A pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, constituindo cerca de 15% do peso total corporal. Esse órgão possui a função de proteção contra agentes externos sejam eles agressores físicos, químicos ou biológicos. Além disso, exerce funções de termorregulação e impede a perda de água excessiva pelo organismo (Gniadecki 1998; Schröder 2010).

A pele é subdividida anatomicamente em 3 camadas: epiderme, derme e hipoderme. Em cada camada há uma constituição variada de tipos celulares e proteínas que juntos auxiliam esse importante órgão a exercer suas funções fisiológicas **(Fig. 1)**. Essas camadas possuem uma variação em seu tamanho dependendo da região anatômica em que se encontram. A epiderme presente na pálpebra, por exemplo possui aproximadamente 0,1 mm de espessura, enquanto a das palmas das mãos e pés possui 1,5 mm em média. Isso vai depender de quanto estresse mecânico aquela região sofre, sendo que quanto mais houver fricção, maior a espessura de epiderme necessária para proteção das regiões mais internas.

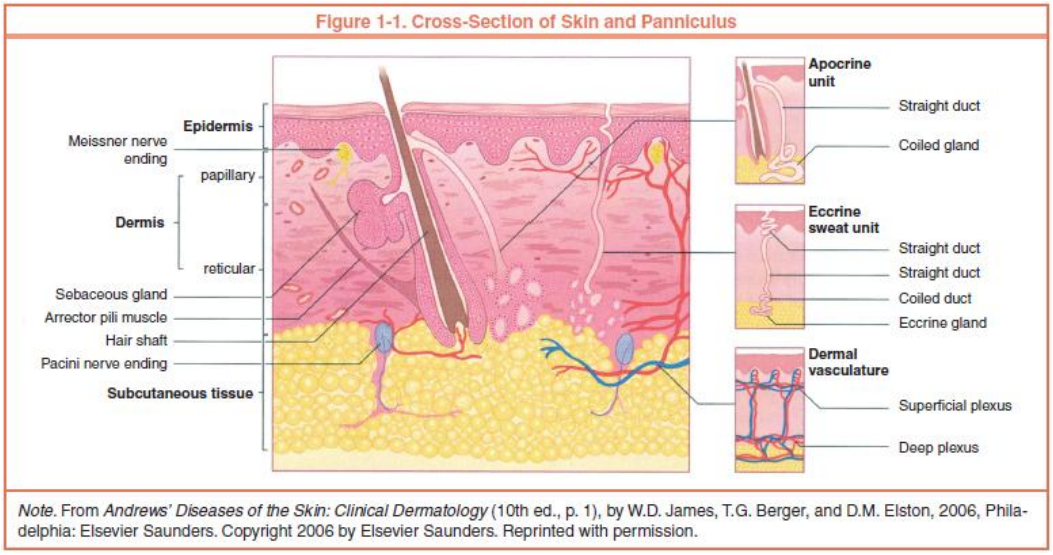
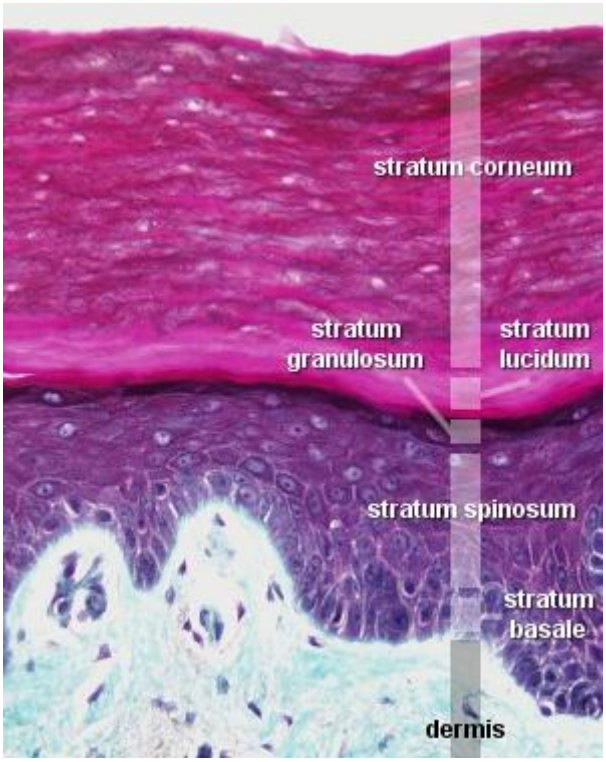


Figura 1 Estrutura da pele A pele é dividida anatomicamente em 3 camadas: epiderme, derme e hipoderme. Na epiderme há um tecido estratificado que protege as demais camadas. A derme é subdividida em papilar (mais superficial) e reticular (mais profunda). Na derme há glândulas sebáceas, tecido vascular e praticamente todas as estruturas que formam a sustentação dos pelos. Na região onde localiza-se a hipoderme há a presença de adipócitos e um tipo especial de terminação nervosa, chamada terminação nervosa de Paccini.

Existem quatro tipos celulares presentes na epiderme, são eles: melanócitos, células de Langerhans, células de Merkel e a célula que constitui cerca de 80% da epiderme, os queratinócitos. As camadas da epiderme são divididas em 4 ou 5, dependendo da região do corpo em questão. Essa subdivisão é baseada no grau de diferenciação dos queratinócitos, sendo que no último estágio eles já não possuem núcleo, nem vida. Começando da camada mais profunda para a mais superficial: estrato germinativo (basal), estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido (presente somente nas palmas das mãos e solas does pés) e estrato córneo, sendo que as três primeiras camadas são referidas algumas vezes como estrato de Malpighii (Kolarsick, Kolarsick, and Goodwin 2011).



http://www.nku.edu/~dempseyd/skin%20layers.jpg

Deborah Dempsey

Department of Biological Science, Northern Kentucky University

Figura 2 As camadas da pele. Lâmina histológica mostrando as 5 camadas da pele. Estrato basal ou germinativo, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato lúcido e estrato córneo.

1.3. A Epiderme

1.3.1. Tipos celulares presentes na epiderme

1.3.1.1. Queratinócitos

Cerca de 80% das células presentes na epiderme são queratinócitos. Essas células passam por um processo de diferenciação que começa no estrato germinativo (camada mais profunda da epiderme) e termina com a queratinização no estrato córneo. Diz-se que esse processo inicia de forma sintética e finaliza de forma degradativa. Os queratinócitos do estrato germinativo possuem a capacidade de se dividirem e são estimulados para isso por vários fatores de crescimento (Shirakata 2010).Na fase de síntese há uma grande produção de filamentos em alfa-hélise de queratina que formam os filamentos intermediários do interior celular. Esses filamentos acabam por formar estruturas que extravasam a célula e ancoram proteínas que formam os desmossomos, que será ilustrado na **figura 4** a seguir (Kottke, Delva, and Kowalczyk 2006).

A medida que o queratinócitos chega ao final de sua diferenciação, eles vão perdendo suas organelas e passam a tornar-se uma estrutura amorfa de filamentos que finalmente chama-se corneócito (Kolarsick et al. 2011).

1.3.1.2. Melanócitos

São células que sintetizam pigmento , predominantemente situadas no estrato germinativo e presentes também nos folículos pilosos, na íris dos olhose em outras regiões em menor quantidade. Os melanócitos possuem dendritos compridos que se estendem até camadas superiores entrando em contato com queratinócitos. Essas

células sintetizam um pigmento chamado melanina em uma organela revestida por membrana, o melanossomo. Esse pigmento é transferido até os queratinócitos que o capturam. Porém, não somente os melanócitos tem a capacidade de sintetizar melanina, além deles, o epitélio pigmentado da retina, epitélio da íris, corpos ciliares dos olhos e alguns neurônios e adipócitos podem produzir o pigmento (Cichorek et al. 2013).

A melanina é o pigmento que dá a cor à pele humana. São vários fatores que influenciam no quão escuro é a cor da pele no que diz respeito a melanina, como: maior produção de melanina pelos melanossomos, mais melanossomos, melanossomos maiores, uma entrega de melanina maior aos queratinócitos e uma menor degradação dos melanossomos.

