

# Hosszú távú PUVA kezelés bőröregítő hatásának vizsgálata egereken

## Analysis of skin aging during long term PUVA treatment on mice

LŐRINCZ KENDE DR.<sup>1</sup>, BÁNVÖLGYI ANDRÁS DR.<sup>1</sup>, HALUSZKA DÓRA<sup>1,2</sup>,  
KESZEG ANDRÁS<sup>1</sup>, MÁRTON DALMA<sup>1</sup>, KUROLI ENIKŐ DR.<sup>1</sup>, SZIPŐCS RÓBERT DR.<sup>2</sup>,  
KARIN SCHARFETTER-KOCHANÉK DR.<sup>3</sup>, MEINHARD WLASCHEK DR.<sup>3</sup>,  
KÁRPÁTI SAROLTA DR.<sup>1</sup>, WIKONKÁL NORBERT DR.<sup>1</sup>

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>1</sup>,  
MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont, Optikai Intézet, Budapest<sup>2</sup>,  
Universität Ulm, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm<sup>3</sup>

### ÖSSZEFOGLALÁS

A PUVA fényterápiás kezelést számos bőrgyógyászati kórképben alkalmazzák sikeresen évtizedek óta. A fényterápia rövid és hosszú távú kockázatait tekintve korántsem egységesek az irodalmi adatok. Narrow-band UVB fényforrásnál számtalan állaton végzett kísérlet igazolta az UV sugárzás okozta bőrrák képződés és bőröregedés kockázatának növekedését. Ezzel szemben a PUVA terápia ilyen jellegű hatásairól kevés adat áll rendelkezésre kísérletes körülmények között végzett vizsgálatokból. Epidemiológiai jellegű vizsgálatok eredményei azonban felhívják a figyelmet az előbbi káros hatások kialakulására hosszú távú PUVA kezelést követően. A szerzők krónikus PUVA kezelés hatásainak vizsgálatát és szemléltetését tűzték ki célként egérmodell alkalmazásával.

#### Kulcsszavak:

UVA - psoralen - fényterápia - photoaging - fényvédelem

### SUMMARY

PUVA therapy is a frequently used treatment option in a variety of dermatological diseases for decades. However there is no comprehensive consensus in its short and long-term risks, according to the literature. Many animal experiments proved the carcinogenic and photoaging potential of narrow band UVB radiation. Such effects of PUVA therapy are not well documented in similar experimental settings. Epidemiological studies, on the other hand indicate the formerly mentioned long-term adverse effects of PUVA therapy. For this reason we set out to investigate and demonstrate the effects of chronic PUVA therapy with using a mouse model.

#### Key words:

UVA - psoralen - phototherapy - photoaging - photoprotection

A fototerápia a XX. század második felétől használatos a klinikai gyakorlatban. A 70-es évektől az UVA psoralennel történő kombinációja (PUVA) áttörést hozott a kezelésben. Hatékonysága miatt sokáig elsőként választandó eljárás volt a legtöbb bőrbetegség, így psoriasis gyógyításában is (1). Dominanciáját a narrow-band UVB (NBUVB) kezelés törte meg, mely fényérzékenyítő anyag adása nélkül is hatékonyan csökkenti a pikkelysömörös plakkok kiterjedését (2).

A bőrt érő UVB/NBUVB sugarakat a melanin, urokánsav valamint a DNS nyeli el. Ez szabadgyökök képződéséhez, az urokánsav cisz-izomerizációjához és direkt DNS károsodás kialakulásához vezet. Utóbbi jellemzően ciklobutan pirimidin dimerek (CPD), illetve 6-4-fotoproduktumok formájában jelentkezik. Elégtelen kijavítódá-

suk a keratinociták és T-sejtek egy részében apoptózis indukcióhoz vezet, melyben a p53 tumorszupresszor fehérjének van kulcsszerepe (3). Emellett megváltozik a gyulladáscitokinek (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL 1, 2, 6, 12) génexpressziója, valamint gyengülnek a celluláris funkciók. Az antigén-prezentáló Langerhans sejtek száma és aktivitása csökken, így az effektor T sejtek felé történő antigén prezentáció zavart szenved (4). Az említett hatások együttesen csökkentik a gyulladáscitokinek infiltrációt különböző bőrbetegségekben, mint például atopiás dermatitisben vagy psoriasisban (5, 6). Az UVA sugárzás hosszabb hullámhossza révén a dermisz mélyebb rétegeit is eléri. A sejtmembránok lipidjeinek, illetve citoplazmatikus polimerjeinek excitációja révén további szabadgyökök képződést eredményez (7). A fokozott oxidatív

