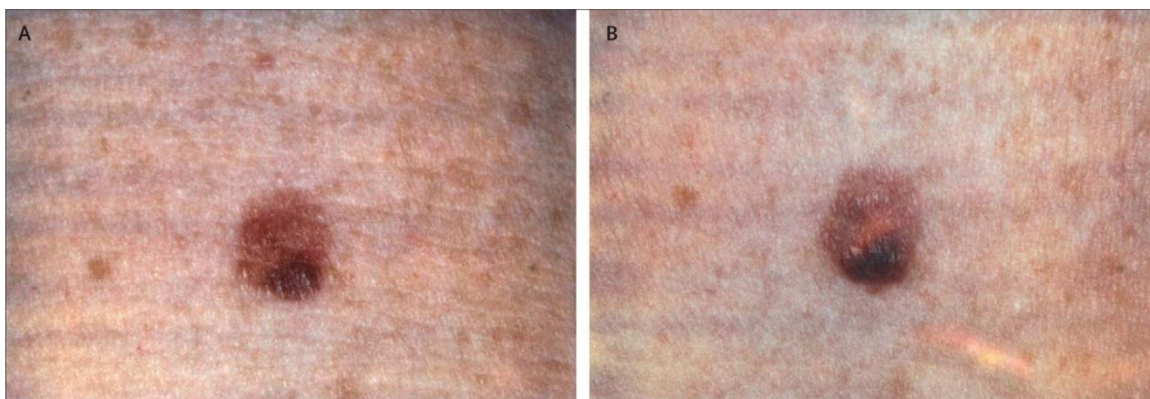
**Obrázek 8:** Plaková psoriáza kolene (De Moll, 2016).

### 2.3.2 Melanom

Výskyt melanomu se zvyšuje rychleji než jakákoli jiná rakovina, zvyšuje se také i míra úmrtnosti. Melanom vzniká z transformovaných melanocytů, které unikly normální regulaci růstu. Lze jej rozdělit do tří rodin na základě primárního místa nádoru: kožní, slizniční a oční, přičemž dominantním místem výskytu je kůže. Kožní melanom tvoří 91,2 % všech melanomů, oční melanom 5,8 % a slizniční melanom 1,3 % (Augustine, 2013). Progrese melanocytů na melanom obecně začíná pihou, tzn. klonální populací melanocytů, která se proliferovala do hyperplastické léze, ta je však ve stavu buněčného stárnutí, a proto dále neroste. Existuje mnoho rizikových faktorů, jako jsou např. zděděné genetické faktory a vystavování se slunci, které mohou vést k tomu, že léze začne dále proliferovat. V reakci na příslušné podněty hyperplastické léze vystupují ze stavu stárnutí a začínají růst jako dysplastické névy a následně postupují do radiální růstové fáze, kdy se léze šíří povrchově v oblasti omezené na epidermis s malým invazivním potenciálem. Dále radiální růstové fáze mohou postoupit

do fáze vertikálního růstu, kdy začínají napadat dermis a nakonec metastázovat. Rozložení metastáz je buď lokální, nebo vzdálené, metastázy této rakoviny často napadají také lymfatické uzliny a mozek. Pětiletá míra přežití u pacientů s melanomem, který metastázoval na vzdálená místa, je pouze 16 % v porovnání k 99 % u primárního melanomu, který je lokálně omezen, což zdůrazňuje důležitost včasné detekce, stejně jako potřebu správně identifikovat léčebné postupy pro ty pacienty, jejichž onemocnění se už rozšířilo dále mimo primární místo (*Augustine, 2013*).

Mezi další rizikové faktory se řadí změny v existujícím névu, vyšší věk, bílá rasa, předchozí melanom, světlá pleť spolu s rezatými nebo blond vlasy, historie nadměrného spálení a další. Jedinci s mnoha dysplastickými névy (3 a více névů přes 5 mm, nebo 50 a více névů přes 2 mm) a s rodinnou anamnézou melanomu jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku melanomu, který nemusí nutně vzniknout v dysplastické lézi, ale může vzniknout na normální pokožce. Hlavním příznakem kožní léze, která se ukázala jako melanom, je určitá změna v průběhu několika měsíců (obr. 9). Kratší doba (dny nebo týdny) se obvykle vztahuje k zánětlivým stavům. Hlavní pozorované změny jako změny velikosti a barvy se objevují u přibližně 70 % pacientů. Zvýšení výšky, svědění, ulcerace a krvácení se vyskytují u pokročilejších lézí (*Bishop, 2007*).