A radiação ultravioleta ativa uma melanogênese aumentada e uma entrega maior de melanina aos queratinócitos. Isso promove o bronzeamento da pele, o que aumenta o poder das células em absorver luz e protege o material genético contra os danos da radiação (Kolarsick et al. 2011; Venus, Waterman, and McNab 2011)

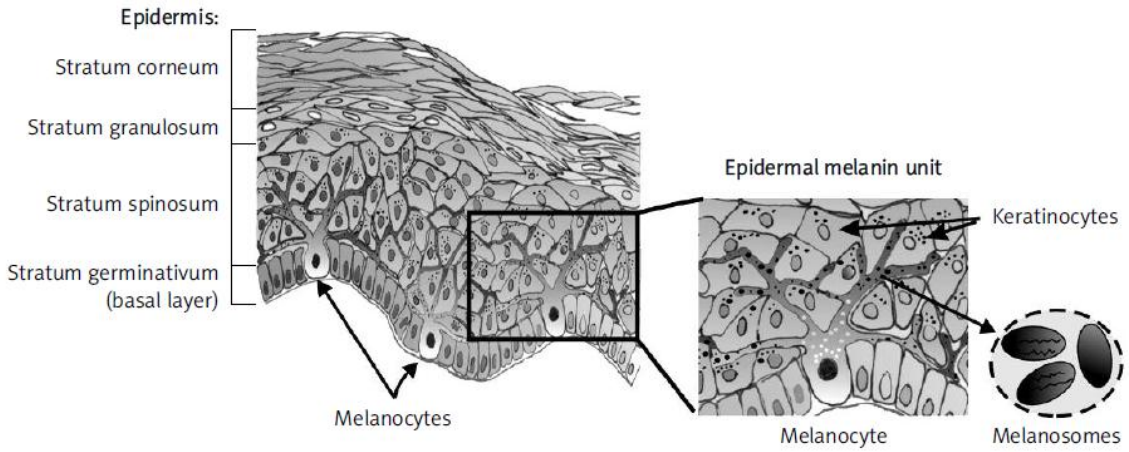


Figura 3 Os melanócitos na epiderme.

Na epiderme, os melanócito residem no estrato germinativo e estendem seus prolongamentos através das demais camadas atingindo 30-40 queratinócitos, transferindo melanina para eles. Essa melanina é produzida em uma organela revestida por membrana, o melanossomo. A melanina auxilia na proteção da epiderme contra a radiação UV.

1.3.1.3. Células de Merkel

As células de merkel são ovais e estão localizadas em regiões de alta sensibilidade do corpo no estrato germinativo da epiderme associadas a queratinócitos através de desmossomos. Pequenas perturbações nos queratinócitos são suficientes ara essas células secretarem mediadores que levam a potenciais de ação e a consequente comunicação neuronal.

1.3.1.4. Células de Langerhans

São células dendríticas, portanto tem a capacidade de controlar a resposta imune, ativando células T. Essas células populam a epiderme, principalmente no estrato espinhoso e granuloso, constituindo de 2 a 8% do total de células da região. Essas células, assim como outras células dendríticas passam por estágios de maturação. No primeiro estágio não possuem a capacidade de ativar células T, sendo nesse estágio altamente endocíticas e pouco maduras. A medida que recebem estímulos externos, como antígenos de micro-organismos e padrões associados a esses patógenos, tornam-se ativas e podem ativar células T, dessa forma controlando a resposta imune nesse órgão altamente regulado.

1.4 . Camadas da epiderme

1.4.1. Estrato germinativo

Essa região da epiderme é formada por uma camada com espessura de 1 a 3 células em forma de coluna. Essas células possuem núcleo oval ou alongado e apresentam certa pigmentação proveniente de melanócitos adjacentes, que perfazem de 5 a 10% da população celular dessa região, sendo o restante queratinócitos (Venus

et al. 2011). Essa camada é onde há células capazes de se dividir e permitir uma renovação, porém nem todas células dessa camada tem essa capacidade. As células-tronco da epiderme possuem capacidade mitótica que se mantém a um nível basal e só aumenta em situações como um dano tecidual, por exemplo. O trânsito celular do estrato germinativo para o espinhoso leva cerca de 14 dias e do estrato espinhoso para a região mais externa, mais 14 dias. Em todas as camadas da epiderme, excetuando-se a camada córnea os desmossomos são de suma importância (Kolarsick et al. 2011). Desmossomos são organelas celulares responsáveis pela adesão célula-célula, através de um intrincado conjunto de proteínas que auxiliam as células a manterem-se aderidas, mantendo uma topologia celular adequada para cada região, impedindo o fluxo transcelular de moléculas e prevenindo danos gerados pelo estresse mecânico tecidual (Kottke et al. 2006).

Essa região da epiderme é constituída de células polarizadas, visto que a região basal dessas células possui integrinas que são ancoradas pela membrana basal. Essas integrinas saem da membrana basal e atravessam com domínios intracelulares o queratinócito do estrato germinativo, consequentemente ligando-se a filamentos intermediários e filamentos de actina. Além de auxiliar em funções estruturais e de ancoramento, as integrinas parecem estar associadas a sinalizações intracelulares importantes, como a regulação da proliferação desses queratinócitos através da interação com EGFR, por exemplo. De fato, há anos, estudos *in vitro* mostraram que as células presentes no estrato basal, quando migravam às demais camadas, perdiam a expressão de integrinas e a capacidade proliferativativa. Isso porque não há a ativação de MAPK (*Mitogen associated protein kinase*) via EGFR, visto a diminuição da expressão de integrinas nessas regiões. Por outro lado, em situações de doença como na psoríase ou em carcinomas pode haver uma hiperproliferação de integrinas em camadas mais externas da epiderme. Porém, a expressão aumentada ou diminuída de uma integrina específica não é regra, visto que se observou que a deleção da integrina β4 (Dowling, Yu, and Fuchs 1996) pode levar a apoptose de queratinócitos, já a deleção de β1 (López-Rovira, Silva-Vargas, and Watt 2005) pode levar a uma hiperproliferação. Dessa forma, a regulação homeostática dessas integrinas é de suma importância para

um crescimento e desenvolvimento saudável da epiderme (Simpson, Patel, and Green 2011).

Todas as proteínas de ancoramento dos hemidesmossosmos são de suma importância para a homeostase desses queratinócitos, visto que quando há alguma deleção de proteínas, como *Kindlin-1* pode levar a defeitos na proliferação e na apoptose, além de maior potencial a desenvolver carcinogênse e levar a células intestinais sofrerem descamação excessiva do epitélio. Dessa forma, além da importância estrutural, essas proteínas também são importantes na sinalização celular (Herz et al. 2006).

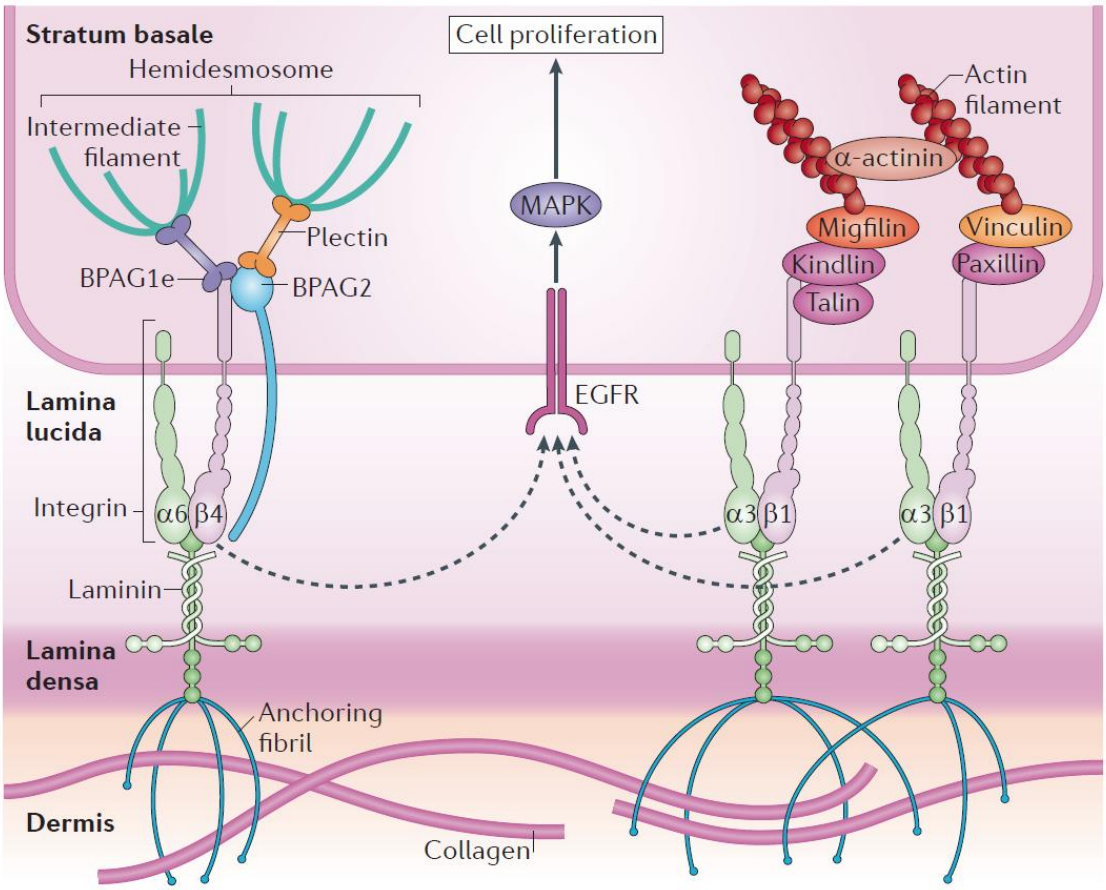


Figura 2 | ***Crosstalk* de integrinas com receptores de fator de crescimento para regular a proliferação na camada basal.** O estrato basal tem uma alta densidade de hemidesmossomos e adesão de integrinas para manter a coesão com a membrane basal, a qual é composta de lâmina lúcida e lâmina densa. Os hemidesmosomos conectam-se à membrane basal através da integrina α6β4 e da proteína transmembrana *bullous pemphigoid antigen 2* (BPAG2;também conhecida como colágeno XVII), intermedia filamentos de membros da família das plaquinhas, plectinas e BPAG1e6. Integrina α3β1 tem conexões transmembrane à rede de actina intracelular através do recrutamento de diversos fatores a suas caudas citoplasmática. Se acha que integrinas fazem *crosstalk* com

receptors como EGFR (*epidermal growth factor receptor*) para induzir proliferação celular nas células do estrato basal via Proteína quinase ativada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase* - MAPK). A medida que as células estratificam-se, há uma diminuição na densidade de integrinas que leva a uma parade no ciclo celular e promove sua diferenciação.