Levelező szerző: Prof. Dr. Wikonkál Norbert  
e-mail: wikonkal.norbert@med.semmelweis-univ.hu

stressz indirekt DNS károsodáshoz vezet egyszálú és kétszálú DNS-törések, DNS-fehérje keresztkötések és 8-oxodGua típusú bázismódosulások formájában (8). A direkt DNS károsodás, és az ezzel egyenesen arányos CPD képződés mértéke azonban kisebb az UVB által okozotthoz képest. Az UVA ezen felül a mátrix metallo-proteinázok indukciója és a prokollagén képződés csökkentése révén a kollagén anyagcserét is befolyásolja. A nagy dózisban elszennvedett UVA sugárzás hosszú távon a bőr öregedésének felgyorsulásához vezet (9, 10). Terápiás célú UVA besugárzásakor a kezelési idő lerövidítése és a megfelelő immunszuppresszív hatás kiváltása érdekében fényérzékenyítő gyógyszer alkalmazása szükséges. E célra a triciklikus aromatikusan szerkezetű psoralen vegyületek szolgálnak. Leggyakrabban a 8-methoxypsoralen alkalmazzuk lokális vagy szisztémás formában 1-2 órával az UVA kezelés előtt. A psoralen az UV sugárzást elnyelve reaktív oxigénradikálokat szabadít fel, illetve a DNS bázispárok közé interkalálódva fotoadduktumokat és keresztkötéseket hoznak létre. PUVA kezelést követően az antigén prezentáció szintén zavart szenved. Emellett az apoptózis indukciója révén csökken a tumoros és lobejtés infiltráció mértéke gyulladáshoz vezető betegségek és után T sejt limfómák esetében (11). A PUVA hatásossága pikkelysömör esetében az NBUVB kezeléssel vetekszik. Bizonyos betegségekben, mint a kéz és láb ekcéma, mycosis fungoides, lymphomatoid papulosis, morphea, vitiligo vagy alopecia, ma is elsőként választott eljárás (12). Emellett azonban alkalmazása psoriasis esetében háttérbe szorult az utóbbi időben. Ennek oka egyrészt a 8-methoxypsoralen okozta mellékhatásokban és ellenjavallatokban keresendő. A gyógyszer gyakran émelygést, illetve hányingert okoz, valamint várandósok és gyermekek esetében nem alkalmazható. Másrészt epidemiológiai adatok alapján fokozott fotokarcinogén és photoaging indukáló kockázattal bír (13). Ugyanakkor NBUVB kezelés esetében még nem mutatnak ki egyértelmű szoros összefüggést az említett mellékhatásokkal kapcsolatban (14, 15). Figyelembe kell venni azonban, hogy a NBUVB terápiáról kevesebb irodalmi adat áll rendelkezésre, ezért a hosszú távú káros mellékhatások elemzése és meghatározása további vizsgálatokat igényel (13). Ezt alátámasztja továbbá az is, hogy állatokon végzett kísérletek számtalan alkalommal bizonyították az NBUVB sugárzás daganatindukáló és bőröregítő hatásait (16). Ennél fogva gyakran NBUVB besugárzást alkalmaznak különböző kísérleti állatokon és sejtkultúrákon az oxidatív stressz, photoaging, valamint antioxidáns kezelések vizsgálatánál (17-20). A PUVA kezelés ezzel szemben ritkábban alkalmazott módszer hasonló kísérletekben annak ellenére, hogy az UVA sugárzás a dermisz mélyebb rétegeit és sejteit is eléri. Psoralennel kombinálva a fokozott szabadgyök képző potenciáljának köszönhetően még ideálisabbá válhat az oxidatív károsodások és bőr korai fény általi öregedésének vizsgálatára. Ezért jelen kísérletünkben a PUVA kezelés bőröregítő hatását vizsgáltuk egérmodellel, ennek eredményeit mutatjuk be közleményünkben.