**Obrázek 9:** Změna névu v období 3 měsíců. (A) Pigmentový nezhoubný névus. (B) Časný melanom o tloušťce 0,6 mm (*Bishop, 2007*).

Melanom se vyskytuje v základních čtyřech histologických typech. Prvním z nich je povrchově se šířící melanom. Obecně je zpravidla plochý a asymetrického tvaru. Později se stává vyvýšenou plochou s různě pigmentovanými barvami, od bledě modré, růžové až po hnědočerné skvrny, někdy jsou i zcela černé. Růst trvá až několik let. Dalším typem je nodulární melanom, který se představuje jako uzlík s ostře

ohraničenými okraji na kůži. Pro tyto léze je charakteristický poměrně rychlý vertikální růst. Ve srovnání s předešlým typem je nodulární melanom častější u mužů, nejčastěji se vyskytuje na trupu, hlavě a krku a je biologicky agresivnější. *Lentigo maligna melanom* je třetím typem melanomu, který se nachází v oblastech vystavených slunečnímu záření, jako je obličej a předloktí starších osob. Tento nádor tvoří 15 % všech melanomů krku a hlavy. *Lentigo maligna melanom* začíná jako žlutohnědá makula s nepravidelnými okraji, později barva ztmavne na hnědočernou a léze se zvětší. Po horizontální neinvazivní růstové fázi až do 20 let se může vyskytnout vertikální růst, kdy vzniká pigmentovaný uzlík. Posledním typem je akrolentiginózní melanom, jenž se nachází na kůži bez přítomnosti vlasových folikulů, tedy na dlaních, ploskách nohou či pod nehty. Klinický obraz může být kvůli tlusté kůži proměnlivý. Tento typ se u bělochů vyskytuje zřídka, ale zahrnuje 35 % melanomů, které se nacházejí u černých ras, Hispánců nebo Asiatů (*De Braud, 2003*).

K vyšetření kůže a včasnému odhalení melanomu slouží dermatoskopie. Primární léčbou melanomu je chirurgická excize. Kdykoli je odstraněna podezřelá kožní léze, je nutné provést histologické vyšetření, jehož výsledkem je zpráva obsahující tyto informace: klinicko-patologický typ, tloušťka nádoru v mm, přítomnost nebo absence ulcerace, počet mitóz na  $\text{mm}^2$  a fáze růstu a další. Podle závažnosti nádoru se melanom dělí do čtyř stádií. Pokud se jedná o stadium I a II, tak chirurgická excize s dostatečným rozpětím by měla být dostačující. V případě, že je nádor silný méně jak 2 mm, doporučený minimální okraj při odstranění je 1 cm, pokud je nádor silnější jak 2 mm, doporučený minimální okraj je 2 cm. U pokročilejších stádií III a IV je doporučeno odstranění spádové uzliny nebo odstranění celé mizní oblasti. Jestliže jsou přítomny metastázy, je nutné všechny odstranit, pokud to však není technicky proveditelné a metastázy jsou příliš rozsáhlé pro chirurgický přístup, pacient musí podstoupit radioterapii. Radioterapie se používá i v případě, pokud pacient má kostní metastázy. K dispozici je také adjuvantní léčba, která je nabízena pacientům bez důkazu makroskopických metastáz, ale s vysokým rizikem vzniku mikroskopických metastáz. Vzhledem k tomu, že současné možnosti spolu s adjuvantní léčebnou terapií výrazně snižují kvalitu života, musí být její podávání pečlivě zváženo a prodiskutováno s pacientem. Nejčastější adjuvantní léčbou je adjuvantní imunoterapie interferonem- $\alpha$ . U pacientů s rezistencí na imunoterapii a cílenou léčbu pak přichází v úvahu chemoterapie, při které se častou podává lék dakarbazin (*Garbe, 2016*).

