

Zastosowanie naskórkowego czynnika wzrostu w kosmetologii i dermatologii

The use of epidermal growth factor in cosmetology and dermatology

Julia Cieślawska , Mariola Pawlaczyk

Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF) jest polipeptydem, zaangażowanym w liczne procesy komórkowe, zachodzące w tkankach. EGF uczestniczy w utrzymaniu prawidłowej homeostazy skóry i wykorzystywany jest do opracowania nowych terapii przydatnych w praktyce dermatologicznej i kosmetologicznej. Działanie EGF wymaga aktywacji receptora, co stymuluje proliferację i migrację keratynocytów oraz fibroblastów, prowadząc do szybszej reepitelizacji i wspomagania angiogenezy. Zwiększona podaż tlenu i składników odżywczych przyspiesza regenerację skóry i przyczynia się do szybszego gojenia uszkodzeń oraz pobudza proces odnowy w starzejącej się skórze. Wpływając na ekspresję genów związanych z biosyntezą lipidów i białek warstwy rogowej odgrywa ważną rolę w budowaniu bariery skórnej. EGF działa też modulująco na reakcje immunologiczne zachodzące w skórze. Ze względu na wielokierunkowe działanie jest cennym składnikiem produktów kosmetycznych do pielęgnacji skóry suchej i z objawami starzenia oraz farmaceutycznych wspomagających gojenie ran i owrzodzeń. (*Farm Współ* 2025; 18: 113-119) doi: 10.53139/FW.20251821

Słowa kluczowe: naskórkowy czynnik wzrostu, skóra, starzenie, regeneracja

Abstract

Epidermal growth factor (EGF) is a polypeptide involved in numerous cellular processes occurring in tissues. EGF participates in maintaining proper skin homeostasis and is used to develop new therapies useful in dermatological and cosmetology practice. The action of EGF requires receptor activation, which stimulates the proliferation and migration of keratinocytes and fibroblasts, leading to faster re-epithelialization and promotion of angiogenesis. The increased supply of oxygen and nutrients accelerates skin regeneration and healing process, and stimulates rejuvenation of aging skin. By influencing the expression of genes related to the biosynthesis of lipids and proteins of the stratum corneum, it plays an important role in building the skin barrier. EGF also has a modulating effect on the immune reactions in the skin. Due to its multidirectional action, EGF is an essential ingredient in cosmetic skin care products, reducing dryness and wrinkles, and in pharmaceutical products to promote the healing of wounds and ulcers. (*Farm Współ* 2025; 18: 113-119) doi: 10.53139/FW.20251821

Keywords: epidermal growth factor, skin, aging, regeneration

Wstęp

Skóra jako najbardziej zewnętrzny organ człowieka pełni liczne funkcje ochronne. Dla ich prawidłowego sprawowania niezbędna jest integralność skóry, a szczególnie jej warstwy bezpośrednio kontaktujące

się ze środowiskiem zewnętrznym – warstwy rogowej [1]. Zmiany strukturalne zachodzące w naskórku w przebiegu niektórych chorób skóry i ogólnoustrojowych, a także w procesie starzenia, przyczyniają się do nieprawidłowego funkcjonowania bariery skórnej

[2,3]. Nowoczesne podejście do pielęgnacji skóry dojrzałej, koncepcja określana jako *healthy aging*, skupia się na kompleksowym wsparciu procesów fizjologicznych i wzmacnianiu naturalnych mechanizmów obronnych skóry [4]. Kluczową rolę w tym nurcie odgrywają odpowiednio dobrane składniki aktywne kosmetyków pielęgnacyjnych [5].

Medycyna regeneracyjna

W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania możliwościami wykorzystania osiągnięć medycyny regeneracyjnej do poprawy stanu i funkcji skóry [6]. Ta stosunkowo nowa, interdyscyplinarna dziedzina łącząca zdobycze technologiczne inżynierii farmaceutycznej z postępem szeroko rozumianych nauk przyrodniczych koncentruje się na działaniach naprawczych uszkodzonych tkanek. W przypadku defektów skóry oferuje czynniki stymulujące naturalne procesy odnowy [7]. Wyróżnia się terapie komórkowe i bezkomórkowe [6]. Te pierwsze wykorzystują mezenchymalne komórki macierzyste (ang. *mesenchymal stem cells*, MSC), które posiadają potencjał do różnicowania się w różne typy komórek. W terapiach bezkomórkowych zastosowanie znalazły egzosomy pochodzące z MSC, których działanie polega na stymulowaniu procesów regeneracyjnych skóry [6,7]. Inne metody opierają się na działaniu bioaktywnych cząstek, które wpływają regulując na procesy cyklu komórkowego, różnicowanie i reprogramowanie komórek [8].