Uma sinalização importante na diferenciação celular a partir do estrato basal é aquela via filamentos intermediários de queratina. Como mostrado na figura acima, os hemidesmossomos, através de diversas proteínas de ancoramento, se ligam aos filamentos intermediários de queratina. Esses filamentos, por sua vez, se conectam a membrana externa nuclear. Dessa forma, tudo aquilo que acontece fora da célula que leve a uma perturbação mecânica nessas estruturas, pode ser sentido no núcleo e pode alterar sua sinalização. A proteína *Nesprina* presente na membrana externa nuclear é importante nessa sinalização. Além disso, dependendo do estado em que a célula se encontra, há uma expressão diferenciada de diferentes tipos de queratinas.

Diferentes tipos de queratinas são importantes na variação do formato que essas células passam no decorrer de sua diferenciação. Os queratinócitos a medida que sobem para os estratos mais superiores vão achatando-se e isso é dependente de alguns filamentos intermediáriso de queratina. Por exemplo, a ausência de expressão da queratina-10 (K10) leva a falhas no processo de achatamento celular, dentre outras disfunções nessas células. Além dessa função morfológica, já se observou que elas podem interagir também com os ribossomos, dessa forma dando a idéia de que podem interferir também na regulação da síntese protéica (Gu and Coulombe 2007; Simpson et al. 2011).

1.4.2. Estrato espinhoso

O estrato espinhoso é uma camada com uma maior variedade celular que o germinativo. Nessa região há uma espessura entre 5 a 10 células, sendo que na região mais profunda as células tem formato poliédrico e a medida que vão subindo para a superfície, tornam-se mais planas. Uma organela muito importante nessa região também é o desmossomo. Outra organela importante nessa camada são os grânulos lamelares, os quais são responsáveis por sintetizar precursores de lipídeos do estrato córneo e liberá-los no espaço intercelular. Além disso, junções aderentes que permitem uma maior coesão na epiderme e junções comunicantes são também importantes, pois promovem a comunicação celular, de forma que um estímulo celular pode ser reconhecido por inúmeras células permitindo com que se desenvolvam, cresçam e se dividam.

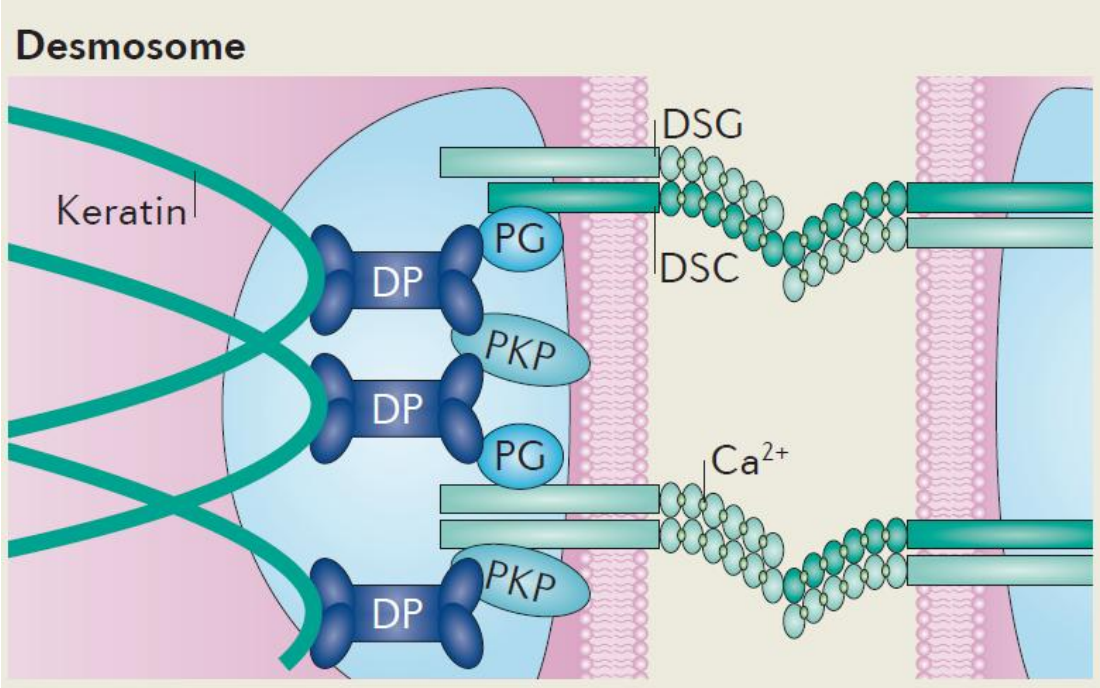


Figura 4 Estrutura molecular de um desmossomos. Desmogleina e desmocolina são as caderinas que ligam-se entre si (homo e heterofilicamente), ancoradas por placoglobina (homólogo da β-catenina) e placofilina (homólogo da p120) que ligam-se a desmoplaquina e essa intermedia a ligação com os filamentos intermediários de queratina no citoplasma da célula (Figura por Simpson et al. 2011)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006).

As células da região acima da camada basal possuem uma reestruturação dos microtúbulos, de forma que eles se reorganizam na região cortical da célula. Essas estruturas são formadas através da interação com os desmossomos mediante as proteínas *Desmoplaquina* e *Nineína*.

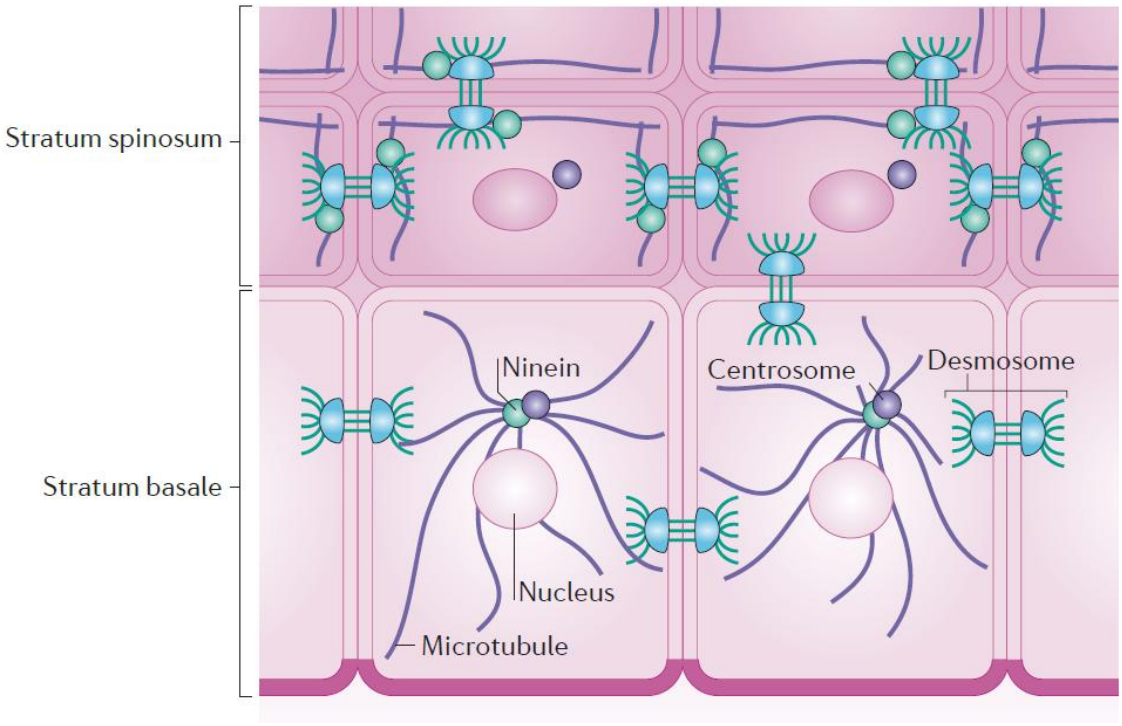


Figure 4 | **Desmoplaquina regula a reorganização de microtúbulos na epiderme estratificada.** Enquanto no estrato basal os microtúbulos se encontram emu ma posição austral saindo dos centrossomos, os microtúbulos da reião suprabasal ficam paralelos a borda da MP. Essa reorganização depende da proteína *Nineína,* que colocaliza com centrossomos, mas é recrutada para os desmossomos na região suprabasal dos queratinócitos através da associação com Desmoplaquina.

