

## **Dermatoporoza chorobą skóry indukowaną procesem starzenia** ***Dermatoporosis as the disease induced by ageing process***

**Mariola Pawlaczyk<sup>1</sup>, Monika Lelonkiewicz<sup>2</sup>, Agnieszka Witkowska<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Zakład Profilaktyki Chorób Skóry Katedry Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Centrum Dermatologii Estetycznej i Laseroterapii Uroda we Wrocławiu

### **Streszczenie**

Skóra podlega procesowi starzenia w wyniku działania czynników wewnątrz i zewnątrzpochodnych. Oba te procesy różnią się klinicznie, na poziomie biochemicznym i biofizycznym, prowadząc do przebudowy skóry, jej niewydolności i wzmożonej podatności na urazy. Skóra w procesie starzenia staje się cieńsza, sztywniejsza, mniej napięta i mniej elastyczna. Utrata kolagenu, elastyny i kwasu hialuronowego w macierzy zewnątrzkomórkowej odpowiada za kliniczne objawy starzenia się skóry takie jak zmarszczki, zwiotczenie i utrata elastyczności skóry. Starzenie się skóry uznawane jest w ostatnich latach nie tylko za problem natury kosmetycznej. Podkreśla się konsekwencje zmian morfologicznych zachodzących w skórze w procesie starzenia, zaburzających jej prawidłowe funkcjonowanie. Przebudowa skóry i towarzyszące temu zjawiska określone zostały jako dermatoporoza. Utrata ochronnych właściwości mechanicznych skóry, stanowiąca istotę dermatoporozy, uznawana jest za poważny problem chorobowy. Zmiany morfologiczne w przebiegu dermatoporozy obejmują plamicę starczą, pseudobliznowacenie gwiaździste i zaniki skórne zaś na czynnościowe składają się częste uszkodzenia skóry, opóźnione gojenie się ran, krwawienia podskórne oraz formowanie głębokich krwiaków rozwarstwiających skóry, doprowadzających często do rozległej martwicy. W profilaktyce dermatoporozy zaleca się fotoprotekcję a w terapii stosuje retinoidy i hialuroniany. *Geriatrics 2011; 5: 303-308.*

*Słowa kluczowe: starzenie skóry, wiek podeszły, niewydolność skóry*

### **Abstract**

Skin is subjected to the aging process as a result of the action of endogenous and exogenous factors. Both processes differ clinically, biochemically and biophysically and lead to the skin remodeling, its insufficiency and increase susceptibility to injuries. Skin becomes thinner, more rigid and less elastic. The loss of collagen, elastin and hyaluronic acid in extracellular matrix is responsible for skin aging signs such as wrinkles, slackness and the loss of elasticity. In recent years skin aging is considered to be not only the cosmetic problem. The consequences of skin morphological changes during aging are stressed as they may affect the proper skin functioning. Reconstruction of the skin together with accompanying phenomenon is defined as dermatoporosis. The loss of the protective mechanical properties of the skin, essential for dermatoporosis, is considered to be a serious disorder. Morphological changes include senile purpura, stellate pseudoscars and skin atrophy whereas functional are characterized by increased skin fragility, lacerations, erosions, delayed wound healing, a subcutaneous bleeding and a formation of deep hematomas stratifying the skin, which very often lead to extensive necrosis. Photoprotection should be recommended as the prophylaxis of dermatoporosis whereas retinoids and hyaluronates are used in therapy. *Geriatrics 2011; 5: 303-308.*