Wykorzystuje się również nowoczesne technologie, takie jak inżynieria tkankowa i biomateriały, do tworzenia substytutów skóry [9,10]. Zdobycze medycyny regeneracyjnej znalazły zastosowanie do leczenia przewlekłych, trudno gojących się ran i owrzodzeń oraz niektórych dermatoz [9,11]. W kosmetologii oprócz efektu poprawy funkcji barierowych skóry, stwarzają możliwości działań odmładzających [6,9]. Tym co odróżnia terapie proponowane przez medycynę regeneracyjną jest stosowanie środków pozwalających na niwelowanie podstawowych przyczyn niekorzystnych zmian występujących w skórze, a nie tylko na redukcję objawów [12].

Wpływ naskórkowego czynnika wzrostu na skórę

Czynniki wzrostu są ważnymi cząstkami bioaktywnymi wykorzystywanymi do regeneracji naskórka i skóry właściwej, gdyż wraz z receptorami uczestniczą w odpowiedzi na urazy [13]. Czynniki wzrostu pocho-

dzące z keratynocytów obejmują kilku przedstawicieli naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor*, EGF): transformujący czynnik wzrostu α (ang. *transforming growth factor α* , TGF- α), amfiredulinę, wiążący heparynę czynnik wzrostu podobny do EGF i epiregulinę. Wszystkie powstają na drodze proteolitycznego rozszczepienia integralnych prekursorów błonowych przez metaloproteinazy [14].

Kluczową rolę w procesach naprawczych uszkodzonych struktur skóry odgrywa EGF, dzięki zdolności stymulowania proliferacji i różnicowania komórek macierzystych, niezbędnych w procesie odbudowywania tkanek [12,13,15]. EGF uczestniczy w utrzymaniu prawidłowej homeostazy skóry i wykorzystywany jest do opracowania nowych terapii przydatnych w praktyce dermatologicznej i kosmetologicznej [13].

Po raz pierwszy wyizolowany został w 1962 roku z gruczołu podszczękowego myszy przez Cohena [16] podczas badania czynnika wzrostu nerwów myszy i okazało się, że wykazuje zdolności do specyficznego wiązania z komórkami i błonami różnych tkanek, w tym wątroby, łożyska, skóry i rogówki [15,17]. EGF jest polipeptydem o masie 6400 daltonów, złożonym z 53 reszt aminokwasowych, zaangażowanym w liczne procesy komórkowe, zachodzące w różnych tkankach [10,15,18].

Na keratynocytach ekspresję wykazuje kilka (c-erbB1-3) receptorów EGF, jednak to c-erbB1, określony jako receptor naskórkowego czynnika wzrostu (ang. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) jest odpowiedzialny za większość aktywności autokrynnej w tych komórkach [15,18]. Działanie EGF jest mediuwane przez EGFR, który po związaniu z ligandem indukuje wewnątrzkomórkowe szlaki sygnalizacyjne, prowadząc do proliferacji, różnicowania i migracji komórek. Pobudzenie EGFR obserwowane jest w procesie rozwoju skóry, gojeniu się ran, a także kancerogenezie [11,18-20]. Stan aktywności receptora stymuluje proliferację keratynocytów, co zwiększa ich ruchliwość oraz wspiera przeżycie i ochronę przed apoptozą [21]. Sygnalizacja EGFR odgrywa zasadniczą rolę w prawidłowej integracji skóry i gojeniu się ran [19,22-24]. Badania wykazały, że miejscowe aplikacje EGF przyspieszają gojenie się ran [25-27] i wpływają korzystnie na wszystkie etapy tego procesu [11,22,28-31]. EGF stymuluje proliferację i migrację keratynocytów, prowadząc do szybszej reepitelializacji, wspomaga angiogenezę, zwiększając w ten sposób podaż tlenu i składników odżywczych do regenerującej się tkanki,

