

Szerző neve: Sági Stella Márta

Életkor: 22

Munkahely: SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

E-mail cím: sagi.stella98@gmail.com

Paradigmaváltás a bőrgyógyászatban

A bőr felépítése

Testünk külső védőburka, a bőr, szervezetünk legkiterjedtebb szerve, amely kapcsolatot létesít a külső környezettel, biztosítja az érzékelést, segíti a homeosztázis fenntartását, egyes vitaminok és hormonok termelődését, valamint elsődleges védelmi vonalat biztosít a környezeti hatásokkal szemben. A bőr három szöveti rétegből épül fel. A legalsó része a bőralja, amelyet zsíros kötőszövet alkot, felette található az irha, másnéven dermisz, amelyet laza rostos kötőszövet épít fel, és a bőr rugalmasságáért felelős, illetve a legfelső réteg a felhám, másnéven epidermisz. Ez utóbbit többrétegű elszarusodó laphám alkotja, és feladata a bőr védőrétegének fenntartása. Az egyes rétegek vastagsága a test különböző területein eltérő lehet, összetételük hasonló és egységes szervet alkotnak [25].

A bőr feladata nemcsak a külső környezettől való elválasztás. Feladatai közé tartozik a homeosztázis, a megfelelő hidratáltság fenntartása, és részt vesz bizonyos vitaminok és hormonok szintetizálásában is. Emellett, a bőr az egyik elsődleges találkozási pont a különböző potenciális károsító idegen anyagokkal, ezen túl fontos szerepe van az e károsító tényezőkre adott immunválaszban is [1]. A hám- és immunsejtek együttműködése biztosítja a szervezet megfelelő válaszütemét a különböző sérülésekre, mérgező anyagokra és fertőzésekre, miközben a saját struktúrák iránti tolerancia révén gátolja az autoimmunitás kialakulását [25].

A kezdetekben a bőrgyógyászat csak a kültakaró nagyítóval történő megtekintéséből, és a látható felszíni tünetek kezeléséből állt. Mielőtt a 18-19. században hivatalosan is szakorvosi orvostudománnyá emelkedett a bőrgyógyászat, évszázadokon keresztül a bőr nem kapta meg a számára kijáró figyelmet. Ennek a késésnek az oka a bőr általános felfogásmódjában keresendő, amely szerint a bőr egy külső, felszíni, felesleges elhatároló tér; ez a terminológiai besorolás figyelhető meg a görög és a latin elnevezések során, ragaszkodtak a 'külső takaró' elnevezéshez [33].

De hogyan jutottunk el a ma ismert, tudományos megfigyeléseken alapuló bőrgyógyászathoz?

Ókor

Az európai orvoslát általában az ókori görög és római orvoslásból eredőnek tekintik. Azonban a görögök és a rómaiak által használt technikák már jóval korábban is léteztek. Az ókori Egyiptomból felmaradt orvosi szövegeket megfigyelve nyilvánvalóvá válik, hogy Egyiptom már jóval a görögök és a rómaiak előtt vezetőszerepet játszott az orvostudomány fejlődésében. Továbbá egyértelművé vált, hogy az ókori egyiptomi orvoslást tekinthetjük ezen birodalmak, illetve az európai orvoslás elődjének [16] [34] [35] [40] [41].

A maihoz hasonló rendszer volt megfigyelhető az orvosi szakmában, amely hierarchián alapult. Legalul volt az orvos, felette a főorvos, másnéven „az orvosok prépostja”, felette a „palota főorvosa”, felette pedig a „palota orvosainak vezetője” és legfelül volt a „legfőbb bírósági orvos”. Ez a hierarchiai berendezkedés megfigyelhető a mai kórházi rendszerekben is [34] [35] [40].

Az orvosok lényegében köztisztviselők voltak, fizetésüket a fáraótól kapták, emiatt bizonyos értelemben függtek is az uralkodótól. Például, hogyha a birodalom hadjáratba vonult, a fáraó elrendelhetette, hogy az orvosok kísérjék a hadsereget, hogy ellássák a sérülteket [40]. Nem kórházakban, hanem az „élet házaiban” dolgoztak, melyek a templomok, múzeumok és szanatóriumok szomszédságában helyezkedtek el, ahol az orvosi tekercseket tárolták és az orvosi képzések zajlottak [34] [35] [40].

Az eddig talált legrégebbi orvosi papirusz Kr.e. 1500 körül íródhatott. A két legnagyobb papirusz az „Ebers és Smith” papirusz, amely az ókori bőrgyógyászattal kapcsolatos legtöbb információt tartalmazza. A papiruszt 1873-ban, Thétában találta meg Georg Ebers (1.ábra) [18] [41].