### 2.3.3 Kožní karcinom z Merkelových buněk

Merkelův karcinom je vzácná kožní malignita s rostoucím výskytem. Jedná se o neuroendokrinní nádor s agresivním průběhem. Merkelův karcinom obecně začíná jako rychle se rozvíjející, asymptomatická hladká papule nebo plak purpurové až červené barvy, který má nepravidelný okraj a nachází se obvykle v oblastech vystavených slunečnímu záření u pacientů starších 50 let. Nádorové buňky jsou obvykle pozitivní pro cytokeratin 20. Rizikové faktory pro karcinogenezi zahrnují: vystavení ultrafialovému záření, imunosuprese, infekce Merkelových buněk polyomavirem (Victor, 2016). Klinickým příznakem je bezbolestná, šupinatá hrudka na kůži, někdy ulcerovaná nebo multifokální. Hlava a krk jsou nejběžnějšími místy primárního výskytu (48 %) (obr. 10), následuje horní končetina (18 %), dolní končetina (16 %) a trup (11 %). Většina z nich (73 %) se vyskytuje s lokalizovaným stupněm nemoci (I a II stupeň), 23 % pacientů má regionální stadium nemoci (III) a 4 % metastatické stadium (IV). Pětileté přežití je 57 % u lokalizovaných onemocnění, 39 % u regionálních onemocnění a 18 % u metastatických onemocnění (Prewett, 2015).



**Obrázek 10:** (A) Karcinom Merkelových buněk prezentovaný jako lokalizované stadium. (B) Rozšířený regionální karcinom Merkelových buněk v oblasti obličeje (Prewett, 2015).

Polyomavirus je malý DNA virus s dvousložkovým genomem v kruhové DNA. Virový genom je rozdělen na tři hlavní oblasti: nekódující regulační oblast, časná kódující oblast a pozdní kódovací oblast. Počáteční oblast kóduje velký T antigen, malý T antigen, antigen 57 kT a protein nazvaný alternativní čtecí rámec velkého T antigenu. Pozdní oblast kódují kapsidové proteiny VP1 a VP2. Během normálního životního cyklu se genom polyomaviru udržuje jako kruhový dsDNA epizom. K mutaci a

nežádoucí proliferaci MB za vzniku karcinomu dojde tedy pomocí genomu polyomaviru, který je klonálně integrován do genomu hostitelské buňky (*Liu, 2016*).

Léčbou tohoto onemocnění je chirurgické odstranění nádoru a případně ozařování. Před definitivní léčbou by měla být zvážena biopsie sentinelových lymfatických uzlin. Pro ty, kteří nemají žádný důkaz o postižení lymfatických uzlin, připadá v úvahu širší excize, ojediněle je pacient ozařován v místě nádoru včetně spádových lymfatických uzlin. U pacientů s pozitivním nálezem na lymfatické uzlině, ale bez metastáz, je naordinována disekce lymfatických uzlin nebo ozařování postižených uzlin. U pacientů s metastatickým onemocněním je indikována systémová terapie s chirurgickým zákrokem a ozařováním postižených míst (např. metastázy v mozku a páteři). Imunoterapie s inhibitory kontrolních bodů se ukázala jako účinná systémová léčba pro Merkelův karcinom. Existují 3 druhy inhibitorů: ipilimumab, pembrolizumab a avelumab. Pro ty, jejichž choroba postupuje během imunoterapie nebo mají kontraindikaci k jejímu použití, jako jsou pacienti s aktivním autoimunitním onemocněním nebo pacienti po transplantaci orgánů, jež dostávají imunosupresivní léky, se doporučují režimy chemoterapie. K chemoterapii se často používá karboplatina s etoposidem, alternativou pak je cyklofosfamid, doxorubicin a vinkristin (*Victor, 2016*).