co przyczynia się do szybszego gojenia uszkodzeń [19,24]. Poprzez wspieranie neowaskularyzacji i organizacji tkanek ziarninowych, nie tylko przyspiesza zamykanie rany, ale też wspomaga odkładanie się kolagenu w sposób uporządkowany, co jest niezbędne do skutecznej naprawy skóry i odbudowy jej mechanicznej wytrzymałości [22,23,28]. Inicjacja procesów naprawczych zachodzących w skórze wymaga aktywacji EGFR [23,32] gdyż reguluje on podziały i różnicowanie komórek oraz syntezę białek strukturalnych skóry właściwej, kolagenu i elastyny, niezbędnych dla utrzymania jędrności i elastyczności skóry [21,29,33]. Badania na linii uśmiertnionych keratynocytów ludzkich (HaCaT) wykazały, że nadekspresja EGF zwiększa ich proliferację, migrację, wskazując na ich przydatność w naprawie uszkodzeń skóry [12,13]. Jednocześnie EGF aktywuje szereg szlaków sygnalizacyjnych wspierających te procesy [18,21,34]. Działa jako mediator parakrynnny i autokrynnny, wpływając na ekspresję genów związanych z biosyntezą lipidów i tworzeniem osłonki rogowej [28,34]. W ten sposób odgrywa ważną rolę w budowaniu bariery skórnej.

Jak wynika z badań Tran i wsp. istotna rola przypada EGF i EGFR w regulacji genów odpowiedzialnych za utrzymaniu integralności bariery skórnej [33]. Receptor EGFR występuje w proliferujących i lipidotwórczych warstwach gruczołów łojowych odpowiedzialnych za wytwarzanie łoju, regulując jego ilość i jakość [34]. EGF i jego receptor wpływają także na zabarwienie skóry [35]. Inhibitory EGFR oddziałują na migrację i proliferację melanocytów, co sugeruje, że EGF może pośrednio wpływać na pigmentację skóry poprzez regulację czynnika wpływającego na komórki macierzyste (ang. *stem cell factor*, SCF) i endotelinę-1w keratynocytach [18].

EGF moduluje reakcje zapalne, a w połączeniu z innymi czynnikami może zwiększać produkcję białek obronnych w keratynocytach, wspierając w ten sposób odporność skóry [30]. Wpływa hamująco na produkcję interleukiny (IL)-6 i IL-17A, co ma znaczenie w terapii atopowego zapalenia skóry (AZS) [31]. Podobnie EGFR jest silnie zaangażowany w kontrolę procesów zapalnych poprzez obniżenie ekspresji CCL2, CCL5 i CXCL10, co powoduje chemotaksję leukocytów [21]. Z drugiej strony, hamowanie sygnalizacji EGFR może być wykorzystane do wzmocnienia odpowiedzi zapalnej zainicjowanej przez reakcje immunologiczne [19]. Blokowanie EGFR okazało się skuteczne w terapiach nowotworowych [18,21].

Zastosowanie EGF w kosmetologii i dermatologii

EGF uczestniczy w procesie gojenia się ran oraz regeneracji skóry, poprzez stymulowanie proliferacji oraz migracji keratynocytów i fibroblastów, przyspieszając odnowę naskórka i skóry właściwej [19,22-24,36]. Współdziałanie między EGF i EGFR jest niezbędne dla zachowania integralności bariery skórnej i procesów odnowy oraz zachowania homeostazy. Ze względu na to wielokierunkowe działanie EGF może być szeroko wykorzystywany w leczeniu ran i owrzodzeń, chorób skóry o podłożu zapalnym [37] oraz do rewitalizacji skóry z objawami starzenia [38]. EGF pomaga w utrzymaniu funkcji bariery skórnej, która jest kluczowa dla ochrony przed uszkodzeniami środowiskowymi i zapobiegania utracie wody z naskórka (ang. *transepidermal water loss*, TEWL). Mechanizmy działania EGF obejmują stymulację syntezy kwasu hialuronowego, co poprawia nawilżenie i elastyczność skóry [39]. EGF aktywuje szlaki sygnalizacyjne, takie jak pAKT i pPI3K, co zwiększa ekspresję białek proliferacyjnych i różnicujących, takich jak Ki-67 i filagryna.