Ami feltűnő az említett papiruszban, hogy a tüneteket rendkívül alaposan vizsgálták, jellemezték és elemezték. A tónetek alapos vizsgálata után szisztematikus vizsgálatot végeztek, diagnózist állítottak fel, majd kezelték a beteget [13]. Ezen lépések sorrendje az évszázadok során fentmaradt és kiegészült, majdnem megegyezik a mai orvoslás általános lépéseivel. Azonban az ókori egyiptomi orvosok anatómiai tudása messze nem volt olyan fejlett, mint a későbbi görög iskoláké.

Az ókori egyiptomiak egyik legtöbbször használt sebkezelési módszere az volt, hogy mézzel kenték be az adott területet, amellyel hatásosan tudták kezelni a különböző sebeket. Ma már

tudományosan bizonyítékok mutatják, hogy a méz ozmotikus, antiszeptikus és antibiotikus tulajdonsággal rendelkezik [39]. Friss húst helyeztek az akut sebekre, amely jótékony hatással volt az alvadásra [9]. Szárító és bőrösszehúzó hatása miatt használták a natront, azaz az alsó-egyiptomi sót, sebek és bőrkiütések kezelésére [18]. Az előbb említett két példa is mutatja, hogy az ókorban az orvoslás alapja a növényi vagy állati, hogy az orvosok természetes eredetű szerekkel gyógyítottak. Megfigyeléseik alapján pedig akár a tüneteket felismerve célzott kezelést is tudtak alkalmazni.



1. ábra: Georg Ebers (forrás: https://hu.wikipedia.org/wiki/Georg_Ebers)

Azonban nemcsak az egyiptomiaknál volt jelentős fejlettségű az orvostudomány. Keleten főként vallásos vagy spirituális alapú gyógyításokat alkalmaztak.

Indiában, Kr.e. 1500-as években a legtöbb „gyógyszer” vallásos és varázslásos megközelítésű volt. A védikus szertartások valószínűleg emberi vagy állati áldozatokkal jártak, azonban az írások alapján gyakorlati bőrgyógyászattal is foglalkoztak [29].

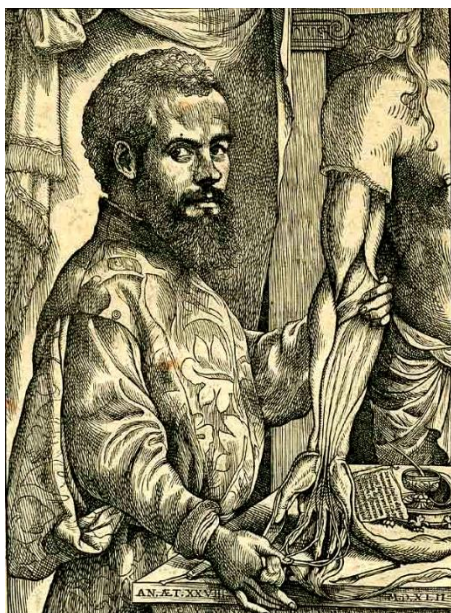
A kínai írások legalább Kr.e. 200-ig nyúlnak vissza. Egyesek szerint a régi írásos feljegyzésekből fennmaradtak egyes eljárások, amelyeket az orvosok a mai napig használnak. Habár kínai és a nyugati, anatómiai és fiziológiai alapú orvoslási rendszer között kevés a hasonlóság, a kínai orvoslás nem a valláson alapult. A látható betegségek megjelenésének okát a testi harmónia, a yin/yang rendszer harmóniájának elvesztését vélték, amely felforgatja az energiát és a meridiánt

[37]. Ez egy, a jelenkorban is használt általános megközelítés, amely szerint a bőr rendellenességeit a szervezetben kialakuló problémák okozzák.

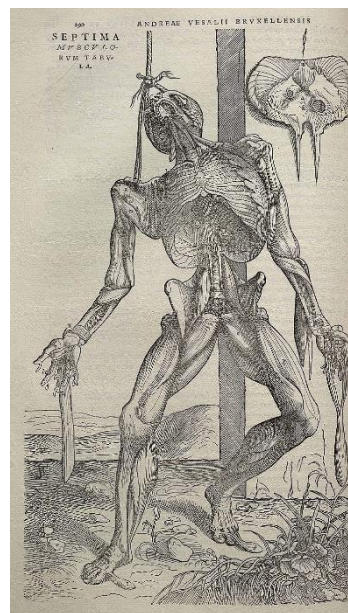
Reneszánsz

A 16. század közepétől kezdve Európa lassan kiküzdötte magát a vallásos alapú orvoslásból, amely a sötét és a középkorra volt jellemző, ez az ókori orvosláshoz hasonló volt, azonban nem maradt fent olyan sok írásos emlék, mint az ókorról.