*Keywords: skin aging, elderly, skin failure*

## Charakterystyka procesu starzenia skóry

W procesie starzenia w skórze dochodzi do szeregu zmian morfologicznych, biochemicznych i biofizycznych, wpływających na jej funkcjonowanie. Postępująca z wiekiem przebudowa skóry prowadzi do jej niewydolności i wzmożonej uciążliwości. Zespół ten został określony jako dermatoporoza [1,2]. Skóra podlega procesowi starzenia w konsekwencji działania czynników wewnątrz i zewnątrzpochodnych, przy czym oba te procesy różnią się klinicznie oraz na poziomie biochemicznym i biofizycznym. Starzenie wewnątrzpochodne, określane także jako chronologiczne, może się wiązać ze starzeniem menopauzalnym i prowadzi do wolno postępujących zmian w strukturach podporowych skóry, upośledzając jej funkcje. Pojawiają się zmarszczki mimiczne, skóra staje się sucha i mniej elastyczna [3]. Zanikowi ulega naskórek i skóra właściwa, zmniejsza się liczba fibroblastów, co powoduje zmniejszenie produkcji kolagenu oraz mastocytów, jednocześnie wzrasta produkcja metaloproteinaz [4,5]. Starzenie zewnątrzpochodne zależy od wpływu czynników środowiskowych, przede wszystkim od ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe (UV), ale na proces ten wpływa także palenie papierosów [6,7]. Zmarszczki formują się szybciej, są grube i głębokie. Towarzyszą im przebarwienia, rozszerzenie naczyń krwionośnych, łagodne znamiona, a często zmiany przedrakowe. Czynnościowo następuje szybka utrata elastyczności. W większości przypadków zmiany skórne są ograniczone do miejsc narażonych na działanie promieniowania UV, takich jak twarz, klatka piersiowa, wyprostne powierzchnie ramion i grzbietowe rąk [8]. Przewlekła ekspozycja na promieniowanie UV zakłóca prawidłową architekturę skóry i ostatecznie powoduje jej przedwczesne starzenie, określane jako fotostarzenie [9] i odpowiada za około 80% skutków starzenia się skóry twarzy [10]. W przeciwieństwie do starzenia wewnątrzpochodnego zjawiska w przebiegu fotostarzenia zachodzą w naskórku, prowadząc do nieprawidłowego dojrzewania keratynocytów oraz zmian w macierzy zewnątrzkomórkowej [11]. Promieniowanie UVB bezpośrednio oddziałuje na DNA komórek skóry. Szkodliwe działanie promieniowania UVA jest związane z powstawaniem wolnych rodników tlenowych, które doprowadzają do zmian w DNA jądrowym i mitochondrialnym a także do aktywacji metaloproteinaz [8,10,12,13]. W odpowiedzi na fotouszkodzenia włókna elastyczne początkowo

ulegają rozrostowi [14], a następnie wskutek odpowiedzi hiperplastycznej dochodzi do zakłóceń sieci tych włókien i rozległej dystrofii elastyny w warstwie siateczkowej skóry właściwej, określanej jako elastozą posłoneczna; zmienia się także układ włókien w porównaniu do skóry zdrowej [15]. W starzeniu wewnątrzpochodnym zmiany nanomechaniczne polegają jedynie na wydłużeniu mikrowłókien elastyny [16]. Pod wpływem promieniowania UV dochodzi do akumulacji mas elastyny na granicy skórno-naskórkowej. W starzeniu chronologicznym i menopauzalnym liczba włókien sprężystych ulega zmniejszeniu a ich rozmieszczenie staje się nieregularne [17,18]. Utrata integralności włókien sprężystych w procesie fotostarzenia prowadzi do znacznej redukcji elastyczności skóry w szybkim czasie i klinicznie manifestuje się powstawaniem zmarszczek. Pod wpływem promieniowania UV następuje przerost warstwy rogowej naskórka, a włókna kolagenowe w skórze właściwej stają się grubsze, zdeformowane i mniej liczne, pojawia się degeneracja elastyny [17,19,20]. Podobny proces zachodzi także podczas procesu starzenia wewnątrzpochodnego, ale utrata elastyczności postępuje znacznie wolniej [3]. Zmiany morfologiczne obserwowane w starzejącej się skórze są przyczyną zmian właściwości biofizycznych tego narządu. Skóra, będąc heterogenicznym, anizotropowym i adhezyjnym materiałem, charakteryzuje się też odkształcaniem nieliniowym. Z mechanicznego punktu widzenia jest strukturą bardzo złożoną i mimo, iż składa się z trzech warstw o różnych właściwościach mechanicznych, w badaniach reaguje jak materiał jednorodny i tak też jest traktowana w pomiarach intendencji [21]. Wykazano, że cienka i sztywna warstwa rogowa ma tendencję do wytwarzania silnych naprężeń wewnętrznych, co można uznać za czynnik ryzyka dla powstania zmian atroficznych. Dowiedziono, że występowanie i pogłębianie się zmarszczek, niezależnie od wieku, jest czynnikiem ryzyka rozwoju owrzodzeń odleżynowych [22]. Skóra w procesie starzenia staje się cieńsza, sztywniejsza, mniej napięta i mniej elastyczna [2,3,23]. Elastyczność skóry znacząco pogarsza się wraz z wiekiem, ale też, wraz ze zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej [24] i wzmożoną czynnością mięśni mimicznych [25]. Mimo postępującej z wiekiem utraty elastyczności, zwiększonej odkształcalności i kruchości, skóra zachowuje swoją grubość i rozciągliwość aż do około 70 roku życia [26]. Za zmiany biochemiczne w starzejącej się skórze, w tym zaniki włókien kolagenu