## Anyagok és módszerek

A hosszú távú PUVA kezelés bőröregítő hatásait SKH-1 típusú szőrtelegenek vizsgáltuk. A vizsgálatok és kezelések a hatályos állatetikai irányelvek szerint történtek. Az egereket két csoportra osztottuk. Az első csoporton (n=7) kizárólag lokális PUVA kezelést végeztünk. A másik, kontrollként vizsgált csoporton (n=7) a PUVA mellett UVA és UVB ellen egyaránt protektív fényvédő krémet (SPF 50, PPD 30) alkalmaztunk.

**Lokális kezelés és irradáció:** A táplálékkal, szisztémásan adott gyógyszer pontos adagolása nehezen kivitelezhető, az intraperitoneális injekció pedig kockázatos hosszú távú kísérlet során, ezért a lokális terápia mellett döntöttünk. Az egerek hát és fejbőrét alkalma-ként 0,2 g mennyiségű 0,15% cc. tartalmú 8-methoxypsoralen tartalmú krémmel kezeltük egy órával a besugárzás előtt. Fél órával a besugárzás előtt a kontroll csoport bőrét fényvédő krémmel kezeltük. Az egerek bőrét minden alkalommal 5 J/cm<sup>2</sup> dózisú UVA sugárzásnak tettük ki. A besugárzáshoz UVA csöveket (0740-G, b121) használtunk, a megfelelő dózist doziméterrel (VLX-3W) határoztuk meg. A kezeléseket az emberen végzett lokális PUVA kezelés mintájára heti háromszor ismételtük összesen 46 héten keresztül.

**Látható klinikai elváltozások vizsgálata, követése:** A egerekről havi rendszerességgel fotodokumentáció készült. A sugárzásnak kitett háti és megkímélt hasi területeken tolmérővel határoztuk meg az átlagos bőrredő vastagságot a 46. héten, majd további vizsgálatok céljából szövettani mintavételre került sor.

**Ráncosodás meghatározása:** A ráncosodás vizsgálata az egerek fejbőrén történt, mivel itt a ráncosság mértékének megítélését kevésbé befolyásolja az egér testtartása. A ráncosság kvantifikálását a kezelések előtt, közben és után készített digitális fotókon végeztük Digimizer (v4.0) szoftver segítségével. A fejbőrön kijelölt vizsgálati területen meghatároztuk a ráncok átlagos szélességét, melyet a ránc területének és kerületének hányada ad meg.

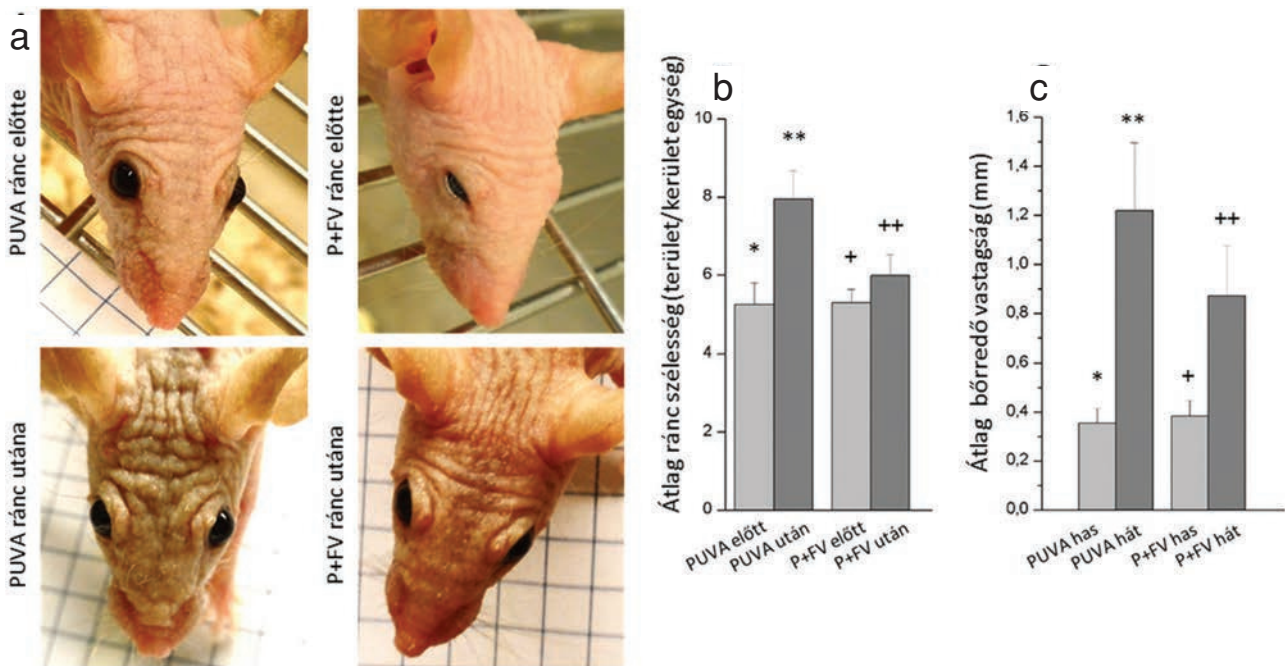
**Szövettani vizsgálat:** A kísérlet lezárásakor szövettani mintavétel történt a vizsgált területekből. A metszetek Hematoxilín-eozin (HE) és Weigert van Gieson (WvG) festésekkel lettek jelölve. A szövettani képeken a solaris ártaalom jeleinek megfigyelése mellett meghatároztuk az átlagos epidermisz vastagságokat. A mércével ellátott képeken 400x nagyítás mellett öt látótérben végeztünk mérést Digimizer program segítségével. Az epidermisz átlagos vastagságát a látótérbe kerülő hámszövet területének és kerületének hányadából határoztuk meg.