Ponadto, EGF zmniejsza ekspresję prozapalnych cytokin, takich jak IL-1 α , IL-8 i TNF- α , co może przyczyniać się do jego ochronnego działania na skórę [39]. EGFR jest kluczowym regulatorem funkcji bariery skórnej i odpowiedzi immunologicznej. Badania wykazały, że sygnalizacja EGFR jest istotna dla normalnej funkcji bariery skórnej i obrony przed drobnoustrojami, a inhibitory EGFR mogą prowadzić do uszkodzeń skóry [33,40].

W procesie starzenia skóry dochodzi do licznych zmian strukturalnych i funkcjonalnych zarówno w naskórku, jak i w skórze właściwej, na co wpływają czynniki wewnątrzpochodne, oraz zewnętrzne, środowiskowe. Zaliczyć do nich można stres oksydacyjny, przewlekły stan zapalny spowodowany wydzielaniem białek związanych ze starzeniem się (ang. *skin aging-associated secreted proteins*, SASP) oraz kumulację końcowych produktów glikacji [41]. W naskórku obserwuje się spowolnienie procesu odnowy komórkowej i zaburzenia funkcji barierowych, co powoduje zmniejszenie grubości warstwy rogowej, spłaszczenie połączenia skórno-naskórkowego oraz osłabienie proliferacji keratynocytów. Starzejący się naskórek wykazuje upośledzoną funkcję bariery naskórkowej, co przyczynia się do zwiększenia TEWL, suchości skóry oraz podwyższenia jej pH. Zmniejszenie liczby komórek Langerhansa oraz osłabienie ich funkcji, a także

zmniejszenie liczby melanocytów działają depresyjnie na układ immunologiczny skóry. Zdecydowanie pogarszają się też właściwości regeneracyjne naskórka [42,43]. W skórze właściwej wraz z wiekiem stopniowo zmniejsza się liczba włókien kolagenowych i elastynowych oraz wzrasta aktywność metaloproteinaz macierzy zewnątrzkomórkowej. Prowadzi to do osłabienia wytrzymałości mechanicznej i utraty elastyczności skóry. Dochodzi również do senescencji i akumulacji fibroblastów. Starzejące się fibroblasty wydzielają czynniki prozapalne, które nasilają stan zapalny, co przyczynia się do pogorszenia funkcji skóry i jej regeneracji [44]. W starzejących się fibroblastach stwierdzono zmniejszenie liczby EGFR i osłabienie efektu działania EGF [36].

EGF działa bezpośrednio na mechanizmy komórkowe co zapewnia skuteczne i długotrwałe efekty regeneracji, poprawy nawilżenia, elastyczności, jędrności powodując poprawę wyglądu skóry z objawami starzenia [40]. W badaniu przeprowadzonym u 52 Kórek przez An i wsp. porównywano działanie plastra mikroigłowego na bazie kwasu hialuronowego, z plastrem zawierającym dodatkowo funkcjonalne składniki kosmetyczne: peptyd i EGF, w zakresie redukcji zmarszczek w zewnętrznych kącikach oczu i fałdów nosowo-wargowych. Połączenie plastra mikroigłowego z funkcjonalnymi składnikami kosmetycznymi znacznie efektywniej redukowało zmarszczki [45]. Mechanizm, dzięki któremu zmarszczki ulegają wygładzeniu nie jest w pełni poznany, ale istnieje wiele doniesień o EGF, EGFR i związanych z nimi reakcjami. Sugeruje się, że jednym z mechanizmów starzenia się jest spadek EGFR, obserwowany wraz z wiekiem. Synteza fibronektyny i kolagenu wzrasta, gdy EGF jest podawany do fibroblastów. Badania kliniczne z użyciem serum zawierającego EGF wykazały statystycznie istotną poprawę w zakresie widoczności drobnych zmarszczek i tekstury skóry [46,47].

EGF odgrywa również rolę modulatora odpowiedzi immunologicznej, co może być korzystne w dermatozach zapalnych, w tym w AZS [39]. Tę przewlekłą chorobę z uporczywym świądem charakteryzuje złożona patogenezą, obejmująca także zaburzenia immunologiczne i dysfunkcję bariery skórnej [28]. Badania Choi i wsp. [44] nad wpływem EGF na stan zapalny wywołany przez *Staphylococcus aureus* na modelach mysich AZS, wykazały redukcję ekspresji prozapalnych cytokin, zmniejszenie rumienia i obrzęku. Ponadto EGF poprawiał funkcję bariery skórnej [32,48]. Kim

i wsp. potwierdzili, że miejscowe stosowanie EGF może poprawić funkcję bariery skórnej poprzez zwiększenie ekspresji białek strukturalnych naskórka, takich jak filagryna, inwolukryna, lorikryna, okludyna i zonula, zapewniających prawidłowe działanie warstwy rogowej i obniżenie TEWL, co działa ochronnie i zmniejsza ryzyko nawrotów zmian skórnych w AZS.