#### **2.3.4 Histiocytóza Langerhansových buněk**

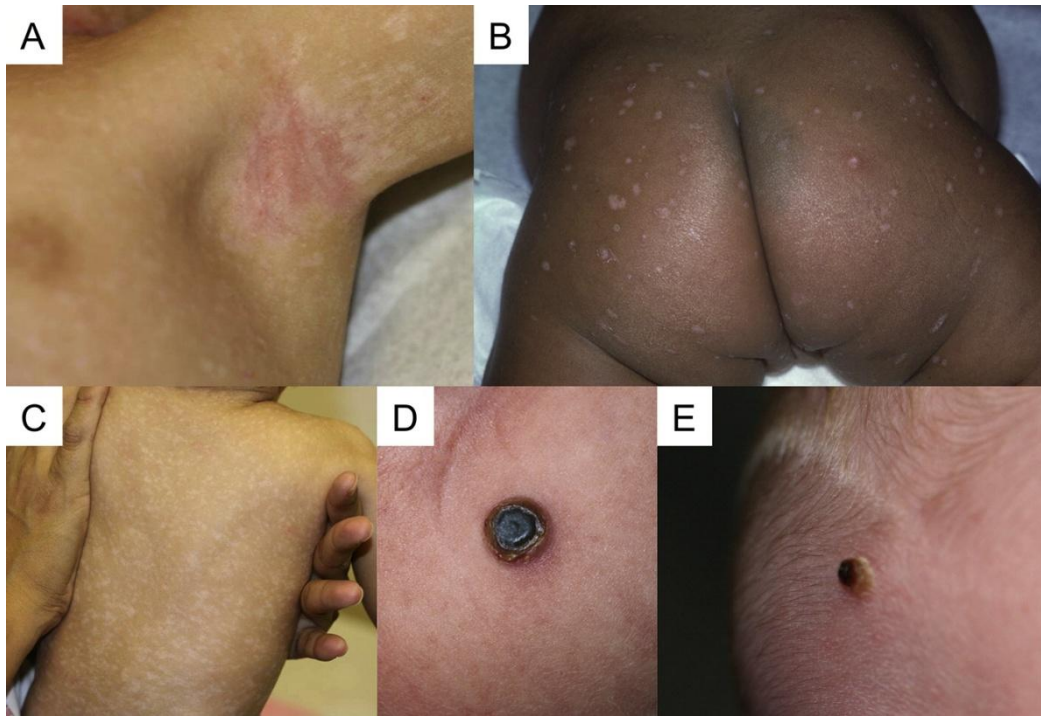
Histiocytóza Langerhansových buněk je vzácné uni nebo multisystémové onemocnění spojené s extrémní produkcí imunoreaktivních LB (*Lan, 2018*). Tato nemoc byla dříve nazývána histiocytóza X. Písmeno „X“ nahrazovalo jednu ze tří klinických podob, jako jsou Letterer-Siwe choroba, Hand-Schüller Christian choroba a eozinofilní granulom (*Mosiewicz, 2010*). Tyto tři klinické složky, u kterých se dříve předpokládalo, že jsou odlišné nemoci, jsou dnes známé jako různé projevy stejného onemocnění. Zatímco Letterer-Siwe je proliferativním typem o obvykle se vyskytuje s rozsáhlými diseminovanými masami LB po celém těle, Hand-Schüller Christian choroba se na druhé straně projevuje jako triáda léze lebky, exoftalmus a *diabetes insipidus*. Poslední složkou je eozinofilní granulom, který obvykle napadá kosterní systém (*Lan, 2018*). Až v roce 1987 byl nahrazen název histiocytóza X současným názvem histiocytóza LB (*Mosiewicz, 2010*). Účinky histiocytózy jsou velmi variabilní, od onemocnění jednoho systému, nejčastěji kožního nebo kosterního, až po

multisystémové nemoci, potenciálně s postižením rizikových orgánů (tj. jater, sleziny či kostní dřeně), které předpovídají zvýšenou úmrtnost. Pacienti s tímto onemocněním mají často přítomné kožní příznaky, jež někdy připomínají ekzém nebo seboreickou dermatitidu (obr. 11). Léze na kůži mohou představovat onemocnění omezené pouze na pokožku, které může spontánně vymizet. Alternativně mohou kožní léze představovat klinicky evidentní projev potenciálně život ohrožujícího onemocnění. Studie uvádějí, že 53 % pacientů s multisystémovou chorobou mají přítomné kožní léze (*Simko, 2014*).