**2-foton abszorpciós fluoreszcencia mikroszkópia:** Titánium: zafír lézerezőforrású 2-foton mikroszkóp (Carl Zeiss LSM 7 MP laser scanning microscope) (21) segítségével a normális, nem keresztkötött kollagén festés nélkül is láthatóvá tehető *in vivo* illetve szövettani metszeteken, ugyanakkor a károsodott kollagén rostok nem adnak megfelelő jelet. A 2-fotonos gerjesztés és másod-harmonikus keltésből (second harmonic generation SHG) származó jel intenzitása egyenesen arányos a normál kollagénnel. Az SHG jel integrált optikai denzitásának (IOD) meghatározásával szám-szerűsíthető és összevethető a normál kollagén mennyisége. A paraffinos metszetek vizsgálatakor az IOD értékét ZEN (Carl Zeiss) szoftverrel határoztuk meg, majd a kapott értékeket statisztikailag értékeltük.

**Statisztikai értékelés:** Normál eloszlást mutató adataim esetén párosítatlan, illetve párosított kétmintás T próbát alkalmaztunk. Nem normál eloszlást mutató értékek esetében Mann Whitney U próbát végeztünk. A statisztikát és ábrákat MedCalc 2.0 (MedCalc Softwares) és Origin 8.0 (OriginLab) szoftverek segítségével készítettük.

## Eredmények

**Látható klinikai elváltozások vizsgálata, ráncosodás meghatározása:** A ráncosodás vizsgálatánál (1a. ábra) mindkét csoportban jelentős ráncosodás figyelhető meg a kiindulási értékekhez képest (1b. ábra), ugyanakkor a PUVA-egercsoport szignifikánsan vastagabb ráncokkal bír a kontroll csoportéhoz képest.