i elastyny, odpowiada zwiększona ekspresja metaloproteinaz macierzy (matrix metalloproteinases, MMP): kolagenazy (MMP-1), żelatynazy (MMP-2 i -9) i elastazy [27,28], które przebudowują macierz zewnątrzkomórkową. Włókna kolagenowe są rozkładane przez kolagenazy i żelatynazy, a włókna sprężyste przez elastazy [28]. Stwierdzono także, że wraz z wiekiem wzrasta poziom MMP-1, która najczęściej przyczynia się do uszkodzeń w obrębie włókien kolagenowych, co uznawane jest za jeden z głównych czynników starzenia się skóry i utraty jej funkcjonalnej i strukturalnej integralności [29,30]. Regulacja aktywności MMP następuje na kilku różnych poziomach: ekspresji genów, aktywacji i komórkowej inhibicji tkankowych inhibitorów metaloproteinaz macierzy a istotną rolę odgrywa transformujący czynnik wzrostu- $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) [29,30]. Jest on głównym regulatorem ekspresji MMP oraz macierzy zewnątrzkomórkowej [29,30]. W starzejącej się skórze zachodzi cykl uszkodzeń prowadzący do fragmentacji kolagenu wskutek zwiększania ekspresji MMP1 [30,32]. Promieniowanie UV zmienia reakcje komórek na stres oksydacyjny, zapalenie, immunosupresję i hamowanie TGF- $\beta$  [33,34]. Ponadto, promieniowanie UV pobudza prozapalne i naczyniotwórcze cytokiny takie jak interleukina-1, interleukina-6, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  i czynnik wzrostu śródbłonna naczyń [30,32]. Uszkodzenia keratynocytów w wyniku fotostarzenia obejmują degradację komórek, uszkodzenia DNA, peroksydację lipidów i osłabienie funkcji bariery skórnej [32,33]. Promieniowanie UVB bezpośrednio oddziałuje z DNA komórek skóry. Szkodliwe działanie promieniowania UVA jest związane z powstawaniem wolnych rodników tlenowych, które doprowadzają do zmian w DNA jądrowym i mitochondrialnym, a także do aktywacji metaloproteinaz [30,32,33], co prowadzi do elastozy, wynikającej z degradacji włókien kolagenowych i sprężystych przez metaloproteinazy oraz wadliwej syntezy tych włókien przez fibroblasty [30,32,35]. Wykazano, że naświetlanie promieniowaniem UV A i B obniżało zawartość kwasu hialuronowego (hyaluronic acid, HA) i ekspresję receptora CD44 w naskórku u bezwłosych myszy [32,35]. Te wyniki wskazują, że zewnątrzpoходne procesy starzenia skóry charakteryzują się odrębną homeostazą HA [36]. Utrata kolagenu, elastyny i HA w macierzy zewnątrzkomórkowej odpowiada za kliniczne objawy starzenia się skóry takie jak zmarszczki, zwiotczenie i utrata elastyczności skóry [28]. Wszystkie procesy

przemian biochemicznych i biofizycznych zachodzące w starzejącej się skórze prowadzą do zmian strukturalnych oraz czynnościowych.

## **Dermatoporoza jako choroba starzejącej się skóry**

Starzenie się skóry uznawane jest w ostatnich latach nie tylko za problem natury kosmetycznej. Podkreśla się konsekwencje zmian morfologicznych zachodzących w skórze w procesie starzenia, doprowadzające do utraty funkcji ochronnych i zwiększające podatność skóry na urazy mechaniczne. Wraz z wydłużeniem czasu życia i wzrastającą liczbą ludzi starszych, zaobserwowano zmiany chorobowe związane z utratą właściwości ochronnych skóry i jej niewydolność. Proces starzenia prowadzi do utraty macierzy pozakomórkowej i jej głównego składnika, HA, stabilizującego struktury międzykomórkowe; w jego obrębie osadzone są włókna kolagenu i elastyny a cała ta struktura odpowiada za prawidłową lepkość i sprężystość skóry [1,2]. Podobnie jak w stawach, HA wpływa ochronnie na struktury skóry, łącznie z naskórkiem. Trwałość skóry jest zależna od macierzy pozakomórkowej, a utrata HA i związana z tym utrata systemu buforowania, przyczynia się do łatwego uszkodzania struktur skóry podczas urazów i skaleczeń [1,2,23].