As junções aderentes mantém as células da epiderme unidas e promovem uma organização dos filamentos de actina na região do córtex celular. A ligação entre ambas células dá-se por E-caderina (Caderina Epitelial) e P-caderina (Caderina Placentária) através de interações homofílicas e essas ligações são reguladas pelo Cálcio. Na região citoplasmática, há a ligação de p120 ao braço da E-caderina. Nos braços das caderinas se ligam β-catenina, que se liga a α-catenina e isso se liga aos filamentos de actina. Toda essa estrutura é mostrada na figura abaixo. A perda de E-caderina pode levar a uma hiperproliferação celular, defeitos na diferenciação,

comprometimento da função barreira da epiderme. Já a perda de E e P-caderina pode levar a formação letal de bolhas. Isso mostra a importância de tais moléculas tanto na arquitetura celular quanto no desenvolvimento dessas células (Simpson et al. 2011).

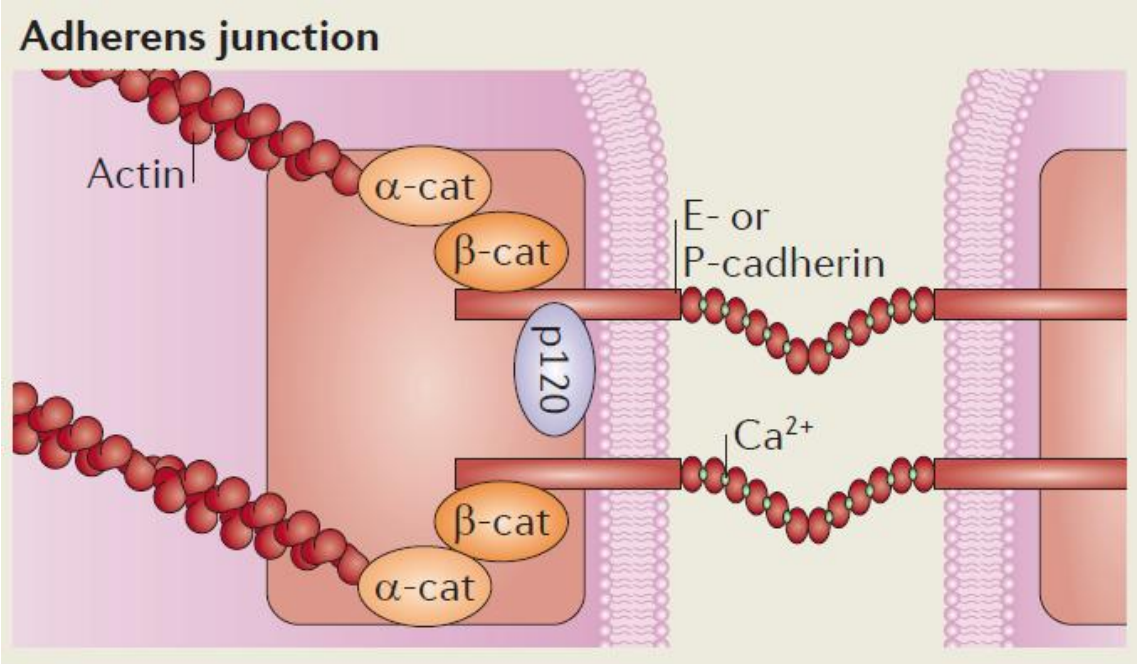


Figura 2 | **Estrutura de uma junção aderente.** O desenho mostra a ligação homofílica extracelular de E ou P-caderina, mostrando também a região intracelular que interage com a proteína p120. Além disso, essa região citoplasmática liga-se a β-catenina que se liga a α-catenina e esta interage com os filamentos de actina na região cortical da célula.

Uma questão muito importante nessa região situada entre a região basal da epiderme e o estrato espinhoso é a divisão assimétrica de células do estrato basal. Obervou-se que graças a esse tipo de divisão, em que o conteúdo intracelular das células originadas da mitose é diferente. Ou seja, não há a formação de duas células idênticas. Graças a esse mecanismo, algumas das células que se dividem no estrato basal dão origem a células diferenciadas que vão mudando sua morfologia, funcionalidade e sinalização intracelular, até chegar ao topo da epiderme e gerar a descamação e a consequente renovação desses estratos com novas células.

O mecanismo de divisão assimétrica ocorre via uma sinalização muito bem regulada no interior nuclear. Assim, as células que se dividem na horizontal, dão origem a duas células basais iguais através da clássica divisão simétrica. Já as células que se dividem na vertical dão origem a duas células diferentes intracelularmente, que

dá origem a todo esse processo de diferenciação e renovação celular citado anteriormente (Simpson et al. 2011).

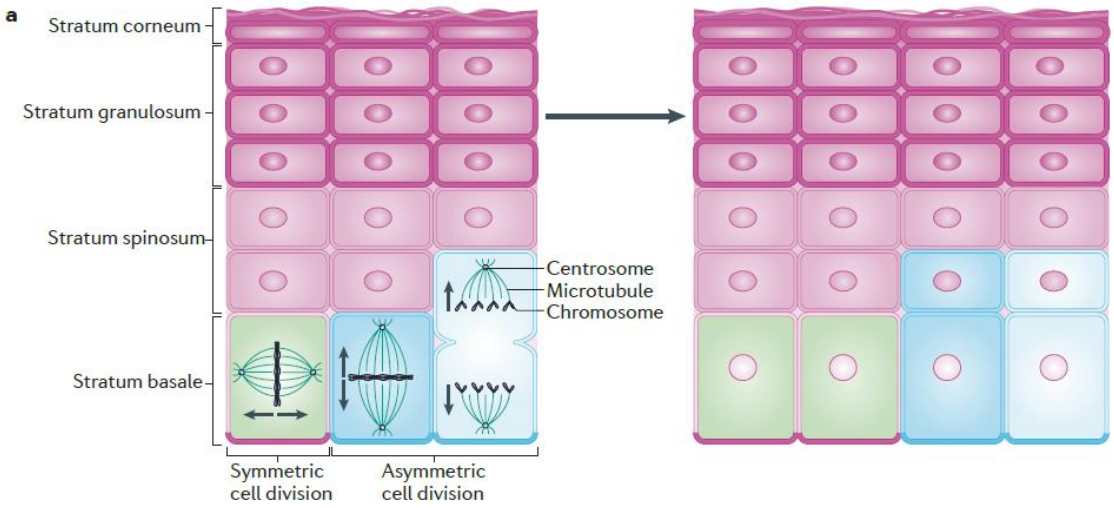


Figura 2 | **Divisão assimétrica na epiderme**. Dependendo da orientação e da sinalização responsável pela divisão da célula, ela pode ter dois destinos bem diferentes quanto a morfologia e função. Mais a esquerda uma célula se divide simetricamente e dá origem a uma nova célula basal, mais a direita uma outra divisão, agora assimétrica, da origem a duas células distintas. Essa nova célula localizada acima sobe e vai diferenciando-se nas demais camadas até chegar a última camada e chegar a morte celular e promover a descamação da epiderme.

1.4.3. Estrato granuloso

Essa camada apresenta células em formato plano e possuem uma alta quantidade de grânulos de querato-hialina. Esses grânulos são responsáveis por formar a estrutura que mantém os filamentos de queratina unidos, a matriz interfibrilar, além de formar o revestimento interno das células córneas. Além dessas funções os grânulos de querato-hialina possuem atividade enzimática quebrando filamentos de queratina, deixando uma região menos rígida. Em compensação, nas unhas e cabelos não há esses grânulos, assim com a incorporação de pontes dissulfeto entre as moléculas de queratina, fará com que esses filamentos permaneçam rígidos.

As células dessa camada são responsáveis pela síntese da grande maioria das proteínas responsáveis pela queratinização. A espessura dessa camada pode variar

muito dependendo da região da pele, sendo que nas palmas das mãos e plantas dos pés pode ser 10 vezes mais grossa.

Nessa região há uma grande presença de enzimas lisossomais, visto que é a região terminal de diferenciação dos queratinócitos e é necessária a dissolução de todas as organelas para a formação do estrato córneo.

