

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Szabó Lilla

**Keratinocita eredetű mediátorok vizsgálata egészséges
bőrben és atópiás dermatitisben**

DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS

ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**Keratinocita eredetű mediátorok vizsgálata egészséges
bőrben és atópiás dermatitisben**

Szabó Lilla

Témavezető: Prof. Dr. Szegedi Andrea



DEBRECENI EGYETEM

PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS

ALLERGOLÓGIAI DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
BEVEZETÉS	7
IRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	9
1. A BŐR FELÉPÍTÉSE	9
1.1. <i>Epidermisz</i>	9
1.2. <i>Dermisz</i>	11
1.3. <i>Szubkutisz</i>	11
2. A BŐR IMMUNRENDSZERE.....	11
2.1. <i>Keratinociták</i>	12
2.1.1. A keratinociták mediátorai	13
2.1.1.1. Citokin molekulák	14
2.1.1.2. Kemokin molekulák	17
2.1.1.3. Antimikrobiális peptidek	18
2.2. <i>Dendritikus sejtek</i>	21
2.3. <i>T-sejtek</i>	23
2.3.1. CD4+ T-sejtek	23
2.3.2. Rezidens T-sejtek	25
2.4. <i>Innate limfoid sejtek</i>	26
2.5. <i>Makrofágok</i>	28
2.6. <i>Hízósejtek</i>	28
2.7. <i>Eozinofil molekulák</i>	29
2.8. <i>B-sejtek</i>	29
3. A BŐR MIKROBIOM	29
4. A BŐRRÉGIÓK IMMUNOLÓGIAI ELTÉRÉSEI	31
5. ATÓPIÁS DERMATITIS	32
5.1. <i>Epidemiológia</i>	32
5.2. <i>Klinikai jellemzők, diagnózis, kezelés</i>	32
5.3. <i>Patomechanizmus</i>	34
6. ROSACEA.....	36
6.1. <i>Epidemiológia</i>	36
6.2. <i>Klinikai jellemzők, diagnózis, kezelés</i>	36
6.3. <i>Patomechanizmus</i>	37
7. PSORIASIS	38
7.1. <i>Epidemiológia</i>	38
7.2. <i>Klinikai jellemzők, diagnózis, kezelés</i>	38
7.3. <i>Patomechanizmus</i>	40
CÉLKITŰZÉS.....	41
ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	42
1. MINTAGYŰJTÉS	42
2. RNS IZOLÁLÁS, REVERZ TRANZKRIPCIÓS ÁTÍRÁS ÉS REAL-TIME KVANTITATÍV PCR (QRT-PCR).....	45
3. IMMUNHISZTOKÉMIA (IHC).....	46
4. IHC KVANTIFIKÁLÁS	47
5. PONTOZÁSI RENDSZER	48
6. IMMUNFLUORESCENS (IF) FESTÉS ÉS KVANTIFIKÁLÁS	48
7. STATISZTIKAI ANALÍZIS	48

EREDMÉNYEK	50
1. CITOKIN TÍPUSÚ EPIMMUNOM MOLEKULÁK VIZSGÁLATA TOPOGRÁFIAILAG ELTÉRŐ EGÉSZSÉGES BŐRTERÜLETEKEN.....	50
1.1. <i>mRNS szinten a különböző bőrterületeket eltérő epimmunom készlet jellemzi</i>	50
1.2. <i>A különböző bőrterületeket eltérő epidermális epimmunom fehérjeszintek jellemzik</i>	51
1.3. <i>Különböző bőrterületek eltérő epimmunom profiljainak funkcionális karakterizálása</i>	56
2. CITOKIN TÍPUSÚ EPIMMUNOM MOLEKULÁK VIZSGÁLATA ATÓPIÁS DERMATITISBEN, ÖSSZEHASONLÍTVA ROSACEAVAL ÉS PSORIASISSAL.....	58
3. AZ ANTIMIKROBIÁLIS PEPTID TÍPUSÚ EPIMMUNOM MOLEKULÁK VIZSGÁLATA ATÓPIÁS DERMATITISBEN.....	60
3.1. <i>Az antimikrobiális peptid típusú epimmunom molekulák mRNS expressziójának vizsgálata léziós (AD L) és nem léziós atópiás dermatitis (AD NL) bőrben</i>	60
3.2. <i>Az antimikrobiális peptidek fehérje expressziójának vizsgálata AD L és AD NL bőrben</i>	62
3.3. <i>Az antimikrobiális peptid fehérjeszintek összehasonlítása AD L és léziós psoriasis vulgaris (PsV L) bőrminták között</i>	64
MEGBESZÉLÉS	66
1. A CITOKIN TÍPUSÚ EPIMMUNOM MOLEKULÁK VIZSGÁLATA TOPOGRÁFIAILAG ELTÉRŐ EGÉSZSÉGES BŐRTERÜLETEKEN.....	66
2. A CITOKIN TÍPUSÚ EPIMMUNOM MOLEKULÁK SZEREPÉNEK FELTÁRÁSA GYULLADÁSOS BŐRBETEGSÉGEKBEN.....	67
3. AZ AMP TÍPUSÚ EPIMMUNOM MOLEKULÁK EXPRESSZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA GYULLADÁSOS BŐRBETEGSÉGEKBEN.....	69
ÖSSZEFOGLALÁS	75
SUMMARY	76
IRODALOMJEGYZÉK	77
KULCSSZAVAK	84
KEY WORDS	85
KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	86
PUBLIKÁCIÓS LISTA	87
FÜGGELÉK-SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	90

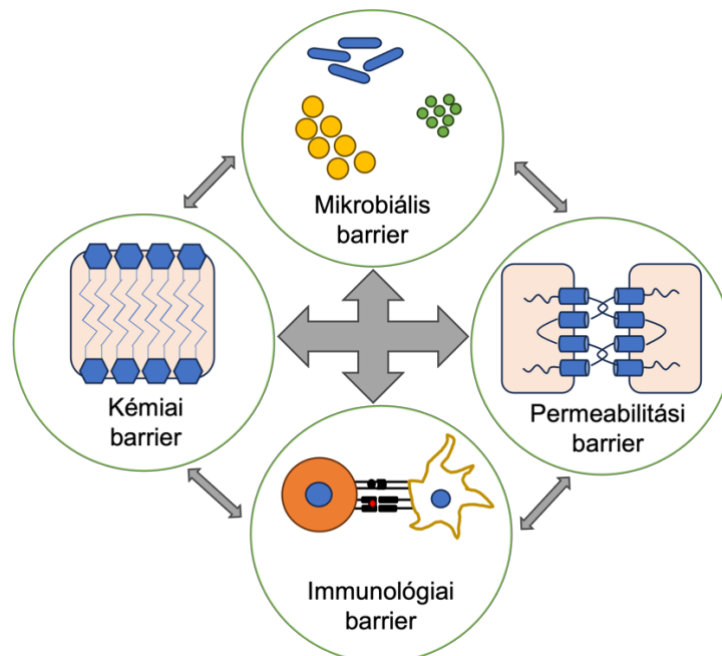
Rövidítések jegyzéke

AD	Atópiás dermatitis	CCL	C-C motif kemokin ligand
ADM	Adrenomedullin	cDNS	Komplementer DNS
AGR	Apokrin mirigyben gazdag		
Ahr	Aromás szénhidrogén receptor	CLR	C típusú lektin receptor
AMP	Antimikrobiális peptid	CTLA	Citotoxikus T-limfocita-asszociált antigén
ANG	Angiogenin		
DC	Dendritikus sejt	KC	Keratinocita
DDC	Dermális dendritikus sejt	L	Léziós
DSG	Dezmoglein	LC	Langerhans sejt
DEFB	Béta defenzin	LCN	Lipokalin
EASI	Eczema area and severity index	LYZ	Lizozim
FDA	Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala „U.S. Food and drug administration”	MA	Mikroarray
FLG	Filaggrin	mRNS	Messenger RNS
FOXP	Forkhead Box Protein	NK	Természetes öló sejt
GP	Mirigy szegény	NL	Nem léziós
hBD	Humán béta defenzin	NLR	Nod like receptor
HC	Egészséges kontroll	Nm	Nem meghatározott
IDEC	Inflammatorikus dendritikus epidermális sejt	NOD	Nukleotid oligomerizációs domén receptor
IF	Immunfluoreszcens	pDC	Plazmacitoid dendritikus sejt
IFN	Interferon	PI	Proteáz inhibitor
Ig	Immunglobulin	PPR	Papulopusztuláris rosacea
IHC	Immunhisztokémia	PRR	Patogén felismerő receptor
IL	Interleukin	Ps	Psoriasis
ILC	Innate limfoid sejt	PsV	Psoriasis vulgaris
		qRT-PCR	Reverz transzkripció real time kvantitatív PCR
		RA	Receptor antagonist
		ROI	Region of interest

S100	S100 kalcium kötő fehérje
SCORAD	Scoring Atopic dermatitis
SGR	Faggyúmirigy gazdag
SIS	Bőr immunrendszer, „Skin Immune System”
SLPI	Szekretoros leukocita proteáz inhibitor
T _{EM}	Effektor memória T-sejt
TEWL	Transzepidermális vízvesztés
TGF	Transzformáló növekedési faktor
TNF	Tumor nekrosis faktor
Th	T helper
TJ	Tight junction
TLR	Toll like receptor
TS	Tape stripping
Treg	Regulatórikus T-sejt
T _{RM}	Rezidens memória T-sejt
TSLP	Thymic stromal lymphopoietin
UVB	Ultraibolya B
VEGF	Vaszkuláris endotél növekedési faktor
WB	Western Blot
WF	Mosófolyadék „Washing fluid”

Bevezetés

A bőrünk nélkülözhetetlen kapcsolatot tart fenn a testünk és környezetünk között. A jól ismert *permeabilitási barrier* funkciója mellett – amely által korlátozza a vízvesztést és megakadályozza a potenciálisan káros környezeti anyagok és mikroorganizmusok bejutását – a bőrünk aktív *immunológiai barrier* is képez, amely az immunológiai védelem első vonalát biztosítja a fertőzésekkel szemben [1]. Az epitheliális sejtek és immunsejtek között egy hatékony „crosstalk” áll fenn, amely biztosítja a gazdaszervezet védelmét és a szöveti homeosztázis fenntartását vagy helyreállítását. Emellett, a bőr felszínét és függelékait egy nagyon változatos mikrobiális közösség népesíti be (*mikrobiális barrier*), mely szintén folyamatos kölcsönhatásban van a szervezet epitheliális és immunsejtjeivel, és ezáltal képes befolyásolni az immunműködést. A mikrobiális közösségen túl egy szigorúan szabályozott kémiai miliő (*kémiai barrier*) is szerepet játszik a bőr barrier funkciójában. Az említett négy fő barrier komponens (permeabilitási, immunológiai, mikrobiális, kémiai barrier) között létrejövő jól szabályozott kölcsönhatások finoman hangolt egyensúlya elengedhetetlen a bőr barrier működéséhez, ami egyszerre kell, hogy biztosítsa a mechanikai (permeabilis) barrier, az immunológiai barrier, a mikrobióta közösség és a kémiai miliő fennállását [1-3](**1. ábra**).



1. ábra. A bőr barrier négy funkcionális egysége: a mikrobiális barrier, permeabilitási barrier, immunológiai barrier és kémiai barrier

Ha a négy komponens bármelyike károsodik, a közöttük lévő egyensúly valamilyen oknál fogva felbomlik, fertőző, daganatos vagy immunmediált gyulladásos bőrbetegségek alakulhatnak ki. Ezen betegségekre jellemző tulajdonság a barrier károsodás által iniciált régióspecifikus megjelenés, mint például az atópiás dermatitis (AD) és a rosacea [1-3].

Emellett ismert tény, hogy a bőrünk nem egységes, hiszen az anatómiai különbségek alapján három fő régiót különböztethetünk meg: faggyúmirigyekben gazdag (zsíros, sebaceous gland rich, SGR), apokrin mirigyben gazdag (nedves, apocrine gland rich, AGR) és mirigyekben szegény (száraz, gland poor, GP) területek. Az SGR régióhoz sorolhatjuk a hajas fejbőrt, arcot, fül mögötti régiót, a mellkast és vállakat, az AGR régióhoz tartoznak a hajlati területek, mint pl. a hónalj és a gluteális régió, míg a GP régióhoz a végtagok és a törzs alsó része tartozik. Az utóbbi évek kutatásai fényt derítettek arra, hogy az anatómiai regionális különbségek mellett, feltehetően azzal összefüggésben, a barrier komponensek tekintetében is regionális eltérések figyelhetők meg, és ez fontos jelentőséggel bírhat, hiszen magyarázatot adhat egyes gyulladásos bőrbetegségek, különösen a barrier károsodás által iniciált betegségek tulajdonságaira [4-7].

A kutatócsoportunk legfőbb kutatási célja az egészséges bőrrégiók barrier egységeinek vizsgálata, illetve a különböző bőrrégiókon kialakuló régió specifikus bőrbetegségek megjelenésének hátterében álló molekuláris mechanizmusoknak a feltárása. Munkám során először a keratinociták által termelt főként citokin típusú mediátorokat vizsgáltam a három eltérő bőrrégiókban, illetve a GP régióra lokalizálódó atópiás dermatitis-ben. A disszertációmát képező második tanulmányban pedig mélyebben vizsgáltuk az atópiás dermatitis-t, mely során az antimikrobiális peptid típusú mediátorok expressziójának feltárására fókuszáltunk, majd összehasonlítottuk őket a psoriasisban (PsV) mért kifejeződési szintekkel.

Irodalmi áttekintés

1. A bőr felépítése

A bőr az egyik legnagyobb érzékszervünk, amely az 1,8 m² felszínével kapcsolatot biztosít a szervezet és a külvilág között. A bőr a hő és vízháztartás egyensúlyának fenntartása mellett biztosítja a szervezet fizikai, kémiai, mikrobiológiai és immunológiai védelmét is. Az emberi szervezet elsődleges védelmi vonalát képezi; megakadályozza a káros vegyi anyagok és kórokozók bejutását a szervezetbe, és véd a mechanikai és fizikai sérülések ellen is. A bőr képes alkalmazkodni a testhőmérséklet ingadozásához, tehát részt vesz a termoregulációban, továbbá a D-vitamin szintézisben és a fényvédelemben is. A bőr emellett egy immunológiai szerv is, így szintén szerepet játszik a szervezet fertőzések elleni védelmében [8, 9].

A bőr anatómiailag több részre osztható, kívülről befelé haladva három réteget különböztethetünk meg: az epidermiszt (felhám), dermiszt (irha), illetve szubkutiszt (bőralja). Mindegyik rétegnek fontos szerepe van, és szerves részét képezik a bőrnek [8, 10].

1.1. Epidermisz

Az epidermisz fizikai és biológiai barriert képez, megakadályozza a kórokozók és irritáló anyagok behatolását a szervezetbe. Vastagsága átlagosan 0,2 mm. Fő sejtjei a keratinociták (KC), amelyek a bazális rétegben osztódnak, majd egy differenciálódási folyamaton keresztül a bőr felszíne felé vándorolnak, és elhalt sejtek formájában leválnak a felszínről (deszkvamáció). Ez a folyamat körülbelül 30-40 napig tart, és szabályozásában számos enzim és struktúrprotein vesz részt. Hisztológiailag az epidermiszt további öt rétegre tudjuk bontani, melyek a mélyebb rétegektől a felszín felé haladva a következők: *stratum basale* (bazális réteg), *stratum spinosum*, *stratum granulosum*, *stratum lucidum*, és *stratum corneum* (**2. ábra**) [10, 11].

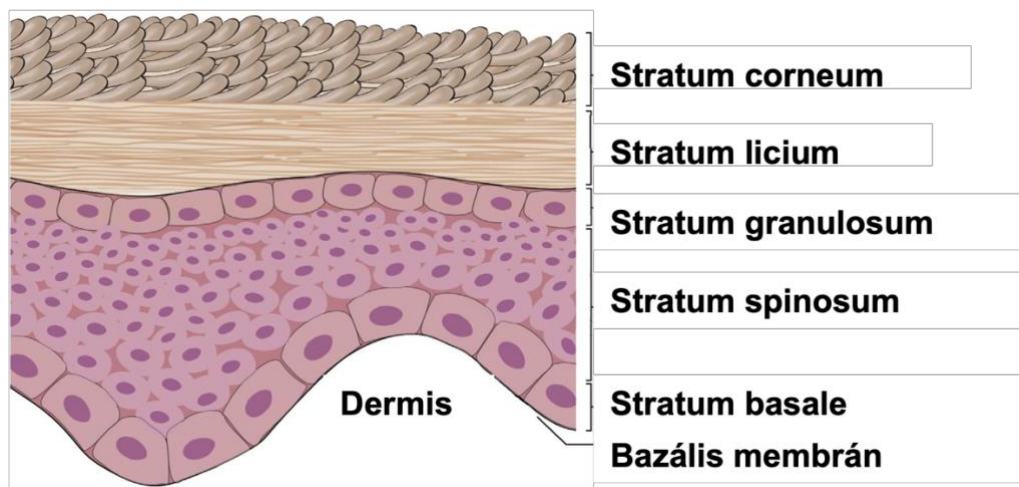
A *stratum basale* rétegben történik a keratinociták mitózisa, itt a KC-k hengeres alakúak, sötét festődésű ovális vagy hosszúkás sejtmaggal rendelkeznek és bazofil citoplazmájuk van. A sejtek egymáshoz, illetve a bazális membránhoz dezmoszómmákkal és réskapcsolatokkal kapcsolódnak. Emellett, ebben a rétegben melanocitákat is találunk, amelyek a melanin szintéziséért felelősek [10, 11].

A *stratum spinosum* rétegben a hengeres alakú KC-k egyre feljebb vándorolnak, vizet veszítenek, és poliéderez alakot vesznek fel, azonban megtartják a sejtek közötti kapcsolatot.

Itt találhatóak még a Langerhans-sejtek (LC), amelyek prezentálják a T-sejteknek a bőrbe jutó antigéneket [10, 11].

A *stratum granulosum* réteget lapos, differenciált KC-k alkotják, melyek bazofil szemcséket tartalmaznak. Ezeket a szemcséket szuprabazális tonofilamentumok képezik, melynek fő „ragasztóanyaga” a fillagrin (FLG). További komponense még az ún. lamelláris test, melynek lipidtartalma a *stratum corneum* felé ürül, és annak lipid filmjét képezi [10, 11].

A *stratum corneum*, azaz a szaruréteg, az epidermisz legkülsőbb rétege, és túlnyomórészt lapos, anukleáris sejteket (korneociták) tartalmaz. Ezek a sejtek jelentős mennyiségű keratint is tartalmaznak, melyek a keratinociták legfontosabb struktúrproteinjei. Ez a réteg biztosítja a bőr fizikai védelmét [10, 11].



2. ábra. Az epidermisz rétegei. Az epidermiszt további öt rétegre oszthatjuk fel, melyek a bazális membrántól felfelé a következők: stratum basale (bazális réteg), stratum spinosum, stratum granulosum, stratum lucidum és stratum corneum.

Forrás: Sarah A. Mohamed, Rachel Hargest: *Surgical anatomy of the skin, Surgery (Oxford), Volume 40, Issue 1, 2022, Pages 1-7*

Az epidermiszben a KC-k mellett, amelyek ezen réteg sejtjeinek 95%-át teszik ki, további sejtek is megtalálhatóak, mint pl. a melanociták, Langerhans-sejtek és Merkel sejtek; illetve időszakosan (pl. gyulladás során) akár T-sejtek is előfordulhatnak. A bazális sejtrétegekben megtalálható melanint termelő melanociták a bőr pigmentációjáért felelősek, a bőrszint az általuk termelt melanin mennyisége határozza meg. A *stratum spinosum* rétegben található Langerhans-sejtek az epidermisz specifikus csontvelő eredetű dendritikus sejtjei. A Langerhans-sejtekre jellemző egy speciális organelum, a Birbeck-granulum jelenléte az egyéb általános citoplazmatikus organelumok mellett. Professzionális antigénprezentáló sejtek, így kulcsfontosságú szerepet játszanak a kórokozók elleni immunválaszban. Képesek kisméretű (<1 mikron átmérőjű) sejtek fagocitálására, melyeket a regionális nyirokcsomóba vándorolva mutatnak be a T-sejteknek. Az idegi eredetű Merkel-sejtek a *stratum basale* rétegben a KC-k

között helyezkednek el. Szabad idegvégződésekhöz kapcsolódnak, melyek érintésre érzékenyek. Legnagyobb számban az ujjbegyen és az ajkakon találhatóak meg [8, 10, 11].

1.2. Dermisz

A dermisz biztosítja a bőr strapabírását, szilárdságát és rugalmasságát. Az epidermisz alatt helyezkedik el, és két rétegre osztható: a *papilláris dermiszre* és a *retikuláris dermiszre*.

A *papilláris dermisz* a dermisz felsőbb rétege, amely laza kötőszövetből, rugalmas rostokból és némi kollagénből áll, ereket és idegeket is tartalmaz. A *retikuláris dermisz* lényegesen vastagabb, mint a *papilláris dermisz*, az ebben a rétegben egymásba fonódó kollagén- és retikuláris rostok sűrű hálózata miatt. Itt találhatóak a bőrfüggelékek, mint pl. a szőrtüszők, faggyúmirigyek és a verejtékmirigyek. Mindkét bőrrétegben fibroblasztok, myofibroblasztok és immunsejtek, például makrofágok, limfociták és hízósejtek vannak jelen. A fibroblasztok kollagénből, proteoglikánokból és rugalmas rostokból álló extracelluláris mátrixot szintetizálnak, amely biztosítja a dermisz szerkezeti integritását [8, 10, 11].

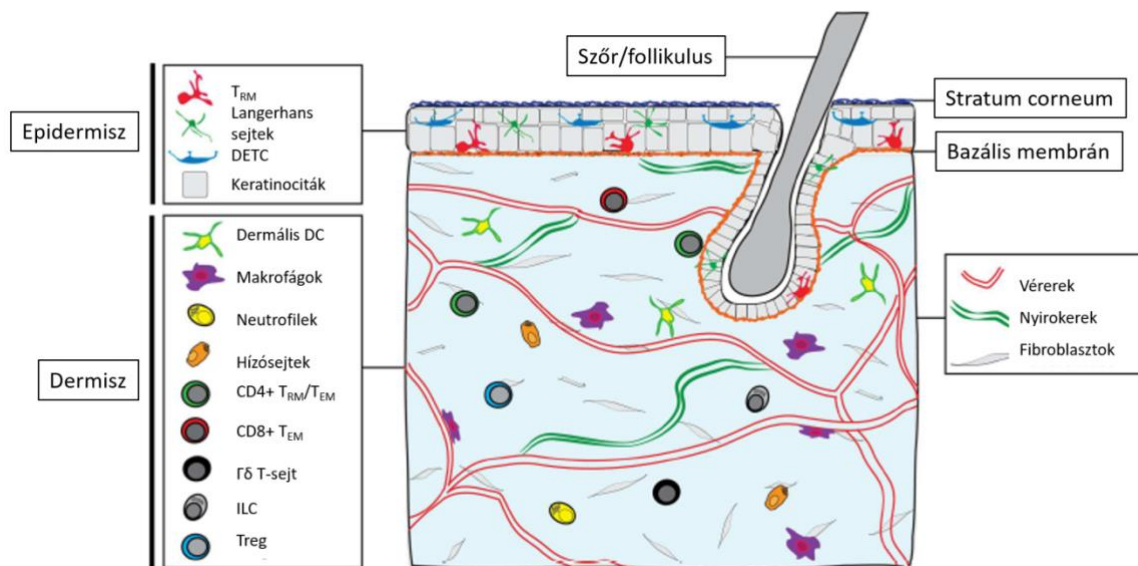
1.3. Szubkutisz

A dermisz alatt található a szubkutisz, azaz a zsírréteg, amely fibrocitákból, adipocitákból áll, és gazdag proteoglikánokban és glikozaminoglikánokban is. Feladata az energiatárolás zsírsavak formájában, és emellett endokrin szervként is szolgál, amely a glükóz homeosztázis és lipidanyagcsere szempontjából fontos. Itt szintetizálódik számos mediátor, pl. növekedési faktorok, adipokinek, egyes citokinek, és emellett számos immunsejtet is tartalmaz. Nem utolsó sorban ez a zsírréteg szigetelő réteggént szolgál a test számára [8, 10, 11].