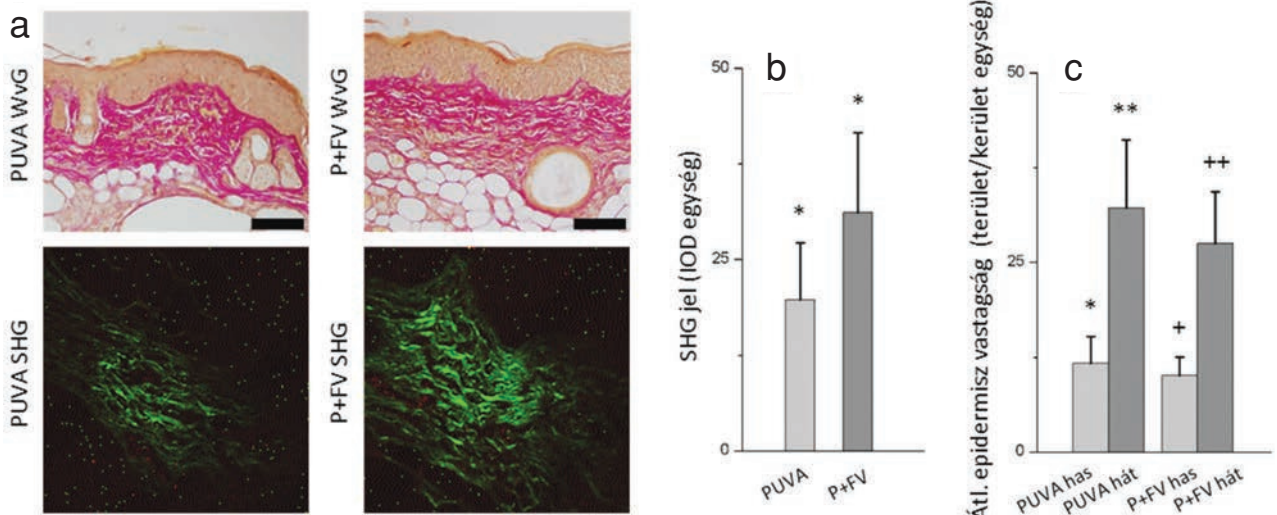
1. ábra

a: PUVA és PUVA+fényvédő (P+UV) kezelés előtt és után, b: átlagos ráncszélesség kezelése előtt és után  $**>* P<0,005$   $++>+ P<0,05$   $*+ P=NS$   $**>++ P<0,005$ , c: átlagos bőrredő vastagság sugárzásnak kített (hát) és védett (has) területeken  $**>* P<0,05$   $++>+ P<0,05$   $*+ P=NS$   $**>++ P<0,05$

Ezzel megegyező tendenciát figyeltünk meg a bőrredő vastagság értékek összehasonlításnál. Szignifikánsan nagyobb vastagságot mértünk a sugárzásnak kített bőrterületek esetében a PUVA csoportban (1c. ábra), míg a hasbőr esetében mért adatokban nem volt lényegi eltérés a kísérlet befejezésekor.

Az epidermisz szövettani vizsgálatánál kifejezett akantózis látható a hátbőrön a has bőréhez képest az

összes kísérleti állatban. Statisztikailag azonban itt nem volt szignifikáns a különbség a két egércsoport hátbőre között, kismértékű vastagodás volt csak megfigyelhető a PUVA-val kezelt egerek javára (2c. ábra). Az epidermiszben elszórtan megfigyelhetők apoptotikus keratinociták, úgynevezett sunburn sejtek, mint az UV károsodás jelei. Ezen kívül Weigert van Gieson festéssel megfigyelhetők a dermális kötőszövetben bekövetkező



2. ábra

a: PUVA és PUVA+fényvédő (P+UV) kezelés után, WvG festésen látható: epidermisz-akantózis, dermisz-szoláris károsodás jelei, elasztózis, sérült kollagén szerkezet SHG képen látható: alacsonyabb SHG jelintenzitás PUVA csoportban, b: SHG intenzitás integrált optikai denzitás értékei, szignifikáns csökkenés a PUVA csoportban:  $* P<0,05$ , c: átlagos epidermisz vastagság sugárzásnak kített (hát) és védett (has) területeken  $**>* P<0,05$   $++>+ P=0,05$   $*+ P=NS$   $**>++ P<0,5$



változások. A kollagén struktúra megváltozott, a kollagén kötegek szabálytalan lefutásúak lettek, valamint megnövekedett az elasztikus komponensek aránya (2a. ábra). A kollagén mennyiségi változását a 2-foton lézermikroszkóppal készített képeken határoztuk meg. A szerkezeti elváltozások egyrészt itt is megfigyelhetők (2a. ábra) másrészt a PUVA csoport egereiben lényegesen alacsonyabb volt a másod-harmonikus keltés által detektált jelintenzitás. Az ezt reprezentáló IOD esetében szignifikánsan csökkent értékeket kaptunk a PUVA csoportban a kontrollokhoz képest. Eszerint a PUVA csoportban jelentősen kisebb az egészséges, keresztkötések nélküli kollagén mennyisége (2b. ábra).