Uma importante estrutura nessa região são as junções ocludentes, que formam uma barreira regulando o contato de moléculas, antígenos e quaisquer substâncias que venham a entrar em contato com a pele, passando soente pequenas moléculas e íons. A estrutura das junções ocludentes é formada por claudina e ocludinas que se

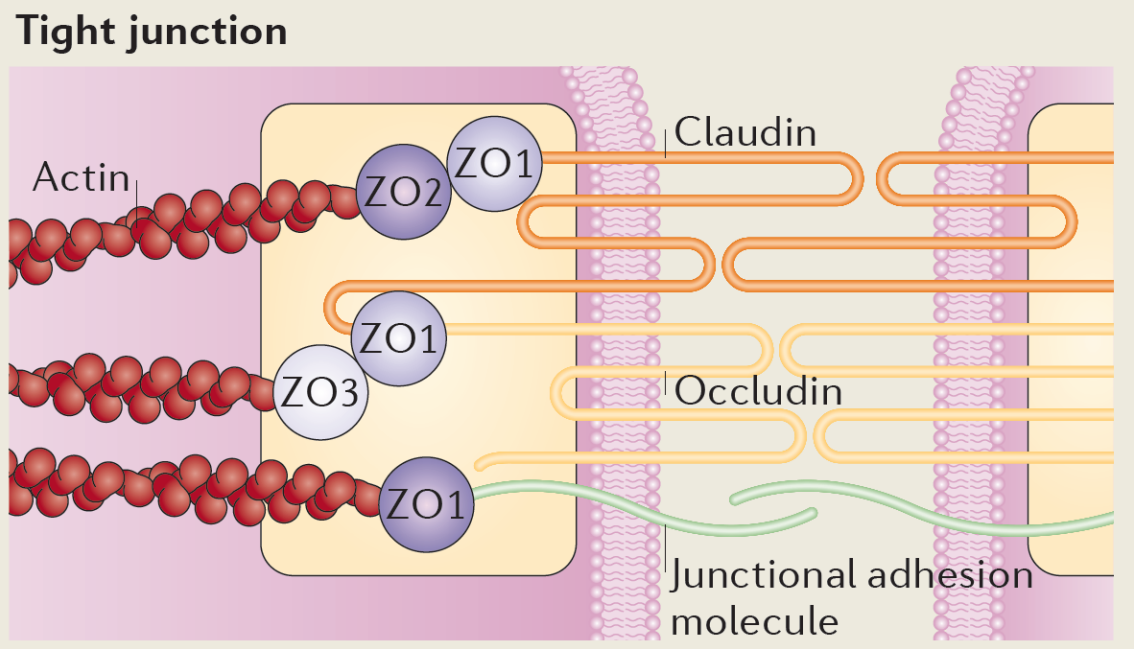


Figura 2 | **Junções ocludentes**. Estrutura molecular das junções ocludentes formada por proteínas *Claudina*, *ocludina, moléculas de adesão juncional* e *Zona occludens*.

interligam entre a região extra e intracelular a proteínas citoplasmáticas *Zona occludens*. Esse conjunto de proteínas tem uma grande importância tanto na função barreira de defesa do órgão, impedindo a entrada de patógenos, como para evitar a perda de água pela pele, como foi mostrado em camundongos deficientes para o gene da *Claudina 1* (Furuse et al. 2002). Além disso, essas proteínas são importantes também na regulaçõ da sinalização celular, visto que a expressão ectópica de *Claudina-6* mutante sem um pedaço da cauda na região suprabasal leva a hiperproliferação dos queratinócitos e comprometimento da função barreira.

Além das junções ocludentes nessa região, os prolongamentos das células de Langerhans se estendem por essa camada ajudando tanto na imunovigilância como na manutenção da barreira. Há uma regulação das junções ocludentes frente a presença dos prolongamentos das células dendríticas da pele de forma que essas junções são desfeitas para que esses prolongamentos possam alcançar zonas mais superiores e permitir o contato com os antígenos. Além disso, foi observado que células de Langerhans também expressam *ZO1* e *claudina-1* e também são capazes de formar junções ocludentes com os queratinócitos, não sendo restrito somente entre queratinócitos-queratinócito. O mecanismo pelo qual ocorre a reorganização das junções ocludentes para permitir a passagem desses prolongamentos das células de Langerhans, mas pode estar relacionado a doenças como Dermatite atópica, em que ocorre uma disfunção na barreira epidérmica e aumento da endocitose antigênica.

Além dessas estruturas, outra de grande importância nessa região são os grânulos de querato-hialina. Esses grânulos são formados por um complexo multiprotéico, composto em sua maioria pela proteína profilagrina. A profilagrina é composta por 10-12 unidades que são clivadas para formar a filagrina, que tem a capacidade de se associar aos filamentos intermediários nessa camada da pele, ajudando a manter a estrutura de barreira da pele. Observou-se que mutações no gene que codifica essa proteína pode levar a enfermidades como *Dermatite atópica*, além de camundongos com mutação nesse gene possuem uma maior resposta imune a antígenos tópicos, sugerindo um aumento na permeabilidade dessa epiderme.

1.4.4. Estrato córneo

O estrato córneo nada mais é do que a camada mais externa da pele constituída de células mortas que perderam seu núcleo durante a diferenciação celular. Esta região tem a função de proteger a pele contra a perda de água, danos mecânicos e agentes externos. O estrato córneo é rico em proteínas e pobre em lipídeos, apesar disso sobre essa região é formada uma fina camada lipídica.

Nessa camada da epiderme as células sofrem morte celular. Suas organelas são degradadas eventualmente, há o *cross-link* de proteínas (involucrina e loricrina e ocorre a liberação de proteases e todo conteúdo presente nelas. Há a formação de um grande emaranhado de lipídeos e proteínas que auxiliam na barreira epidérmica. Mesmo nessa camada os desmossomos são importantes (corneodesmossomos), visto que mantém as células unidas, auxiliando também na formação da barreira epidérmica (Simpson et al. 2011).

Curiosamente, as células do meio dessa camada tem uma maior afinidade à água que as mais profundas, visto que possuem uma maior quantidade de aminoácidos livres em seu citoplasma. Como pode ser visto na **figura 5** logo abaixo, à medida que as células se encaminham para a superfície, elas vão perdendo desmossomos, o que implica em uma menor retenção de água e descamação mais fácil (Kottke et al. 2006).

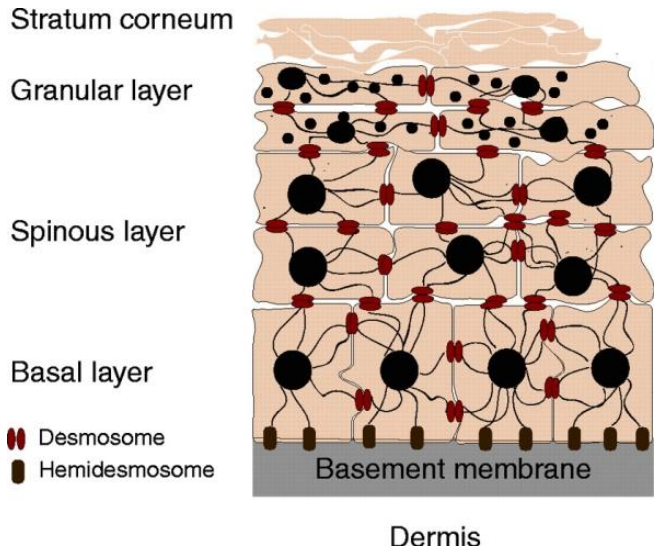


Figura 5 Como os desmossomos são distribuídos na pele.

Desenho esquemático de como são distribuídos na pele os desmossomos. A medida que os queratinócitos vão se desenvolvendo eles vão direcionando-se para a superfície do tecido e perdendo desmossomos. Na figura também estão representados os hemidesmossomos, que são as estruturas moleculares que fazem a adesão entre célula e matriz, enquanto os desmossomos promovem adesão célula-célula(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por Kottke et al. 2006)(figura por 5)(figura por 5)(figura por 5)(figura por Kottke et al. 2006).

Composição lipídica da epiderme

A composição lipídica das diferentes camadas da pele é variável. Trata-se de uma série de reações bioquímicas que iniciam no estrato basal em direção ao estrato córneo após a cornificação. O estrato córneo é composto de 50% de ceramidas, 25% de colesterol e 15% de ácidos graxos. Um desbalanço lipídico na epiderme pode levar a doenças de pele como dermatites e ictioses (Natarajan et al. 2014).