EGF znalazł zastosowanie w leczeniu niektórych chorób skóry ze względu na jego zdolność do wspomaganego gojenia ran i regeneracji skóry [22-25].

Trudno gojące się rany i owrzodzenia, w tym owrzodzenia stopy cukrzycowej, należy wymienić jako najważniejsze wskazanie, co potwierdzili Berlanga – Acosta i wsp. w pracy, szczegółowo omawiającej mechanizm działania EGF. Autorzy opisali innowacyjną metodę leczenia przewlekłych ran poprzez śródskórne podanie EGF, co umożliwiło bezpośrednie dostarczenie EGF do tkanki, przyspieszało proces gojenia i znacząco poprawiło wyniki terapii [49]. Rahim i wsp. oceniając skuteczność i bezpieczeństwo stosowania EGF w leczeniu owrzodzeń stopy cukrzycowej w porównaniu z placebo, osiągnęli całkowite wyleczenie ran u większości chorych stosujących czynnik. Efekt terapeutyczny zauważalny był już po 4 tygodniach terapii i utrzymywał się przez okres do 12 tygodni [50].

Dzięki zdolności do stymulacji proliferacji keratynocytów EGF przyczynia się również do odbudowy bariery skórnej i redukcji uszkodzeń wywołanych przez promieniowanie jonizujące. Popromienne zapalenie skóry występuje w konsekwencji radioterapii nowotworów. Charakteryzuje się odczynem zapalnym z towarzyszącym pieczeniem skóry, a w cięższych przypadkach występowaniem owrzodzeń. Badania histologiczne napromieniowanej mysiej skóry przeprowadzone przez Ryu i wsp. wykazały, że miejscowe stosowanie ludzkiego rekombinowanego (ang. *recombinant human*, rh) EGF w odpowiednim stężeniu przyspieszyło gojenie się zmian skórnych. Pozytywny efekt autorzy przypisywali zwiększonej produkcji kolagenu i poprawie struktury skóry [51].

Odmiana dystroficzna pęcherzowego oddzielania naskórka jest genodermatozą, w której dochodzi do powstawania pęcherzy i ran w wyniku nawet niewielkich urazów mechanicznych. Przyczyną są mutacje genu COL7A1, prowadzące do defektu kolagenu typu VII i w konsekwencji do zaburzenia struktury błony podstawnej. Badania in vitro na hodowlach keratynocytów i fibroblastów prowadzone przez Nagy i wsp.

Tabela I. Nowoczesne systemy dostarczania EGF w terapii miejscowej [56-58]

Table I. Modern EGF delivery systems in topical therapy [56-58]

System dostarczania	Opis	Mechanizm działania	Efekty terapeutyczne
Konjugaty z kwasem hialuronowym	Połączenie EGF z HA w formie plastrów patch	Zwiększanie stabilności i biodostępności EGF	Leczenie przewlekłych ran i owrzodzeń
Hydrożele	Chemiczne połączenie HA z EGF poprzez grupy akrylowe	Długotrwałe uwalnianie EGF	Stymulacja gojenia ran i procesów naprawczych
Systemy mikrocząsteczkowe	Systemy aginianowo-hialuronowe (AlGHA)	Długotrwałe uwalnianie EGF	Wzrost ekspresji białek adhezyjnych, stymulacja gojenia ran, poprawa bariery skórnej

wykazały, że heparynowy czynnik wzrostu podobny do EGF może indukować ekspresję COL7A1, co sugeruje potencjalny mechanizm naprawczy w tej rzadkiej chorobie skóry [52].

W terapii trądziku i zmian, które są skutkami choroby, poszukuje się skutecznych metod, które oprócz modulowania procesów zapalnych, poprawią regenerację skóry. EGF odgrywa istotną rolę w tych procesach [14]. Jego potencjalne zastosowanie związane jest z możliwością redukcji blizn i poprawą ogólnego stanu skóry, poprzez zwiększenie proliferacji komórek naskórka oraz produkcji kolagenu i elastyny [53]. W badaniu klinicznym typu *split-face* przeprowadzonym u 24 chorych na trądzik łagodny i umiarkowany, stosowanie kremu z rh EGF przez sześć tygodni doprowadziło do znaczącej redukcji zmian zapalnych po stronie twarzy leczonej EGF w porównaniu z placebo, stosowanym na drugą połowę twarzy [54]. Skuteczność EGF w leczeniu blizn potrądzikowych w połączeniu z technikami mikronakłuwania, potwierdziły badania Costa i wsp. [55].