2. A bőr immunrendszere

A bőr immunrendszer (SIS, Skin Immune System) kifejezést elsőként *Bos és munkatársai* vezették be 1987-ben [12, 13]. Leírták, hogy az immunrendszer sejtjeinek többsége már homeosztatisz körülmények között is megtalálható a bőrben (**3. ábra**). Ez a rendkívül specializált immunológiai „niche” létfontosságú tényező a szöveti homeosztázis, a gazdaszervezet védelme és a szöveti helyreállítás szempontjából is, hiszen a környezet felől érkező ingerek elsőként a bőrrel (vagy nyálkahártyával) találkoznak, ezért nagyon fontos ennek a védelmi rendszernek a megfelelő működése. Ha a bőr immunrendszerében valamilyen zavar

keletkezik, az hozzájárulhat egyes bőrfertőzések, bőrbetegségek, vagy akár tumorok kialakulásához [10, 13].



3. ábra. A bőrben található immunsejtek. A legtöbb sejt homeosztatis körülmények között is megtalálható az emberi bőrben, melyek nagyon fontos védelmi szerepet látnak el.

Forrás: Mueller SN, Zaid A, Carbone FR. Tissue-resident T cells: dynamic players in skin immunity. Front Immunol. 2014;5:332. Published 2014 Jul 16.

2.1. Keratinociták

A KC-k, amelyek az epidermisz fő sejtjei, különböző mediátorok (citokinek, kemokinek, antimikrobiális peptidek) termelése által képesek befolyásolni a bőr homeosztatis és gyulladásos folyamatait. A KC-k különböző patogén felismerő receptorokat (PRR) expresszálnak, ideértve a Toll like receptorokat (TLR), a Nod like receptorokat (NLR), és a C típusú lektin receptorokat (CLR). Ezek a receptorok felismerik a mikroorganizmusok magasan konzervált elemeit, az úgynevezett patogén és damage asszociált molekuláris mintázatokat [14-17].

A KC-kban kimutatták mind az extracelluláris TLR-ok (TLR 1, 2, 4, 5, 6, 7), mind az intracelluláris TLR-ok (TLR 3, 9) expresszióját a megfelelő TLR-specifikus ligandumok általi stimulációt követően. A TLR-2 a TLR-1-gyel és a TLR-6-tal együtt a Gram-pozitív baktériumok motívumait ismeri fel (peptidoglikán, lipoteichoic sav). A lipopoliszaharid és a bakteriális flagellin a TLR-4-et és TLR-5-öt aktiválja, a vírusfelismerés pedig a TLR-3 és TLR-9-en keresztül történik [14-17].

Az NLR-ek a bakteriális fertőzés és a sejtkárosodás intracelluláris érzékelői, azonban mind exogén (pl. ultraibolya sugárzás), mind endogén veszélyjelek is aktiválhatják őket. A veleszületett immunválasz kulcsfontosságú részét képezik, bár funkcióik nem korlátozódnak a

kórokozók felismerésére, részt vesznek az inflammaszóma-aktiváció, antigénprezentáció, a transzkripciószabályozás, a sejthalál és az embriogenezis szabályozásában is. Négy alcsaládra oszthatóak: az NLRA, NLRB, NLRC és az NLRP; az NLRC alcsaládnak pedig a NOD1 és NOD2 a legjobban karakterizált tagjai, melyek humán keratinocitákban funkcionálisak és bakteriális peptidoglikán fragmentumokra reagálnak [14].

A CLR-ek hatékony mintázatfelismerő receptorok, melyek fungális komponenseket ismernek fel. A patogénnel való kölcsönhatásba lépés fokozott antigén prezentációhoz vezet, valamint T helper (Th) sejtek differenciálódásához, együttesen indukálva a patogénre szabott adaptív immunválaszt. A gombákkal való találkozás hatására intracelluláris jelátviteli utak indukálódnak, amelyek hatékony Th1 és Th17-es sejtválaszokat váltanak ki, melyek elengedhetetlenek az antifungális immunitás szempontjából [15].

A KC-k immunológiai és gyulladásos ingerekre válaszként különböző mediátorokat termelnek, amelyek biztosítják a KC-k, illetve a bőr-rezidens immunsejtek, mint pl. a T-sejtek, hízósejtek, makrofágok és Langerhans sejtek közötti összhangot. *De Benedetto és munkatársai* egy 2012-es közleményben felvetették, hogy az epidermális barrierfunkció és az immunválaszok szoros összefüggésben vannak egymással [18]. Egy primer barrier károsodás következtében számos epidermális mediátor szabadul fel, köztük olyanok, amelyek pro-Th 2-es és pro-Th17-es molekuláknak tekinthetőek. Feltételezésük szerint a barrier károsodás jellegétől függően az immunrendszerünk képes különböző válaszokat adni azáltal, hogy az epidermális KC-k különböző mediátorokat termelnek, amely vagy a Th2-es vagy a Th17-es gyulladásos folyamatoknak kedvez [18].

2.1.1. A keratinociták mediátorai

A keratinociták citokinek, kemokinek és antimikrobiális peptidok széles skáláját fejezik ki és választják ki, amelyek befolyásolhatják és fokozhatják a gyulladásos válaszokat, keratinocita proliferációt indukálhatnak, elősegíthetik a leukociták bőrbe vándorlását és nem utolsósorban elősegíthetik a homeosztatisz állapot fenntartását [17, 19, 20].

Bizonyos felfogás szerint a KC által termelt molekulákat *epimmunom* molekuláknak is nevezhetjük. Ezek olyan molekulák, melyeket az epitheliális sejtek termelnek (a bőr esetében a KC-k), és képesek alapvetően irányítani a veleszületett és a szerzett immunológiai működéseket mind homeosztatisz, mind gyulladásos körülmények között. Ezt a kifejezést elsőként *Swamy és munkatársai* alkalmazták egy Nature közleményben, mint „epitheliális döntéshozók”. Ebbe

a csoportba sorolhatjuk a különböző citokineket, kemokineket és antimikrobiális peptideket is [21].

2.1.1.1. Citokin molekulák

Az interleukin (IL)-1 családba tartozó citokinek

Az IL-1 családba tartozó molekulákat három alcsaládra lehet osztani a szekvenciájuk és a receptoraik közötti hasonlóságuk alapján: az IL-1, IL-18 és IL-36 alcsalád. Az IL-1 alcsaláddhoz három receptor agonista (IL-1 α , IL-1 β és IL-33), és egy antagonistá (IL-1Ra) tartozik, az IL-18 alcsaláddhoz pedig a proinflammatorikus IL-18 és az anti-inflammatorikus IL-37 citokinek tartoznak. Az IL-36 alcsalád három agonistából (IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ), és az IL-36Ra és IL-38 antagonistákból áll. Minden citokin éretlen prekurzorként termelődik, és aktivitásukat nagyban befolyásolja a proteolitikus érési folyamatuk, melynek specificitása citokinenként eltérő. Egyes citokinek azonban, mint például az IL-1 α és az IL-33, éretlen formában is rendelkeznek biológiai aktivitással, míg az IL-1 β -nak és az IL-36 citokineknek érési folyamaton kell átesniük ahhoz, hogy aktívvá váljanak. Az IL-1 családon belül az IL-1 α és IL-1 β az IL-1R1 receptorhoz kötődik, az IL-33 az ST2 receptorhoz (másnéven interleukin 1 receptor-like 1), az IL-18 és IL-37 citokinek az IL-18Ra receptorhoz kapcsolódnak (emellett az IL-37 képes az IL-1R8 receptorhoz is képes kötődni), illetve az IL-36 alcsaládba tartozó citokinek pedig mind az IL-36R receptorhoz kapcsolódnak [19, 20, 22].

Az IL-1 családba tartozó citokinek összes tagja kifejeződik a bőrben. Az IL-1 α -t a keratinociták konstitutívan expresszálják, intracelluláris raktáraikban tárolva. Az IL-1 β -t a bőrben a legtöbb jelenlévő sejttípus képes kifejezni, nevezetesen a keratinociták, a fibroblasztok és a rezidens, valamint az infiltráló myeloid sejtek is. Az IL-1 α -val ellentétben az IL-1 β csak a sejtek aktiválódását követően expresszálódik. Az IL-33-at az egészséges emberi bőrben a keratinociták képesek expresszálni, és a gyulladt bőr epidermiszében erősen indukálódik. Az IL-18 szintén az egész epidermiszben expresszálódik konstitutív módon, de csak sejtaktiválást követően hasítódik érett formává, hasonlóan az IL-1 β -hoz. Az IL-37-et a keratinociták, monociták és más immunsejtek is képesek kifejezni a bőrben. Az IL-36 citokinek közül az IL-36 γ fejeződik ki a legerősebben a bőrben, azonban az összes citokint expresszálják a keratinociták valamilyen mértékben (**1. táblázat**) [19, 20, 22].

Az IL-17 családba tartozó citokinek

Az IL-17 családba tartozó citokinek közül a keratinociták csak az IL-17C és IL-25 molekulák termelésére képesek, melyek proinflammatorikus tulajdonsággal rendelkeznek; ezt a két molekulát viszont konstitutívan termelik, azonban más immunsejtek is képesek a kifejezésükre. Egyre több bizonyíték utal arra, hogy az IL-17 citokineknek fontos szerepük van a sérülésekre, fiziológiai stresszre és fertőzésekre adott válaszreakciók során az egyensúly fenntartásában. A jelátvitel a legtöbb IL-17 családba tartozó citokin esetén egy heterodimer receptoron keresztül történik, amely az IL-17RA-ból és egy második láncból áll, amely a ligandtól függően változik. Az IL-17C esetében a jelátvitel az IL-17RA és IL-17RE receptor alegységeken történik, melyet számos sejttípus, többek között a KC-k és a T-sejtek is expresszálnak. Az IL-25 az IL-17RA/IL-17Rh1 heterodimer receptor komplexhez kötődik (**1. táblázat**) [19, 20, 23, 24].

További citokin családokba tartozó citokinek

Az IL-6 családba tartozó IL-6 molekula egy proinflammatorikus mediátor. A receptora egy IL-6 kötő láncból (IL-6R α) és egy szignál-indukáló komponensből (gp30) áll. Az IL-6 egy multifunkcionális citokin, mely részt vesz az immunválaszok regulációjában, akut-fázis válaszokban és gyulladási folyamatokban is. A KC-k, fibroblasztok, monociták, és makrofágok is képesek termelni valamilyen aktiváció hatására gyulladási körülmények között, azonban homeosztatisz állapotban is expresszálódnak alacsony mértékben a KC-kban [19, 20, 25, 26].

Az IL-23 az IL-12-es családba tartozó proinflammatorikus citokin, mely az IL-12p40 és IL-23p19 alegységekből áll. Az IL-23-at főleg fagocitáló sejtek termelik, mint pl. a makrofágok, azonban az epitheliális szövetekben is nagymértékben képes termelődni, mint pl. a bőrben lévő KC-k és DC-k esetében is leírták már az expresszióját egészséges körülmények között is. Receptorát, az IL-23R-t számos sejttípus expresszálja, mint pl. T-sejtek, természetes ölő (NK) sejtek, eozinofilek, monociták, DC-k, makrofágok és epitheliális sejtek is. Az IL-23 hozzájárul a Th17 sejtek fejlődéséhez, overexpresszióját számos Th17 útvonal mediált bőrbetegségben leírták, mint pl. psoriasisban és hidradenitis suppurativa-ban (**1. táblázat**) [19, 20, 27, 28].

Az IL-24 egy proinflammatorikus citokin, amely az IL-10 családkhoz, azon belül pedig az IL-20 alcsaládkhoz tartozó molekula. Termelik Th2 sejtek, monociták, melanociták és epitheliális sejtek is, egy receptor komplexhez kötődik, amely az IL-22R1 és IL-20R2 vagy az IL-20R1 és IL-20R2 alegységekből áll. Fontos szerepet játszik a sebgyógyulásban, azonban funkcióját számos gyulladásos bőrbetegségben is leírták, mint pl. atópiás dermatitisben és psoriasisban (**1. táblázat**) [19, 20, 29].

A thymic stromal lymphopoeitin (TSLP) egy pleiotróp citokin, hatását egy nagy affinitású heteromer komplexhez kötődve fejt ki, amely a thymic stromal lymphopoeitin receptorláncból és az IL-7R α -ból áll. A TSLP-t elsősorban aktivált tüdő- és bélhámsejtek, keratinociták és fibroblasztok expresszálják, azonban dendritikus sejtek, hízósejtek és feltehetően más immunsejtek is termelhetik. A humán szövetekben a TSLP két változatát ismerjük: a fő izoforma a short form TSLP (sfTSLP), amely homeosztatisz szerepet játszik, míg a long form TSLP (lfTSLP) gyulladásos körülmények között van fokozottan jelen. A TSLP felszabadulását számos tényező kiválthatja, mint pl. allergének, citokinek, vagy vírusos, bakteriális és fungális eredetű anyagok. Felszabadulása során többek között aktiválja a DC-eket, ILC2-es sejteket, Th2 sejteket, NKT sejteket, B sejteket és Treg sejteket is (**1. táblázat**) [4, 19, 20, 29-31].

1. táblázat. Keratinocita citokinek (citokin típusú epimmunom molekulák)

MOLEKULA	CITOKIN CSALÁD	RECEPTOROK	SEJT FORRÁS
<i>Az interleukin (IL)-1 családba tartozó citokinek</i>			
IL-1 α	IL-1	IL-1R1/ IL-1R2	KC, makrofágok, monociták, limfociták, neutrophil sejtek, fibroblasztok [19, 20]
IL-1 β			
IL-33	IL-1	ST2/IL-1RAcP	KC, epithel sejtek, fibroblasztok, endothel sejtek [19, 20, 32-34]
IL-1RA	IL-1	IL-1R	KC, epithel sejtek, adipociták, immunsejtek [19, 20]
IL-18	IL-1	IL-18R (IL-18R α /IL-38R β)	KC, endothel sejtek, DC-k [19, 20, 35, 36]
IL-37	IL-1	IL-18R α /IL-1R8 and IL-18BP	KC, myeloid DC-k, NK sejtek, B sejtek, monociták [19, 20, 37]
IL-36a	IL-1	IL1RL2/IL-36R	KC, monociták, DC-k [19, 20]
IL-36b	IL-1	IL1RL2/IL-36R	KC, monociták, DC-k [19, 20]
IL-36y	IL-1	IL1RL2/IL-36R	KC, monociták, DC-k [19, 20]
IL-36RA	IL-1	IL-36R/IL-1RacP1	KC, endothel sejtek, T-sejtek, makrofágok, DC-k [19, 20]
IL-38	IL-1	IL-36R, IL-1R1, IL-1RAPL1	KC, endothel sejtek, B sejtek [19, 20, 38, 39]
<i>Az IL-17 családba tartozó citokinek</i>			
IL-17C	IL-17	IL-17RA/IL-17RE	KC, epithel sejtek [19, 20, 24, 40, 41]
IL-25	IL-17	IL-17RA/IL-17RB	KC, Th2, hízósejt, epithel sejtek, eosinophilok, basophil sejtek [19, 20, 24, 32]
<i>További citokin családokba tartozó citokinek</i>			
IL-6	IL-6	IL-6R	KC, monociták, makrofágok, T-sejtek, B sejtek, hízósejtek, endothel sejtek [19, 20]
IL-23	IL-12	IL-23R	KC, makrofágok, aktivált DC-k [19, 20, 42]
IL-24	IL-20	IL-20R1/IL-20R2 and IL-22R1/IL-20R2	KC, T-sejtek, B sejtek, monociták, makrofágok, NK sejtek, hízósejtek [19, 20, 43]
TSLP (sf/lf)	IL-2	TSLPR/IL-7R α	KC, epithel sejtek, fibroblasztok, DC-k, hízósejtek [19, 20]

Rövidítések: IL: interleukin; KC: keratinocita; NK: természetes ölő sejtek; Treg: regulatórikus T-sejt; DC: dendritikus sejt

2.1.1.2. Kemokin molekulák

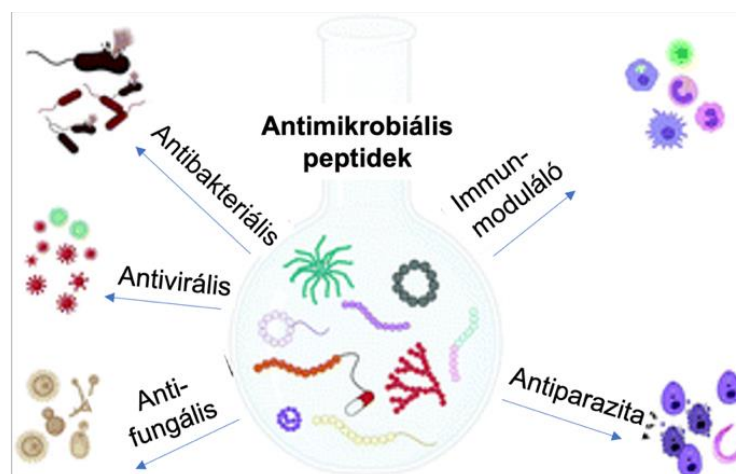
A kemokinek döntő szerepet játszanak a bőrben azáltal, hogy szabályozzák az immunsejtek vándorlását, valamint hozzájárulnak a különböző élettani folyamatokhoz. Ezeket a kis méretű molekulákat a bőr különböző sejtjei, köztük a keratinociták, a fibroblasztok és az immunsejtek is termelhetik. Homeosztatisz körülmények között a keratinociták kis mennyiségben termelnek kemokinek a kiegyensúlyozott immunkörnyezet fenntartása és a normális szöveti funkciók támogatása érdekében. Fertőzésre, sérülésre vagy gyulladásra adott válaszként azonban a specifikus kemokinek expressziója és felszabadulása megnő és ezek szabályozzák az effektor sejtek toborzását a fertőzés helyére. A kemokinek jelenléte nagyon fontos a bőr homeosztázisának fenntartása szempontjából, egyensúlyukban bekövetkező bármilyen zavar bőrbetegségek kialakulását idézheti elő [16, 44].

A specifikus kemokinek expresszióját különböző tényezők befolyásolhatják, beleértve a gyulladást, a sérülést és a mikrobiális expozíciót. A következő négy típusba sorolhatóak be: CC kemokinek, CXC kemokinek, C kemokinek és CX3C kemokinek. Annak ellenére, hogy a KC-k számos kemokint szintetizálhatnak gyulladás hatására (CXCL8, CXCL9, CXCL10, CCL20), az, hogy pontosan melyek azok a molekulák, amelyeket homeosztatikus körülmények között is tudják termelni, még nem teljesen tisztázott [16, 44].

Az egyik kiemelkedő KC által termelt molekula az IL-8 (CXCL8), mely egy kemokin és proinflammatorikus aktivitással rendelkező, CXC kemokin családba tartozó interleukin. Termelésére számos sejt képes gyulladáshoz vezető stimulus hatására, pl. monociták, makrofágok, neutrofilek és limfociták és KC-k is, és alacsony mértékben homeosztatikus körülmények között is jelen van a bőrben. Az IL-8 hatását az IL-8R közvetíti, melynek két formája van, a IL-8RA (CXCR1) és az IL-8RB (CXCR2). Egyik legismertebb funkciója a neutrofilek aktivációja és toborzása a fertőzés vagy sérülés helyére, ahol részt vesz a sebgyógyulásban [16, 44].

2.1.1.3. Antimikrobiális peptidek

Az antimikrobiális peptidek (AMP) a veleszületett immunrendszer fehérjéi (**4.ábra**). Kisméretű (12-50 aminosav), pozitív töltésű amfipatikus molekulák, mely lehetővé teszi, hogy kölcsönhatásba lépjenek a lipid membránnal. Kationos molekulák lévén leginkább a negatív töltésű bakteriális membránnal lépnek kapcsolatba, azonban széles spektrumú hatást fejtenek ki a baktériumok mellett a burokkal rendelkező vírusok, gombák és paraziták ellen is. Kimutatták, hogy a bőrön lévő kommenzális mikrobióta és a KC-k által szintetizált AMP-k fontos szerepet játszanak a mikrobiális fertőzés elleni védekezésben [45-47].



4. ábra. Az AMP-k sokoldalúsága. Az AMP-k szerepe szerteágazó, hiszen az antimikrobiális hatásuk mellett immunmoduláló funkcióval is rendelkeznek.

Forrás: Gan, Bee Ha et al. "The multifaceted nature of antimicrobial peptides: current synthetic chemistry approaches and future directions." *Chemical Society reviews* vol. 50,13 (2021): 7820-7880.

2. táblázat. Az keratinocita AMPk (AMP típusú epimmunom molekulák) csoportosítása.

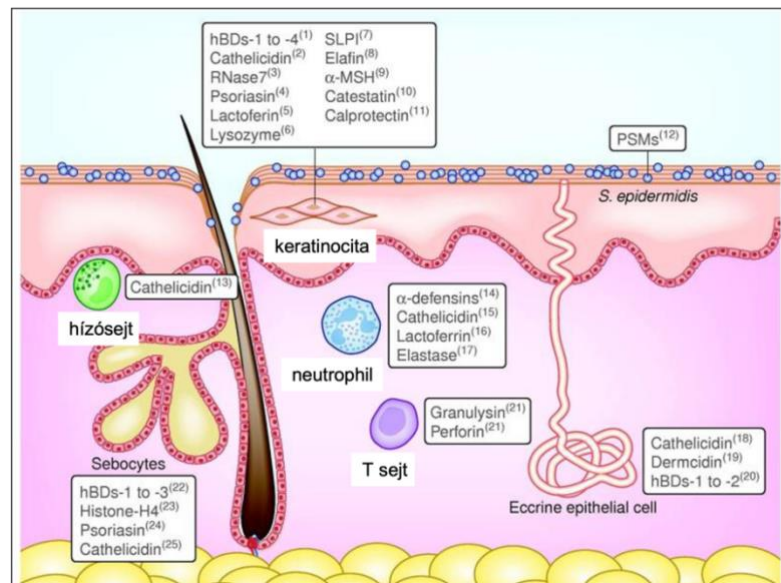
AMP	Kódoló gén	Sejtforrás	Hatás
Klasszikus AMP-k			
LL-37	CAMP	Epitheliális sejtek, neutrofilek, hízósejtek	Multipotens peptid, képes megbontani a bakteriális membránokat, a virális burkokat, illetve gombák elleni anti-fungális aktivitással is rendelkezik [45].
hBD-1	DEFB1	Epitheliális sejtek, szebociták, monociták, makrofágok, DC-k	Széles antimikrobiális hatással rendelkeznek, hatékonyak a Gram-negatív baktériumok ellen (<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>). A hBD-1-től és a hBD-2-től eltérően a hBD-3 baktericid hatású a multirezisztens Gram-pozitív <i>Staphylococcus aureus</i> -szal szemben is [45].
hBD-2	DEFB4B		
hBD-3	DEFB103A, DEFB103B		
hBD-4	DEFB104A		
Proteáz inhibitor/enzimikus aktivitással rendelkező AMP-k			
LYZ	LYZ	Epitheliális sejtek, monociták, makrofágok	Enzimikus aktivitását a Gram-pozitív baktériumok sejtfalának peptidoglikánjainak poliszacharid gerincében lévő glikozidos kötések hidrolízise révén fejt ki. A Gram-negatív baktériumokkal szembeni hatása lényegesen gyengébb [48, 49].
Elafin	PI3	Epitheliális sejtek	Gyulladáscsökkentő, immunmoduláló, antibakteriális, gombaellenes és vírusellenes funkciókat is ellátnak. Antimikrobiális hatással rendelkeznek Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumokkal szemben is [50].
SLPI	SLPI	Epitheliális sejtek, neutrofilek, makrofágok	Széles spektrumú antimikrobiális hatással is rendelkezik, védelmet biztosít a gyulladásos folyamatok káros következményeivel szemben [51].
ANG (RNase5)	ANG	Epitheliális sejtek, makrofágok, hízósejtek	Angiogén faktor, elősegíti az endotél sejtek növekedését, túlélését, migrációját és invázióját, emellett antimikrobiális hatással is rendelkezik [52, 53].
RNase7	RNase7		Antimikrobiális aktivitással rendelkezik Gram-negatív és Gram-pozitív baktériumokkal szemben egyaránt [54].
Kemokin aktivitással rendelkező AMP-k			
CCL20	CCL20	Epitheliális sejtek	Antimikrobiális hatással rendelkező gyulladásos kemokin, részt vesz a bakteriális és gombás fertőzések elleni védekezésben. CCL20 fokozott termelődését figyelték meg <i>Yersinia enterocolitica</i> fertőzés során [55].
S100A7 (Psoriasin)	S100A7	Epitheliális sejtek, faggyúmirigyek,	Antimikrobiális tulajdonságuk révén baktériumok és gombák ellen is hatnak [45].
S100A8	S100A8		
S100A9	S100A9		
Neuropeptid aktivitással rendelkező AMP-k			
ADM	ADM	Epitheliális sejtek, szebociták, verejtékmirigyek	Antimikrobiális hatásának bizonyul a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben is [56].
Egyéb			
LCN2	LCN2	Epitheliális sejtek, makrofágok, DC-k, adipociták	Különösen hatásos olyan baktériumok ellen, amelyeknek túléléséhez vasra van szükség, hiszen megakadályozza a baktériumok vasfelvételi képességét [57].