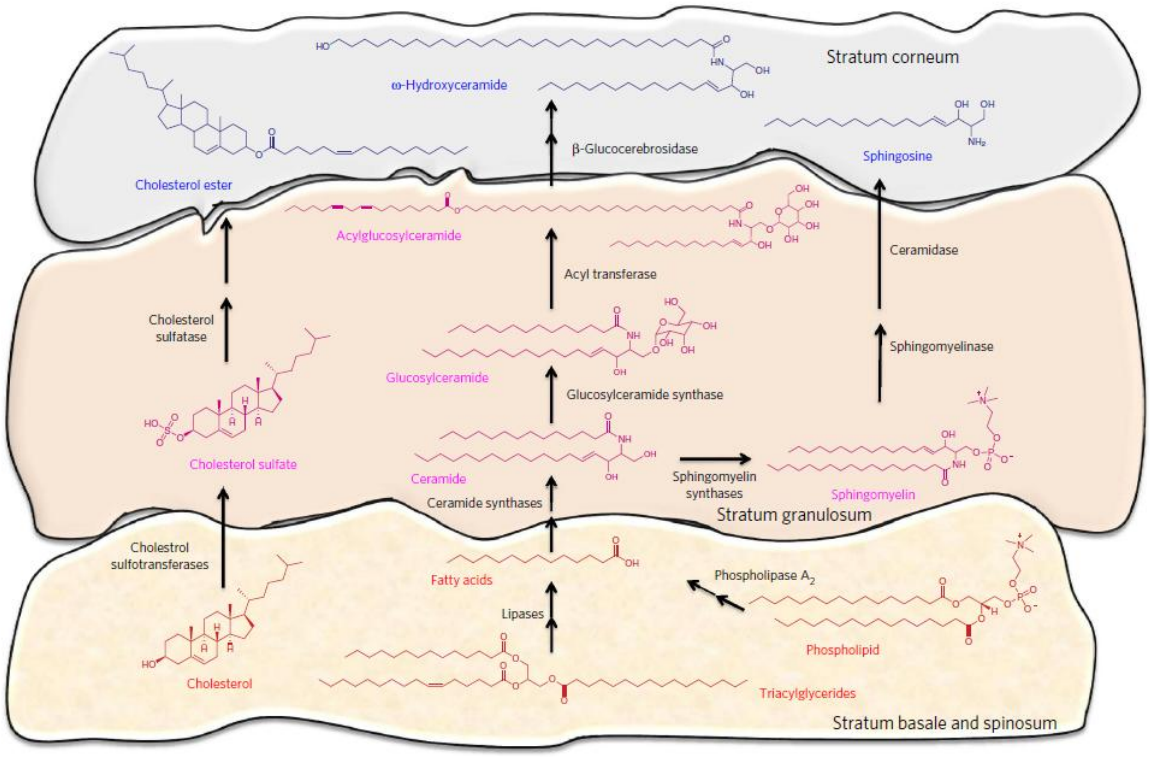


Figure 2 | Schematic of skin lipids and their associated pathway in epidermal layers. The stratum basale and stratum spinosum layers help in the synthesis of precursor lipid moieties that are subsequently modified and enclosed within lamellar bodies in the granulosum layer. These lipids along with enzymes are secreted at the interface between granular and corneal layers, and are further modified to form long chains of ceramides that ultimately form the lipid envelope. Putative enzymes in this network are indicated. Lipids in stratum spinosum, stratum granulosum and stratum corneum are colored red, magenta and blue, respectively.

A importância da regulação do pH epidérmico

O pH da superfície da pele gira em torno de 4 e 6, sendo que o pH das camadas mais internas gira em torno de 7. A manutenção do pH é importante, visto que as enzimas dessa região são responsáveis pela síntese e manutenção da barreira epitelial.

O pH da pele varia com o tempo de vida, sendo no primeiro dia de vida em média 7,08 e diminui drasticamente do dia 3 ao 30 até chegar ao pH encontrado na vida adulta, que gira em torno de 5,7. Esse pH alto na fase inicial da vida pode ser uma das causas da descamação acentuada da pele, devido ao aumento da atividade de serino proteases como Kallekrina 5 e 7, que estão envolvidas na descamação e degradação de corneodesmossomos (Hachem et al. 2003).

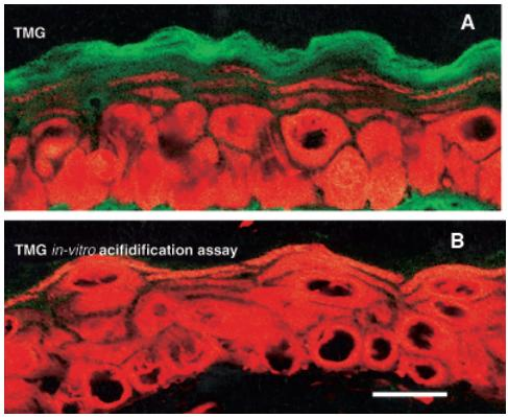


Figure . In situ SP activation is pH dependent. In situ acidi¢cation of sections from TMG-treated (alcaliniza o pH) skin sections with MES bu¡er reverses SP activation (B versus A). Bars: 10 mm

Além disso, enzimas envolvidas na síntese da barreira de permeabilidade como a β-glucocerebrosidase (pH ótimo 5,6) e esfingomielinase (pH ótimo 4,5) estão com baixa atividade, o que diminui a hidratação da pele (Hachem et al. 2005). Já em seres humanos mais idosos algumas enzimas, como ceramidase alcalina estão mais ativas, devido ao pH alto da pele idosa e são capazes de degradar ceramidas, piorando a barreira epitelial.

Além da idade influenciar no pH, a cor da pele também pode influenciar, sendo observado um pH em torno de 4,6 em Fitzpatrick IV-V e 5 em Fitzpatrick I-II. A barreira epitelial das pessoas com Fitzpatrick mais alto é melhor devido ao maior conteúdo lipídico, maior densidade de corpos lamelares e pH mais baixo.

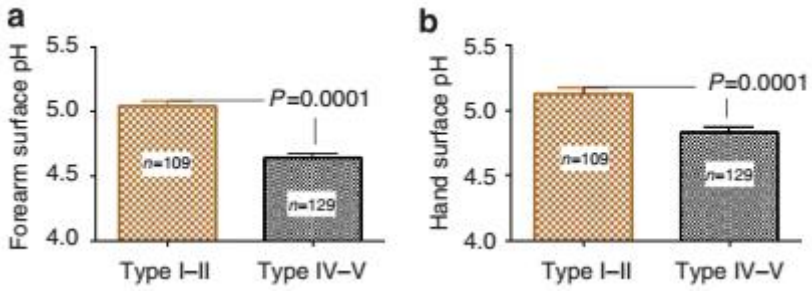


Figure. Type IV–V subjects have more acidic SC surface pH. Surface pH of the (a) volar forearm and (b) dorsum of the hand was measured in two agematched groups of German (n ¼ 110, 72 females, age 29±6.6) and Sri Lankan (n ¼ 129, 117 females, age 25±2.1) nurses with type I–II and IV–V skin using a flat glass electrode. Type IV–V subjects had significantly more acidic surface pH. Results shown represent means±SEM.

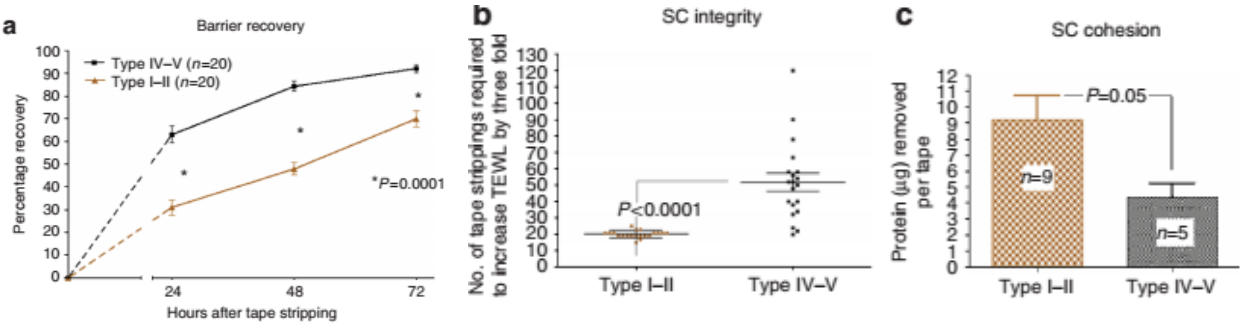


Figure 1. Type IV–V subjects show faster barrier recovery kinetics, and better SC integrity and cohesion. The volar forearms of pigment types I–II and IV–V subjects were tape-stripped until TEWL was increased threefold. TEWL was measured immediately, and 24, 48, and 72 hours, after acute barrier disruption. For calculation of the percentage change in TEWL, the following formula was used: (TEWL immediately after strippingTEWL at the indicated time)/(TEWL immediately after strippingbaseline TEWL) 100%. Baseline TEWL for the two populations was normal (p10 g m_2 $hour_1$). Type IV–V subjects (a) showed significantly faster epidermal barrier recovery at 24, 48, and 72 hours, (b) needed a significantly higher number of tape strippings to produce a comparable barrier disruption, and (c) had significantly less protein removed per tape stripping. Results shown represent means±SEM.

O mesmo estudo testou se as melhores características da função barreira da pele de fototipos mais altos é devido ao pH, acidificando o pH de Fototipos Ie II.

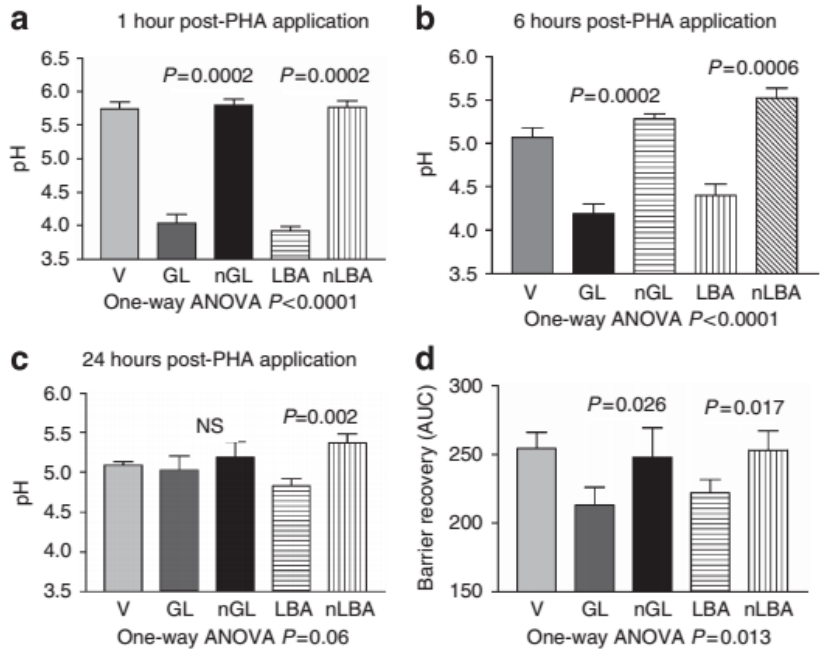


Figure . Single applications of either polyhydroxyl acids decrease SC pH and accelerate barrier recovery in lightly pigmented subjects. (a–c) Lactobionic acid (LBA, 5% in propylene glycol/ethanol: 70/30), gluconolactone (GL), neutralized LBA, neutralized GL, or vehicle (V) was applied on the forearm skin of human volunteers (n ¼ 16). Although basal values were identical on all test sites before application (not shown), significant decreases in surface pH were observed at 1, 6, and 24 hours following single application of either LBA or GL acids compared with the vehicle. (d) **TEWL was measured** before and at 0, 3, 24, and 48 hours following acute barrier disruption by repeated cellophane tape stripping on the forearms of type I–II subjects. Acidification of SC pH by PHA (LBA or GL, n ¼ 16) significantly improved barrier recovery in comparison with vehicle (neutralized LBA/neutralized GL)-treated skin sites.