Andreas van Wesel (2.ábra A) jelentős anatómiai tényeket tárt fel a „De Humani Corporis Fabrica” című könyvében (2.ábra B), amelynek köszönhetően az orvosi szakma nagyobb jelentőséget kezdett tulajdonítani az epidermisznek. Van Wesel elhatárolódott a tanárai által használt fogalmaktól, a bőrre annak rétegein és összetevőin keresztül tekintett, különös figyelmet fordítva a bőr közvetítő szerepére a hús és az idegek között. Ezen megfigyelések megkérdőjelezték az ősi tudósok, mint például Arisztotelész és Galen munkássága által elterjedt tudományos tényeket. Míg az előbbi a bőrt érzékenységtől megfosztott rétegnek tekintette, az utóbbi soha nem vette észre a bőr alatti zsírréteget. Ez a hatalmas áttörés nélkülözhetetlenné vált a következő évszázadok bőrgyógyászati kutatásainak elvégzéséhez [33].



2. ábra A) Andreas van Wesel (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/Andreas_Vesalius#De_Humani_Corporis_Fabrica)



2. ábra B) illusztráció a "De Humani Corporis Fabrica"-ból (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/Andreas_Vesalius#De_Humani_Corporis_Fabrica)

A bőr komplexitásának megértéséhez Malpighi munkássága volt szükséges, aki a bőr egyes rétegeit mikroszkóppal tanulmányozta, illetve alaposan részletezte azokat [33].

Európai felvilágosodás

A 18. században megírt bőrgyógyászati tankönyvek a tudományágat sikeresen a modern orvoslás korába vezették. 1712-ben Daniel Turner megírta az első angol nyelvű bőrgyógyászati tankönyvet, amelynek tartalma egy sor bőrgyógyászati eset jelentése volt és rendkívül népszerű volt az adott korban [38].

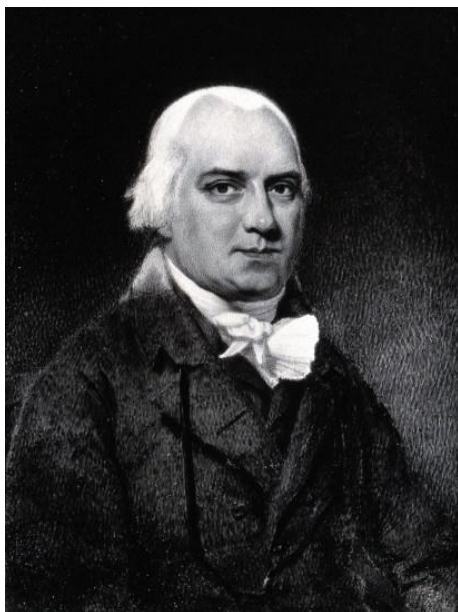
Európában ekkoriban a bőrgyógyászatot szoros összefüggésbe hozták a venerológiával. Jean Astruc, párizsi orvos összegezte a szifilisszel kapcsolatos akkori ismereteket. Leírta a bőr anatómiáját és az akkor ismert faggyúmirigyekkel kapcsolatos bőrbetegségeket is [15].

Linné nyomán Európa szerte elkezdődött a bőrbetegségek osztályozása. Joseph Jacob Plenck, egy bécsi születésű professzor 1776-ban, Budán, megírta a bőrbetegségek osztályozását. Könyvében a betegségeket 14 kategóriába sorolta be [31]. Ez egy hatalmas mérföldkőnek számított a bőrgyógyászatban, hiszen ez volt az első komoly kísérlet a bőrbetegségek osztályozására.