Rövidítések: AMP, antimikrobiális peptid; hBD, humán béta defenzin; LYZ, lizozim; PI3, elafin; SLPI, szekretoros leukocita proteáz inhibitor; ANG, angiogenin; CCL, C-C Motif Kemokin Ligand; ADM, adrenomedullin; LCN, lipokalin.

Az emberi bőrben többféle AMP-t azonosítottak, amelyeket funkciójuk alapján különböző csoportokba lehet osztani [58]. Vannak a klasszikus AMP-k (cathelicidin/LL-37, humán béta defenzin [hBD]-1, hBD-2, hBD-3, hBD-4), proteáz inhibitor vagy enzimikus

aktivitással rendelkező AMP-k (lizozim [LYZ], elafin [Proteáz inhibitor 3, PI3], szekretoros leukocita proteáz inhibitor [SLPI], angiogenin [ANG], RNase7), kemokin aktivitással rendelkező AMP-k (C-C Motif Kemokin Ligand 20 [CCL20], S100 kalcium kötő fehérje [S100A] 7, S100A8, S100A9), neuropeptid aktivitással rendelkező AMP-k (adrenomedullin [ADM]), és olyan AMP-k melyek nem tartoznak bele a korábbi csoportokba (lipokalin-2 [LCN2]) (2. táblázat).

Az AMP-ket a bőrben számos sejttípus képes termelni, többek közt ide tartoznak a KC-k, a szebociták, a T-sejtek, a neutrofilek és a hízósejtek is. Egyes AMP-k folyamatosan szekretálódnak a bőrfelszínre, mások pedig bár alig termelődnek az egészséges bőrben, különböző ingerek, például mikroorganizmusok, proinflammatorikus citokinek, D-vitamin és UVB-sugárzás hatására azonban felszabályozódnak (5. ábra). Ezen kívül az epidermális differenciáció, a sebgyógyulás, a fertőzés és a szöveti sérülések is befolyásolják az AMP-k kifejeződését a bőrben [45].



5. ábra. Az AMP molekulákat termelő sejtek. Az AMP-ket különböző rezidens bőrsejtek termelik. Közvetlen és közvetett antimikrobiális tevékenységük és immunmoduláló hatásuk révén a veleszületett immunrendszer első védelmi vonalaként működnek a különböző kórokozókkal, például baktériumokkal, gombákkal és vírusokkal szemben.

Forrás: Nakatsuji T, Gallo RL. Antimicrobial peptides: old molecules with new ideas. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):887-895.

Az elmúlt években megállapították, hogy az AMP-k és a permeabilitási barrier szorosan összefüggenek egymással. Egyes vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az AMP-k kifejeződése a KC-kban egybeesik számos olyan epidermális szerkezeti komponens (pl. involucrin, lorikrin, keratin-1 és keratin-10, transzglutamináz-1 és transzglutamináz-3)

jelenlétével és expressziójával, amelyek a bőr permeabilitási barrier részét képezik. Megállapították, hogy a hBD-3 fontos szerepet játszik a bőr barrier homeosztázis fenntartásában. A hBD-3 növeli a tight junction (TJ) fehérjék (claudinok) expresszióját, emellett az S100A7 pedig szabályozza a differenciálódást és erősíti a bőr TJ barrier működését a TJ fehérjék (pl. claudinok és occludin) fokozott expressziója révén [45, 46].

Az AMP-knek a bőr immunvédelmében is nagyon fontos szerepük van, mind az egészséges, mind a gyulladásos bőrben. Nem csak a patogén mikroorganizmusok behatolását akadályozzák meg, hanem a bőr immunrendszerének is hatékony immunszabályozói. A bőrt érintő hatásokra képesek veleszületett immunválaszt elindítani, amely citokin/kemokin termeléshez és gyulladás kialakításához is vezethet. Annak ellenére, hogy az AMP-k alapvetően védő szereppel bírnak, több tanulmány kimutatta, hogy aktívan hozzájárulnak a gyulladásos bőrbetegségek patogeneziséhez is, köztük a Th1/Th17-es psoriasis vulgaris és rosacea-hoz, vagy a Th2-es típusú atópiás dermatitishez. Számos AMP overexpresszióját leírták már psoriasisos betegekben, ideértve a hBD-ket, LL-37-et, S100A fehérjéket és az RNase7-et is. Rosaceában legújabb kutatások szintén kimutatták az LL-37 overexpresszióját, és termelődésének mértékét összefüggésbe hozták a gyulladás súlyosbodásával. Atópiás dermatitisben az AMP-k expressziójáról beszámoló irodalmi adatok rendkívül ellentmondásosak, viszont a legtöbb irodalom a hBD-k és az LL-37 molekulák alacsonyabb expressziójáról számol be [46, 59].

2.2. Dendritikus sejtek

Az immunválaszok aktiválása és irányítása nagyban függ a dendritikus sejtektől (DC), melyek megtalálhatóak mind a vérben, mind a szövetekben vagy a nyirokrendszerben. Tágabb értelemben a DC-k egyik fő feladata a veleszületett és az adaptív immunrendszer közötti kapcsolat létrehozása. A DC-k veleszületett immunsejtek, felismerik a kórokozókkal és egyéb veszélyekkel kapcsolatos jeleket, reagálnak rájuk, ezáltal akut gyulladásos választ indukálnak. Az adaptív immunitásban betöltött meghatározó szerepük az extracelluláris és intracelluláris fehérjék feldolgozása, valamint az antigének MHC-molekulákon keresztül történő bemutatása a naiv T-sejtek számára. A legtöbb DC expresszálja az MHC-II és CD11c markereket [60].

A bőrben lévő DC-k képesek felismerni, felvenni és feldolgozni a bejutó környezeti antigéneket. Az antigén stimuláció következtében a DC-k aktiválódnak és a limfoid szövetekbe vándorolnak, ahol bemutatják azt a naiv T-sejteknek, ezáltal elindítva egy antigén-specifikus

humorális és sejtes immunválaszt. A DC-k részt vesznek a bőr immunrendszer regulálásában azáltal, hogy toleranciát vagy a gyulladás kialakulását mediálják [60, 61].

Eredetük szerint két típusuk ismeretes: lehetnek mieloid vagy plazmacitoid eredetűek. A plazmacitoid DC-kel ellentétben a mieloid DC-k nagyobb számban találhatóak meg a bőrben, és rendelkeznek tolerogén és proinflammatorikus funkciókkal egyaránt. A bőrre jellemző citokin és kemokin milió befolyásolhatja funkciójukat egyes bőrbetegségek akár kezdeti vagy aktív fázisában is. A KC-k által termelt különböző citokinek, mint pl. IL-33 és TSLP, aktiválják a bőrben lévő DC-ket és specifikus IgE termelést és Th2-es típusú immunválaszt alakítanak ki [62].

A bőr szempontjából, az epidermiszben találhatóak az LC-k, melyeknek specifikus markereik a CD1a és a langerin (CD207). Antigen prezentáló sejtek, így képesek primer immunválaszokat kialakítani: epidermális elhelyezkedésükből adódóan nyúlványaikkal a külső környezetből fagocitózissal vagy pinocitózissal képesek antigéneket felvenni, majd a dermiszbe és a környező limfoid szövetekbe vándorolva bemutatják ezen antigéneket, így nagy szerepet töltenek be a bőr homeosztázis fenntartásában. Gyulladás során az epidermiszben megjelenhetnek az LC-k mellett inflammatorikus dendritikus epidermális sejtek (IDEC) is. Ezeket a sejteket elsősorban atópiás dermatitisben írták le [60-63].

A dermiszben is találhatóak nagyobb számban DC-k, főleg az epidermisz alatt, ezek a mieloid eredetű dermális DC-k (DDC), melyek nyugalmi állapotban is jelen vannak, gyulladás során azonban képesek nagy mennyiségű citokin és kemokin termelésére. CD1c és CD11c markerek együttes jelenléte jellemzi őket. Plazmacitoid DC-k (pDC) főként a keringésben találhatóak, egészséges bőrben egyáltalán nem, vagy csak kis mennyiségben mutathatóak ki. Gyulladás során viszont megjelennek és az I. típusú interferonokon keresztül elősegítik a sebgyógyulást, vagy közvetítik a TLR7 stimuláció után kialakuló proinflammatorikus reakciót, például psoriasis fennállása esetén **(3. táblázat)** [60-63].

3. táblázat. A bőrben előforduló dendritikus sejtek

	MARKER	ELŐFORDULÁSA
<i>Epidermisz</i>		
LC	CD11c, CD1a, CD1c, CD80, CD86, Langerin, MHC-II	Homeosztatikus állapotban, gyulladásos állapotban (AD)
IDEC	CD1a, Cd11b, Cd11c, CD206, CD209, MHC-II	Gyulladásos állapotban (AD)
<i>Dermisz</i>		
CD1c+ DDC	CD11c, CD1a, CD1c, CD80, CD86, MHC-II	Homeosztatikus állapotban, gyulladásos állapotban (psoriasis)
CD141+ DDC	CD11c, CD1a, CD1c, CD141, CD80, CD86, MHC-II	Homeosztatikus állapotban
pDC	CD123, BDCA2, BDCA4, CD45RA, MHC-II	Gyulladásos állapotban (psoriasis)
tipDC	CD11c, CD206, CD14, CD163, CD209	Gyulladásos állapotban (psoriasis)

Rövidítések: AD, atópiás dermatitis; LC, Langerhans sejt; DDC, dermális dendritikus sejt; pDC, plazmacitoid DC; IDEC, inflamatorikus dendritikus epidermális sejtek

2.3. T-sejtek

Ismereteink szerint a felnőtt egészséges humán bőrben kétszer több T-sejt (több mint 2×10^{10} db) található, mint a keringésben. A T-sejtek többsége a dermiszben helyezkedik el, azonban kisebb számban egyes T-sejt populációk az epidermiszben is megtalálhatók [64].

2.3.1. CD4+ T-sejtek

A CD4+ T-sejteknek több alcsoportját ismerjük, köztük a Th1, a Th2, a Th17, a Th22, a Th9- és a regulatórikus T-sejteket (Treg). Ezeknek a T-sejteknek elsősorban gyulladás során van szerepük, azonban kisebb számban homeosztatikus körülmények között is jelen vannak a dermiszben (**4. táblázat**) [64-66].

T helper sejtek

A Th1 sejtek 1-es típusú citokineket termelnek (interferon (IFN)- γ , IL-2, transzformáló növekedési faktor (TGF- β)), és elsősorban az intracelluláris patogének elleni védekezésben van szerepük. A Th2 sejtek 2-es típusú citokineket termelnek (IL-4, IL-5, IL-13 és IL-31), és főleg allergiás megbetegedésekben van szerepük (mint pl. a Th2-es típusú atópiás dermatitisben). A Th17 sejteknek két alcsoportját ismerjük, vannak a nonpatogén Th17(β) sejtek, illetve a patogén

Th17(23) sejtek. Ezek a sejtek az extracelluláris baktériumok és gombák elleni védekezésben nyújtanak segítséget, és többek között IL-17A-t és IL-17C-t expresszálnak. A Th22 sejtek IL-22-t termelnek, és főleg innate immunválaszokat aktiválnak, Th9-es sejtek pedig IL-9-et termelnek, és a paraziták elleni védekezésben van szerepük [65, 66].

Regulatórikus T-sejtek

A Treg sejtek a CD4⁺ Th sejtek egy alcsoportját képviselik, amelyek nagyrészt az önreaktív sejtek által közvetített patogén immunválaszok visszaszorítására szolgálnak, ezáltal létrehozva és fenntartva a szöveti immunhomeosztázist [67].

A CD4⁺ Treg sejteket a forkhead box protein 3 (FOXP3) transzkripciós faktor expressziója mellett további Treg-markerek is jellemzik: a nagy affinitású IL-2R α lánc (CD25) és a citotoxikus T-limfocita-asszociált antigén 4 (CTLA-4) konstitutív expressziója, valamint az IL-7R α lánc (CD127) alacsony expressziója. A CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ Treg sejteknek két alcsoportja ismeretes, vannak thymus eredetű és perifériásan indukált Treg-ek. Feladatuk az immunválaszok aktivitásának csökkentése. A nem gyulladt egészséges emberi bőrben a CD4⁺ Foxp3⁺ Treg sejtek gyakran a szőrtüszők környékén csoportosan vannak jelen. Az IL-33 citokininről a közelmúltban leírták, hogy szerepük van Treg sejtek szabályozásában. Továbbá, a Treg sejtek immunszuppresszív citokineket is termelhetnek (pl. IL-10, TGF- β , IL-35) [67, 68].

4. táblázat. CD4+ T-sejt alcsoportok a bőrben.

CD4+ T-SEJT ALCSOPORT	INDUKÁLÓ CITOKIN	TRANSZKRIPCIÓS FAKTOR	EFFEKTOR CITOKIN	SZEREPE	BETEGSÉG
Th1	IL-12	T-bet	IFN- γ	Intracelluláris patogén infektio	
Th2	IL-2, IL-4	GATA3	IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, IL-10, IL-25, IL-33	Allergiák, parazita fertözések	Atópiás dermatitis
Th9	IL-4, TGF β	PU.1, IRF4	IL-9	Paraziták elleni védekezés	Psoriasis, allergia
Th17(β)	IL-6, TGF β	ROR γ t	IL-17A, IL- 17C, IL-10, CCL20	Bőr mikrobióta szembeni homeosztázis fenntartása	-
Th17(23)	IL-6, IL-23, IL-1 β	ROR γ t, T-bet	IL-17A, IL- 17F, IL-22, IFN γ , GM- CSF	Extracelluláris patogének elleni védekezés	Psoriasis, Atópiás dermatitis, Hidradenitisz szuppuratíva
Th22	IL-6, IL-1	AhR	IL-22	Bőrt érintő infekciók elleni védelem	Psoriasis, Atópiás dermatitis, Hidradenitisz szuppuratíva
Treg	IL-2, TGF β	FOXP3	IL-10, TGF β	Immunválasz aktivitás csökkentése	Infekciók, daganatok

Rövidítések: Th, T helper; IL, interleukin; IFN, interferon; TGF, transzformáló növekedési faktor; AhR, aromás szénhidrogén receptor; FOXP, forkhead box protein; CCL, CC motif kemokin ligand

2.3.2. Rezidens T-sejtek

Az epidermiszben többségben CD8+ szöveti rezidens memória T-sejtek (T_{RM}) találhatóak. Ezzel szemben a dermiszben megtalálhatóak CD4+ effektor memória T-sejtek (T_{EM}) és CD4+ T_{RM} sejtek is. Ezek nem-cirkuláló memória T-sejtek, és a patogén elsődleges eliminációja után hosszú ideig jelen vannak a bőrben. A patogénnel való találkozást követően nem hagyják el a szövetet, hanem egy helyi, tartós és gyors immunválaszt biztosítanak a patogénnel való újbóli találkozás során [64-66].

CD4+ T_{RM} sejtek

A CD4+ T_{RM} sejtek általában a bőr dermiszében találhatóak meg, ahol mobilisabb viselkedést mutatnak, mint a CD8+ T_{RM} társaik. A CD8+ T_{RM}-sejtekhez képest a CD4+ T_{RM}-sejtek jellemzőiről és funkcióiról azonban kevesebbet tudunk. Ez az alcsoport szintén fontos szerepet játszhat a kórokozókval szembeni védekezésben [64-66].

CD8+ T_{RM} sejtek

A T_{RM} sejtek a T-sejtek nem keringő populációja, amelyek a szövetben tartózkodnak, immunológiai felügyeletet és gyors választ biztosítanak a kórokozók inváziójával szemben. A CD8+ T_{RM}-sejtek főleg az epidermiszben vannak jelen, a keratinocitákkal szoros kapcsolatban állnak, különösen a szőrtüszők körül. A keratinociták által szekretált faktorok, mint például az interleukinek és kemokinek, mind szükségesek a T_{RM} sejtek homeosztázisához és fertőzésekkor való toborzásukhoz. A CD69 és a CD103 a T_{RM}-sejtek legfontosabb felszíni markerei, azonban e markerek expressziós mintázata szövettől függően eltérő, és még ugyanazon szöveten belül is mutathatnak heterogenitást. A CD103 a legtöbb szövetben kifejeződik, mint pl. a bőrben és a központi idegrendszerben, viszont a májban és bélszövetekben olyan TRM sejtekről is beszámoltak már, amelyek nem hordozzák ezt a markert. A CD69-et viszont a legtöbb T_{RM} sejt kifejezi. A tüdőben és a májban a T_{RM} sejtek hetekig/hónapokig maradnak fenn, míg a bőrben több hónapig, vagy akár évekig is stabilak maradnak [64-68].

T_{RM} Treg sejtek

Számos tanulmány alátámasztja a szöveti rezidens memória Treg sejtek létezését, és hogy ezek jelentős szerepet játszhatnak az ismételt antigén-expozíciót követő szövetkárosodás mérséklésében. Vizsgálatok kimutatták, hogy egészséges felnőttek bőrében szinte minden Treg sejt kifejezi a CD45 RO izoformáját (CD45RO), ami egy korábbi vagy jelenlegi antigén találkozással utal. Emellett a T-sejt memóriához kapcsolódó markereket is kifejeztek, beleértve a CD27-et és a BCL-2-t. Ezek az adatok arra utalhatnak, hogy a Treg sejtek a nem gyulladt emberi bőrben egy lassan keringő szöveti rezidens populációt alkotnak. Azonban az, hogy ezek a sejtek miben különböznek a hagyományos T_{RM}-sejtektől, és hogy antigén hiányában mennyi ideig képesek megmaradni a specifikus szövetekben, még nem tisztázott [66, 67].

2.4. Innate limfoid sejtek

Az innate limfoid sejtek (ILC) felfedezése a 2010-es évek elejére tehető, és azóta a T-sejtek veleszületett megfelelőjeként tartják őket számon, hiszen tükrözik a T-sejtek sokféleségét, azonban fertőzés során azonnal rendelkezésre álló citokinek forrása, ellentétben az adaptív válasszal, amely csak napok múlva válik hatékonyá [69, 70].

Az ILC-k tehát az innate immunrendszer részei, nem rendelkeznek antigénspecifikus receptorokkal, de döntő szerepet játszanak a kórokozók elleni korai védekezésben, a szöveti homeosztázisban és az immunválaszok szabályozásában. Főleg barrier szövetekben találhatóak meg, a bőrben a dermisz mélyebb rétegeiben is kimutatták őket.

Az ILC-ket több különböző populációba oszthatjuk a jellegzetes citokin expressziójuk és a transzkripciós faktoraik alapján (**5. táblázat**). Vannak az I-es típusú ILC-k (ILC1), melyek TNF- α -t és IFN- γ termelnek, fejlődésükhöz és működésükhöz a T-bet, egy T-box transzkripciós faktor kifejeződésére van szükség. A II-es típusú ILC-k (ILC2) Th2 típusú citokineket termelnek (IL-4, IL-5, IL-13) és a GATA3 és a ROR α expressziójától függenek. A III-as típusú ILC-k (ILC3) pedig IL-17A-t és/vagy IL-22-t termelnek, és a ROR γ expressziójától függenek. Bár úgy tűnik, hogy az ILC-k az adaptív CD4+ T-sejtekkel hasonló funkciókat látnak el, mégis egyedülállóak abban a tekintetben, hogy antigénspecifitás hiányában is képesek veleszületett jelekre reagálni, és eltérő fenotípusos és funkcionális profillal rendelkeznek [69-71].

Az ILC2-es sejteket elsőként a bélben és nyirokszövetekben azonosították, és kimutatták, hogy az adaptív immunrendszer hiányában hozzájárulnak a parazitákkal szembeni védekezéshez. Részt vesznek a bőr barrier immunitásban: segítenek fenntartani a barrierfunkciót, gyulladásos körülmények között viszont szerepet játszanak az atópiás dermatitis patogenezisében. Az epitheliális eredetű IL-25, IL-33 és/vagy TSLP citokinek aktiválják őket, és ezen sejtek további citokinek (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) termelésébe kezdenek, melyek mind hozzájárulnak a 2-es típusú gyulladás kialakulásához [69-71].

Az ILC1 és ILC3 szerepe a bőr homeosztázisában további vizsgálatokat kíván, azonban kimutatták, hogy az ILC3-as sejtek fontos szerepet játszhatnak a bőr mikrobiótával szembeni tolerancia fenntartásában, illetve a szövetek helyreállításában és az epitheliális barrier fenntartásához. Gyulladásos körülmények között pedig a psoriasis kialakulásához kapcsolták őket. Az ILC1-ek részt vesznek az intracelluláris kórokozókra adott válaszokban, és hozzájárulhatnak a fertőzések elleni korai védekezéshez [71].

5. táblázat Az innate limfoid sejtek típusai

SEJTTÍPUS	STIMULÁCIÓ	TRANSZKRIPCIÓS FAKTOR	EFFEKTOR CITOKINEK
ILC1	IL-12, IL-15, IL-18	T-bet	IFN- γ , TNF- α
ILC2	IL-25, IL-33, TSLP	ROR α , GATA3, Bcl11b	IL-4, IL-5, IL-13
ILC3	IL-23, IL-1 β	ROR γ t, AhR	IL-17, IL-22

Rövidítések: IL, interleukin; ILC, innate limfoid sejt; TSLP, thymic stromal lymphopietin; IFN, interferon; TNF, tumor nekrosis faktor; AhR, aromás szénhidrogén receptor

Az ILC-k tehát stratégiaiilag különböző szövetekben helyezkednek el, ahol más immunsejtekkel lépnek kölcsönhatásba a homeosztázis fenntartása érdekében. A környezeti kihívásokra, például fertőzésekre vagy szövetkárosodásra adott gyors válaszuk miatt a veleszületett immunrendszer alapvető alkotóelemeinek tekintjük őket [69-71].