Tato nemoc se vyskytuje u všech věkových kategorií s maximálním výskytem ve věku od 2 do 4 let. Bylo odhadnuto, že 75 % případů histiocytózy je u lidí mladších 20 let (*Mosiewicz, 2010*). Nástup po 3 letech věku a chronické neléčené kožní léze jsou rizikovými faktory pro multisystémová onemocnění u dětí. Bolestné postižení kostí, zejména lebky, končetin a jiných plochých kostí, může být osamoceno nebo přítomno s několika lytickými lézemi. Vše může být doprovázeno chronickými záněty středního ucha vedoucích až k trvalé ztrátě sluchu. Postižení kostní dřeně způsobuje cytopenii. Hepatomegalie, splenomegalie nebo zvýšené testy jaterních funkcí prokazují horší prognózu, možný vývoj až po cholangitidu či jaterní onemocnění, které vyžaduje transplantaci jater. Infiltrace hypofýzy způsobuje *diabetes insipidus*. Biopsie kostní dřeně může odhalit myelodysplastické změny, myelofibrózu, hemofagocytózu a infiltraci Langerhansovými buňkami (*Tran, 2018*).

Standardem pro definitivní diagnostiku histiocytózy je vyšetření vzorku tkáně pomocí transmisní elektronové mikroskopie. Identifikace Birbeckových granulí v cytoplasmě nebo v buněčném okraji léze buněk poskytuje konečný důkaz choroby. Všechny formy histiocytózy mají Birbeckova granula charakteristického tvaru tenisové rakety. Granula jsou snadněji identifikována v počátečních lézích než v lézích dlouhodobých (*Hicks, 2005*).

Včasné rozpoznání, staging a terapie histiocytózy jsou nezbytné pro optimální výsledky (*Simko, 2014*). Důležité je důsledné sledování pacientů z důvodu možnosti progresu do pokročilejšího multisystémového stadia. Topická aplikace kortikosteroidů nebo dusíkového yperitu může být účinnou léčbou u začínajících kožních lézí. U větších lokalizovaných lézí je nejčastěji prováděna chirurgická excize nebo kyretáž. U pokročilejších stadií, tedy u multisystémové histiocytózy, je u dětí doporučena léčba kombinací tzv. vinblastinu a prednisonu. Pro léčbu dospělých osob je tato kombinace léků neúčinná a je proto nutné použít lék jiný, a to tzv. kladribin či systémovou chemoterapii (*Tran, 2018*).



**Obrázek 11:** Kůže při onemocnění histiocytózou má proměnlivý vzhled. (A) Ekzematózní dermatitida. (B) a (C) Hypopigmentované makuly. (D) a (E) Chrupavčité papule. Vzhled kožních lézí neodráží přítomnost či nepřítomnost multisystémových onemocnění. Pacient (D) měl jedinou lézi, ale pacient (E) měl postižené i rizikové orgány (Simko, 2014).

### 3. ZÁVĚR

Cílem této bakalářské práce bylo popsat kůži jako celek, a poté se věnovat vybraným buněčným typům, jejich důležitým vlastnostem a případně i jejich patofyziologii.

Kůže je rozdělena celkem do tří vrstev, které spolu kooperují a fungují jako celek. Jedná se o epidermis, dermis a podkožní vazivo. Všechny vrstvy obsahují několik buněčných typů kožních buněk, z nichž každá plní svoji funkci. Korneocyty jsou nejsvrchnějšími buňkami, jsou mrtvé, maximálně zploštělé a podléhají tzv. deskvamaci (odlupování). Pod korneocyty se nachází keratinocyty, jež podléhají řízenému procesu diferenciaci a keratinizaci, bez těchto dějů by nedocházelo k samovolnému obnovování kůže, což je fyziologický a žádoucí proces. Melanocyty jsou známé svojí produkcí pigmentu melaninu, který nás chrání na slunci proti škodlivému ultrafialovému záření. Také dává pleti a vlasům svou přirozenou barvu. Langerhansovy buňky a T-lymfocyty hrají důležitou roli v imunitních odpovědích, brání tělo proti patogenům potencionálně vstupujícím do těla skrze pokožku. Merkelovy buňky v kůži fungují jako mechanoreceptory a stimulují ostatní buněčné typy v kožní tkáni. Tvorba a zásobování tuků je charakteristická vlastnost pro adipocyty, které mají také endokrinní a ochrannou funkci, obalují orgány a chrání je tak před mechanickým poškozením. Fibroblasty jsou významnou složkou pojivových tkání, vyznačují se tvorbou např. kolagenu. Hemidesmosomy a integrin  $\alpha 6\beta 4$  udržují kůži kompaktní a celistvou. Všechny tyto funkce jednotlivých buněčných typů kožních buněk jsou nenahraditelné a díky nim kůže funguje jako orgán.