Potencjał naprawczych działań EGF na skórę znajduje zastosowanie w dermatozach, w których należy przyspieszyć procesy regeneracyjne i zapewnić prawidłową odbudowę bariery skórnej. Jednak jego przenikanie przez skórę jest ograniczone ze względu na krótki okres półtrwania cząstki, jej masę i brak

wydajnych systemów dostarczania. W związku z tym opracowano kilka metod zwiększających biodostępność i stabilność EGF, przedstawionych w tabeli I [27].

Podsumowanie

EGF odgrywa ważną rolę w procesach regeneracji skóry, gojeniu ran [22], funkcjonowaniu bariery skórnej [33], a także regulacji pigmentacji i modulacji odpowiedzi immunologicznej [39]. Jego zdolność do stymulowania proliferacji komórek i syntezy białek skóry czyni go istotnym składnikiem w produktach kosmetycznych, oferując szerokie korzyści w poprawie jej wyglądu, oraz w produktach farmaceutycznych wspomagających gojenie ran i owrzodzeń [40].

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Julia Cieślawska

Katedra i Zakład Kosmetologii Praktycznej i Profilaktyki Chorób Skóry Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 641 85 15

✉ jcieslawska@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Yousef H, Alhajj M, Fakoya AO, et al. Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. 2024 Jun 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29262154. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>.
2. Bonifrant H, Holloway S. a review of the effects of ageing on skin integrity and wound healing. Br J Community Nurs. 2019;24(Sup3):S28-S33.
3. Krutmann J, Bouloc A, Sore G, et al. The skin aging exposome. J Dermatol Sci. 2017;85(3):152-61.
4. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, et al. Skin anti-aging strategies. Dermatoendocrinol. 2012;4(3):308-19.
5. Shin K-O, Park H-S. Antiaging cosmeceuticals in Korea and open innovation in the era of the 4th industrial revolution: from research to business. Sustainability. 2019;11:898.