2.5. Makrofágok

A makrofágok a bőr dermális rétegében találhatóak. Eddig két fajtáját azonosították: vannak olyan makrofágok, amelyek már prenatálisan megjelennek a bőrben, illetve olyanok, amelyek a keringésből (monocitákból származó makrofágok) a bőrbe jutva érik el érett formájukat. Ez utóbbi populáció nagyjából 10 naponta termelődik újra. A makrofágokon a CD163 és CD64 markerek expressziója kiemelkedő. Normál állapotban a szerepük a sejtörmelékek eltávolítása, főként a poszt-kapilláris venuláknál lokalizálódnak és kemokinek szekretálnak, amelyek a neutrofil molekulák toborzását irányítják [10, 72].

2.6. Hízósejtek

A hízósejtek általában szintén a dermiszben találhatóak meg. A csontvelőből jutnak a bőrbe, majd érésük helyileg történik a környezeti hatásokra reagálva. A hízósejtek proliferációjának indukálásában a Th2-es citokinek vesznek részt, mint pl. IL-3, IL-4, IL-9 és az IL-10. A hízósejtek a bőr minden területén megtalálhatóak, azonban legnagyobb számban a végtagokban vannak jelen. Granulomáik olyan preformált mediátorokat tartalmaznak, mint a hisztamin, szulfatált proteoglikánok, szerotonin és triptáz és/vagy kimáz. A hízósejtek klasszikusan az allergiás reakciókban való részvételükről ismertek, mivel bőséges mennyiségű hisztamint termelnek és szabadítanak fel, amikor Fcε-receptoraik immunglobulin (Ig)E-antigén-komplexekkel keresztkötést képeznek. Nagy mennyiségben termelnek prosztaglandin D2-t, egy lipidekből származó gyulladáscsökkentő mediátort, illetve emellett számos citokint és növekedési faktort képesek termelni akár konstitutívan vagy egy ingerre adott válaszként [10, 73].

2.7. Eozinofil molekulák

Az eozinofilek bőr-rezidens sejtek, azonban a homeosztatikus szerepükről nem sokat tudunk. Granulomáik potens és toxikus fehérjéket, citokineket és kemokineket tartalmaznak, melyek megfelelő ingerek hatására felszabadulhatnak. Az eozinofilekről klasszikusan ismert, hogy elősegítik a parazita fertőzések elleni védekezést [10, 74].

2.8. B-sejtek

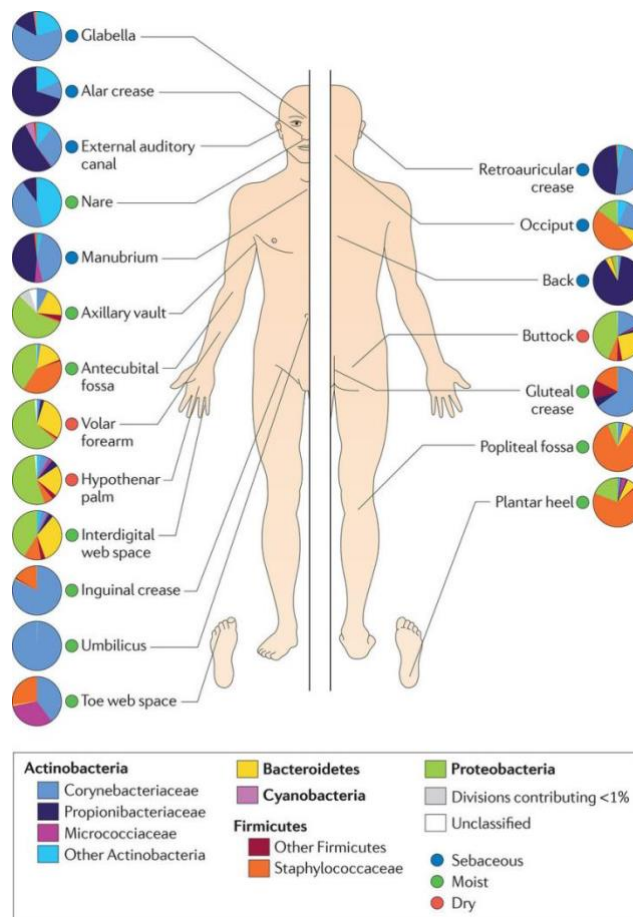
A B-sejtek homeosztatikus állapotban nagyon ritkán fordulnak elő, azonban szerepük gyulladásos állapotokban jól ismert. A humán bőrben mennyiségük különböző betegségekben, mint pl. atópiás ekcémában, megemelkedik. A B-sejtek a dermiszben találhatóak, ahová a T-sejtekhez hasonlóan jutnak el, és az IgM, IgE és IgG antitestek megnövekedett szintjével járnak együtt [10, 75].

3. A bőr mikrobiom

Bőrünkön baktériumok, gombák és vírusok milliói élnek, amelyek a bőr mikrobiomját alkotják. A bélrendszerünkben tapasztaltakhoz hasonlóan a bőr mikrobiom is alapvető szerepet játszik a behatoló kórokozók elleni védelemben, és az immunrendszerünk tréningelésében. A bőrünket hasznos mikroorganizmusok egyvelege kolonizálja, mely segít megakadályozni a kórokozók behatolását, azonban, ha ez a barrier megsérül, vagy a kommenzális és patogén baktériumok közötti egyensúly felbomlik, gyulladásos bőrbetegségek és szisztémás betegségek is kialakulhatnak [76].

Az emberi bőrt anatómiai és fiziológiai tulajdonságai alapján három régióra lehet kategorizálni, melyek a faggyúmirigyben gazdag (SGR, zsíros) területek, az apokrin mirigyben gazdag (AGR, nedves) területek, és a mirigyben szegény (GP, száraz) területek. Általában az egészséges bőrrel rendelkező emberek mikrobiomja hasonló, a mikrobiális közösségek összetétele azonban elsősorban a bőr előbb említett fiziológiájától függ. A faggyúmirigyben gazdag területeken a lipofil *Propionibacterium* fajok dominálnak, míg a nyirkos környezetet kedvelő baktériumok, mint például a *Staphylococcus* és *Corynebacterium* fajok, inkább a nedves területeken, többek között a hajlatokban vannak jelen. A száraz régiót pedig egy változatos mikrobióta közösség alkotja, jelen vannak egyaránt Actinobacteria, Proteobacteria, Firmicutes és Bacteroidetes törzsek is [76-78]. A baktériumközösségekkel ellentétben a

gombaközösségek hasonló eloszlást mutatnak az egyes testtájakon, azonban az emberi bőrt domináló gombafajról, a *Malassezia*-ról leírták, hogy abszolút gyakorisága rendkívül magas az SGR régióban, és az AGR területen is kiemelkedő a jelenléte a GP régióhoz képest. A baktériumokkal és gombákkal ellentétben az eukarióta DNS-vírusok kolonizációja inkább egyéni variációt mutat, mint az anatómiai területek függvénye [77] (6. ábra).



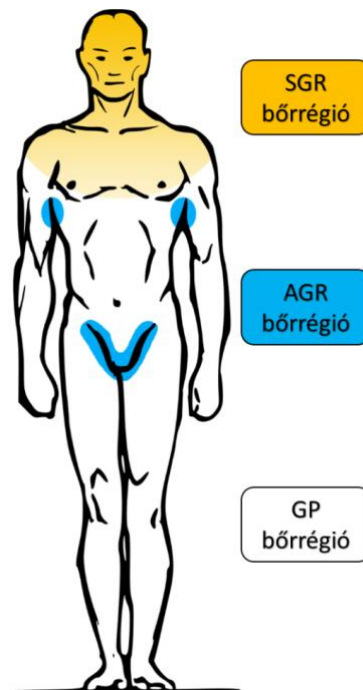
6. ábra. A baktériumok topográfiai eloszlása az emberi bőrfelületen. Az emberi bőrön baktériumok, gombák és vírusok milliói élnek, amelyek a bőr mikrobiomját alkotják. Forrás: Dréno, B et al. "Microbiome in healthy skin, update for dermatologists." *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* vol. 30,12 (2016): 2038-2047.

A bél mikrobiomjához hasonlóan a bőr mikrobiom is egy dinamikus rendszer, életünk során két jelentős változáson megy keresztül. Az első változást elsősorban a születési mód határozza meg. A hüvelyi úton született csecsemők bőr mikrobiótája hamarabb érik, mint a császármetszéssel született csecsemőké; utóbbi esetén a bőr mikrobiótájának alfa-diverzitása alacsonyabb. A császármetszéssel világra jött csecsemőkben jelentős mértékű *Propionibacterium* és *Streptococcus* fajokat találtak, míg a hüvelyi úton született csecsemőkre inkább a *Lactobacillus* fajok jelenléte volt jellemző. A születés után a bőr környezete dinamikus strukturális és funkcionális változásokon megy keresztül, beleértve a pH, a víztartalom, a

transzepidermális vízvesztés és a faggyútermelés változásait, amelyek mind befolyásolhatják a bőr mikrobióta érését. A második nagyobb változás serdülőkorban következik be. Pubertás során a faggyútermelés fokozódik, amely hozzájárul a bőrt kolonizáló lipofil baktériumok nagymértékű felszaporodáshoz. Ezután a két fázis után felnőttkorban egy dinamikus egyensúly alakul ki, annak ellenére, hogy bőrünk folyamatosan ki van téve környezeti hatásoknak [76].

4. A bőrrégiók immunológiai eltérései

Az utóbbi évek során munkacsoportunk rávilágított, hogy az eltérő fiziológiai tulajdonságok, kémiai milió és mikrobióta kompozíció mellett a bőr immunológiai és permeabilitási barrier karakterisztikái is különböznek az SGR, AGR és GP bőrrégiókban (7. **ábra**) [4-7]. Ezt a tényt már más kutatócsoport is megerősítette [79].



7. ábra. *Az emberi bőr nem egységes* Három különböző bőrterületet különböztethetünk meg: GP: mirigyben szegény régió (pl. végtagok), AGR: apokrin mirigyben gazdag régió (pl. hajlati régiók), SGR: faggyúmirigyben gazdag régió (pl. arc).

Kutatócsoportunk célul tűzte ki az eltérő bőrrégiók összehasonlítását egészséges bőrterületeken és gyulladásos bőrbetegségek vonatkozásában, főként az immunológiai és a permeabilitási barrier komponenseinek kutatására fókuszálva. Eredményeink szerint a GP bőrhöz képest az SGR és AGR bőrrégiókat egy robusztusabb számú, nem-aktivált CD11c+ dendritikus sejt (DC) és CD4+ T-sejt jellemzi, homeosztatis interleukin-17/interleukin-10 citokin milió jelenlétével. Ezenfelül a veleszületett immunitás komponensei (kemokinek, AMP-k) és permeabilitási barrier molekulák (Keratin 17, 79, LOR) is szignifikánsan magasabb szintet

mutattak az SGR és AGR területeken a GP-hez viszonyítva [4-7]. Eddigi eredményeink igazolták, hogy az egészséges bőr valóban nem egységes. Azonban eddig azt még senki nem vizsgálta, hogy a különböző KC eredetű, citokin típusú epimmunom mediátorok hogyan expresszálódnak az eltérő bőrterületeken homeosztatisz körülmények között és a különböző területekre jellemző bőrbetegségekben (atópiás dermatitis, rosacea), illetve a már eltérést mutató AMP típusú epimmunom molekulák miként fejeződnek ki a GP régió specifikus bőrbetegségben, az atópiás dermatitisben, összehasonlítva egy olyan bőrbetegséggel (psoriasis) amelynek nincsen régió specificitása.

5. Atópiás dermatitis

Az atópiás dermatitis (AD) az egyik leggyakrabban előforduló Th2 típusú immunmediált gyulladásos bőrbetegség, amely viszketéssel és bőrszárazsággal jár együtt. Komplex patogenezisében genetikai és környezeti tényezők is egyaránt szerepet játszanak, azonban a barrier károsodás a betegség egyik legfőbb kiváltó oka [80].

5.1. Epidemiológia

A WHO adatai alapján, az egész világon legalább 230 millió embert érint a betegség. A betegség prevalenciája és incidenciája az utóbbi néhány évtizedben rohamosan emelkedett; gyermekek esetében a prevalencia 15% és 20% között mozog, felnőtteknél pedig 10% körül, azonban az AD klinikai heterogenitása miatt a betegség gyakoriságának pontos meghatározása kihívást jelent. A magas jövedelmű és iparosodott országokban tapasztalható növekvő gyakoriságot olyan környezeti tényezőknek tulajdonítják, mint pl. a légszennyezettség és a túlzott mértékű háztartási higiéniai termékeknek való kitettség. Az AD legjelentősebb ismert kockázati tényezője az atópiás megbetegedések családi előfordulása. Kockázati tényezők közé tartozik még a városi élet, a nyugati országokra jellemző étrend, az 5 éves kor előtt történő többszöri antibiotikum-expozíció, a kis családméret és a háztartások magas iskolai végzettsége [80].

5.2. Klinikai jellemzők, diagnózis, kezelés

Az AD klinikai jellemzője életkortól és a betegség stádiumától függően változhat. Tipikus akut elváltozás a körülhatárolt erythemás plakk, a krónikus gyulladásos elváltozásokat

papulák, papulovezikulák, ödéma, lichenifikáció és hámlás jellemzi; emellett a bőrszárazság és a viszketés is általános tünetei a betegségnek, mely utóbbi intenzitása arányos a betegség súlyosságával (**8. ábra**). Kisgyermekben az első tünetek már 2 hónapos kortól megjelenhetnek, és akár az egész testre kiterjedhetnek. A beteg életkorának növekedésével a tünetes területek általában jobban körül határolhatóak és főleg a végtagokra, azaz a GP (száraz) területekre lokalizálódnak [81, 82]. A tüneteket több tényező is kiválthatja, mint pl. stressz, izzadás, és a beteg életminőség romlásához vezethetnek. Az AD-s betegek esetében gyakori az alvászavar és a csökkent produktivitás és a tünetek káros hatással vannak az érzelmi és társadalmi életre is. [80, 83].



8. ábra. Az atópiás dermatitis klinikai képe. Az AD egy nem fertőző gyulladásos bőrbetegség, melyet intenzív viszketés, bőrgyulladás és bőrszárazság jellemez.

Maga az AD klasszikusan az ún. „atópiás menetelés” első megnyilvánulása, amelyet ételallergia, asztma és allergiás rhinoconjunctivitis követhet. Ezen allergiás állapotok kiváltásában szerepe van a bőr barrier károsodásának, hiszen az allergének így könnyebben penetrálódnak, és ez prediszponálja az immunrendszert egy Th2-es gyulladás kialakítására [80].

Az AD-s betegek emellett folyamatosan ki vannak téve bakteriális, virális és gombás fertőzéseknek. A baktérium kolonizáció tekintetében nagyon alacsony diverzitást mutatnak; kimutatták, hogy a *Staphylococcus aureus* baktérium a betegek 90%-át kolonizálja, amely együtt jár a *Corynebacterium*, a *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Acinetobacter*, *Corynebacterium* és *Propionibacterium* fajok csökkenésével [84].

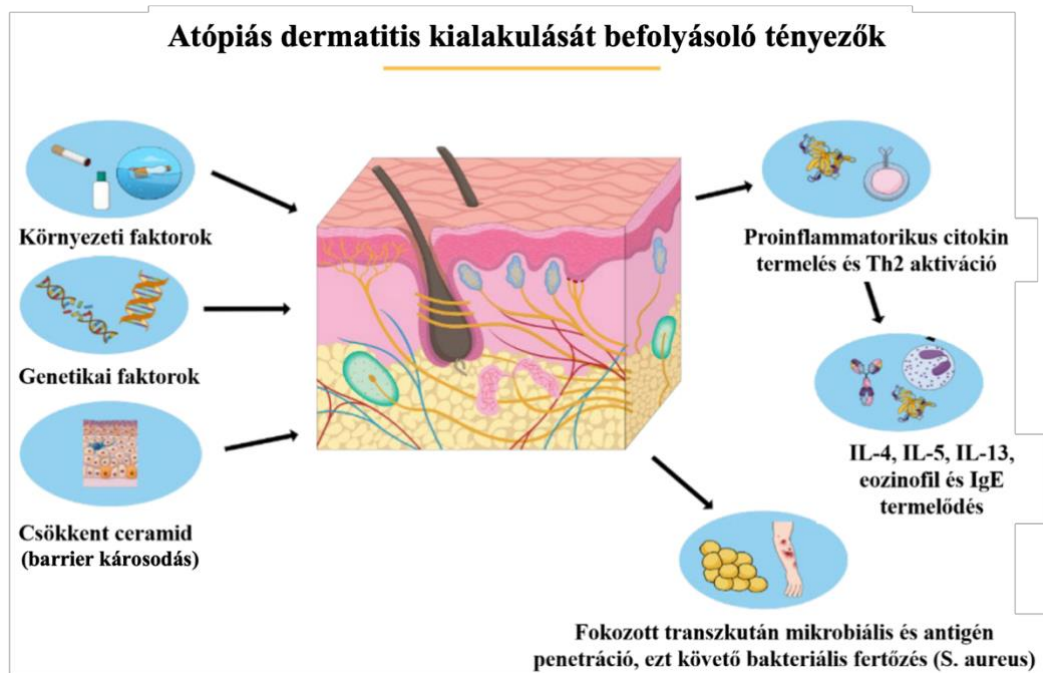
Az AD klinikai diagnózisa a bőrelváltozások morfológiai jellemzőin és eloszlásán, a társuló klinikai tünetek jelenlétén és a beteg kórtörténetén alapul. Az AD súlyossága különböző pontozási módszerekkel számszerűsíthető (pl. Eczema Area and Severity Index (EASI) és a Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)), melyet a gyakorlatban is alkalmaznak [85].

Az AD kezelésének a kiválasztását a betegség klinikai stádiuma (enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos), az érintett terület nagysága, az életkor, és a már fennálló betegségek is befolyásolják. Az eczéma kezelésére elsőként helyi immunszuppresszív terápiák alkalmazása javasolt, a közepesen súlyos ekcéma esetén pedig alkalmazható ultraibolya fényterápia is. Súlyos AD esetén hagyományos szisztémás immunszuppresszív szereket, például ciklosporint vagy metotrexátot alkalmaznak. A dupilumab az első olyan biológiai gyógyszer, amelyet az FDA súlyos AD-ben szenvedő felnőttek kezelésére engedélyezett. Ez egy humán IL-4R α elleni monoklonális antitest, amely mind az IL-4, mind az IL-13 jelátviteli útvonalat gátolja [80, 85].

5.3. Patomechanizmus

Az AD patogenezisét több pont is befolyásolja, hiszen kialakulásában szerepet játszanak környezeti és genetikai tényezők, a bőr barrier diszfunkció, a mikrobióta egyensúly felbomlása, az immunrendszer diszregulációja és a bőrgyulladás környezeti kiváltó tényezői közötti kölcsönhatások (**9. ábra**). A gyulladással járó folyamat kialakulásának első lépése feltehetően a külső hatás vagy genetikai okok által kiváltott epidermális barrier károsodás (*outside-in* hipotézis, miszerint elsőnek a barrier károsodás jön létre, és ez vezet immunmediált gyulladáshoz). Ez létrejöhet primer mechanizmusok által, mint pl. a FLG mutáció, vagy akár másodlagos mechanizmusok révén, pl. vakarás, vagy az epidermális szerkezeti fehérjék és lipidek csökkent expressziója által, amelyet főleg a Th2-es citokinekre adott válaszként figyelhetünk meg. Számos epidermális elváltozást figyeltek meg az AD-s betegeknek mind az érintett (léziós), mind a nem érintett (nem léziós, látszólag egészséges) bőrén: például megnövekedett pH, csökkent vízvisszatartás, könnyű irritálhatóság és fokozott fogékonyság a fertőzésekre. Molekuláris szinten az epidermális differenciálódással kapcsolatos strukturális fehérjék, valamint a tight junction fehérjék csökkent expresszióját figyelték meg. Az epidermális barrier károsodás elősegíti a gyulladást azáltal, hogy különböző (nagy részben pro-Th2 típusú) epimmunom molekulák (alarmin molekulák) szabadulnak fel (pl. IL-25, IL-33, TSLP). Az alarminok olyan fehérjék, amelyek szöveti károsodás hatására szabadulnak fel, és gyulladást idéznek elő. Ezek a molekulák aktiválják a 2-es típusú ILC-eket, és DC-eket, melyek Th2 közvetített immunválaszt alakítanak ki. A szövetet infiltráló exogén antigéneket a DC-k

felveszik és az immunrendszernek bemutatva aktiválják a Th2 sejteket, amelyek Th2-es citokinet (IL-4 és IL-13) termelnek, amely később B sejt aktiválást, antitest izotípus váltást és antigénspecifikus IgE termelődést promotál. Maga az ILC2-es sejtek is képesek IL-4 és IL-13 termelésre, amely tovább fokozza az IgE termelődését. Az IL-4 és IL-13 citokinek pedig serkentik az IL-31 termelődést, ami viszketést eredményez, és tovább súlyosbítja a gyulladásos választ, egy ördögi kört alakítva ki [80, 86].



9. ábra. Az atópiás dermatitis patomechanizmusa. A betegség pontos oka a mai napig tisztázatlan, azonban a barrier károsodás, gének, az immunrendszer és a környezet is szerepet játszik a betegség kialakulásában.

Forrás: Anania, Caterina et al. "Probiotics Function in Preventing Atopic Dermatitis in Children." *International journal of molecular sciences* vol. 23,10 5409. 12 May. 2022

A genetikai faktorok közül, melyek bőr barrier károsodást okozhatnak, a FLG génnek a mutációja a legjelentősebb, mely a betegek 30-50%-át érinti. A FLG, amelyet az stratum granulosum KC-i termelnek, elősegíti a természetes hidratáló faktorok és a lipidmátrix termelődését, és összetartja a keratin filamentumokat a KC-ban. Az FLG funkcióvesztéses mutációja bőr barrier károsodáshoz és fokozott transepidermális vízvesztéshez (TEWL, transepidermal water loss) vezet, ami bőrszárazságot eredményez [87]. Jelenleg a Th2-es útvonal mediátorainak és citokinjeinek célzása tűnik a legígéretesebb kezelési módszernek [80].

6. Rosacea

A rosacea egy krónikus, gyulladósos bőrbetegség, amely elsősorban az SGR bőrrégiót, azaz az arcot, orrot, állat és a homlokot érinti [88].

6.1. Epidemiológia

A betegség heterogenitásának köszönhetően az epidemiológiai vizsgálati adatok a rosacea előfordulására vonatkozóan nagyon eltérőek. Az állapot általában 30 és 50 év közötti korban kezdődik az érintetteknél (azonban korábban is előfordulhat). A nők gyakrabban érintettek, mint a férfiak, és kimutatták, hogy a rosacea különösen gyakori a kelta származású, világos bőrű emberek körében. A becslések szerint a rosacea előfordulása a világos bőrűek körében 2 és 22% között mozog [88].