Postępująca z wiekiem przebudowa skóry i towarzyszące temu zjawiska określone zostały przez Kaya i Saurata [1,2] jako dermatoporoza. Określenie to wskazuje na analogię z osteoporozą występującą w tkance kostnej i obejmuje szereg procesów zachodzących w skórze w wyniku starzenia się, prowadzących do zmian morfologicznych i w konsekwencji także do czynnościowych przejawów osłabienia skóry. Termin dermatoporoza obejmuje wszystkie aspekty przewlekłej niewydolności skóry i postępującej z wiekiem kruchości naczyń krwionośnych. Utrata ochronnych właściwości mechanicznych skóry skutkuje samoistnymi otarciami, zaburzenie procesu gojenia się ran i atroficznych owrzodzeń oraz powstawaniem głębokich krwiaków rozwarstwiających skóry (deep dissecting haematomas, DDH) [23,37]. Następująca z wiekiem utrata czynności ochronnych skóry uznawana jest za poważny problem chorobowy, w końcowym stadium wymagający niejednokrotnie interwencji chirurgicznej [37]. Dermatoporoza dotyka osób starszych a pierwsze objawy zaobserwować można u pacjentów w wieku 60

lat, natomiast między 70. a 90. rokiem życia choroba jest najbardziej rozwinięta [1].

Do zmian morfologicznych świadczących o słabej kondycji skóry zaliczyć można zanik skóry, plamicę starczą oraz gwieździste blizny rzekome.

Atrofia albo zanik skóry jest odzwierciedleniem zaburzeń metabolizmu komórek, nasilających się wraz z wiekiem. Występuje w miejscach najbardziej eksponowanych na działanie promieni słonecznych, gdzie skóra staje się cienka, przezroczysta, mało elastyczna i wiotka. Pokrywają ją liczne zmarszczki oraz bruzdy o przebiegu równoległym i różnej głębokości. Występują przebarwienia oraz rozszerzenia powierzchniowych naczyń krwionośnych. Łatwo dochodzi do pęknięć. Z upływem czasu skóra staje się sucha i łuszczy się, a zmianom towarzyszy świąd o różnym nasileniu [1,2,23].

Białe, zanikowe blizny o nieregularnym brzegu i gwieździstym, określane jako pseudobliznowacenie gwieździste lub blizny gwieździste rzekome, lokalizują się najczęściej na przedramionach i grzbietach rąk. Ich etiologia pozostaje niewyjaśniona i nie jest związana z urazem. Wyróżnia się trzy typy blizn rzekomych: w kształcie gwiazdy, podłużne oraz płytkowe. Zmiany chorobowe zaobserwować można u 20-40% populacji osób starszych między 70- 90 rokiem życia, częściej u kobiet, w 30% towarzyszy im plamica starcza [1,2].

Plamica starcza przyjmuje postać plam wybroczynowych różnej wielkości, niedających żadnych objawów podmiotowych i jest efektem, powtarzających się obrażeń związanych z krwawieniem skórnym. Najczęściej występuje na kończynach, głównie grzbietowych powierzchniach rąk, przedramionach oraz powierzchniach wyprostnych goleni. Zjawisko to nie jest związane z zaburzeniami krzepnięcia krwi, lecz ze zmianami starczymi naczyń oraz atrofią wywołaną przyjmowanymi lekami głównie glikokortykosteroidowymi, ale także przeciwzakrzepowymi i niedoborem witaminy C, lub z uszkodzeniem drobnych naczyń krwionośnych czynnikami toksycznymi. Zmiany mają charakter przewlekły z długotrwałym utrzymywaniem się złogów hemosyderyny. Chociaż wywiad dotyczący powstania zmian rzadko jest jasny, to najczęstszą przyczyną są urazy mechaniczne danej okolicy. Plamica starcza pojawia się u około 10% osób w wieku 70-90 lat z przewagą występowania u kobiet [1,2,23]. Objawy plamicy skóry powinny skłaniać do regularnej kontroli liczby płytek i układu krzepnięcia w celu wykluczenia zaburzeń hematologicznych [23,37].