Em outro estudo se observou que o pH mais ácido ajuda a melhorar os sintomas da dermatite atópica induzida em modelo murinho, como mostrado na figura abaixo (Hatano et al. 2009).

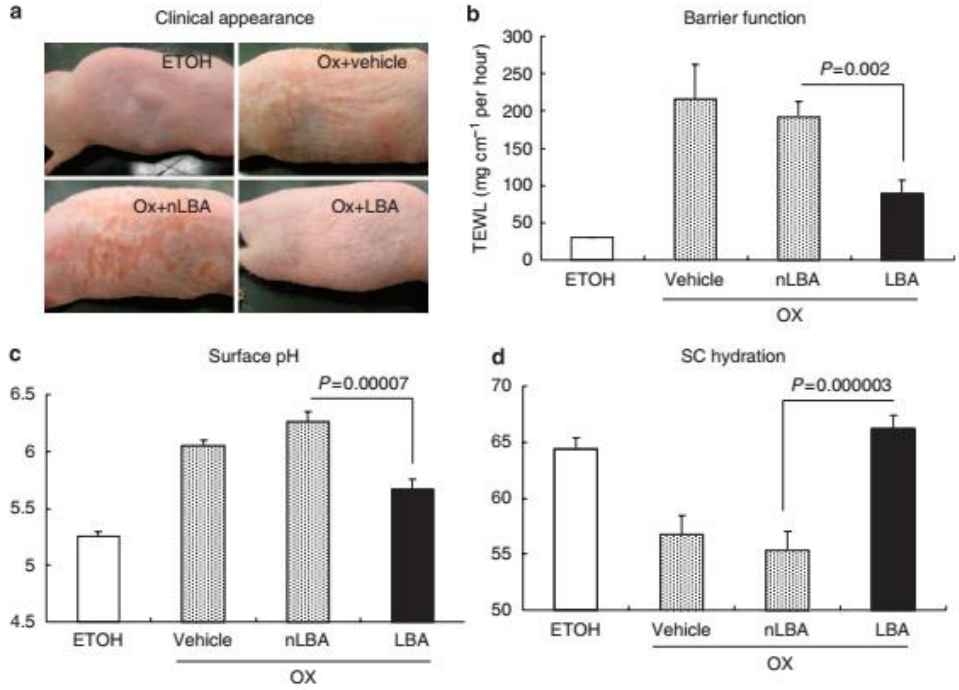


Figure 2. Maintenance of normal pH prevents emergence of hapten-induced, murine atopic dermatitis. (a) Macroscopic (clinical) appearance of repeated Ox-challenged mice, cotreated with topical LBA or controls, as above. (b–d) Transepidermal water loss (TEWL), pH and hydration (electrical capacitance) were measured after the tenth Ox challenge, as described in Materials and Methods. Normal control group indicates mice treated with the ethanol vehicle instead of Ox. Vehicle indicates control group in which water/ethanol (7:3) was applied twice daily instead of LBA or nLBA during repeated Ox challenges (cf., Figure 1a). LBA/nLBA: LBA/nLBA treatment group in which LBA/nLBA in water/ethanol (7:3) was applied twice daily, whereas Ox challenges were continued every other day. Each experiment was repeated twice and representative data are shown. For TEWL and SC hydration, n ¼ 24; for pH, n ¼ 16.

Além de que a manutenção do pH da pele pode ajudar a inibir a hiperplasia epidérmica, como mostrado na figura abaixo.

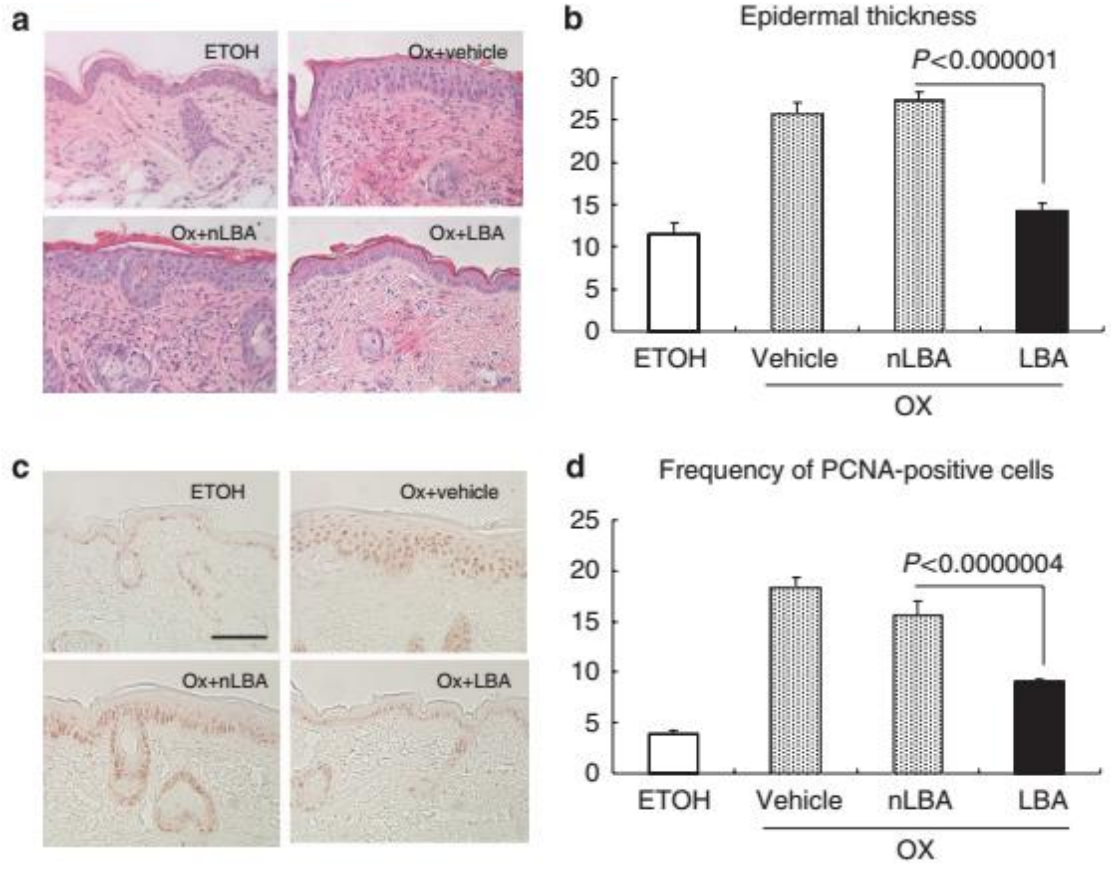


Figure 3. Maintenance of a normal pH largely prevents emergence of epidermal hyperplasia. Skin samples were collected 48 hours after the tenth challenge with Ox, and (a) hematoxylin-and-eosin staining and (b) PCNA immunostaining were performed. All treatments were performed, as described in the legend to Figure 2. (a) Epidermal thickness and inflammation appear to be reduced in LBA-cotreated mice. (b–d) Epidermal thickness (mm) (n ¼ 30) and (c and d) PCNA immunostaining (n ¼ 14 & 28, respectively) were assessed and quantitated as described in Materials and Methods. Bar ¼ 50 mm.

Abaixo um esquema dos principais pontos envolvidos na Dermatite Atópica.