6. Shimizu Y, Ntege EH, Sunami H. Current regenerative medicine-based approaches for skin regeneration: a review of literature and a report on clinical applications in Japan. *Regen Ther.* 2022;21:73-80.
7. Chen D, Hou Q, Zhong L, et al. Bioactive molecules for skin repair and regeneration: progress and perspectives. *Stem Cells Int.* 2019;2019:6789823.
8. Chocarro-Wrona C, López-Ruiz E, Perán M, et al. Therapeutic strategies for skin regeneration based on biomedical substitutes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:484-96.
9. Gu C. Application of regenerative medicine in the treatment of skin conditions: an overview. *Theor Nat Sci.* 2024;72:92-100.
10. Boonstra J, Rijken P, Humbel B, et al. The epidermal growth factor. *Cell Biol Int.* 1995;19:413-30.
11. Shirakata Y, Kimura R, Nanba D, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor accelerates keratinocyte migration and skin wound healing. *J Cell Sci.* 2005;118:2363-70.
12. Mao Y, Ma J, Xia Y, et al. The Overexpression of epidermal growth factor (EGF) in HaCaT cells promotes the proliferation, migration, invasion and transdifferentiation to epidermal stem cell immunophenotyping of adipose-derived stem cells (ADSCs). *Int J Stem Cells.* 2020;13:93-103.
13. Nanba D, Toki F, Barrandon Y, et al. Recent advances in the epidermal growth factor receptor/ligand system biology on skin homeostasis and keratinocyte stem cell regulation. *J Dermatol Sci.* 2013;72:81-6.
14. Sunnarborg SW, Hinkle CL, Stevenson M, et al. Tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) regulates epidermal growth factor receptor ligand availability. *J Biol Chem.* 2002;277(15):12838-45.
15. Zeng F, Harris RC. Epidermal growth factor, from gene organization to bedside. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;28:2-11. doi:10.1016/j.semcdb.2014.01.011.
16. Cohen S. Epidermal growth factor. *Biosci Rep.* 1986;6:1017-28.
17. Carpenter G, Stoscheck CM, Soderquist AM. Epidermal growth factor. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;397:11-7.
18. Pastore S, Mascia F, Mariani V, et al. The epidermal growth factor receptor system in skin repair and inflammation. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1365-74.
19. Bodnar RJ. Epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor: The yin and yang in the treatment of cutaneous wounds and cancer. *Wound Repair Regen.* 2013;2:24-9.
20. Bazley LA, Gullick WJ. The epidermal growth factor receptor family. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:S17-S27.
21. Mascia F, Mariani V, Girolomoni G, et al. Blockade of the EGF receptor induces a deranged chemokine expression in keratinocytes leading to enhanced skin inflammation. *Am J Pathol.* 2003;163:303-12.
22. Buckley A, Davidson JM, Kamerath CD, et al. Sustained release of epidermal growth factor accelerates wound repair. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82:7340-4.
23. Repertinger SK, Campagnaro E, Fuhrman J, et al. EGFR enhances early healing after cutaneous incisional wounding. *J Invest Dermatol.* 2004;123:982-9.
24. Johnson NR, Wang Y. Controlled delivery of heparin-binding EGF-like growth factor yields fast and comprehensive wound healing. *J Control Release.* 2013;166:124-9.
25. Choi JK, Jang JH, Jang WH, et al. The effect of epidermal growth factor (EGF) conjugated with low-molecular-weight protamine (LMWP) on wound healing of the skin. *Biomaterials.* 2012;33:8579-90.
26. Shakhakarmi K, Seo JE, Lamichhane S, et al. EGF, a veteran of wound healing: highlights on its mode of action, clinical applications with focus on wound treatment, and recent drug delivery strategies. *Arch Pharm Res.* 2023;46:299-322.
27. Kim J, Kong WH, Seong KY, et al. Hyaluronate - epidermal growth factor conjugate for skin wound healing and regeneration. *Biomacromolecules.* 2016;17:3694-705.
28. Gibbs S, Pinto ANS, Murli S, et al. Epidermal growth factor and keratinocyte growth factor differentially regulate epidermal migration, growth, and differentiation. *Wound Repair Regen.* 2000;8:192-203.
29. Wenczak BA, Lynch JB, Nanney LB. Epidermal growth factor receptor distribution in burn wounds. Implications for growth factor-mediated repair. *J Clin Invest.* 1992;90:2392-401.
30. Shen C, Sun L, Zhu N, Qi F. Kindlin-1 contributes to EGF-induced re-epithelialization in skin wound healing. *Int J Mol Med.* 2017;39:949-59.
31. Zhang Z, Xiao C, Gibson AM, et al. EGFR signaling blunts allergen-induced IL-6 production and Th17 responses in the skin and attenuates development and relapse of atopic dermatitis. *J Immunol.* 2014;192:859-66.
32. Kim YJ, Choi MJ, Bak DH, et al. Topical administration of EGF suppresses immune response and protects skin barrier in DNCB-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Sci Rep.* 2018;8:1-11.
33. Tran QT, Kennedy LH, Carrion SL, et al. EGFR regulation of epidermal barrier function. *Physiol Genomics.* 2012;44:455-69.
34. Töröcsik D, Fazekas F, Pólska S, et al. Epidermal growth factor modulates palmitic acid-induced inflammatory and lipid signaling pathways in SZ95 sebocytes. *Front Immunol.* 2021;12:600017.
35. Xu P, Yang L, Lai S, et al. Effects of EGFR-TKI on epidermal melanin unit integrity: Therapeutic implications for hypopigmented skin disorders. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2024;37:514-29.
36. Shiraha H, Gupta K, Drabik K, et al. Aging fibroblasts present reduced epidermal growth factor (EGF) responsiveness due to preferential loss of EGF receptors. *J Biol Chem.* 2000;273:19343-51.