## Megbeszélés

Epidemiológiai vizsgálatok korábbi adatai alapján ismert, hogy PUVA terápia során a kezelések számának növelésével fokozódik a fotokarcinogenezis és photoaging kockázata. Az eddigi tanulmányok nem mutattak ki ilyen jellegű kockázatemelkedést NBUVB kezelések esetében. Ugyanakkor további vizsgálatokra van szükség a nagy betegpopuláción végzett utánkötéses vizsgálatok viszonylag kis száma miatt (13). Ezzel szemben, sejtkultúrákon és egereken végzett kísérletek egyértelműen igazolták az NBUVB sugárzás mutagén és dagatknépző hatását (16). Az UVB sugárzás a direkt DNS károsító hatása mellett bizonyos mértékben fokozza a szabadgyökképződést is, így alkalmas lehet a stressz indukálta korai öregedés (stress induced premature senescence – SIPS) és photoaging vizsgálatára sejtkultúrákon és kísérleti állatokon egyaránt (19, 20, 22, 23). Korábbi fibroblasztokon végzett kutatások eredményei alapján a PUVA szintén alkalmas a SIPS, photoaging valamint az azt kivédeni hivatott antioxidáns kezelések hatékonyságának vizsgálatára (24-26). Előnyét jelenti, hogy kevésbé kifejezettek a direkt DNS károsítás hatásai a nagymértékű oxidatív stressz okozta közvetlen és közvetett ártalmak mellett. *In vivo* az UVA a bőr mélyebb dermális rétegeit és az ott található fibroblasztokat is eléri, így a kialakuló oxidatív stressz mértéke is jelentősebb, a bőr öregedése pedig komplexebb összefüggésekben is vizsgálható. Alacsony dózisu PUVA kezelés már rövidtávon is érdemileg befolyásolja a kollagén képződést (27), emellett azonban hosszú távú vizsgálatokra is alkalmas. Szemben az NBUVB-vel, a photoaging követése hosszabb vizsgálati időszakban lehetségessé válik szignifikáns erythema és bőrtumorok kialakulása nélkül.

Egereken végzett kísérletünkkel sikeresen demonstráltuk a fent említett hatásokat lokális PUVA kezelést követően. A 8-MOP krémmel történő lokális terápia kellemesen hatékonyan bizonyult a photoaging és az azt csökkenteni hivatott kezelés vizsgálatában. A gyorsult öregedés klinikai képe mellett szövettanilag is igazolható epidermális és dermális károsodásokat figyeltünk meg a kontrollcsoporthoz képest. A kollagén szerkezeti változásait egy új módszerrel, két-foton lézermikroszkópiával is vizsgáltuk. A jövőben ennek *in vivo* alkal-

mazása értékes információkat nyújthat kötőszöveti változással és károsodással járó bőrbetegségek vizsgálata esetén. A hosszú távú PUVA kezelés fokozott bőrrégítő hatását sikeresen szemléltettük kísérletünkkel. A jövőben célunk a fotokarcinogenezis vizsgálata hasonló kísérleti körülmények között.

## IRODALOM

1. Parrish J. A., Fitzpatrick T. B., Tanenbaum L. és mtsai.: Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and long-wave ultraviolet light. *N Engl J Med.* (1974) 291, 1207-11.
2. Parrish J. A., Jaenicke K. F.: Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *J Invest Dermatol.* (1981) 76, 359-62.
3. Raj D., Brash D. E., Grossman D.: Keratinocyte apoptosis in epidermal development and disease. *J Invest Dermatol.* (2006) 126, 243-57.
4. el-Ghorr A. A., Norval M.: Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review. *J Photochem Photobiol B.* (1997) 38, 99-106.
5. Tintle S., Shemer A., Suarez-Farinas M. és mtsai.: Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol.* (2011) 128, 583-93 e1-4.
6. Halliday G. M., Damian D. L., Rana S. és mtsai.: The suppressive effects of ultraviolet radiation on immunity in the skin and internal organs: implications for autoimmunity. *J Dermatol Sci.* (2012) 66, 176-82.
7. Schneider L. A., Dissemond J., Brenneisen P. és mtsai.: Adaptive cellular protection against UVA-1-induced lipid peroxidation in human dermal fibroblasts shows donor-to-donor variability and is glutathione dependent. *Arch Dermatol Res.* (2006) 297, 324-8.
8. Ridley A. J., Whiteside J. R., McMillan T. J. és mtsai.: Cellular and sub-cellular responses to UVA in relation to carcinogenesis. *Int J Radiat Biol.* (2009) 85, 177-95.
9. Wlaschek M., Heinen G., Poswig A. és mtsai.: UVA-induced autocrine stimulation of fibroblast-derived collagenase/MMP-1 by interrelated loops of interleukin-1 and interleukin-6. *Photochem Photobiol.* (1994) 59, 550-6.
10. Wlaschek M., Tancheva-Poor I., Naderi L. és mtsai.: Solar UV irradiation and dermal photoaging. *J Photochem Photobiol B.* (2001) 63, 41-51.
11. Yoo E. K., Rook A. H., Elenitsas R. és mtsai.: Apoptosis induction of ultraviolet light A and photochemotherapy in cutaneous T-cell Lymphoma: relevance to mechanism of therapeutic action. *J Invest Dermatol.* (1996) 107, 235-42.
12. Archier E., Devaux S., Castela E. és mtsai.: Efficacy of psoralen UV-A therapy vs. narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26 Suppl 3, 11-21.
13. Archier E., Devaux S., Castela E. és mtsai.: Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2012) 26 Suppl 3, 22-31.
14. Hearn R. M., Kerr A. C., Rahim K. F. és mtsai.: Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* (2008) 159, 931-5.
15. Lee E., Koo J., Berger T.: UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *Int J Dermatol.* (2005) 44, 355-60.
16. Kunisada M., Kumimoto H., Ishizaki K. és mtsai.: Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol.* (2007) 127, 2865-71.
17. Hwang K. A., Yi B. R., Choi K. C.: Molecular mechanisms and *in vivo* mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. *Lab Anim Res.* (2011) 27, 1-8.
18. Inomata S., Matsunaga Y., Amano S. és mtsai.: Possible involvement of gelatinases in basement membrane damage and wrinkle formation in chronically ultraviolet B-exposed hairless mouse. *J Invest Dermatol.* (2003) 120, 128-34.