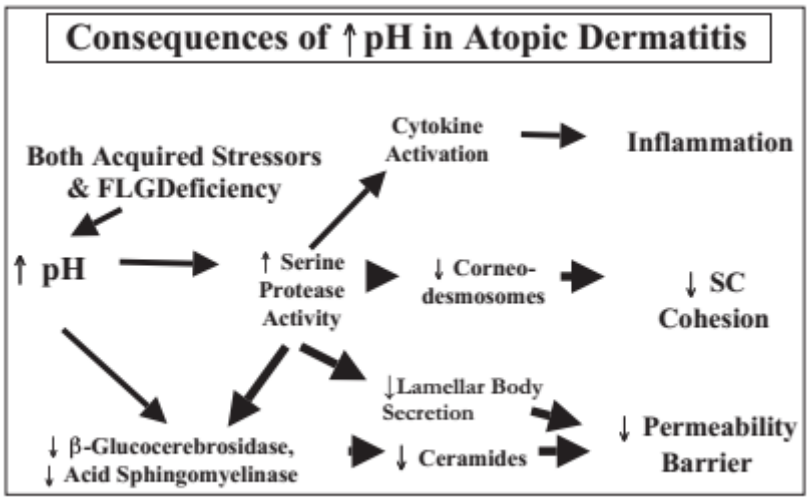


Fig. 3. Relation of skin pH in atopic dermatitis.

Outro estudo mostrou que regulando o pH para um nível mais baixo com Poli-hidroxi-ácidos pode levar a um aumento na densidade dos corneodesmossomos, como mostrado na figura a seguir (Hachem et al. 2010).

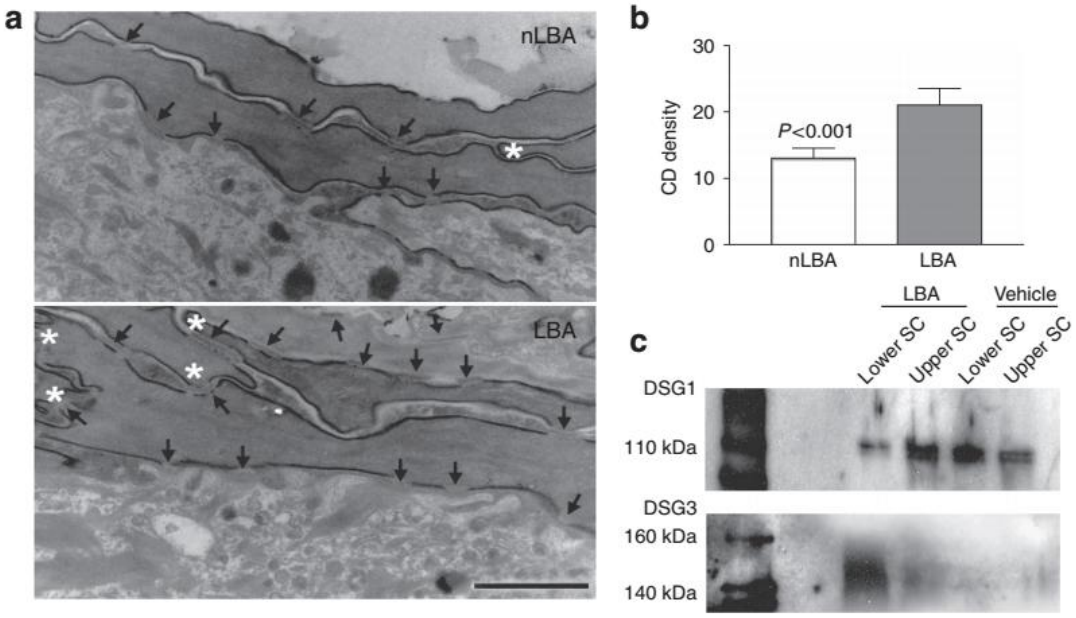


Figure. Corneodesmosome (CD) density is increased following acute SC acidification. (a) Quantitative EM analysis shows a significant increase in CD density on LBA-treated skin sites compared with nLBA treatment. (b) The number of CD (arrows) is increased and the lower SC appears more compacted in LBA-treated sites shown by the increased number of inter-corneocyte hooks (asterisks). Bar ¼ 0.25 mm. (c) Western immunoblotting for DSG1 is reduced in the lower SC in LBA-treated mice compared with vehicle treatment, whereas upper SC DSG1 are relatively protected from degradations. Yet induction of DSG3 expression is observed in LBA-treated animals (V ¼ vehicle: propylene glycol: ethanol).

O pH da epiderme também está muito relacionado com o crescimento de bactérias da flora normal. Sendo que bactérias patogênicas como *S. aureus* estão em um ambiente mais favorável quando o pH está mais próximo da neutralidade. Até mesmo peptídeos anti-

microbianos do suor mostraram ser mais eficientes a um pH de 5,5 (>90% efeito bactericida)do que a um pH 6,5 (60% do efeito bactericida).

Referências

Cichorek, Mirosława, Małgorzata Wachulska, Aneta Stasiewicz, and Agata Tymińska. 2013. "Skin Melanocytes: Biology and Development." *Postepy Dermatologii I Alergologii* 30(1):30–41.

Dowling, J., Q. C. Yu, and E. Fuchs. 1996. "Beta4 Integrin Is Required for Hemidesmosome Formation, Cell Adhesion and Cell Survival." *The Journal of Cell Biology* 134(2):559–72. Retrieved (http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2120864&tool=pmcentrez&rendertype=abstract).

Furuse, Mikio et al. 2002. "Claudin-Based Tight Junctions Are Crucial for the Mammalian Epidermal Barrier: A Lesson from Claudin-1-Deficient Mice." *Journal of Cell Biology* 156(6):1099–1111.

Gniadecki, Robert. 1998. "Regulation of Keratinocyte Proliferation." *General Pharmacology: The Vascular System* 30(5):619–22. Retrieved (http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306362397004199).

Gu, Li Hong and Pierre A. Coulombe. 2007. "Keratin Function in Skin Epithelia: A Broadening Palette with Surprising Shades." *Current Opinion in Cell Biology* 19(1):13–23.

Hachem, Jean-Pierre et al. 2010. "Acute Acidification of Stratum Corneum Membrane Domains Using Polyhydroxyl Acids Improves Lipid Processing and Inhibits Degradation of Corneodesmosomes." *The Journal of Investigative Dermatology* 130(2):500–510.

Hachem, Jean Pierre et al. 2003. "pH Directly Regulates Epidermal Permeability Barrier Homeostasis, and Stratum Corneum Integrity/cohesion." *Journal of Investigative Dermatology* 121(2):345–53.

Hachem, Jean Pierre et al. 2005. "Sustained Serine Proteases Activity by Prolonged Increase in pH Leads to Degradation of Lipid Processing Enzymes and Profound Alterations of Barrier Function and Stratum Corneum Integrity." *Journal of Investigative Dermatology* 125(3):510–20.

Hatano, Yutaka et al. 2009. "Maintenance of an Acidic Stratum Corneum Prevents Emergence of Murine Atopic Dermatitis." *The Journal of Investigative Dermatology* 129(7):1824–35. Retrieved (http://dx.doi.org/10.1038/jid.2008.444).

Herz, Corinna et al. 2006. "Kindlin-1 Is a Phosphoprotein Involved in Regulation of Polarity, Proliferation, and Motility of Epidermal Keratinocytes." *The Journal of Biological Chemistry* 281(47):36082–90. Retrieved May 19, 2016 (http://www.jbc.org/content/281/47/36082.full).

Kolarsick, Paul A. J., Maria Ann Kolarsick, and Carolyn Goodwin. 2011. "Anatomy and Physiology of the Skin." *Journal of the Dermatology Nurses' Association* 3(4). Retrieved (http://journals.lww.com/jdnaonline/Fulltext/2011/07000/Anatomy_and_Physiology_of_the_Skin.3.aspx).

Kottke, Margaret D., Emmanuella Delva, and Andrew P. Kowalczyk. 2006. "The Desmosome: Cell Science Lessons from Human Diseases." *Journal of Cell Science* 119(Pt 5):797–806.

Retrieved (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16495480).

López-Rovira, Teresa, Violeta Silva-Vargas, and Fiona M. Watt. 2005. “Different Consequences of β1 Integrin Deletion in Neonatal and Adult Mouse Epidermis Reveal a Context-Dependent Role of Integrins in Regulating Proliferation, Differentiation, and Intercellular Communication.” *Journal of Investigative Dermatology* 125(6):1215–27.

Natarajan, Vivek T., Parul Ganju, Amrita Ramkumar, Ritika Grover, and Rajesh S. Gokhale. 2014. “Multifaceted Pathways Protect Human Skin from UV Radiation.” *Nature Chemical Biology* 10(7):542–51. Retrieved (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24937072).

Schröder, Jens-Michael. 2010. “The Role of Keratinocytes in Defense against Infection.” *Current Opinion in Infectious Diseases* 23(2):106–10. Retrieved (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20010101).

Shirakata, Yuji. 2010. “Regulation of Epidermal Keratinocytes by Growth Factors.” *Journal of Dermatological Science* 59(2):73–80. Retrieved (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570492).

Simpson, Cory L., Dipal M. Patel, and Kathleen J. Green. 2011. “Deconstructing the Skin: Cytoarchitectural Determinants of Epidermal Morphogenesis.” *Nature Reviews. Molecular Cell Biology* 12(9):565–80. Retrieved (http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3280198&tool=pmcentrez&rendertype=abstract).

Venus, Matt, Jacqueline Waterman, and Ian McNab. 2011. “Basic Physiology of the Skin.” *Surgery* 29(10):471–74. Retrieved (http://dx.doi.org/10.1016/j.mpsur.2010.07.011).