Většina kožních onemocnění není život ohrožující, ale mnohé jsou spojeny s vysokou morbiditou, či nepohodlím a znetvořením. Nejčastějším život ohrožujícím a nejagresivnějším kožním onemocněním je melanom, což je nádorové onemocnění. Kůže může podléhat i jiným onemocněním, jako je např. psoriáza (lupénka), různé ekzémy, Merkelův karcinom atd. V současné době je medicína natolik vyspělá, že dokáže vyléčit nebo alespoň zmírnit projevy většiny nemocí. Existují různá léčiva, doplňky stravy, ale i odlišné druhy terapií, jako např. radioterapie, chemoterapie, imunoterapie a další. V neposlední řadě je důležité samotné zjištění a identifikace nemoci, k tomu se používají různé nejmodernější postupy. Mezi nejznámější se řadí elektronová mikroskopie, excize a následná histologie a dermatopatologie, světelná mikroskopie, histologická barvení atd.



## 4. SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

1. Kolarsick P. A. J., Kolarsick M. A., Goodwin C.: Anatomy and Physiology of the Skin: *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 2011, 3(4), s. 203-213.
2. Lai-Cheong J. E., Mcgrath J. A.: Structure and function of skin, hair and nails: *Medicine*. 2017, 45(6), s. 347-351.
3. Matsui T., Amagai M.: Dissecting the formation, structure and barrier function of the stratum corneum: *International Immunology*. 2015, 27(6), s. 269-280.
4. Menon G. K., Cleary G. W., Lane M. E.: The structure and function of the stratum corneum: *International Journal of Pharmaceutics* . 2012, 435(1), s. 3-9.
5. Sontheimer R. D.: Skin Is Not the Largest Organ: *Journal of Investigative Dermatology*. 2014, 134(2), s. 581-582.
6. Tončić R. J., Kezić S., Hadžavdić S. L., Marinović B.: Skin Barrier and Dry Skin in the Mature Patient: *Clinics in Dermatology*. 2017, 56(4), s. 123-268.
7. Wickett R. R., Visscher M. O.: Structure and function of the epidermal barrier: *American Journal of Infection Control*. 2006, 34(10), s. 98-110.
8. Nguyen L. B., Ricciardi T. N., Malouf A. T.: Reinnervation of stratum lucidum by hippocampal mossy fibers is developmentally regulated. *Developmental Brain Research*. 1996, 95(2), s. 184-193.
9. Haydont V., Bernard B. A., Fortunel N. O.: Age-related evolutions of the dermis: Clinical signs, fibroblast and extracellular matrix dynamics. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2018, 48(1), s. 320-361.
10. Mathes S. H., Ruffner H., Graf-Hausner U.: The use of skin models in drug development. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2014, 69-70, s. 81-102.
11. Juránová J., Franková J., Ulrichová J.: The role of keratinocytes in inflammation. *Journal of Applied Biomedicine*. 2017, 15(3), s. 169-179.
12. Zhang Ch., Tan Q., Xu X., Meng L. et al.: Astilbin decreases proliferation and improves differentiation in HaCaT keratinocytes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017, 93(2), s. 713-720.
13. Raut G., Wairkar S.: Management of psoriasis with nutraceuticals: An update. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2018, 31(8), s. 25-30.