37. Chen X, Nie X, Lin X, et al. Regulation of keratinocyte barrier function and inflammatory response by the EGFR-STAT3 Pathway: Potential therapeutic implications of osimertinib and afatinib. *Cytokine*. 2025;185:156802.
38. Dutra Alves NS, Reigado GR, Santos M, et al. Advances in regenerative medicine-based approaches for skin regeneration and rejuvenation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2025;13:1527854.
39. Lichtenberger BM, Gerber PA, Holcman M, et al. Epidermal EGFR controls cutaneous host defense and prevents inflammation. *Sci Transl Med*. 2013;5.
40. Shin SH, Koh YG, Lee WG, et al. The use of epidermal growth factor in dermatological practice. *Int Wound J*. 2023;20:2414-23.
41. Ichihashi M, Yagi M, Nomoto K, et al. Glycation stress and photo-aging in skin. *Anti-Aging Med*. 2011;8(3):23-9.
42. Tsutsumi O, Kubota Y, Oka T. Effect of sialoadenectomy, treatment with epidermal growth factor (EGF) antiserum and replacement of EGF on the epidermis in mice. *J Endocrinol*. 1987;113(2):193-7.
43. Quan T. Molecular insights of human skin epidermal and dermal aging. *J Dermatol Sci*. 2018;112(2):48-53.
44. Zhang J, Yu H, Man MQ, et al. Aging in the dermis: fibroblast senescence and its significance. *Aging Cell*. 2024;23(2):e14054.
45. An JH, Lee HJ, Yoon MS, et al. Anti-wrinkle efficacy of cross-linked hyaluronic acid-based microneedle patch with acetyl hexapeptide-8 and epidermal growth factor on Korean Skin. *Ann Dermatol*. 2019;31(3):263-71.
46. Schouest JM, Luu TK, Moy RL. Improved texture and appearance of human facial skin after daily topical application of barley produced, synthetic, human-like epidermal growth factor (EGF) serum. *J Drugs Dermatol*. 2012;11:613-20.
47. An JJ, Eum WS, Kwon HS, et al. Protective effects of skin permeable epidermal and fibroblast growth factor against ultraviolet-induced skin damage and human skin wrinkles. *J Cosmet Dermatol*. 2013;12:287-95.
48. Choi SY, Lee YJ, Kim JM, et al. Epidermal growth factor relieves inflammatory signals in *Staphylococcus aureus*-treated human epidermal keratinocytes and atopic Dermatitis-like skin lesions in Nc/Nga mice. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9439182.
49. Berlanga-Acosta J, Garcia-Ojalvo A, Fernández-Montequin J, et al. Epidermal growth factor intralesional delivery in chronic wounds: the pioneer and standalone technique for reversing wound chronicity and promoting sustainable healing. *Int J Mol Sci*. 2024;25:10883.
50. Rahim F, Yan X, Shah JA, et al. Epidermal growth factor outperforms placebo in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis. *F1000Research*. 2023;11:773.
51. Ryu SH, Kim YH, Lee SW, et al. The preventive effect of recombinant human growth factor (rhEGF) on the recurrence of radiodermatitis. *J Radiat Res*. 2010;51(5):511-7.
52. Nagy N, Almaani N, Tanaka A, et al. HB-EGF induces COL7A1 expression in keratinocytes and fibroblasts: possible mechanism underlying allogeneic fibroblast therapy in recessive dystrophic epidermolysis Bullosa. *J Invest Dermatol*. 2011;131(8):1771-4.
53. Stoddard MA, Herrmann J, Moy L, et al. Improvement of atrophic acne scars in skin of color using topical synthetic Epidermal Growth Factor (EGF) serum: a pilot study. *J Drugs Dermatol*. 2017;16:322-6.
54. Kim HK, Yeo IK, Li K, et al. Topical epidermal growth factor for the improvement of acne lesions: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, split-face trial. *Int J Dermatol*. 2014;53:1031-6.
55. Costa MA, Freire ES, Andrade MCV, et al. Microneedling and epidermal growth factor (EGF) as strategies for the acne scars treatment. *Surg Cosmet Dermatol*. 2022;14:e20220068.
56. Lim S, Kim JA, Chun YH, Lee HJ. Hyaluronic acid hydrogel for controlled release of heterobifunctional photocleavable linker-modified epidermal growth factor in wound healing. *Int J Biol Macromol*. 2023;253:126603.
57. Ali M, Kwak SH, Byeon JY, et al. In vitro and in vivo evaluation of epidermal growth factor (EGF) loaded alginate-hyaluronic acid (AlgHA) microbeads system for wound ealing. *J Funct Biomater*. 2023;14:403.
58. Eskens O, Amin S. Challenges and effective routes for formulating and delivery of epidermal growth factors in skin care. *Int J Cosmet Sci*. 2021;43:123-30.