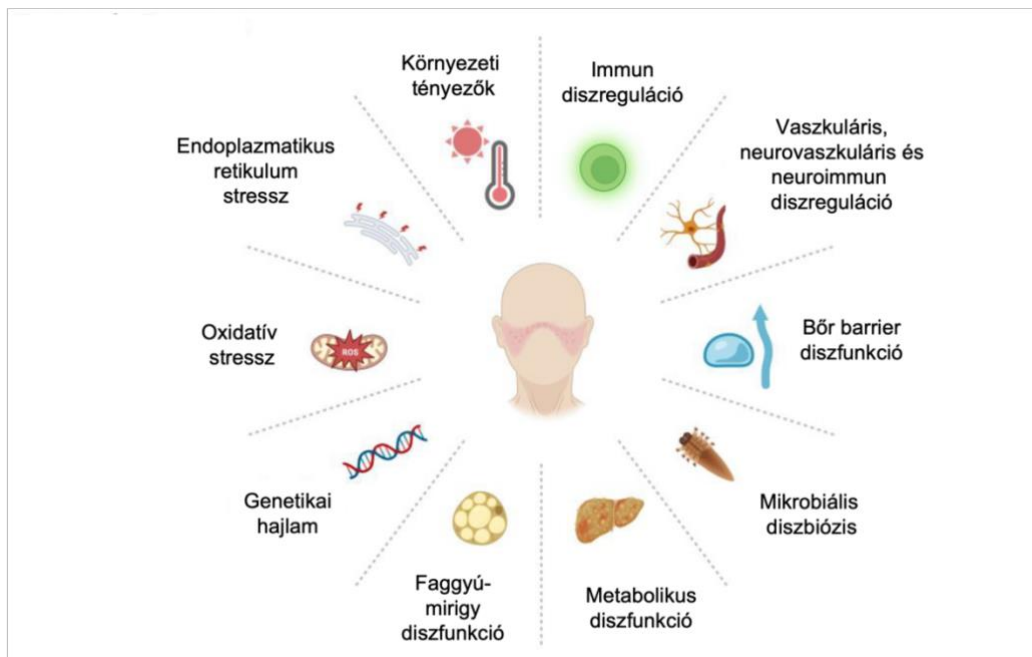
6.2. Klinikai jellemzők, diagnózis, kezelés

A klinikai jellemzők alapján a rosacea az arc különböző pontjait érintheti, előfordulhat az arcon, homlokon, orron és az állon (*1. típus: eritémás-teleangiektáziás rosacea*), megjelenhet csak az arcon (*2. típus: papulopustuláris rosacea (PPR)*), érintheti csak az orrot (*3. típus: fimatózus rosacea*), vagy csak a szemben jelentkezik (*4. típus: okuláris rosacea*). Ezek az állapotok együttesen, vagy akár külön is kialakulhatnak. A tünetek között szerepel a tartós arc-eritéma, papulák, pustulák, telangiektázia jelenléte és visszatérő bőrpír. Előfordulhat a faggyúmirigyek hipertrófiája és fibrózis is. A szem érintettsége a becslések szerint a rosaceás betegek akár háromnegyedénél is előfordulhat, és gyakran jár idegen test érzéssel, szárazsággal, égő érzéssel, viszketéssel, bőrpírral, fotofóbiával, könnyezéssel és homályos látással. A vörös, pattanásos arc zavart, alacsony önértékelést, szorongást és depressziót okozhat, ami negatívan befolyásolja az életminőséget [88, 89].

A hőség, a stressz, az ultraibolya fény, a fűszeres ételek, a forró italok, a dohányzás és az alkohol súlyosbíthatják a tüneteket. A rosacea a bőr barrierjének károsodásával jár, ami túlzott transzepidermális vízvesztést eredményez, így a bőr száraz lesz, hajlamos a hámlásra, valamint érzékenyebbé válik. A rosacea diagnózisa a klinikai tüneteken és a részletes kórtörténet felvételén alapul. A kezelés része a tudatos bőrápolás, tekintettel a károsodott bőrbarrier funkcióra [89, 90].

6.3. Patomechanizmus

A rosacea kialakulásának eredete nem tisztázott, de számos tényező játszhat benne szerepet, mint pl. mikrobiális, genetikai és immunológiai zavarok. A veleszületett és adaptív immunitás diszregulációja, a krónikus gyulladás és az aberráns neurovaszkuláris jelátvitel, valamint egyes mikroorganizmusok kóros jelenléte (*Demodex folliculorum*) mind jellemzik a betegséget [88] (10. ábra).



10. ábra. A rosacea patogenezisében szerepet játszó faktorok. A veleszületett immunrendszer diszregulációja, a bőrben élő kommenzális mikroorganizmusok túlszaporodása és az aberráns neurovaszkuláris jelátvitel mind szerepet játszhatnak a betegség klinikai jellemzőinek kialakulásában. Forrás: Chen, Chengqian et al. "Exploring the Pathogenesis and Mechanism-Targeted Treatments of Rosacea: Previous Understanding and Updates." *Biomedicines* vol. 11,8 2153. 31 Jul. 2023

Rozáceás betegeknél a KC felszíni TLR2 overexpresszált, amely a bőr fokozott érzékenységéhez vezethet, és hozzájárul egyes citokinek (IL-8, IL-1 β és TNF- α) túltermeléséhez. Kutatócsoportunk leírta, hogy a rozáceát az AD-hoz hasonlóan permeabilitási barrier károsodás jellemzi (*outside-in* hipotézis). A betegségben az adaptív immunrendszer szerepe még ennél is kevésbé tisztázott. A kóros immunszabályozás mellett a neuronális és vaszkuláris szabályozás is szerepet játszik a folyamatban [88, 89].

A szakirodalomban számos bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy a betegség kialakulása összefüggésbe hozható egyes parazita mikróbák jelenlétével, azonban jelentőségük a rosacea patogenezisében még mindig ellentmondásos. Irodalmi adatok alapján az olyan mikróbák, mint a *Demodex folliculorum*, a *Bacillus oleronius*, a *Helicobacter pylori*, a *Staphylococcus epidermidis* és a *Chlamydomphila pneumoniae* játsszák a legnagyobb szerepet a

rosacea kialakulásában. A fent említett mikroorganizmusok közül néhány az emberi normál flórához tartozik, ezért nehéz meghatározni a betegség kialakulásában játszott szerepüket. Ezek közül a legnagyobb jelentőséget a *Demodex* atkának tulajdonítják a betegség patogenezisében, ha az nagy mennyiségben van jelen a beteg bőrén. A *D. folliculorum* jelenléte a faggyúmirigy váladékban nagy százalékában kimutatható, míg egészséges személyeknél ez az arány sokkal alacsonyabb. Kommenzális mikroorganizmusnak tekinthető, azonban bizonyos esetekben gyulladást aktiválhat, és ezáltal befolyásolhatja az immunrendszer működését [88, 89].

7. Psoriasis

A psoriasis egy immunmediált, Th17-típusú gyulladással járó bőrbetegség, melynek hátterében erős genetikai hajlam és autoimmun tulajdonságok állnak. Általában a törzsön, végtagokon és a hajas fejbőrön alakulnak ki a tünetek, de a test bármely részén megjelenhet, attól is függően, hogy a betegség több altípusa közül melyikről beszélünk [91].

7.1. Epidemiológia

A psoriasis világszerte több mint 60 millió felnőttet és gyermeket érint. Férfiaknál és nőknél egyaránt előfordul, a betegség átlagos megjelenési kora 33 év. A prevalenciája és az incidenciája a gyermekeknél alacsonyabb, mint a felnőtteknél. Az egész világon a gyakorisága 1% körüli, de ez földrajzi régiók szerint eltérő lehet. Ázsiai és egyes afrikai populációkban alacsonyabb, a kaukázusi és skandináv populációkban pedig akár 11%-os előfordulási gyakoriságot is mutathat [91].

7.2. Klinikai jellemzők, diagnózis, kezelés

A psoriasis megjelenési formái nagyon változatosak, azonban a leggyakoribb és legkönnyebben felismerhető típusa a psoriasis vulgaris (PsV). Klasszikus morfológiája a jól körülhatárolt, lazacrózsaszín színű plakk (*plakkos psoriasis*), amelyet ezüstös pikkelyek borítanak. Gyakori előfordulási helyei közé tartozik a térd és a könyök, a derék régió és a fejbőr, azonban bármely bőrfelület érintett lehet (**11. ábra**). Emellett a plakkokat anatómiai szimmetria is jellemezheti. A psoriasis ritkább formái közé tartozik a *guttált*, az *eritrodermás*, a *pusztulosus* és *inverz psoriasis*. A *guttált psoriasis* az esetek 2%-át teszi ki, számos apró, pikkelyes papulák

formájában jelentkezik, és ez általában gyermekeket és tinédzsereket érint. Az *eritrodermás psoriasis* a pikkelysömör súlyos, potenciálisan életveszélyes formája, melyet a testfelület 75%-át lefedő eritéma jellemez. Gyakran már a fennálló betegség szövődményeként jelentkezik, és a psoriasisos felnőttek körülbelül 2-3%-át érinti. A *pusztulosus psoriasis* formái egészen ritkák és morfológiailag elkülöníthetőek, ezt a formát steril pusztulák és eritéma jellemzi. Az *inverz psoriasis* általában az összeérő, hajlati területeken alakul ki és enyhe eritemás plakkok és foltok jellemzik. A psoriasisos tünetekre sokszor hullámzó lefolyás jellemző, hiszen a remissziós időszakokat általában egy újabb relapszus követi [91-93].



11. ábra A *psoriasis vulgaris* klinikai képe. A PsV a törzsön és a végtagok felszínén megjelenő erythemás, pikkelyes plakkokkal jelentkezik. Rövidítések: PsV, psoriasis vulgaris

A legtöbb psoriasisos beteg életminőségét nagymértékben rontja a betegség, negatív hatással van a szociális életükre, hatással van a munkavégzésre és a tanulásra. Súlyosabb pszichológiai hatás jelentkezik azoknál, akiknek kiterjedt tünetük van, vagy olyan funkcionálisan fontos területek érintettek, mint pl. az arc, a tenyér, a talp és a nemi szervek. Az általános populációhoz képest a psoriasisos betegek nagyobb valószínűséggel depressziósak (akár 20%), és öngyilkossági gondolatokkal is küzdenek. A pikkelysömör diagnózisa általában a klinikai kép, a kórtörténet, a morfológia és a bőrelváltozások eloszlása alapján történik [93].

Általánosságban elmondható, hogy a psoriasis kezelési stratégiáinál figyelembe kell venni a betegség súlyosságát, az egyéb társuló egészségügyi állapotokat, valamint a beteg preferenciáit és elégedettségét. Az elmúlt 20 év során azonban a biológiai terápiák drasztikusan

megváltoztatták a pikkelysömör kezelésére vonatkozó lehetőségek körét. Jelenleg már számos biológiai készítményt engedélyeztek a betegség kezelésére [91-93].

7.3. Patomechanizmus

A psoriasis jellemzője a tartós gyulladás, amely kontrolálatlan keratinocita proliferációhoz és diszfunkcionális differenciálódáshoz vezet. A psoriasisos plakk szövettana acanthosist (epidermális hiperplázia) mutat, amely DC-kből, makrofágokból, T-sejtekből és neutrofilekből álló gyulladásos infiltrátumot mutat. A neovaszkularizáció szintén kiemelkedő jellemzője a betegségnek. A PsV-ban és a többi klinikai változatban az aktív gyulladásos útvonalak átfedik egymást, de diszkrét különbségeket is mutatnak, amelyek az eltérő fenotípusért és kezelési eredményekért felelősek. A T-sejtek jelentősége a psoriasis patogenezisében már jól ismert, de számos klasszikus (DC-k és neutrofilek) és nem klasszikus immunsejt (keratinociták) is részt vesz a betegség patogenezisében (*inside-out* hipotézis, miszerint az immunrendszer aktivációja történik meg először, amely károsítja a bőr barriert). Az e sejtek közötti kommunikáció főként citokineken, például TNF- α , IFN- γ , IL-17 és IL-23 révén, valamint a keratinociták aktiválásán keresztül történik, ami az epidermális hiperproliferációt és az antimikrobiális peptidek, növekedési faktorok és kemokinek termelését hajtja. Továbbá, az utóbbi évek kutatásai feltárták az AMP-k iniciáló szerepét a psoriasis patogenezisében. Közülük az LL-37 az elmúlt években a psoriasis kialakulásának modulátoraként került előtérbe [94]. Ezek a tényezők összeségében elősegítik a psoriasis karakterisztikus jellemzőinek megjelenését, beleértve az angiogenezist, a neutrofil infiltrációt és a Th1 és Th17 típusú T-sejtek megnövekedett számát, ami egy önfenntartó gyulladásos folyamatot hoz létre. Az IL-23 és Th17 válaszokat a psoriasis fontos mozgatórugóinak tekintik [92].

Célkitűzés

A kutatócsoport korábbi kutatásai során az egészséges bőrrégiók keratinocita eredetű antimikrobiális peptid és kemokin molekula mintázata már feltárássra került, azonban a keratinocita eredetű citokinek vizsgálata még nem történt meg. Emellett, eddig még senki nem vizsgálta átfogóan az AMP típusú epimmunom molekulák expresszióját atópiás dermatitis-ben.

I. Jelenlegi kutatásunkban célunk tehát az egészséges SGR, AGR és GP bőrrégiók citokin típusú epimmunom molekula profiljának összehasonlítása: **1.)** mRNS szinten qRT-PCR-al, **2.)** fehérjeszinten immunhisztokémia (IHC) és **3.)** immunfluoreszcencia (IF) módszerekkel.

II. Ezután célul tűztük ki az egészséges GP bőrre jellemző citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálatát egy régióspecifikus immunmediált gyulladásos bőrbetegségben, AD-ben fehérjeszinten IF módszerrel, illetve elvégeztük ezen citokinek expressziójának összehasonlítását másik két gyulladásos bőrbetegséggel, a rosaceával és psoriasisissal.

III. Végezetül az AMP típusú epimmunom molekulák expressziós szintjeinek átfogó vizsgálatát végeztük el **1.)** AD-ben mRNS szinten qRT-PCR-ral, és **2.)** fehérjeszinten IHC-val, **3.)** illetve PsV-ban fehérjeszinten IHC-val, az összehasonlítható fehérje expressziós szintek érdekében.

Anyagok és módszerek

Jelen tanulmányokhoz az egészséges bőrminták plasztikai műtéteken áteső egészséges személyektől, a betegektől származó bőربيopsziás minták pedig a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinika járóbeteg szakrendelésén megjelent betegektől származtak. A vizsgálathoz szükséges Helsinki nyilatkozat irányelveinek megfelelő beleegyező nyilatkozatok minden esetben aláírásra kerültek. A tanulmányt a Debreceni Egyetem helyi etikai bizottsága jóváhagyta (engedély szám: IV/2072-2/2020/EKU).

A bőrminták gyűjtése során minden mintát 2 darabra vágunk, melynek egyik részét RNA_{later}-be helyeztük a későbbi RNS izoláláshoz, majd -80°C-on tároltuk, másik felét pedig formalinos fixálást követően paraffinba ágyasztuk a fehérjeszintű kísérletekhez. Az egészséges mintákat a hematoxylin-eosin festést követően csoportosítottuk a faggyúmirigyek és apokrin mirigyek száma alapján. Fénymikroszkóp 10X-es nagyításán, ha az egységnyi területre jutó faggyúmirigyek száma meghaladta a hármat, akkor SGR; ha az apokrin mirigyek száma meghaladja a kettőt, akkor AGR; ha pedig az apokrin és faggyúmirigyek száma kevesebb mint egy, akkor GP minták közé soroltuk az adott mintát. A beteg bőrminták középsúlyos-súlyos állapotú betegektől származtak, akik szisztémás kezelés alatt nem álltak, vagy a kezelés legalább 3 héttel a mintavétel előtt le lett állítva.

1. Mintagyűjtés

Az citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálatához (első projekt) az egészséges bőrminták (n=10-10 db) SGR (átlagéletkor \pm SD: 63,4 \pm 15,43 év), AGR (átlagéletkor \pm SD: 63,3 \pm 10,48 év) és GP (átlagéletkor \pm SD: 48,1 \pm 15,94 év) bőrterületekről származtak. Emellett 7 db léziós AD (átlagéletkor \pm SD: 29 \pm 8,25) és PPR (átlagéletkor \pm SD: 53,3 \pm 14,70) mintát, illetve 6 db PsV (átlagéletkor \pm SD: 68 \pm 15,52) és Scalp Ps (átlagéletkor \pm SD: 57 \pm 18,12) betegmintát gyűjtöttünk **(6. táblázat)**.

6. táblázat. Felhasznált egészséges és beteg bőrminták a citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálatánál

Egészséges bőrminták (n = 10)			
SGR bőrminták	Nem	Kor	Mintavétel helye
SGR1	F	64	Arc
SGR2	F	68	Halánték
SGR3	N	82	Nyak
SGR4	F	68	Nyak
SGR5	F	27	Halánték
SGR6	F	61	Hát
SGR7	N	51	Hát
SGR8	N	68	Arc
SGR9	N	79	Halánték
SGR10	N	66	Hát
<u>Átlagéletkor ± SD</u>		<u>63,4 ± 15,43</u>	

AGR bőrminták	Nem	Kor	Mintavétel helye
AGR1	N	82	Axilla
AGR2	N	62	Axilla
AGR3	N	59	Axilla
AGR4	N	66	Axilla
AGR5	N	72	Axilla
AGR6	N	42	Axilla
AGR7	N	56	Axilla
AGR8	N	65	Axilla
AGR9	N	61	Axilla
AGR10	N	68	Axilla
<u>Átlagéletkor ± SD</u>		<u>63,3 ± 10,48</u>	

GP bőrminták	Nem	Kor	Mintavétel helye
GP1	F	50	Lábszár
GP2	F	43	Felkar
GP3	F	70	Alkar
GP4	F	25	Felkar
GP5	F	46	Alkar
GP6	N	62	Alkar
GP7	N	19	Felkar
GP8	F	57	Felkar
GP9	N	59	Lábszár
GP10	N	50	Felkar
<u>Átlagéletkor ± SD</u>		<u>48,1 ± 15,94</u>	

Rosaceás betegek (n=7)			
PPR minták	Nem	Kor	Mintavétel helye
PPR1	N	72	Arc
PPR2	F	58	Arc
PPR3	F	57	Arc
PPR4	N	54	Arc
PPR5	N	64	Arc
PPR6	N	39	Arc
PPR7	F	29	Arc
<u>Átlagéletkor ± SD</u>		<u>53,3 ± 14,70</u>	

Atópiás dermatitises betegek (n=7)			
AD minták	Nem	Kor	Mintavétel helye
AD1	N	19	Alkar
AD2	N	20	Alkar
AD3	F	29	Alkar
AD4	N	23	Lábszár
AD5	F	7	Alkar
AD6	F	22	Alkar
AD7	N	33	Felkar
Átlagéletkor ± SD		29 ± 8,25	

Psoriasis vulgarisos betegek (n=6)			
PsV minták	Nem	Kor	Mintavétel helye
PsV1	F	48	Derék
PsV2	N	61	Könyök
PsV3	F	63	Könyök
PsV4	N	68	Felkar
PsV5	F	25	Derék
PsV6	F	50	Alkar
Átlagéletkor ± SD		68 ± 15,52	

Scalp psoriasisos betegek (n=6)			
Scalp Ps minták	Nem	Kor	Mintavétel helye
Scalp Ps1	N	53	Hajas fejbőr
Scalp Ps2	F	60	Hajas fejbőr
Scalp Ps3	N	57	Hajas fejbőr
Scalp Ps4	N	21	Hajas fejbőr
Scalp Ps5	F	30	Hajas fejbőr
Scalp Ps6	F	22	Hajas fejbőr
Átlagéletkor ± SD		57 ± 18,12	

Rövidítések: SGR, faggyúmirigy gazdag; AGR, apokrin mirigy gazdag; GP, mirigy szegény; AD, atópiás dermatitis; PPR, papulopusztuláris rosacea; PsV, psoriasis vulgaris; Ps, psoriasis

Az AMP típusú epimmunom molekulák expressziójának vizsgálatához 10 db súlyos AD-s beteg léziós és nem léziós (átlagéletkor ± SD 34,3 ± 10,06), illetve 5 db súlyos PsV beteg léziós (átlagéletkor ± SD 47,8 ± 14,3) területéről gyűjtöttünk bőrmintákat. Egészséges kontrollként 10 db GP (átlagéletkor ± SD 46,90 ± 7,95) bőrmintát használtunk (7. táblázat).

7. táblázat. Felhasznált egészséges és beteg bőrminták az AMP típusú epimimmunom molekulák vizsgálatánál

Egészséges bőrminták (n=10)			
GP minták	Nem	Kor	Mintavétel helye
GP1 (HC)	N	51	Hát
GP2 (HC)	N	45	Térd
GP3 (HC)	N	50	Derék
GP4 (HC)	F	34	Alkar
GP5 (HC)	F	44	Alkar
GP6 (HC)	N	52	Alkar
GP7 (HC)	F	48	Derék
GP8 (HC)	F	39	Felkar
GP9 (HC)	N	43	Könyök
GP10 (HC)	N	63	Alkar
Átlagéletkor ± SD		46.90 ± 7.95	
Atópiás dermatitises betegek (n=10)			
AD minták	Nem	Kor	Mintavétel helye
AD1	F	33	Hát
AD2	N	49	Térd
AD3	F	39	Derék
AD4	F	39	Alkar
AD5	N	25	Alkar
AD6	F	27	Alkar
AD7	N	50	Derék
AD8	N	33	Felkar
AD9	F	29	Könyök
AD10	N	19	Alkar
Átlagéletkor ± SD		34.3 ± 10.06	
Psoriasis vulgarisos betegek (n=5)			
PsV minták	Nem	Kor	Mintavétel helye
PsV1	F	32	Alkar
PsV2	N	35	Alkar
PsV3	F	48	Derék
PsV4	F	63	Könyök
PsV5	N	61	Könyök
Átlagéletkor ± SD		47.8 ± 14.3	

Rövidítések: GP, mirigy szegény; HC, egészséges kontroll; AD, atópiás dermatitis; PsV, psoriasis vulgaris

2. RNS izolálás, reverz transzkripció átírás és real-time kvantitatív PCR (qRT-PCR)

Minden mintát TriReagent (Sigma-Aldrich, Dorset, UK) oldatban homogenizáltunk Tissue Lyzer (QIAGEN, Németország) használatával, fémgyöngyökkel töltött innuSPEED líziscsővek segítségével (Analytik Jena, Németország). A bőrbioptziákból total RNS-t izoláltunk, az RNS koncentrációját és tisztaságát NanoDrop spektrofotométerrel mértük meg (Thermo Fisher Scientific, Bioscience, Waltham, MA), az RNS minőségét pedig Agilent 2100 Bioanalyzer-rel (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) ellenőriztük. Az RNS-t a High Capacity cDNA Archive Kit (Invitrogen, Life Technologies, San Francisco, CA, USA) segítségével írtuk át komplementer DNS-sé (cDNS) a gyártó utasításait követve. A mintákat

DNase I-el (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) kezeltük elő. A reverz transzkripció real time kvantitatív PCR (qRT-PCR) méréseket triplikátumban végeztük el előre megtervezett FAM-MGB próbák, valamint TaqMan® Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems, Life Technologies) használatával. A mérések minden esetben a LightCycler® 480 (Roche) műszer segítségével történtek. A relatív mRNS mennyiséget a $2^{-\Delta\Delta Ct}$ módszerrel számoltuk ki a PPIA mRNS expressziójára normalizálva.

A citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálatához a következő primereket használtuk: CXCL8 (Hs00174103_m1), IL1A (Hs00174092_m1), IL1B (Hs00174097_m1), IL6 (Hs0098569_m1), IL17C (Hs00171163_m1), IL18 (Hs01038788_m1), IL23 (Hs00900829_g1), IL24 (Hs01114074_m1), IL25 (Hs03044841_m1), IL33 (Hs00369411_m1), IL36A (Hs00205367_m1), IL36RN (Hs01104220_g1), IL37 (Hs00367201_m1), IL38 (Hs00544661_m1) és PPIA (Hs9999904_m1).