14. De Moll E. H., Chang M. W., Strober B.: Psoriasis in adults and children: Kids are not just little people. *Clinics in Dermatology*. 2016, 34(6), s. 717-723.
15. Hirobe T.: Keratinocytes regulate the function of melanocytes. *Dermatologica Sinica*. 2014, 32(4), s. 200-204.
16. Augustine Ch. K., Freedman J. A., Beasley G. M., Tyler D. S.: Melanoma. *Genomic and Personalized Medicine*. 2013, 34(2), s. 765-775.
17. De Braud F., Khayat B., Kroon B., Valdagni R. et al.: Malignant melanoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2003, 47(1), s. 35-63.
18. Garbe C., Peris K., Hauschild A., Saiag P. et al.: Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline-Update 2016. *European Journal of Cancer*. 2016, 63(4), s. 201-217.
19. Bishop J. N., Harland M., Randerson-Moor J., Bishop T.: Management of familial melanoma. *The Lancet Oncology*. 2007, 8(1), s. 46-54.
20. Boulais N., Misery L.: Merkel cells. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007, 57(1), s. 147-165.
21. Moll I., Roessler M., Brandner J. M., Eispert A.-Ch. et al.: Human Merkel cells- aspects of cell biology, distribution and functions. *European Journal of Cell Biology*. 2005, 84(2-3), s. 259-271.
22. Victor A. I., Sahasrabudhe D. M.: Merkel Cell Carcinoma: Characteristics, Management, and What's on the Horizon. *Clinical Skin Cancer*. 2016, 1(2), s. 66-74.
23. Prewett S. L., Ajithkumar T.: Merkel Cell Carcinoma: Current Management and Controversies. *Clinical Oncology*. 2015, 27(8), s. 436-444.
24. Liu W., Macdonald M., You J.: Merkel cell polyomavirus infection and Merkel cell carcinoma. *Current Opinion in Virology*. 2016, 20(3), s. 20-27.
25. Blauvelt A.: Langerhans Cells. *Encyclopedia of Immunology*. Elsevier, 1998, 1998, s. 1528-1532.
26. Doebel T., Voisin B., Nagao K.: Langerhans Cells-The Macrophage in Dendritic Cell Clothing. *Trends in Immunology*. 2017, 38(11), s. 817-828.
27. Girolomoni G., Caux Ch., Dezutter-Dambuyant C., Lebecque S., Ricciardi-Castagnoli P.: Langerhans cells: still a fundamental paradigm for studying the immunobiology of dendritic cells. *Trends in Immunology*. 2002, 23(1), s. 6-8.
28. Jaitley S., Saraswathi T. R.: Pathophysiology of Langerhans cells. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2012, 16(2), s. 239- 244.

29. Florido R., Tchkonina T., Kirkland J. L.: Aging and Adipose Tissue. *Handbook of the Biology of Aging*. Elsevier, 2011, 2011, s. 119-139.
30. Berryman D. E., Darlene E., List E. O., Sackmann-Sala L. et al.: Growth hormone and adipose tissue: Beyond the adipocyte. *Growth Hormone & IGF Research*. 2011, 21(3), s. 113-123.
31. Prolo P., Wong M.-L., Licinio J.: Leptin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 1998, 30(12), s. 1285-1290.
32. Tarzemyan R., Jiang G., Jiang J. X., Gallant-Behmc C. et al.: Connexin 43 regulates the expression of wound healing-related genes in human gingival and skin fibroblasts. *Experimental Cell Research*. 2018, 367(2), s. 150-161.
33. Sriram G., Bigliardi P. L., Bigliardi-Oi M.: Fibroblast heterogeneity and its implications for engineering organotypic skin models in vitro. *European Journal of Cell Biology*. 2015, 94(11), s. 483-512.
34. Qin Z., Worthen Ch. A., Quan T.: Cell-size-dependent upregulation of HGF expression in dermal fibroblasts: Impact on human skin connective tissue aging. *Journal of Dermatological Science*. 2017, 88(3), s. 289-297.
35. Murray L. A., Knight D. A., Laurent G. J.: Fibroblasts. *Asthma and COPD*. Elsevier, 2009, 2009, s. 193-200.
36. Fredonnet J., Gasc G., Serre G., Séverac Ch., Simon M.: Topographical and nano-mechanical characterization of native corneocytes using atomic force microscopy. *Journal of Dermatological Science*. 2014, 75(1), s. 63-65.
37. Elias P. M., Gruber R., Crumrine D., Menon G. et al.: Formation and functions of the corneocyte lipid envelope (CLE). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2014, 1841(3), s. 314-318.
38. Egawa G., Kabashima K.: Barrier dysfunction in the skin allergy. *Allergology International*. 2018, 67(1), s. 3-11.
39. Behne M., Uchida Y., Seki T., De Montellano P. O. et al.: Omega-Hydroxyceramides are Required for Corneocyte Lipid Envelope (CLE) Formation and Normal Epidermal Permeability Barrier Function. *Journal of Investigative Dermatology*. 2000, 114(1), s. 185-192.
40. Milstone L. M.: Epidermal desquamation. *Journal of Dermatological Science*. 2004, 36(3), s. 131-140.
41. Kitajima Y.: Desmosomes and corneodesmosomes are enclosed by tight junctions at the periphery of granular cells and corneocytes, suggesting a role in