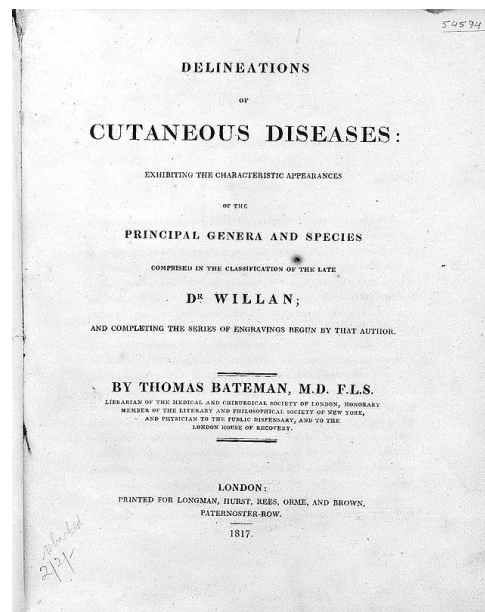
A jelenlegi klinikai dermatológia alapját két brit orvos teremtette meg, Robert Willan (3.ábra A) és Thomas Bateman. Robert Willian írása előtt a bőrbetegségekre használt kifejezéseket az orvosok rendkívül lezseren használták. Két orvos akár ugyanazt a leírást is alkalmazta két teljesen eltérő megjelenésű bőrtünetre. Willian pontosan meghatározta a bőrbetegségek leírására használt kifejezéseket. Ezen leírások alapján publikált írásában osztályozta a betegségeket, amelyet 1798-ben jelenített meg [42]. Második könyve megjelenése előtt azonban meghalt azonban tanítványa, Thomas Bateman befejezte és publikálta a könyvet 1813-ban. Bateman könyve, a „A Practical Synopsis of Cutaneous Disease” standard tankönyvnek számított az 1830-as évekig és számos európai nyelvre lefordították [5].

Willian a részletes leírásokon kívül tankönyvéhez fotókat készített a bőrbetegségekről, az első bőrgyógyászati atlaszt 1817-ben (3.ábra B) Bateman kiegészítésével készült el [4]. Az említett atlasz rengeteg szerkesztésen és kiegészítésen ment keresztül, jelentős ideig, 1877-ig, bővítették az atlasz tartalmát. Willian és Bateman munkássága teljesen megváltoztatta a bőrgyógyászati kezelések menetét, segítségükkel könnyebbé és átláthatóbbá vált a bőrgyógyászati betegségek osztályozása.

Ezen lépések lehetővé tették a betegségek könnyebb felismerését és hatékonyabb kezelését.



3. ábra A) Robert Willan (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/Robert_Willan)



3. ábra B) A Practical Synopsis of Cutaneous Disease első példánya (forrás: [https://en.wikipedia.org/wiki/Thomas_Bateman_\(physician\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Thomas_Bateman_(physician)))

19-20. század

1801-ben a L'Hôpital St Louis lett az első bőrgyógyászati kórház, Jean-Louis Alibert (4. ábra) vezetésével. Jean-Louis Alibert 1806-ban publikált írását sok évnyi, kórházi betegekből álló megfigyelés előzte meg. Munkássága a gyakorlati orvoslásra helyezte a hangsúlyt, amelynek középpontjában a betegek megfigyelése és a betegségek érzékszervi észlelésén alapult. Véleménye szerint a betegségek megértéséhez nem csak az alapvető látható jelek szükségesek. Alibert szerint szükséges a beteg életéről és egészségéről, a betegség időtartalmáról és annak kiváltó okáról és a kezelésekre adott reakciókról való információk gyűjtése is, ahhoz, hogy teljes mértékben megérthessünk bármilyen betegséget [26].

Sajnálatos módon ez az ambíció korainak minősült ebben a korban, hiszen a 19. század elején a bőr felépítéséről és a bőrbetegségekről kevés ismeret volt csak elérhető, a megközelítést utópisztikusnak és rendkívül hanyagnak, haszontalannak ítélték meg. Azonban Alibert munkássága elősegítette a betegségek mélyebb megértését a későbbi évszázadok során.



4. ábra Jean-Louis Alibert (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/Jean-Louis-Marc_Alibert)

A ma már széles körben elterjedt integráció az egyetemek és a kórházak között először Közép-Európában terjedt el, a 19.század második felétől, főként a német ajkú országokban. A bakteriológia és a hisztológia megjelenésével sikerült megérteni a bőrgyógyászati betegségekhez vezető folyamatokat. Ezen folyamat végérvényesen véget vetett az ősi tanításoknak és előtérbe került a tudományos háttérrel alátámasztott, úgynevezett tudományos bőrgyógyászat.

Bécsben az Allgemeines Krankenhaus lett az orvosi tanítás világközpontja. Ebből az ausztriai iskolából emelkedett ki Ferdinand von Hebra is. Átosztályozta a bőrbetegségeket egy anatómiai és kórélettani megközelítés alapján, besorolta a gombás bőrfertőzéseket és nagyban hozzájárult jelentős mennyiségű gyulladásos bőrbetegség megértéséhez, ilyen betegség például az ekcéma [32].