Az AMP típusú epimmunom molekulák vizsgálatához pedig a következő primereket használtuk: ADM (Hs00969450_g1), ANG (Hs04195574_sH), CCL20 (Hs00355476_m1), DEFB1 (Hs00608345_m1), DEFB4B (Hs0017547_m1), DEFB103 (Hs04195435_g1), DEFB104 (Hs00175474_m1), LCN2 (Hs01008571_m1), LL-37 (Hs00189038_m1), LYZ (Hs00426232_m1), PI3 (Hs00160066_m1), RNASE7 (Hs00922963_s1), S100A7 (Hs00161488_m1), S100A8 (Hs374264_g1), S100A9 (Hs00610058_m1), SLPI (Hs00268204_m1), TSLP (Hs00263639_m1) és PPIA (Hs99999904_m1).

3. Immunhisztokémia (IHC)

Az IHC vizsgálatokhoz paraffinba ágyazott blokkokból metszett mintákat használtunk. A deparaffinálás és a rehidratálás után endogén peroxidáz gátlást végeztünk 15 percig 3%-os H₂O₂-al. Ezután következett a hőindukált antigén feltárás. Az 1%-os Bovin Szérum Albuminos (BSA) (Sigma-Aldrich kft.) blokkolás után (1 óra) a metszeteket a kihígított primer antitestekkel nedves kamrában egy éjszakán át 4°C-on inkubáltuk (8. és 9. táblázat). Ezt követően másnap anti-egér/anti-nyúl HRP konjugált másodlagos antitestekkel (Dako) inkubáltuk a mintákat 45 percig. Az antitestekkel való inkubálás előtt és után a mintákat háromszor 5 percig mostuk TBST-vel. Az előhívást Vector® VIP és ImmPACT™NovaRED™Kit (VECTOR Laboratories, Burlingame, CA, USA) segítségével végeztük, a háttérfestéshez pedig metil-zöldet alkalmaztunk. Az egyes fehérjék kimutatását minden metszeten párhuzamosan, egyidejűleg végeztük, hogy az eredmények kiértékelésekor

a detektált fehérje expressziós szintek összehasonlíthatóak legyenek. A festések normalizálására pozitív, negatív és izotípus kontrollt használtunk.

8. táblázat. A citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálatához felhasznált antitestek

Antitest	Izotípus/Klonalitás	Gyártó	Katalógus szám	Hígítás/pH
IL-1 α	nyúl/poliklonális	GeneTex	GTX113088	300x, pH9
IL-1 β	nyúl/poliklonális	Abcam	Ab9722	500x, pH6
IL-6	egér/poliklonális	Sigma-Aldrich	SAB1400139	250x, pH9
IL-8	egér/monoklonális	eBioscience	BMS136	1300x, pH9
IL-17C	nyúl/poliklonális	Invitrogen	PA5-34860	300x, pH9
IL-18	nyúl/monoklonális	Abcam	Ab24309	800x, pH9
IL-23	nyúl/poliklonális	Invitrogen	PA5-20239	800x, pH9
IL-24	egér/ monoklonális	Invitrogen	MA5-27140	1000x, pH9
IL-25	egér/monoklonális	Invitrogen	MA1-41067	250x, pH9
IL-33	egér/monoklonális	Invitrogen	MA5-15772	300x, pH9
IL-36RA	nyúl/poliklonális	Invitrogen	PA5-72779	200x, pH9
IL-38	egér/monoklonális	Invitrogen	14-7385-82	300x, pH9

9. táblázat. Az AMP típusú epimmunom molekulák vizsgálatához felhasznált antitestek

Antitest	Izotípus/Klonalitás	Gyártó	Katalógus szám	Hígítás/pH
S100A8	nyúl/poliklonális	Sigma-Aldrich	HPA024372	500x, pH6
LCN2	nyúl/poliklonális	Invitrogen	PA5-32476	100x, pH6
hBD1	nyúl/poliklonális	Abcam	ab203307	400x, pH6
hBD2	nyúl/poliklonális	Abcam	ab63982	500x, pH9
hBD4	nyúl/poliklonális	Invitrogen	PA567558	200x, pH9
Rnase7	egér/monoklonális	Invitrogen	MA5-24591	200x, pH6
ADM	egér/monoklonális	Fisher scientific	MA524772	50x, pH9
CCL20	nyúl/poliklonális	Abcam	ab9829	150x, pH6
LL-37	nyúl/poliklonális	Fisher scientific	PA5110987	400x, pH9

4. IHC kvantifikálás

A citokin és AMP típusú epimmunom molekula festések után minden esetben Whole Slide Imaging módszerrel bedigitalizálásra került Zeiss Mirax Midi szkennel (Zeiss, Oberkochen, Németország) segítségével. Ezután a metszeteket a Panoramic Viewer szoftver (3DHitech, Budapest, Magyarország) HistoQuant alkalmazásával kiértékelésre kerültek. Az alkalmazást minden molekula esetében betanítottuk a pozitív terület (pozitív pixel), és a háttér elkülönítésére. Minden metszeten legalább 3 db 500 μ m hosszúságú epidermális területet

tartalmazó régiót (Region of interest - ROI) jelöltük ki. Ezt a betanított algoritmust használtuk minden metszet esetében a ROI kiértékelésére. Végezetül meghatároztuk a teljes festődési intenzitást és összehasonlítottuk az értékeket a mintacsoportok között.

5. Pontozási rendszer

Az citokin típusú epimmunom molekulák vizsálatánál a metszetek kiértékelése után célul tűztük ki az egyes régiókra jellemző epimmunom-mintázat meghatározását, és ehhez egy egyszerűsített, pontozási rendszeren alapuló megközelítést alkalmaztunk. Minden molekula esetében az összes mintacsoport egyéni (Pannoramic Viewerrel mért) értékeit növekvő sorrendbe rendeztük, és a legkisebb és a legnagyobb érték közötti lineáris skálát 3 egyenlő tartományra osztottuk. Ezeket az előre meghatározott tartományokat (+), (++) vagy (+++) jelekkel jelöltük. Minden molekula esetében az egyes tartományokat képviselő adatok mediánértékét rangsoroltuk be ezekbe a tartományokba. Végezetül azokat a molekulákat tekintettük reprezentatívnak egy adott régióra nézve, amelyek három jelölést (+++) kaptak.

6. Immunfluoreszcens (IF) festés és kvantifikálás

A citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálata esetén az IF festést az IHC festéshez leírtakhoz hasonlóan végeztük a másodlagos antitest alkalmazásának a pontjáig. A primer antitestekkel való inkubálást követően Alexa Fluor™ 555 kecske anti-egér IgG (H + L) és Alexa Fluor™ 555 kecske anti-nyúl IgG (H + L) másodlagos antitesteket alkalmaztunk (ThermoFisher Scientific). Az IF festődés értékeléséhez metszetenként legalább 3 képet készítettünk 200×-os nagyításon. Fiji (ImageJ) program segítségével meghatároztuk az epidermális területenkénti teljes intenzitásértéket 8 bites szürkeárnyalatos képeken. Mivel az IL-33 molekula a sejtmagban lokalizálódik, a pozitivitást csak a nukleáris területen mértük ezen citokin esetében.

7. Statisztikai analízis

A statisztikai szignifikancia kiszámolásához minden esetben One-way, ANOVA, majd Tukey post hoc tesztet (normál adateloszlás esetén) vagy Kruskal-Wallis tesztet, majd Dunn post hoc tesztet (ha az adatok eloszlása nem volt normál) alkalmaztunk. A grafikonok a mért mRNS és fehérjeszintek átlagait, illetve a 95%-os konfidenciaintervallumok min és max

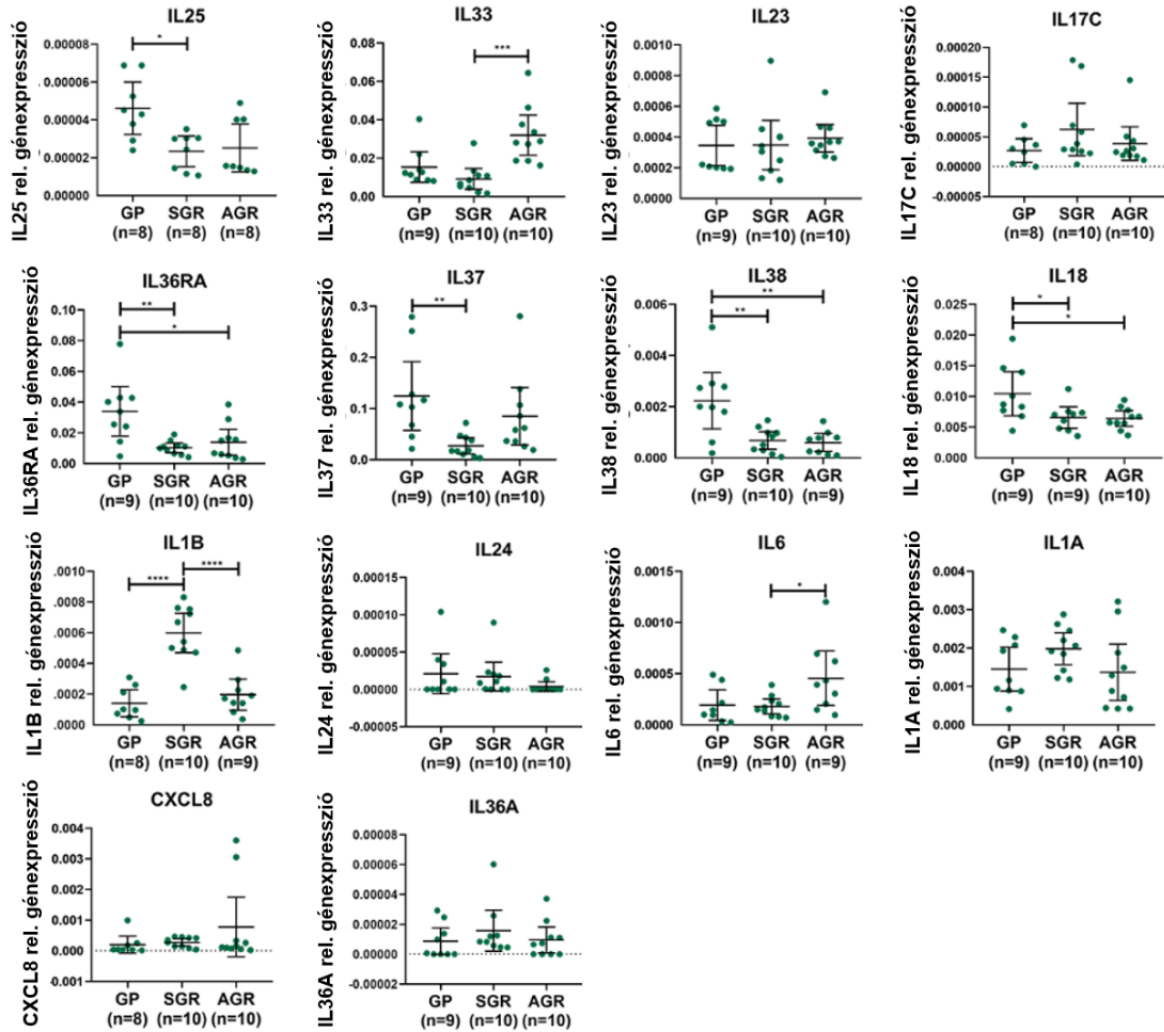
értékeit mutatja. Az IF-elemzéseinkhez a csoportok közötti statisztikai szignifikancia meghatározásához párosítatlan t-próbát használtunk (*P <0,05; **P <0,01; ***P <0,001) normál adateloszlás esetén, vagy Mann Whitney-tesztet, ha az adateloszlás nem volt normál. A statisztikai elemzéseket a GraphPad Prism szoftver 8-as verziójával (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA) végeztük.

Eredmények

1. Citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálata topográfiailag eltérő egészséges bőrterületeken

1.1. mRNS szinten a különböző bőrterületeket eltérő epimmunom készlet jellemzi

Elsőként az irodalomból ismert citokin típusú epimmunom mediátorokat vizsgáltuk meg mRNS szinten RT-qPCR-ral: *IL25*, *IL33*, *IL23A*, *IL17C*, *IL36RA*, *IL37*, *IL38*, *IL18*, *IL1B*, *IL24*, *IL6*, *IL1A*, *C-X-C Motif Chemokine Ligand [CXCL] 8* és *IL36A*. Mivel az AMP- és kemokin-típusú epimmunom molekulák regionális eltéréseit korábbi kutatásainkban már vizsgáltuk, ezek nem képezték ennek a tanulmánynak a részét. Eredményeink szerint az *IL25*, *IL36RA*, *IL37*, *IL38* és *IL18* mRNS szintje szignifikánsan magasabb volt a GP régióban az SGR területhez képest. Ugyanakkor az *IL1B* szignifikánsan emelkedett szintet mutatott az SGR bőrben. Az AGR terület GP régióval való összehasonlításakor az *IL36RA*, *IL38* és *IL18* molekulák mRNS szintje mutatott szignifikánsan alacsonyabb expressziót az AGR bőrben. Az AGR és SGR régiók összehasonlításakor az *IL33* és *IL6* molekulák mRNS szintje szignifikánsan magasabb, az *IL1B* mRNS szintje pedig szignifikánsan alacsonyabb volt az AGR területen az SGR bőrhöz képest (**12. ábra**).



12. ábra. A citokin típusú epimmunom-mediátorok mRNA expressziós szintje egészséges bőrterületeken. Az IL25, IL33, IL23, IL17C, IL36RA, IL37, IL38, IL18, IL1A, IL1B, IL6, CXCL8, IL36A és IL24 molekulák mRNA szintjét RT-qPCR segítségével detektáltuk. A grafikonok a \pm 95%-os medián konfidenciaintervallumot mutatják (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, normál eloszlás esetén egyirányú varianciaanalízissel, majd Tukey post hoc teszttel, illetve Dunn post hoc teszttel, ha az adatok eloszlása nem volt normál). Rövidítések: AGR, apokrin mirigy gazdag; CXCL, C-X-C Motif kemokin ligand; GP, mirigy szegény; IL, interleukin; KC, keratinocita; RA, receptor antagonist; SGR, faggyúmirigyben gazdag; Th, T helper.

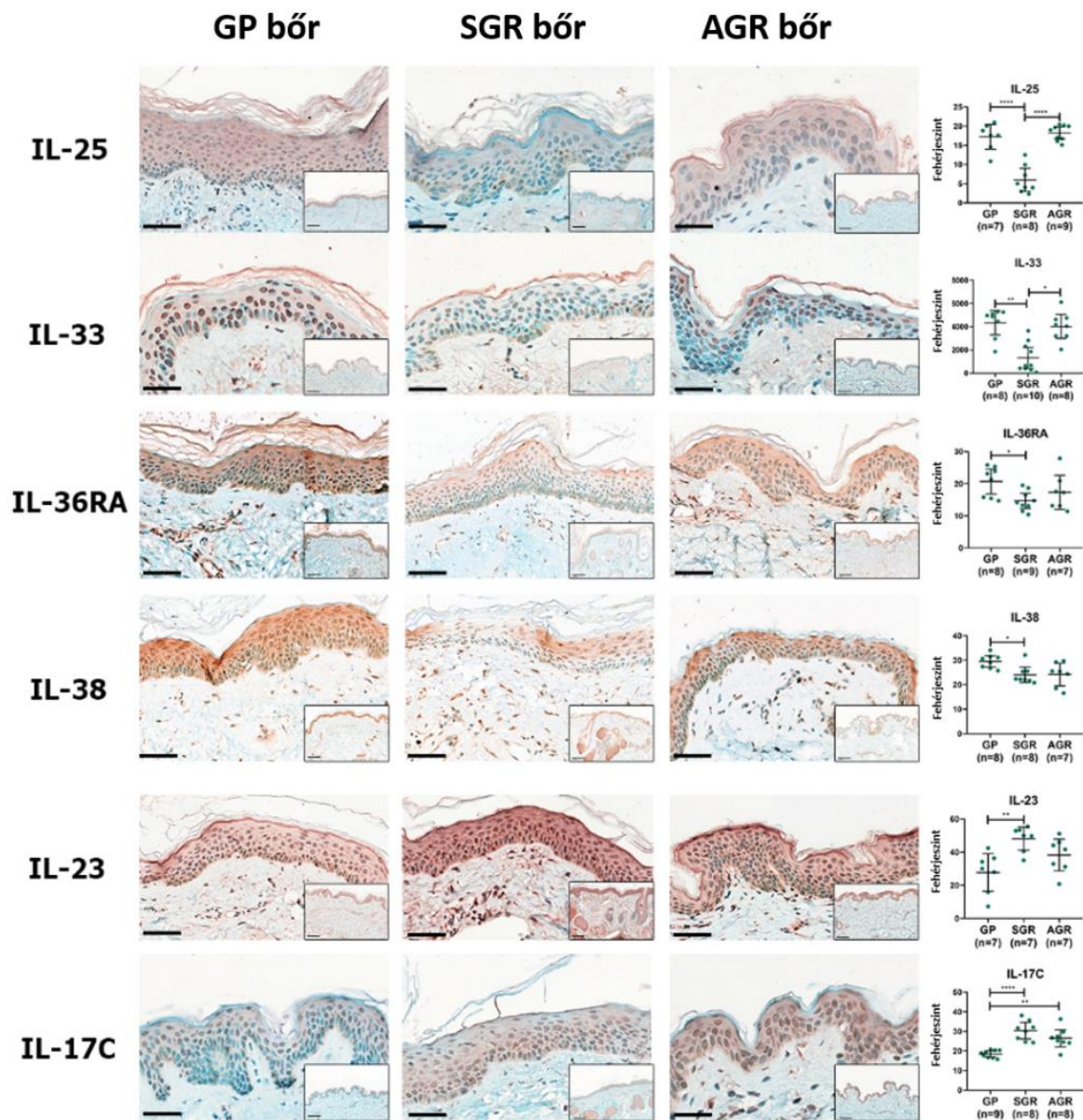
1.2. A különböző bőrterületeket eltérő epidermális epimmunom fehérjeszintek jellemzik

Következő lépésként célul tűztük ki a citokin típusú epimmunom molekulák (IL-25, IL-33, IL-23, IL-17C, IL-36RA, IL-38, IL-18, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 és IL-24) vizsgálatát fehérjeszinten IHC-val a három egészséges bőrterületen. Festődési mintázatuk alapján az IL-18, IL-1 β , IL-23, IL-25, IL-33 és IL-17C epimmunom molekulák homogén eloszlást mutattak az epidermiszben, az IL-33 és IL-18 molekulák a sejtmagban expresszálódtak, míg a többi citokin a KC-k citoplazmájában volt megfigyelhető. Az IL-1 α , IL-24, IL-36RA és IL-38

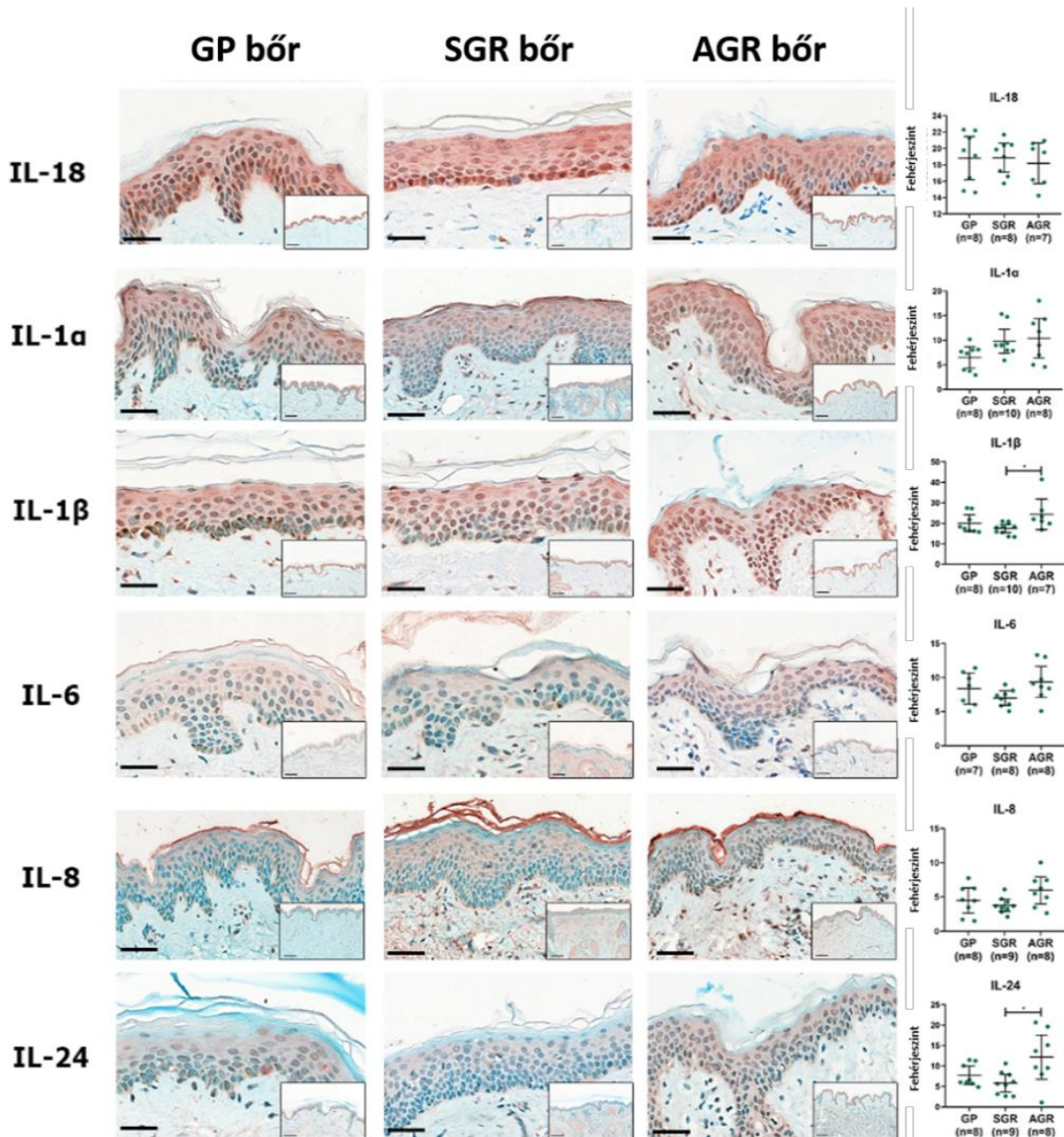
festődésének intenzitása a stratum granulosum rétegben volt a legerősebb, a bazális réteg felé csökkenő intenzitást mutatva. Az IL-6 és IL-8 festődése az előzőkénél gyengébb volt, azonban hasonló csökkenő mintázatot mutatott a bazális KC-k felé. A festődési mintázat minden molekula esetében hasonló volt a különböző régiókban **(13. és 14. ábra)**.

Az SGR és GP bőrterületek összehasonlításakor az IL-25, IL-33, IL-36RA és IL-38 fehérjeszintje szignifikánsan magasabb volt a GP régióban. Ezzel szemben az IL-17C és az IL-23 molekulák fehérjeszintje szignifikánsan magasabb volt az SGR régióban a GP-hez képest. Az AGR és GP területek összehasonlításakor az AGR területen szignifikánsan magasabb IL-17C fehérjeexpressziót mértünk. Az AGR és SGR bőrrégiók összehasonlításakor pedig az IL-1 β , IL-24, IL-25 és IL-33 fehérjeszintek szignifikánsan magasabbak voltak az AGR régióban **(13. és 14. ábra)**.

Az mRNS- és fehérjeszintű vizsgálatok közötti ellentmondás azzal magyarázható, hogy a transzkripció és a fehérjeszintézis között számos lépés van (RNS-feldolgozás, transzkripciós és translációs módosítások), amely befolyásolhatja a termelt fehérje mennyiségét. Az eltérés azonban abból is adódhat, hogy az mRNS szintű vizsgálataink során teljes bőrbioptiás mintákat használtunk, ezzel szemben a fehérjeszintű eredmények elemzésekor viszont csak az epidermális festődést vettük figyelembe, hiszen jelen kutatásunk fókuszja az epidermális KC-k által termelt epimimmunom molekulák, így a dermiszben lévő mirigysejtek citokintermelése nem lett számszerűsítve.