19. Kimura Y., Sumiyoshi M.: French maritime pine bark (*Pinus maritima* Lam.) extract (Flavangenol) prevents chronic UVB radiation-induced skin damage and carcinogenesis in melanin-possessing hairless mice. *Photochem Photobiol.* (2010) 86, 955-63.
20. Lee C. W., Ko H. H., Lin C. C. és mtsai.: Artocarpin attenuates ultraviolet B-induced skin damage in hairless mice by antioxidant and anti-inflammatory effect. *Food Chem Toxicol.* (2013) 60, 123-9.
21. Bognar P., Nemeth I., Mayer B. és mtsai.: Reduced inflammatory threshold indicates skin barrier defect in transglutaminase 3 knockout mice. *J Invest Dermatol.* (2014) 134, 105-11.
22. Permatasari F., Hu Y. Y., Zhang J. A. és mtsai.: Anti-photoaging potential of Botulinum Toxin Type A in UVB-induced premature senescence of human dermal fibroblasts in vitro through decreasing senescence-related proteins. *J Photochem Photobiol B.* (2014) 133, 115-23.
23. Lee C., Park G. H., Ahn E. M. és mtsai.: Protective effect of *Codium fragile* against UVB-induced pro-inflammatory and oxidative damages in HaCaT cells and BALB/c mice. *Fitoterapia.* (2013) 86, 54-63.
24. Wlasczek M., Ma W., Jansen-Dürr P. és mtsai.: Photoaging as a consequence of natural and therapeutic ultraviolet irradiation-studies on PUVA-induced senescence-like growth arrest of human dermal fibroblasts. *Experimental Gerontology.* (2003) 38, 1265-1270.
25. Wenjian Ma M. W., Christina Hommel, Lars-Alexander Schneider,, Scharffetter-Kochanek K.: Psoralen plus UVA (PUVA) induced premature senescence as a model for stress-induced premature senescence. (2002).
26. Briganti S., Wlasczek M., Hinrichs C. és mtsai.: Small molecular antioxidants effectively protect from PUVA-induced oxidative stress responses underlying fibroblast senescence and photoaging. *Free Radic Biol Med.* (2008) 45, 636-44.
27. Hayashi S., Ikeda M., Kitamura Y. és mtsai.: UVA irradiation following treatment with topical 8-methoxypsoralen improves bleomycin-induced scleroderma in a mouse model, by reducing the collagen content and collagen gene expression levels in the skin. *J Dermatol Sci.* (2012) 67, 20-5.

Érkezett: 2015. 01. 15.

Közlésre elfogadva: 2015. 01. 30.

**BŐRGYÓGYÁSZATI  
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT  
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

Iroda vezetője: Seress Jánosné

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) • Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI  
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN  
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: [www.derma.hu](http://www.derma.hu)

Leader of the office: Jánosné Seress

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu) • Phone: 267-4685