A 19. és 20. század során tehát a betegségek szempontjából fontos tudományágak születtek, ezek közé tartozik még továbbá az immunológia és a mikrobiológia is. Az új tudományágak részletesebb betekintést engedtek a különböző betegségek hátterébe, amelyeknek köszönhetően nagy előre lépések történtek. A mai napig azonban sok betegség van, amelyeknél a kutatók nem tudják, mi állhat a kialakulás hátterében, így bizonyos esetekben újabb kérdések merülnek fel.

A 20. század elején a bőrgyógyászat fejlődésnek indult a legtöbb európai és észak-amerikai országban, megjelentek a különböző bőrgyógyászati folyóiratok és bőrgyógyászati társaságok is, amelynek köszönhetően a kutatások átlépték az országhatárokat. Innentől kezdve megtörtént az új technológiák bevezetése és ezek alapján a hatékony kezelések kifejlesztése, tudományos háttérrel alátámasztva az emberiséget tizedelő, pusztító fertőzések és a gyulladásos betegségek ellen. A bőrgyógyászat által kezdeményezett változások sok más orvosi szakterületen általánossá váltak, a betegközpontú megközelítés, az interdiszciplináris és a népegészségügyi problémák mellett, a kutatás fejlesztése is.

Elsőként a 20. század közepén a kortikoszteroidok felfedezése forradalmasította a bőrgyógyászatot [20]. További terápiák és gyógyszerek feltalálásával olyan gyulladásos betegségek kezelése történhetett meg, amelyek régóta sújtották az emberiséget.

Az 1980-as években fontos felfedezések és fejlődések történtek bőrgyógyászatban. Az ebben az évtizedben felfedezett új gyógyszerek közül a retinoidokat tekinthetjük nagy előre lépésnek, amelyek az A-vitaminból származó vegyületek. Gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív, valamint a keratinocitákra gyakorolt sejtosztódást és sejtnövekedést gátló hatásuk miatt alkalmasak számos gyulladásos jellegű betegség orvoslására [17]. Így alkalmasak az akné, ráncok, a pikkelysömör és a szemölcsök kezelésére is. Továbbá elnyomhatják a fibroblasztok általi kollagénszintézist, de ez káros hatásokhoz vezethet használatuk során. A retinoidok helyi alkalmazásának tipikus mellékhatásai a szárazság, az irritáció és a fényérzékenység a kezelés helyén.

Továbbá a bőrgyógyászati sebészet lézeres kezelésében is fontos áttörések történtek, amellyel manapság biztonságosan távolíthatóak el az epidermisz felületéről például a fibrómák vagy az anyajegyek [2].

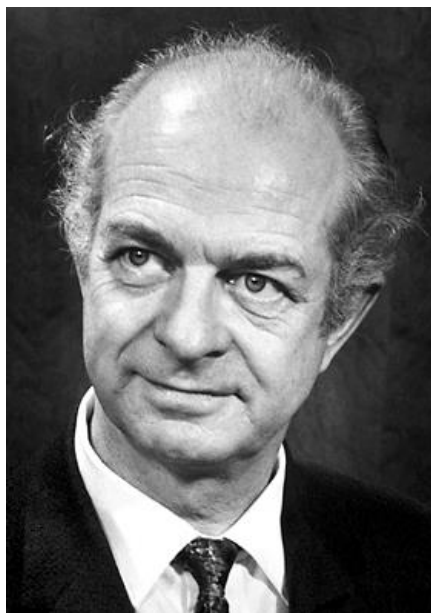
Megjelentek a szisztematikus gombaellenes kezelések, amely hatalmas gyógyászati áttörés volt, mivel az opportunist gombás fertőzések előfordulása világszerte növekedett, és az invazív gombás fertőzések jelentős problémává váltak az immunszuppresszióban szenvedő betegeknél. Ezen gyógyszerek lényege, hogy aktivitási spektrumuk szűk, így csak a szervezetet megtámadó gomba fajt eliminálják. Azonban számos mellékhatása lehet, mint például a rezisztencia kialakulása és a toxicitás [21].

Továbbá újféle módszerek váltak ismertté a fototerápián belül, amely során a fény látható, ultraibolya és infravörös tartományú fénysugarával történik a bőrfelület és a különböző testrészek kezelése.

Elterjedt a dermatoszkópia, mint új módszer a különböző bőrön kialakuló elváltozások, névuszok vizsgálatára.