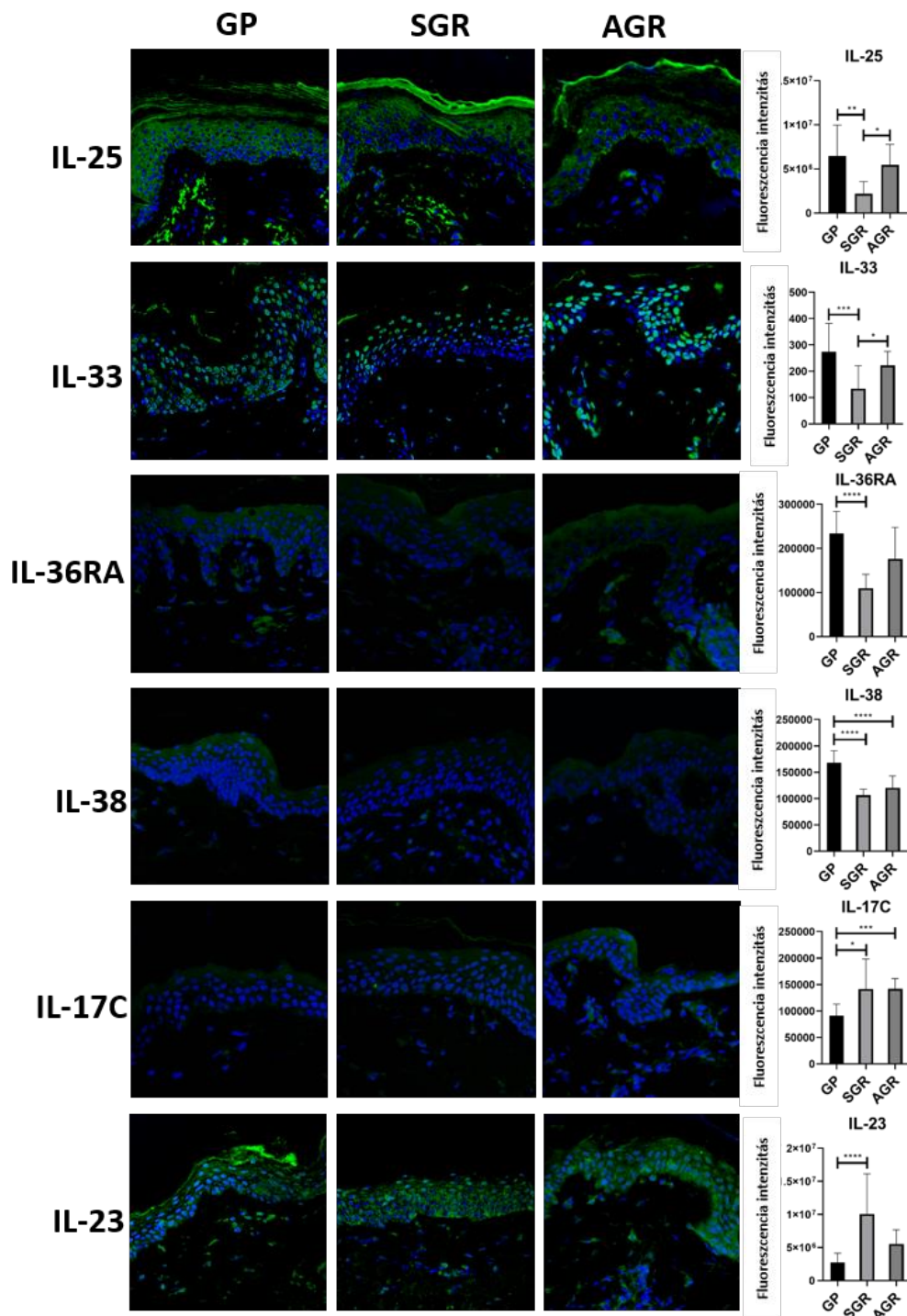
13. ábra. A citokin típusú epimmunom molekulák fehérje szintű expressziója a különböző egészséges bőrterületeken. Reprezentatív képek az IL-25, IL-33, IL-36RA, IL-38, IL-23, IL-17C molekulák epidermális szintjének immunfestéséről és számszerűsítéséről. A nagyobb képek jobb alsó sarkában lévő kis nagyítású képek az egyes bőrregiók jellegzetes szöveti jellemzőit ábrázolják (faggyúmirigyek az SGR-ben, apokrin mirigyek az AGR-ben és a mirigyek hiánya a GP régióban; scale bar = 200 μ m). A grafikonok a mért fehérjeszintek \pm 95%-os medián konfidenciaintervallumát mutatják (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, normál eloszlás esetén egyirányú varianciaanalízissel, majd Tukey post hoc teszttel, illetve Kruskal-Wallis, majd Dunn post hoc teszttel, ha az adatok eloszlása nem volt normál). Rövidítések: AGR, apokrin mirigy gazdag; GP, mirigye szegény; IL, interleukin; RA, receptor antagonist; SGR, faggyúmirigyben gazdag.



14. ábra. A citokin típusú epimmunoszomatók fehérje szintű expressziója a különböző egészséges bőrterületeken. Reprezentatív képek az IL-18, IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8 és IL-24 molekulák epidermális szintjének immunfestéséről és számszerűsítéséről. A nagyobb képek jobb alsó sarkában lévő kis nagyítású képek az egyes bőrrégiók jellegzetes szöveti jellemzőit ábrázolják (faggyúmirigyek az SGR-ben, apokrin mirigyek az AGR-ben és a mirigyek hiánya a GP régióban; scale bar = 200 μm). A grafikonok a mért fehérjesszintek ± 95%-os medián konfidenciaintervallumát mutatják (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, normál eloszlás esetén egyirányú varianciaanalízissel, majd Tukey post hoc teszttel, illetve Kruskal-Wallis, majd Dunn post hoc teszttel, ha az adatok eloszlása nem volt normál). Rövidítések: AGR, apokrin mirigy gazdag; GP, mirigye szegény; IL, interleukin; SGR, faggyúmirigyben gazdag.

Az IHC méréseink eredményeinek további megerősítése érdekében IF festést végeztünk azon molekulák esetében, amelyek jelentősen eltértek a három bőrrégóban, hiszen a fluorofórok intenzitása lineárisan arányos a fehérjetartalommal. Ezt a megközelítést alkalmazva azt találtuk,

hogy az epidermális IL-17C, IL-23, IL-25, IL-33, IL-36RA és IL-38 fehérjeszintek minden esetben összhangban álltak az IHC mérésekkel (15. ábra).



15. ábra. A citokin típusú epimmunom molekulák fehérje szintű expressziója IF-fel vizsgálva a különböző egészséges bőrterületeken. Az epidermális IL-17C, IL-23, IL-25, IL-33, IL-36RA és IL-38 epimmunom molekulák immunfestése és számszerűsítése. A grafikonok a mért fehérjeszintek \pm 95%-os medián konfidenciaintervallumát mutatják (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, normál eloszlás esetén egyirányú varianciaanalízissel, majd Tukey post hoc teszttel, illetve Kruskal-Wallis, majd Dunn post hoc teszttel, ha az adatok eloszlása nem volt normál). Rövidítések: AGR, apokrin mirigy gazdag; GP, mirigye szegény; IL, interleukin; RA, receptor antagonist; SGR, faggyúmirigyben gazdag.

1.3. Különböző bőrterületek eltérő epimmunom profiljainak funkcionális karakterizálása

Mivel jelen tanulmányunkban egészséges bőrrégiókat vizsgáltunk, nem tudunk hagyományos módon kontroll bőrmintákat alkalmazni. Ezért az egyes régiók egyedi epimmunom-mintázatának meghatározását tűztük ki célul, amihez egy leegyszerűsített pontozási rendszert dolgoztunk ki.

Minden molekula esetében az egyes régiókat reprezentáló adatok mediánértékét három előre meghatározott tartomány alapján rangsoroltuk, amelyeket (+), (++) vagy (+++) jelekkel ábrázoltunk. Azokat a molekulákat tekintettük egy régióra jellemző molekuláknak, amelyek három jelölést (+++) kaptak. Eredményeink szerint az SGR területet az IL-23, az IL-17C és az IL-18 jelenléte, a GP régiót pedig az IL-25, IL-33, IL-36RA, IL-38 és IL-18 molekulák jelenléte jellemzi. Az AGR régiót pedig mind az IL-25, IL-33, IL-23 és IL-18 jelenléte reprezentálja, így mind az SGR és GP területek jellemzőit hordozza (**10. táblázat**).

10. táblázat Különböző epimmunom mediátorok jellemzik az eltérő bőrterületeket.

	GP	SGR	AGR
IL-25	+++	+	+++
IL-33	+++	+	+++
IL-23	+	+++	+++
IL-17C	+	+++	++
IL-36RA	+++	+	++
IL-38	+++	+	++
IL-18	+++	+++	+++
IL-1 α	+	++	++
IL-1 β	+	+	+
IL-6	++	+	++
IL-8	++	+	++
IL-24	+	+	++

Rövidítések: AGR, apokrin mirigy gazdag; AMP, antimikrobiális peptid; CCL2, C-C Motif kemokin Ligand 2; GP, mirigy szegény; IL, interleukin; SGR, faggyúmirigyekben gazdag.

Ezután, hogy feltárjuk az egyes régiókra jellemző epimmunom molekulák szerepét, áttekintettük az azonosított molekulák homeosztatis és gyulladásos funkcióira vonatkozó szakirodalmat. Az irodalmi adatok alapján a GP területre jellemző epimmunom molekulák homeosztatis körülmények között Treg sejteket indukálnak, míg gyulladásos állapotban elősegítik a Th2-es és/vagy gátolják a Th17-es válaszokat. Az SGR területre jellemző mediátorok homeosztatis körülmények között segítenek fenntartani a bőrt kolonizáló

mikróbákkal való egyensúlyt egy nem gyulladós Th17-es immunmilió fenntartásával, míg gyulladás során gyulladós Th17-es válaszokat indítanak el. Az AGR régió mind az SGR, mind a GP régió jellemzőivel rendelkezik (**11. táblázat**).

11. táblázat. Az epimmunom molekulák szerepe homeosztatis és gyulladós körülmények között.

MOLEKULA	SZEREPE HOMEOSZTATIKUS ÁLLAPOTBAN	SZEREPE GYULLADÁSOS ÁLLAPOTBAN	REFERENCIA
Th2-es citokinek			
IL-25	Tolerancia kialakítása Treg sejtek révén	Th2-es immunválasz indukálása, Th1 és Th17-es immunválasz gátlása, Th2-es citokin termelés indukálása	[19, 20, 32, 95]
IL-33	Tolerancia kialakítása Treg sejtek révén	Th2-es immunválasz indukálása, Th2-es citokin termelés indukálása	[19, 20, 32-34]
Th17-es citokinek			
IL-23	Mikrobiális homeosztázis szabályozása	Th17-es immunválasz indukálása	[19, 20, 42]
IL-17C	Epitheliális barrier megerősítése, mikrobiális homeosztázis fenntartása	Th17-es immunválasz indukálása	[19, 20, 24, 40, 41]
Anti-inflammatorikus citokinek			
IL-36RA		Th17-es és az IL-36 citokinek gátlása	[19, 20]
IL-37	Tolerancia kialakítása Treg sejtek révén	A Th1/Th2/Th17 citokin válasz gátlása, Th2-es citokinek termelése, Th17-es citokinek gátlása	[19, 20, 37, 96]
IL-38	Tolerancia kialakítása Treg sejtek révén	Th1 és Th17-es citokin válaszok és citokinek gátlása	[19, 20, 38, 39]
Proinflammatorikus citokinek			
IL-18		Th1 vagy Th2-es immunválasz elősegítése (citokin milió függő)	[19, 20, 35, 36]
IL-1 α	Treg sejtek szerepének csillapítása	Th17-es immunválasz promotálása	[19, 20, 97]
IL-1 β			
IL-6	Treg sejtek differenciálódásának gátlása	Th17-es immunválasz promotálása	[19, 20, 98]
IL-8		Vonzza a neutrofileket, NK sejteket, T-sejteket	[19, 20]
IL-24	Homeosztázis fenntartása	Th2-es immunválasz elősegítése, Th1/Th17-es immunválasz gátlása, a patogén Th17-es immunválasz szabályozása	[19, 20, 43]

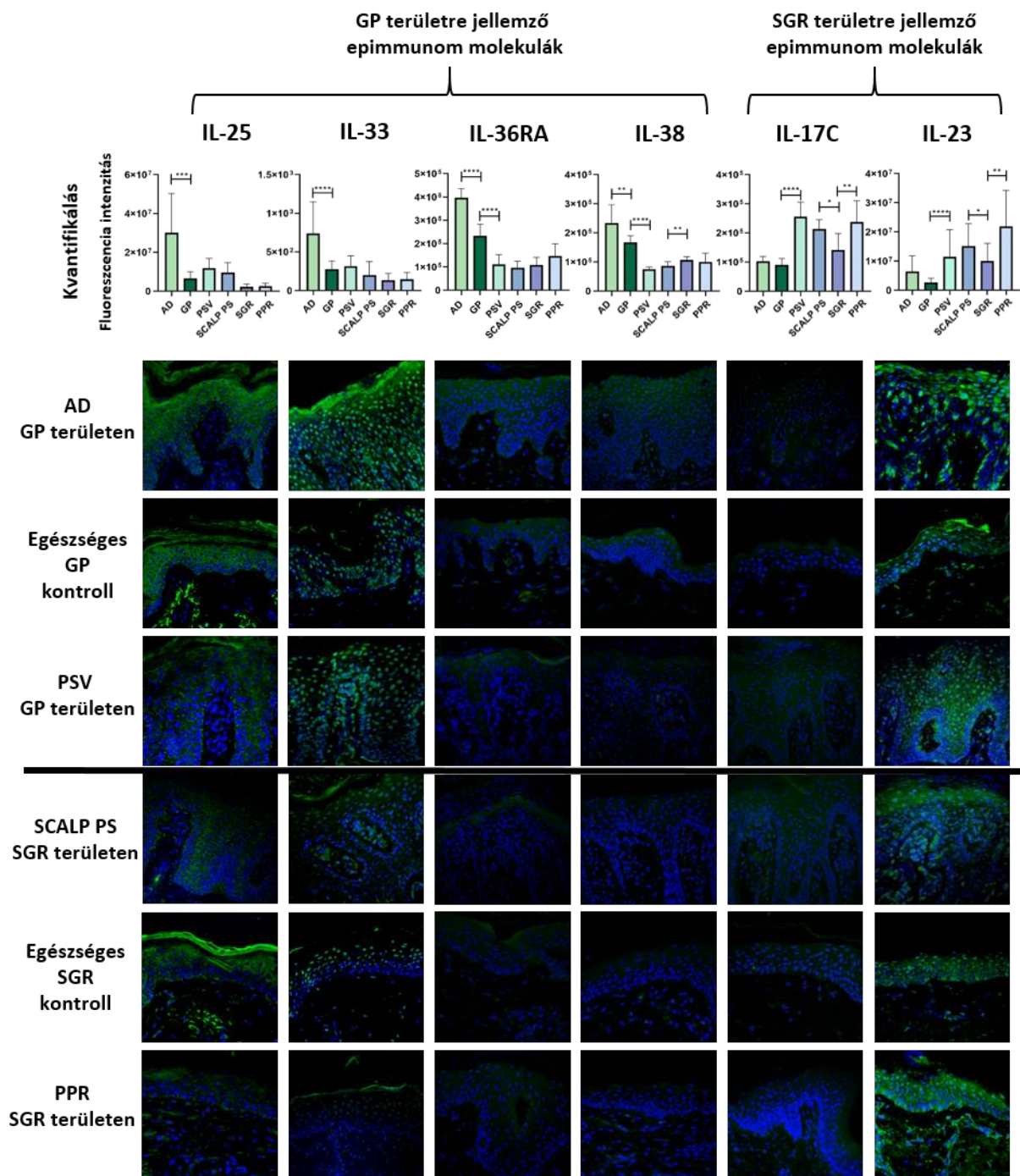
Rövidítések: Th: T helper; IL: interleukin; KC: keratinocita; NK: természetes ölü sejtek; Treg: regulatórikus T-sejt; DC: dendritikus sejt

2. Citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálata atópiás dermatitisben, összehasonlítva rosaceával és psoriasisissal.

Az irodalmi analízis alapján a különböző régiókat vagy pro-Th2-es vagy pro-Th17-es epimmunom profil jellemzi. Ezért következőnek arra voltunk kíváncsiak, hogy az epimmunom molekulák expressziója gyulladós körülmények között hogyan változik meg. Kutatásaink során a legfontosabb KC által termelt Th2- és Th17-hez kapcsolódó citokineket (Th17: IL-23 és IL-17C; Th2: IL-33, IL-25, IL-36RA és IL-38) vizsgáltuk immunfluoreszcens festéssel AD-ban és PPR-ban, amelyek a GP és SGR régiókra jellemző „epidermális challenge” által kiváltott outside-in bőrbetegségeknek tekinthetők. Továbbá, betegségkontrollként ugyanezen GP és SGR régiókra jellemző PsV és Scalp Ps mintákat is vizsgáltunk, hogy egy inside-out bőrbetegségben szintén kimutassuk az epimmunom molekulákkal kapcsolatos változásokat.

AD-ben a GP régiót jellemző IL-33, IL-25, IL-36RA és IL-38 citokinek epidermális fluoreszcencia-intenzitása jelentősen megnőtt, míg az IL-23 és IL-17C szintje nem változott. Ezzel szemben PPR-ben az egészséges SGR régiót jellemző IL-23 és IL-17C citokinek intenzitása erősen megemelkedett, míg az IL-33, IL-25, IL-36RA és IL-38 expressziója nem nőtt (**16. ábra**).

Ezek az eredmények azt sugallják, hogy a külső epidermális challenge által kialakult outside-in bőrbetegségben (AD és PPR) a gyulladós epimmunom termelés nagy mértékben hasonlít a homeosztatisz régió specifikus epimmunom mintázathoz, azonban eltúlzott mértékben. Ezzel szemben, psoriasisban, amely egy inside-out bőrbetegség, a kialakuló gyulladós epidermális citokin millió független az adott bőrterület homeosztatisz epimmunom milliójától.



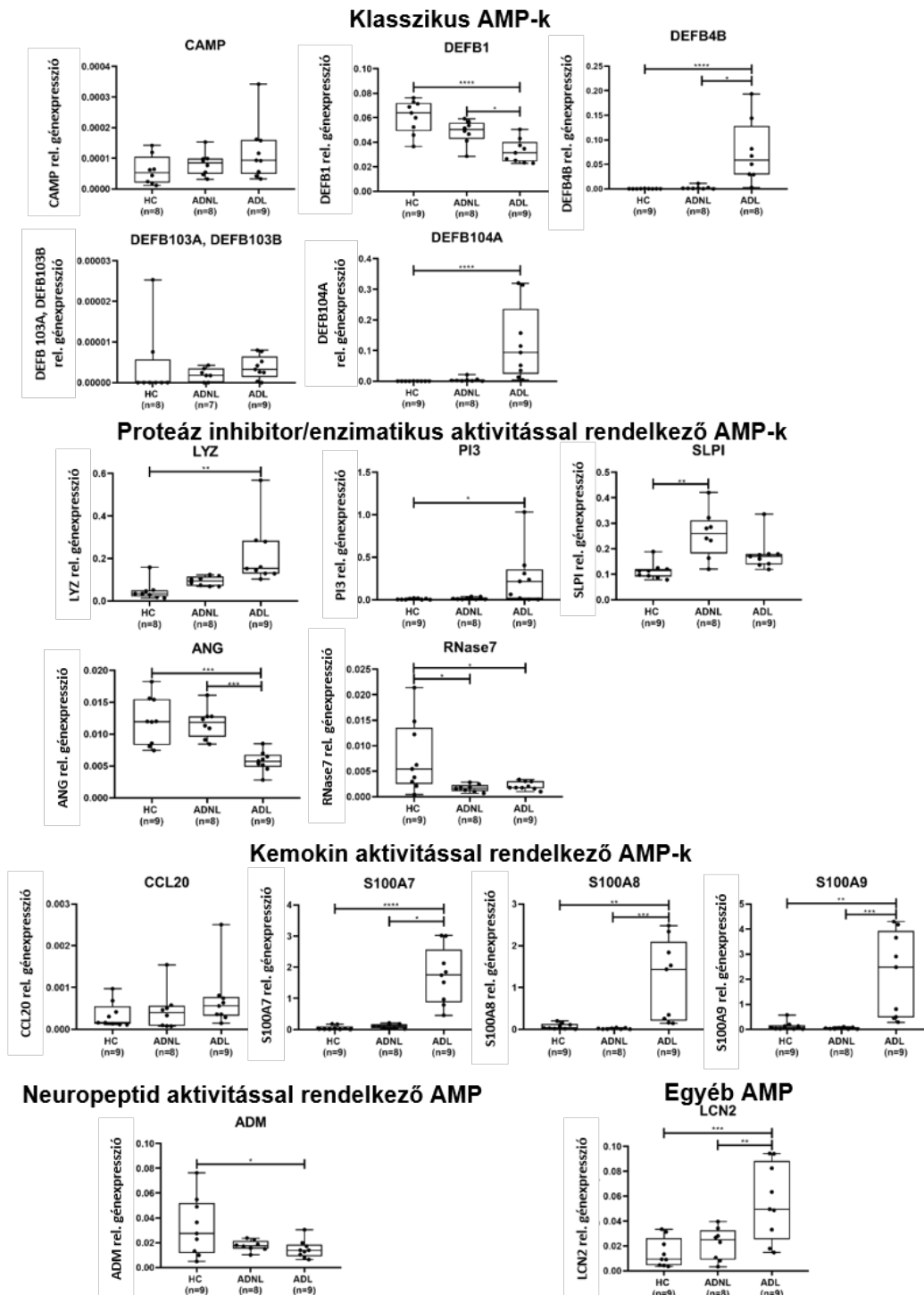
16. ábra. A különböző régiók homeosztatis epimolekuláinak mintázatai visszatükröződnek a bőrbetegségek epidermális citokintermelésében. Immunfluoreszcens festést végeztünk a GP ($n = 7$) és SGR ($n = 7$) területeken és a hozzájuk tartozó modellbetegségeken, ideértve a GP bőrterületre jellemző Th2 által vezérelt AD ($n = 7$) és az SGR bőrterületre jellemző Th1/17 által közvetített PPR ($n = 7$) betegségeket. Az egészséges GP és SGR bőrminták mellett további kontrollmintákként psoriasis (Scalp PS [$n = 6$] és PsV [$n = 6$]) mintákat is használtunk. A beteg minták és a hozzájuk tartozó egészséges kontrollok fehérjeszintjei közötti statisztikai elemzéseket normál adateloszlás esetén párosítatlan t -tesztel, illetve nem normál adateloszlás esetén Mann Whitney-tesztel határoztuk meg. AD, atópiás dermatitis; GP, mirigy szegény; KC, keratinocita; PPR, papulopustuláris rosacea; PS, psoriasis; PsV, psoriasis vulgaris; Ps, pikkelysömör; SGR, faggyúmirigyben gazdag.

3. Az antimikrobiális peptid típusú epimmunom molekulák vizsgálata atópiás dermatitisben

3.1. Az antimikrobiális peptid típusú epimmunom molekulák mRNS expressziójának vizsgálata léziós (AD L) és nem léziós atópiás dermatitis (AD NL) bőrben

Elsőként az AD NL és a GP területéről származó egészséges kontroll (HC) bőrmintáknál hasonlítottuk össze a vizsgált AMP-k mRNS expresszióját. Szignifikáns változás alig volt kimutatható; mindössze 2 AMP esetében találtunk szignifikánsan eltérő mRNS expressziót, nevezetesen az enzimatis aktivitású RNASE7 szintje csökkent, míg az SLPI magasabb szinten fejeződött ki az AD NL mintákban az egészséges kontrollokhoz képest. A többi AMP hasonló szinten volt jelen ebben a két mintacsoportban **(17. ábra)**.