- generation of a peripheral distribution of corneodesmosomes in corneocytes. *Journal of Dermatological Science*. 2016, 83(1), s. 73-75.
42. Gasque P., Jaffar-Bandjee M. Ch.: The immunology and inflammatory responses of human melanocytes in infectious diseases. *Journal of Infection*. 2015, 71(4), s. 413-421.
  43. Nomura T., Kabashima K., Miyachi Y.: The panoply of  $\alpha\beta$ T cells in the skin. *Journal of Dermatological Science*. 2014, 76(1), s. 3-9.
  44. Clark R. A.: Skin-Resident T Cells: The Ups and Downs of On Site Immunity. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010, 130(2), s. 362-370.
  45. De Jong M. A. W. P., Geijtenbeek T. B. H.: Langerhans cells in innate defense against pathogens. *Trends in Immunology*. 2010, 31(12), s. 452-459.
  46. Tadokoro R., Shikaya Y., Takahashi Y.: Wide coverage of the body surface by melanocyte-mediated skin pigmentation. *Developmental Biology*. 2018, 82(2), s. 268-276.
  47. Lan Z. G., Richard S. A., Lei Ch., Ju Y.: Thoracolumbar Langerhans cell histiocytosis in a toddler. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*. 2018, 28(6), s. 62-67.
  48. Mosiewicz A., Rola R., Jarosz B., Trojanowska A., Trojanowski T.: Langerhans cell histiocytosis of the parietal bone with epidural and extracranial expansion-case report and a review of the literature. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2010, 44(2), s. 196-203.
  49. Simko S. J., Garmezny B., Abhyankar H., Lupo P. J. et al.: Differentiating Skin-Limited and Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. *The Journal of Pediatrics*. 2014, 165(5), s. 990-996.
  50. Tran G., Huynh T. N., Paller A. S.: Langerhans cell histiocytosis: A neoplastic disorder driven by Ras-ERK pathway mutations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018, 78(3), s. 579-590.
  51. Hicks J., Flaitz C. M.: Langerhans cell histiocytosis: Current insights in a molecular age with emphasis on clinical oral and maxillofacial pathology practice. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2005, 100(2), s. 42-66.
  52. Raymond K., Kreft M., Song J.-Y., Janssen H. et al.: Dual Role of  $\alpha 6\beta 4$  Integrin in Epidermal Tumor Growth: Tumor-suppressive Versus Tumor-promoting Function. *Molecular Biology of the Cell*. 2007, 18(11), s. 4210-4221.

53. Tsuruta D., Hashimoto T., Hamill K. J., Jones J. C. R.: Hemidesmosomes and focal contact proteins: Functions and cross-talk in keratinocytes, bullous diseases and wound healing. *Journal of Dermatological Science*. 2011, 62(1), s. 1-7.
54. Walko G., Castañón M. J., Wiche G.: Molecular architecture and function of the hemidesmosome. *Cell and Tissue Research*. 2015, 360(2), s. 363-378.
55. Stewart R. L., O'Connor K. L.: Clinical significance of the integrin  $\alpha 6\beta 4$  in human malignancies. *Laboratory Investigation*. 2015, 95(9), s. 976-986.
56. Martin M. T., Vulin A., Hendry J. H.: Human epidermal stem cells: Role in adverse skin reactions and carcinogenesis from radiation. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2016, 770(2), s. 349-368.