A molekuláris diagnosztika és terápiás eljárások kialakulása és a 21.század

1949-ben Linus Pauling (5. ábra) és munkatársai a sarlósejtes vérszegénység molekuláris alapjáról publikálták tanulmányukat, a Science-ben, amely munka vitathatatlanul a molekuláris orvoslás hajnalát jelentette [30]. A molekuláris bőrgyógyászat kezdeti kutatása lassú volt, a múlt évszázad végén történtek nagyszabású áttörések és felfedezések. Az 1980-as években a kutatás keratinocitákkal kapcsolatos ismeretekkel bővülése volt megfigyelhető, egy olyan tanulmánynak köszönhetően, amelynek fő célja volt, hogy hogyan lehet létrehozni elsődleges keratinocita kultúrákat. A keratinociták növekedésének és differenciálódásának alapjául szolgáló mechanizmusok megértése elsősorban a normál bőrből, különösen a fitymából izolált sejtekből származtak, de később ezeket a technikákat alkalmazták beteg bőrre is [12].



5. ábra Linus Pauling (forrás: https://en.wikipedia.org/wiki/Linus_Pauling)

A közelmúltban az új-generációs szekvenálási módszerek kifejlesztése mérföldkőnek számított a genetikában [19]. Ezen megközelítéssel számos ritka genodermatózis genetikai alapját fedezték fel [6] [10]. Ezzel egyidőben számos váratlan összefüggést is felfedeztek, mint például két egymástól eltérő gén által kiváltott komplex fenotípus [8]. Az elkövetkező évtizedekben a módszer további betekintést nyújthat a genotípusok és a fenotípusok összefüggésére és a betegségeket módosító és kialakító gének megismerésére.

A genodermatózisok örökletes bőrbetegségekhez, rendellenességekhez vezetnek, amelyek kialakulása a funkcióval és a szerkezettel kapcsolatos. Számos genodermatózis a szervezetben több szervrendszerre is kihatással van, ezáltal növeli mind a morbiditást mind a mortalitást is [3]. A bőrgyógyászati betegségek szempontjából fontos megkülönböztetnünk a genodermatózisokon belül az egygénés (monolókuszos), a poligénés és a multifaktoriális betegségeket.

Az egygénés betegségeket egyetlen gén rendellenessége okozza, ezen mutációk többnyire kisméretűek, pontmutációk. A fenotípusos megjelenésük erős, különös tekintettel a bőrbetegségekre. Ilyen, monolókuszos betegség például a Sjögren-Larsson-szindróma [10].

A poligénés betegségek több gén együttes hatásának vagy interakciójának hatásaiból származnak. A génállomány egészére kiterjedő vizsgálatok egyértelműen kimutatták, hogy a gyakori és komplex rendellenességek genetikai felépítése poligénés, ezáltal a kutatók számára lehetővé vált a betegségekkel összefüggő genetikai változások azonosítása [23]. Ilyen poligénés betegség például a vitiligo.

A multifaktoriális betegségeket több genetikai és környezeti tényező együttes hatása okozza. A pikkelysömör egy krónikus, multifaktoriális, gyulladásos bőrbetegség. A népesség körülbelül 2%-át érinti. Kialakulásában pedig tehát veleszületett hajlam és környezeti faktorok is szerepet játszanak [11] [22].

A genodermatózisok mellett az autoimmun betegségekben is a molekuláris ismeretek és módszerek fejlődése forradalmasította a diagnózist és a terápiás eljárásokat. Az immunfluoreszcens technikák alkalmazásával a szövetekhez kötődő és a szérum autoantitestek kimutatása tovább javította az autoimmun bőrbetegségek patogenezisének megértését. Az autoimmun dermatózisban szenvedő betegek autoantitestjei fontos szerepet játszottak betegségmarkerként az immunfluoreszcenciai diagnosztikai vizsgálatok kidolgozására így széles

körben lehetővé vált, a megfelelő autoantigének izolálása, jellemzése és klónozása. A bullosus dermatózisok és lupus erythematosus autoimmun természetéről is ezek az eredmények szolgáltatták az első bizonyítékot és lehetőséget biztosítottak a további patogenetikai vizsgálatokhoz [14] [24] [36]. Az autoantigének klónozása és rekombináns expressziója a bőrben nagymértékben megkönnyítette a pontos molekuláris diagnosztikai tesztek kifejlesztését, amelyek a bőrgyógyászati kutatások során széles körben alkalmazhatóak és jelenleg könnyen beszerezhetők [27].

Az alapkutatások és a klinikai vizsgálatok eredményei nagyban hozzájárultak a molekuláris célpontok jellemzéséhez, amelyek újabb lépcsőfokot jelentettek az új terápiás megközelítések kidolgozásához, amelyek a patogenetikailag releváns molekulákat célozzák meg. Ilyen gyógyszereket dolgoztak ki például a pikkelysömör kezelésére is [28].