Tętniaki rozwarstwiające skóry obserwuje się między 70. a 99. rokiem życia, najczęściej na podudziach u kobiet. Zmiany mogą wystąpić już we wczesnych okresach dermatoporozy [2,23] i są konsekwencją kruchości naczyń krwionośnych i mechanicznej niewydolności skóry. Niewielkie urazy przyczyniają się do rozległych wynaczynień i powstania krwiaka pomiędzy skórą właściwą a podskórną tkanką tłuszczową lub w obrębie tkanki tłuszczowej czy w tkance mięśniowej. W badaniu klinicznym początkowo stwierdza się rumień, podudzie jest obrzęknięte i nadmiernie ucieplone. Pierwszym objawem zgłaszanym przez chorych jest ból i świąd kończyny. Mimo braku objawów zakażenia, u połowy pacjentów rozpoznaje się różę i leczy ich antybiotykami. W kolejnych stadiach choroby pojawiają się duże krwiaki, blokujące dopływ krwi i powodujące martwicę, wymagające interwencji chirurgicznej. Krewiaki rozwarstwiające mogą także wystąpić u pacjentów będących w trakcie leczenia przeciwzakrzepowego lub leczonych miejscowo glikokortykosteroidami [2,23,37].

U osób starszych, poważnym problemem są przewlekłe rany pourazowe, których leczenie przedłuża się. Przyczyna długiego gojenia się ran u osób starszych nie jest do końca wyjaśniona. Zwraca się uwagę na czynniki genetyczne odgrywające rolę w występowaniu przewlekłych owrzodzeń [2,37].

Ze względu na szkodliwe i przyspieszające powstawanie zmian atroficznych skóry działanie promieniowania UV, w profilaktyce dermatoporozy zaleca się stosowanie preparatów kosmetycznych z filtrami ochronnymi oraz minimalizowanie ekspozycji na słońce. Istotna jest też odpowiednia pielęgnacja skóry leczonej glikokortykosteroidami [1,2,23]. Miejscowe leczenie retinoidami oraz fragmentami hialuronianu o wielkości cząsteczki 50-400 kDa powoduje redukcję zmian zanikowych u chorych z objawami dermatoporozy [38].

Adres do korespondencji:

Mariola Pawlaczyk

Zakład Profilaktyki Chorób Skóry

Katedry Biologii i Ochrony Środowiska

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Dojazd 34, 60-631 Poznań

☎ (+48) 601 74-76-70

✉ mariolapawlaczyk@o2.pl

## Piśmiennictwo

1. Kaya G, Saurat JH. Dermatoporosis: a chronic cutaneous insufficiency/fragility syndrome. *Dermatology* 2007;215:284-94.
2. Saurat JH. Dermatoporosis, the functional side of skin ageing. *Dermatology* 2007;215:271-2.
3. Montagna W, Kirchner S, Carlisle K. Histology of sun-damaged human skin. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:907-18.
4. Fenske NA, Lober CW. Structural and functional changes of normal aging skin. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:571-85.
5. Varani J, Warner RL, Gharae-Kermani M, et al. Vitamin A antagonizes decreased cell growth and elevated collagen-degrading matrix metalloproteinases and stimulates collagen accumulation in naturally aged human skin. *J Invest Dermatol* 2000;114:480-6.
6. Daniell HW. Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of "crow's feet". *Ann Intern Med* 1971;75:873-80.
7. Yin L, Morita A, Tsuji T. Skin aging induced by ultraviolet exposure and tobacco smoking: evidence from epidemiological and molecular studies. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:178-83.
8. Fisher GJ, Datta SC, Talwar HS, et al. Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism. *Nature* 1996;379:33-9.
9. Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, et al. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997;337:1419-28.
10. Uitto J. Understanding premature skin aging. *N Engl J Med* 1997;337:1463-5.
11. Gilchrist BA, Blog FB, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol* 1979;73:141-3.
12. Millis AJT, Hoyle M, McCue HM, Martini H. Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. *Exp Cell Res* 1992;201:373-9.
13. Berneburg M, Plettenberg H, Krutmann. Photoageing of human skin. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:239-44.30.
14. Bernstein EF, Chen YQ, Tamai K, et al. Enhanced elastin and fibrillin gene expression in chronically photodamaged skin. *J Invest Dermatol* 1994;103:182-6.
15. Tsuji T, Hamada T. Age-related changes in human dermal elastic fibres. *Br J Dermatol* 1981;105:57-63.
16. Sherratt MJ, Bastrilles JY, Bowden JJ, et al. Age-related deterioration in the mechanical function of human dermal fibrillin microfibrils. *Br J Dermatol* 2006;155:231-59.
17. Zegarska B, Józwicki W, Zegarski W, Czajkowski R. Histopathological lesions in different types of skin aging. *Acta Dermatoven APA* 2010;19:17-21.
18. Bhattacharyya T.K, Thomas J.R. Histomorphologic changes in ageing skin. Observations in the CBA mouse model. *Arch Facial Plast Surg* 2004;6:21-5.
19. Rabe JH, Mamelak AJ, McElgunn PJ, et al. Photoageing: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol* 2006;1:1-19.
20. Scharffetter-Kochanek K, Brenneisen P, Wenk J, et al. Photoageing of the skin: from phenotype to mechanisms. *Exp Gerontol* 2000;35:307-16.
21. Boyer G, Laquie'ze L, Le Bot A, et al. Dynamic indentation on human skin in vivo: ageing effects. *Laborat Skin Res Technol* 2009;15:55-67.
22. Masaki F, Riko K, Seiji H, et al. Evaluation of pressure ulcers in 202 patients with cancer-do patients with cancer tend to develop pressure ulcers? *Wounds* 2007;19:13-19.
23. Kaya G. Dermatoporosis: an emerging syndrome. *Rev Med Suisse* 2008;30:1078-9, 1081-2.
24. Ezure T, Amano S. Influence of subcutaneous adipose tissue mass on dermal elasticity and sagging severity in lower cheek. *Skin Res Technol* 2010;16:332-8.
25. Ezure T, Hosoi J, Amano S, Tsuchiya T. Sagging of the cheek is related to skin elasticity, fat mass and mimetic muscle function. *Skin Res Technol* 2009;15:299-305.
26. Escoffier C, de Rigal J, Rochefort A, et al. Clinical properties of human skin: an in vivo study *J Invest Dermatol* 1989;93:353-7.
27. Philips N, Burchill D, O'Donoghue D, et al. Identification of benzene metabolites in dermal fibroblasts as nonphenolic: regulation of cell viability, apoptosis, lipid peroxidation and expression of matrix metalloproteinase 1 and elastin by benzene metabolites. *Skin Pharmacol Physiol* 2004;17:147-52.
28. Philips N, Conte J, Chen YJ, et al. Beneficial regulation of matrixmetalloproteinases and their inhibitors, fibrillar collagens and transforming growth factor- $\beta$  by *Polypodium leucotomos*, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells. *Arch Dermatol Res* 2009;30:487-95.
29. Lee CW, Choi HJ, Kim HS, et al. Biflavonoids isolated from *Selaginella tamariscina* regulate the expression of matrix metalloproteinase in human skin fibroblasts. *Bioorgan Med Chem* 2008;16:732-8.
30. Khorramizadeh MR, Tredget EE, Telasky C, et al. Aging differentially modulates the expression of collagen and collagenase in dermal fibroblasts. *Molecular. Cel Biochem* 1999;194:99-108.
31. Millis AJT, Hoyle M, McCue HM, Martini H. Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. *Exp Cell Res* 1992;201:373-9
32. Fisher GJ, Quan T, Purohit T, Shao J, et al. Collagen fragmentation promotes oxidative stress and elevates matrix metalloproteinase-1 in fibroblasts in aged human skin, *Am J Pathol* 2009;174:101-14.
33. Rijken F, Kiekens RCM, Bruijnzeel PLB. Skin-infiltrating neutrophils following exposure to solar-simulated radiation could play an important role in photoageing of human skin. *Br J Dermatol* 2005;152:321-8.

34. Kim Ch, Ryu CH, Kim JH. Low dose UVB irradiation stimulates matrix metalloproteinase-1 expression via a BLT2-linked pathway in HaCaT cells. *Exp Mol Med* 2010;31:42:833-41.
35. Delon I, Brown NH. Integrins and the actin cytoskeleton. *Curr Opin Cell Biol* 2007;19:43-50.
36. Tzellos TG, Klagas I, Vahtsevanos K, et al. Extrinsic ageing in the human skin is associated with alterations in the expression of hyaluronic acid and its metabolizing enzymes. *Exp Dermatol* 2009;18:1028-35.
37. Kaya G, Jacobs F, Prins Ch, et al. Deep dissecting hematoma. An emerging severe complication of dermatoporosis. *Arch Dermatol* 2008;144:1303-8.
38. Kaya G, Tran C, Sorg O, et al. Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44-dependent mechanism. *PLoS Med* 2006;3:493.