A bőrgyógyászati molekuláris technológiák és eljárások széles körű alkalmazására való áttérés jelenleg is tart. A felmerülő problémák és akadályok kiküszöbölésével, a molekuláris megközelítések alkalmazásával a klinikai vizsgálatok során új lehetőségek nyíltak a diagnózisok részletesebb ismertetésére, a betegségek monitorozására és az új terápiák és gyógyszerek kialakításához. Összességében a bőrgyógyászati kutatások egy alspecializációs folyamaton mennek keresztül, amely szélesebb és sokrétűbb spektrumot eredményez. A bőrgyógyászati kutatások körének kibővítése nagyszerű lehetőség a tudományág előre haladásához.

Következtetés

A bőrgyógyászatban a paradigmaváltás a többi orvosi ághoz képest egy lassú folyamat volt, azonban az elmúlt évszázadban az új technológiák és biológiai ágazatok megjelenése forradalmasított a területet, egy ugrásszerű fejlődés volt megfigyelhető. A molekuláris genetika mélyebb megértése nagyban segítette a bőrgyógyászat fejlődését. A betegségeket, amelyeket régebben megjelenésük, fenotípusuk alapján írtak le, osztályoztak és kezeltek, ma már genetikai rendellenességeik alapján határozzák meg és kezelést is a genetikai ismeretek alapján alakítanak ki. Ez az ismeret a bőrgyógyászati rendellenességek újra osztályozását tette lehetővé, amely később az összetettebb gyulladásos betegségek és a különböző ráktípusok, amelyek genetikai rendellenességekkel asszociáltak, új megértéséhez vezethet. Így a betegségek személyre szabott kezelését teszi lehetővé, amellyel maximalizálni lehet a kezeléseket előnyeit és csökkenteni az egyes gyógyszerek mellékhatásait és kockázatait. A bőrgyógyászati paradigmaváltás jelenleg is tart,

napról napra közelebb kerülünk egyes betegségek hatásos kezeléséhez. A bőrgyógyászat még soha nem volt ilyen izgalmas, ígéretes fejlődési szakaszban.

Irodalom

1. Abbas A. K., Lichtman A.H., Pillau S. (2012): Cellular and Molecular Immunology, 7th ed. Elsevier Inc.
2. Appold K. (2019): The history of aesthetic lasers. *Dermatology Times*, Vol. 40, No. 4
3. Babu N. A. és mtsa-i (2015): Genodermatoses. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 7(5).
4. Bateman T. (1817): *Delineations of Cutaneous Diseases*. London: Longman, Hurst, Rees, Orme and Brown.
5. Bateman T. A (1813): *Practical Synopsis of Cutaneous Disease*. London: Longman, Rees, Orme, Brown and Green.
6. Blaydon D.C. és mtsa-i (2011): Inflammatory skin and bowel disease linked to ADAM17 deletion. *The New England Journal of Medicine* 365:1502–1508.
7. Blaydon D.C. és mtsa-i (2011): Mutations in CSTA, encoding Cystatin A, underlie exfoliative ichthyosis and reveal a role for this protease inhibitor in cell-cell adhesion. *American Journal of Human Genetics* 89:564–571.
8. Cullinane A.R. és mtsa-i (2011): Homozygosity mapping and whole-exome sequencing to detect SLC45A2 and G6PC3 mutations in a single patient with oculocutaneous albinism and neutropenia. *Journal of Investigative Dermatology* 131:2017–2025.
9. del Olmo A, Morales P, Nuñez M. (2009): Bactericidal activity of lactoferrin and its amidated and pepsin-digested derivatives against *Pseudomonas fluorescens* in ground beef and meat fractions. *Journal of Food Protection*; 72: 760–5.
10. DeStefano G.M. & Christiano A. M. (2014): The Genetics of Human Skin Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*; 4(10): a015172.
11. Duffy D.L., Spelman L.S., Martin N.G. (1993): "Psoriasis in Australian twins." *Journal of the American Academy of Dermatology*. 29(3):428-34.
12. Fuchs E. & Green H. (1980): Changes in keratin gene expression during terminal differentiation of the keratinocyte. *Cell* Volume 19, ISSUE 4, P1033-1042.

13. Golder W. (2007): Hippokrates und das Corpus Hippocraticum, Königshausen und Neumann Verlag, Würzburg.
14. Hertl M. & Zillikens D. (2008): Clinical and molecular characterization of autoimmune bullous diseases. *Journal of Investigative Dermatology* 128:E19–E21.
15. JAMA (1965): Jean Astruc (1684-1766) - Scholar and Biblical Critic. *The Journal of the American Medical Association*, 192(3), 249.
16. Keil G. (2005): Der Papyrus Ebers und die Medizin des Abendlandes. In: Fischer-Elfert H-W: *Papyrus Ebers und die antike Heilkunde* Wiesbaden: Harrassowitz Verlag, 11–39.
17. Kligman A. M. (1989): Guidelines for the use of topical tretinoin (Retin-A) for photoaged skin. *Journal of the American Academy of Dermatology* Volume 21, ISSUE 3, P650-654.
18. Kolta KS, Schwarzmann-Schafhauser D. (2000): *Die Heilkunde im Alten Ägypten: Magie und Ratio in der Krankheitsvorstellung und therapeutischen Praxis*, Franz Steiner Verlag, Stuttgart.
19. Lai-Cheong J.E. & McGrath J.A. (2011): Nextgeneration diagnostics for inherited skin disorders. *Journal of Investigative Dermatology* 131:1971–1973.
20. Lamb J.H. & Lain E.S. (1948): Steroid hormones: metabolic studies in dermatomyositis, lupus erythematosus and polymorphic light sensitive eruptions. *Archives of Dermatology and Syphilology*;57(5):785–801.
21. Laverdière M. (1994): Systemic antifungal drugs: Are we making any progress? *The Canadian Journal of Infectious Diseases*; 5(2): 59–61.
22. Lebwohl M. (2003): "Psoriasis." *Lancet*, 361(9364):1197-204.
23. Lewis C.M. & Vassos E. (2020): Polygenic risk scores: from research tools to clinical instruments. *Genome Medicine* 12:44.
24. Liu Z. & Rubenstein D. S. (2008): Pathophysiology of autoimmune bullous diseases. *Journal of Investigative Dermatology* 128:E22–E24.
25. Meglio P. Di, Perera G.K., Nestle F.O. (2011): The multitasking organ: recent insights into skin immune function. *Immunity*, vol. 35, no. 6, pp. 857–69.

26. Morton, L. T. (1993): Jean Louis Marc Alibert (1768–1837): A Bibliography. *Journal of Medical Biography*, 1(2), 108–112.
27. Nadeem A. és mtsa-i (2015): Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation is suppressed by BET bromodomain inhibitor in mice through RORC/IL-17A pathway modulation. *Pharmacological Research* Volume 99, Pages 248-257.
28. Nestle F.O., Kaplan D.H., Barker J. (2009): Psoriasis. *The New England Journal of Medicine* 361:496–509.
29. Pandipeddi K. (1962): *Ancient Indian Medicine*, Orient Longmans, 1962 – 225.
30. Pauling L. és mtsa-i (1949): Sickle cell anemia, a molecular disease. *Science* Vol 110, Issue 2865 NOV.
31. Plenck JJ. (1776) *Doctrina De Morbis Cutaneis*. Vienna: Graeffer.
32. Pusey W. A. (1933): *The History of Dermatology*. Baltimore: Charles C Thomas.
33. Santoro R. (2017): Skin over the centuries. A short history of dermatology: physiology, pathology and cosmetics. *Mecicina Historica* Vol. 1 No. 2.
34. Stephan J. (2005): *Medizinschulen im Alten Ägypten und der Einfluss ihrer Lehren auf die griechische Medizin*. In: Fischer-Elfert H-W: *Papyrus Ebers und die antike Heilkunde*. Wiesbaden: Harrassowitz Verlag, 81–101.
35. Stephan J. (2011): *Die altägyptische Medizin und ihre Spuren in der abendländischen Medizingeschichte*, Hopf Verlag, Berlin.
36. Sternbach G. & Dibble C.L. (1996): Willy Burgdorfer: Lyme disease. *The Journal of Emergency Medicine*, 14 (5), 631–634.
37. Tan E.K., Millington G. W., Levell N. J. (2009): Acupuncture in dermatology: an historical perspective. *International Journal of Dermatology*; 48:648–52.
38. Turner D. (1712): *De Morbis Cutaneis*. London: Bonwicke, Walthor, Wilkin, Ward and Tooke.
39. Wahdan H.A. (1998): Causes of the antimicrobial activity of honey. *Infection*; 26: 26–31.

40. Westendorf W. (1992): Erwachen der Heilkunst: Die Medizin im Alten Ägypten, Artemis und Winkler Verlag, Zürich.
41. Westendorf W. (1999): Handbuch der altägyptischen Medizin, 2 Bände (Handbuch der Orientalistik. Bd. 36), Brill Verlag, Leiden, Boston, Köln.
42. Willan R. (1808): On Cutaneous Diseases. London: Johnson.