Ezután az AD L mintákat hasonlítottuk össze a HC mintacsoporttal. A klasszikus AMP-k közül, a hBD-2-t kódoló béta defenzin (DEFB)4B, illetve a hBD-4-et kódoló DEFB104A molekulák expressziója szignifikánsan magasabb volt az AD L bőrben a kontroll bőrhöz képest. Ezzel szemben a hBD-1-et kódoló DEFB1 ellenkező tendenciát mutatott, szignifikáns különbségekkel az AD L és a kontroll bőr között. A hBD-3-at kódoló DEFB103A/DEFB103B és a katelicidint/LL-37-et kódoló CAMP génexpressziós szintje nem különbözött szignifikánsan a mintacsoportok között. A proteáz inhibitor és enzimatis aktivitással rendelkező AMP-k esetében azt találtuk, hogy a PI3 és a LYZ szignifikánsan magasabb, míg az RNASE5/ANG és az RNASE7 mRNS szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az AD L bőrben az egészséges kontroll bőrhöz viszonyítva. Az SLPI génexpressziós szintje hasonló volt az AD L és az egészséges bőrben. Ami a kemokin aktivitású AMP-ket illeti, az S100A molekulák mRNS-expressziós szintje szignifikánsan magasabb volt az AD L bőrben, mint a kontroll bőrben. A CCL20 tekintetében nem volt szignifikáns különbség a mintacsoportok között. A neuropeptid aktivitással rendelkező ADM génexpressziós szintje szignifikánsan alacsonyabb volt az AD L bőrben a kontrollokhoz képest, míg az LCN2 szintje szignifikánsan magasabb volt az AD L bőrben **(17. ábra)**.



17. ábra. Az antimikrobiális peptid (AMP) mRNS expressziós értékének kimutatása RT-qPCR segítségével AD L, AD NL és HC bőrmintákban. Az AMP-eket a funkcionális csoportok alapján csoportosítottuk. A grafikonok a $\pm 95\%$ -os medián konfidenciaintervallumot mutatják (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, ANOVA-val, majd Tukey post hoc teszttel meghatározva normál eloszlás esetén vagy Kruskal-Wallis teszttel, majd Dunn post hoc teszttel, ha az adatok eloszlása nem volt normál). Rövidítések: RT-qPCR: real-time kvantitatív PCR; AD L: atópiás dermatitis lézió; NL: nem lézió; AMP antimikrobiális peptid; HC: egészséges kontroll; DEFB: béta defensin; CAMP: katelicidin; LYZ: lizozim; ANG: angiogenin; SLPI: szekréciós leukocita peptidáz inhibitor; CCL: kemokin (C-C motívum) ligand; S100: S100 kalciumkötő fehérje; ADM: adrenomedullin; LCN: lipokalin.

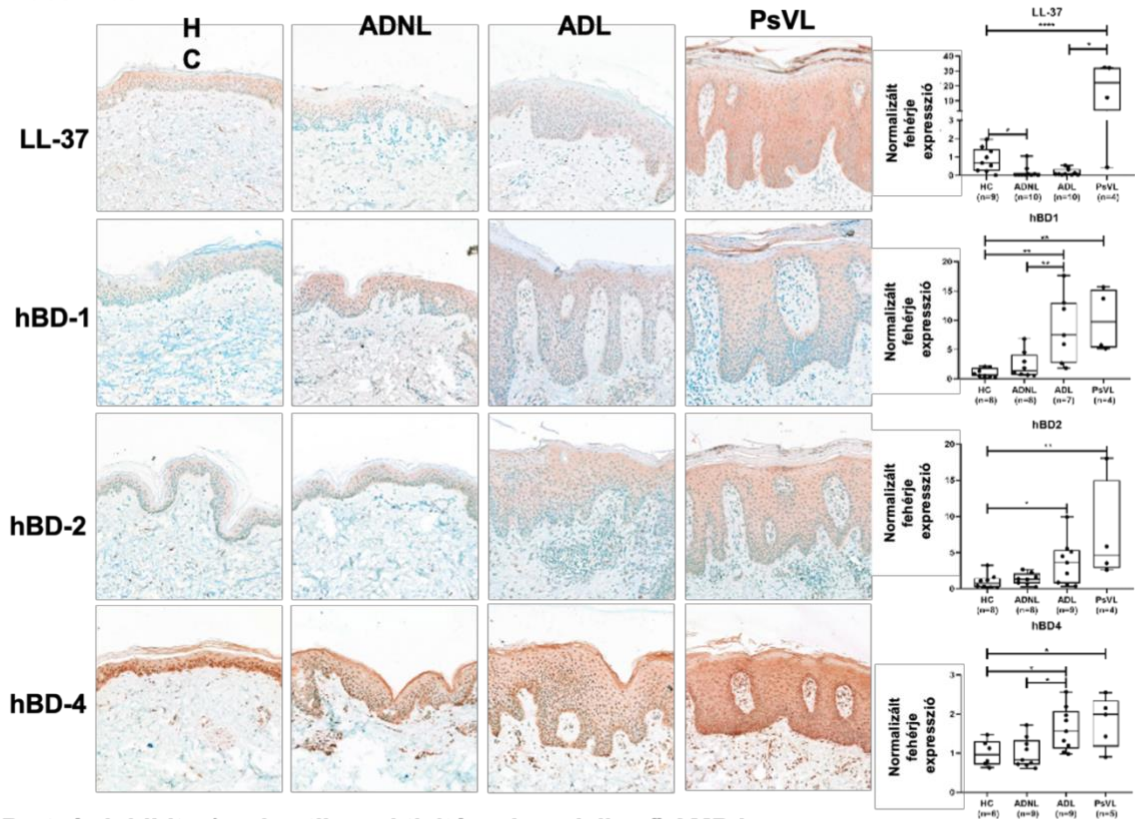
3.2. Az antimikrobiális peptidek fehérje expressziójának vizsgálata AD L és AD NL bőrben

Ezt követően fehérjeszinten is meghatároztuk a különböző funkcionális csoportokba tartozó AMP-k expresszióját IHC segítségével, melyek kiértékelésre kerültek.

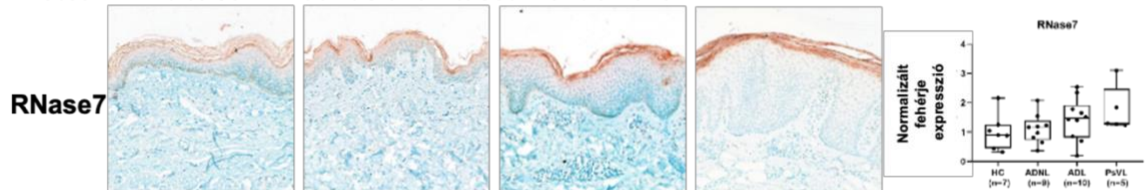
Az AD NL és a kontroll csoportok összehasonlításakor az mRNA szintű eredményekkel összhangban szinte minden AMP (hBD-k, RNase7, CCL20, S100A8, ADM, LCN2) esetében hasonló fehérjeszintet mutattunk ki, kivéve az LL-37 esetében, ahol az AD NL bőrben szignifikánsan alacsonyabb szintet mértünk a kontroll bőrhöz képest **(18. ábra)**.

Az AD L és az egészséges kontrollok összehasonlításakor a legtöbb vizsgált AMP (9-ből 6) szignifikánsan magasabban expresszálódott az AD L bőrben az egészséges kontroll bőrhöz képest, összhangban az mRNA szintű eredményekkel. Két AMP hasonló szinten volt jelen, míg csak egy AMP expressziója volt szignifikánsan alacsonyabb az AD L bőrben a kontroll bőrhöz képest. Ami a klasszikus AMP-eket illeti, a hBD-k szignifikánsan magasabb szinten voltak jelen, míg az LL-37 esetében egy tendenciózus csökkenést tapasztaltunk az AD L bőrben a kontrollhoz képest. A CCL20 és az S100A8 molekulák fehérjeszintje szignifikánsan magasabb volt az AD L bőrben az egészséges kontroll bőrhöz képest. Az RNase7 és az ADM molekulák kifejeződésének tekintetében nem mutattunk ki szignifikáns különbséget az AD L és az egészséges bőrminták között, az LCN2 szintje azonban szignifikánsan magasabb volt az AD L bőrben a kontrollhoz képest **(18. ábra)**.

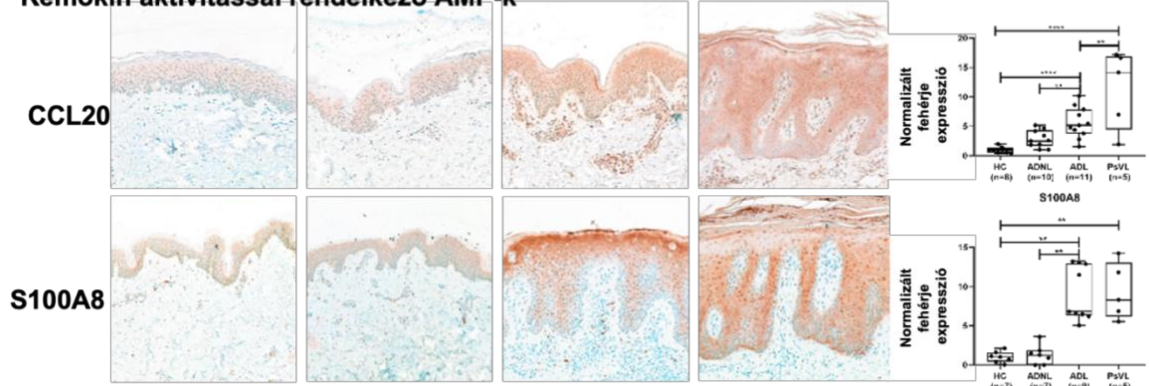
Klasszikus AMP-k



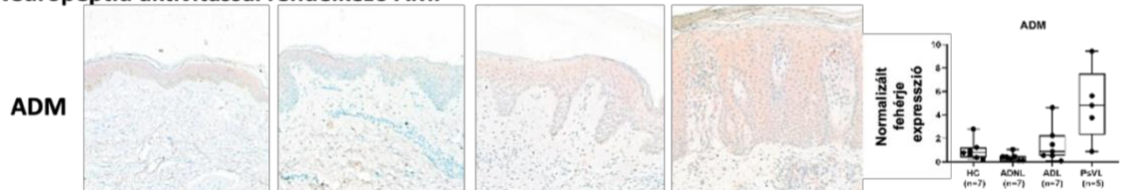
Proteáz inhibitor/enzimátikus aktivitással rendelkező AMP-k



Kemokin aktivitással rendelkező AMP-k



Neuropeptid aktivitással rendelkező AMP



Egyéb AMP



18. ábra. Reprezentatív képek az AMP-k immunfestéséről és epidermális mennyiségi meghatározásáról funkcionális csoportokba sorolva AD L, AD NL, PsV L és HC bőrmintákban. A grafikonok a $\pm 95\%$ -os medián konfidenciaintervallumot mutatják (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$, ANOVA-val, majd Sidac post hoc teszttel meghatározva normál eloszlás esetén vagy Kruskal-Wallis teszttel, majd Dunn post hoc teszttel, ha az adatok eloszlása nem volt normál). Rövidítések: AD L: atópiás dermatitis lézió; NL: nem lézió; PsV: psoriasis vulgaris lézió; AMP antimikrobiális peptid; HC: egészséges kontroll; hBD: humán béta-defenzin; CCL: kemokin (C-C motívum) ligand; S100: S100 kalciumkötő fehérje; ADM: adrenomedullin; LCN: lipokalin. eredeti nagyítás: 200x.

A vizsgált AMP-k festődési mintázatát tekintve azt találtuk, hogy az LCN2, a hBD-4, az ADM molekulák expressziója az epidermiszben homogén eloszlást mutat. Az LCN2 és a hBD-4 festődése erős, míg az ADM festődése gyenge volt az AD L mintákban, az LL-37 festődése viszont alig volt kimutatható az AD csoportokban. A hBD-1, hBD-2, S100A8 és LCN2 molekulák az összes mintacsoportban főként az epidermisz apikális részén lokalizálódtak, a bazális keratinociták felé csökkenő tendenciával. Az RNase7 a stratum corneum, illetve a felső granuláris epidermális rétegben volt megfigyelhető az összes mintacsoportban.

Összefoglalva tehát csak az LL-37 szintje csökkent szignifikánsan az AD NL bőrben a kontrollhoz képest. Az mRNS szinten szignifikáns csökkenést mutató AMP-k nem mutattak csökkenést fehérjeszinten az AD L mintákban. Fehérjeszinten az AMP-k expressziója legtöbb esetben szignifikáns emelkedést mutatott, két esetben hasonló expressziót mértünk, míg egyetlen molekula, az LL-37 esetében detektáltunk csökkenést az AD L bőrben a kontrollhoz képest.

3.3. Az antimikrobiális peptid fehérjeszintek összehasonlítása AD L és léziós psoriasis vulgaris (PsV L) bőrminták között

Feltételezéseink alapján a szakirodalomban található ellentmondásos eredmények abból adódhatnak, hogy az AMP szinteket az egészséges bőr helyett PsV bőrrel hasonlították össze. Ezért célul tűztük ki az AMP molekulák fehérjeszintű kimutatását PsV L mintákban, hogy ezt az ellentmondást tisztázzuk.

A legtöbb AMP esetében a PsV L bőrben szignifikánsan magasabb fehérjeexpressziót detektáltunk az egészséges bőrhöz képest. Az ADM és az RNase7 kiemelkedő festődést mutattak, azonban a szintjeik nem különböztek jelentősen a PsV L bőrben az egészséges kontroll bőrhöz képest.

Az AD L és a PsV L csoportok összehasonlításakor érdekes módon a legtöbb AMP esetében hasonló volt az expresszió az AD L és a PsV L csoportok között. Ezzel szemben az

LL-37 és a CCL20 AMP-k szignifikánsan magasabb szintet mutattak a PsV L bőrben az AD L csoporthoz képest, míg az ADM hasonló tendenciát mutatott, azonban egy kisebb emelkedést ennél a molekulánál is megfigyelhetünk a PsV L mintacsoportban.

Megbeszélés

1. A citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálata topográfiailag eltérő egészséges bőrterületeken

Tanulmányunk során a citokin típusú epimmunom mediátorok összehasonlító elemzését végeztük el mRNS (RT-qPCR) és fehérje (IHC és IF) szinten a három egészséges bőrterület között. Továbbá, egy egyszerűsített pontozási rendszer segítségével meghatároztuk ezen területek abszolút homeosztaticus epimmunom profilját is. Eredményeink szerint a különböző egészséges bőrterületek eltérő homeosztaticus epidermális epimmunom profilokkal rendelkeznek.

Fehérjeszintű eredményeink alapján a GP bőrre az IL-25/IL-33/IL-36RA/IL-38/IL-18 epidermális epimmunom milió jellemző, az SGR régió egy IL-23/IL-17C/IL-18 epimmunom-mintázatot mutat, az AGR régió pedig egy IL-25/IL-33/IL-23/IL-18 miliót hordoz. Az mRNS szintű eredmények is hasonló tendenciát mutattak, azonban a fehérje szintű eredményeket tartjuk fontosabbnak, hiszen a fehérjék a molekulák funkcionális formái.

Ezután, hogy jobban megértsük a különböző egészséges bőrrégiók eltérő epimmunom-profiljának szerepét, egy átfogó irodalmi analízist végeztünk. Az irodalmi adatok alapján feltételezzük, hogy a három bőrterület jellegzetes epimmunom készletei különböznek a homeosztázis fenntartásának mechanizmusaiban, mivel úgy tűnik, hogy a GP területre jellemző mediátorok a Treg sejtek működését támogatják, az SGR területre jellemző citokinek pedig nem gyulladásozó Th17-es sejteket indukálnak, míg az AGR terület mind az SGR és GP területek jellemzőit hordozza. Gyulladásozó körülmények között pedig úgy tűnik, hogy az SGR területre jellemző epimmunom molekulák a 3-as típusú (Th17-hez kapcsolódó), a GP területre jellemző molekulák meg a 2-es típusú (Th2-höz kapcsolódó) adaptív immunfolyamatokat támogatják, míg az AGR terület mindkettő jellemzőit hordozza.

Ezekkel az eredményekkel összhangban *Del Duca és munkatársai* magasabb *CXCL8*, *IL1B*, *IL6* és *IL23* mRNS szintet mutattak ki az SGR területen (hát), míg a GP régiót (kar, külső comb és has) magasabb *IL33* és *IL37* mRNS szint jellemezte [79]. Egy másik tanulmányban a Treg számot illetően találtak eltéréseket a különböző bőrterületeken, és a szerzők véleménye szerint a különböző Treg-mennyiségek felelősek lehetnek a bőrmetasztázisok kialakulásának eltérő valószínűségéért a különböző régiókban [99]. Ezek az eredmények összhangban vannak korábbi vizsgálatainkkal is, ahol leírtuk, hogy a nem gyulladásozó Th17(β) sejteknek kiemelkedő

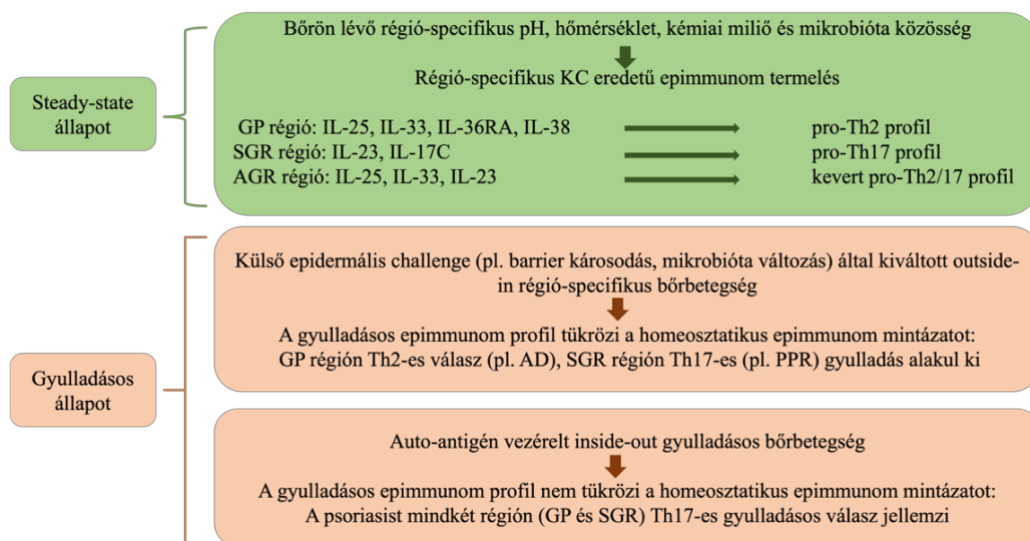
szerepük van a Th17-hez kapcsolódó AMP-k (LCN2 és S100A8) és kemokinek (CCL2) jelenlétével együtt az egészséges SGR és AGR régiókban [4, 6, 7].

Számos tényező, mint például a mikrobióta, a lipidösszetétel, a nedvesség és a pH, mind felelősek lehetnek az egészséges régiókban detektált eltérően kifejeződő epimmunom molekulákkal kapcsolatos különbségekért [4]. Azonban úgy gondoljuk, hogy ezek közül a bőr mikrobióta diverzitása nagyon fontos tényező, és nagy mértékben hozzájárul ezekhez a tapasztalt különbségekhez, hiszen a mikrobióta folyamatos közvetlen kapcsolatban van a KC-vel, és a regionális eltérésük miatt máshogy hathatnak ezekre a sejtekre [100-102]. Az egyedi bakteriális összetétel mellett az SGR és AGR bőrterületek különböző gombaközösségek kolonizációjának is kedveznek [77]. A legújabb szekvenáláson alapuló vizsgálatok kimutatták, hogy a *Malassezia* gombafaj domináns az emberi bőrfelületen, és abszolút gyakorisága rendkívül magas az SGR régióban, azonban az AGR területen is kiemelkedő a jelenléte [76, 103, 104]. Ennél is fontosabb, hogy a *Malassezia* fajokról megállapították, hogy Th17-es válaszokat váltanak ki, ami szerepet játszhat a Th17-es útvonalhoz kapcsolódó epimmunom termelés beindításában az SGR és AGR régiók epidermiszében [105].

2. A citokin típusú epimmunom molekulák szerepének feltárása gyulladásoos bőrbetegségekben

Következő lépésként meghatároztuk a GP és SGR régiók epimmunom termelésének változásait a rájuk jellemző outside-in típusú gyulladásoos bőrbetegségekben (AD és PPR). Megvizsgáltuk a legjelentősebb KC-eredetű epimmunom molekulákat, köztük az IL-17C, IL-23, IL-25, IL-33, IL-36RA és IL-38 molekulák expresszióját léziós AD és PPR bőrmintákon. Emellett psoriasisos betegek SGR (Scalp Ps) és GP (PsV) régióiból származó léziós bőrmintákat is vizsgáltuk annak érdekében, hogy meghatározzuk az epimmunom molekulák expressziójának változásait egy inside-out típusú bőrbetegségben is. Eredményeink szerint, amikor egy outside-in, azaz epidermális challenge által kiváltott bőrbetegség alakul ki a GP régióban, az IL-33, IL-25, IL-36RA és IL-38 (a GP homeosztatiszikus citokinjei) molekulák szintje jelentősen emelkedik, míg az IL-23 és IL-17C (kis mennyiség a GP-ben steady-state alatt) szintje nem változik, következésképpen egy 2-es típusú (Th2 mediált) gyulladás alakul ki, akár csak az AD-ben. Az SGR régióban, amikor a külvilágból érkező epidermális challenge gyulladást indukál, az IL-23 és IL-17C (az SGR homeosztatiszikus citokinjei) mediátorok szintje jelentősen megnő, míg az IL-33, IL-25, IL-36RA és IL-38 (alacsony mennyiségben az SGR-ben homeosztatiszikus körülmények között) nem indukálódik, és ez elősegítheti a 3. típusú (Th17

mediált) gyulladás kialakulását, mint például a PPR esetében. *De Benedetto és munkatársai* a jelenlegi eredményeinkkel összhangban leírták, hogy a barrier károsodás okozta epidermális milió bizonyos szöveti környezetben elősegítheti az adaptív immunaktiváció különböző típusait, ezáltal 2-es vagy 3-as típusú immunválaszt indukálva [18]. Ezzel szemben psoriasisban, mind a GP (PsV) és az SGR (Scalp Ps) területek hasonlóan viselkednek, egy erősen upregulált IL-23 és IL-17 milió van jelen, amelynek hátterében inkább a DC-k által bemutatott autoantigének állhatnak, mintsem az „epidermális challenge” [106]. Ezen eredmények alapján tehát az epimmunom molekulák által kiváltott bőrbetegségekből azon KC-eredetű epimmunom mediátorok expressziója emelkedik meg, amelyek már homeosztaticus körülmények között is magasabb szinten voltak jelen az adott bőrterületen (**19. ábra**).



19. ábra. Az epidermisz citokinprofilja régió-specifikus, és meghatározhatja egyes bőrbetegségek jellemzőit. Az egészséges bőrregiók különböző epimmunom készletekkel rendelkeznek, ami meghatározhatja az epimmunom termelés képességet egyes outside-in, epidermális challenge által kiváltott bőrbetegségekből, és befolyásolhatja a betegség immunfenotípusát és lokalizációját is. Ezzel szemben az autoantigén vezérelt bőrbetegségekből, mint például psoriasisban, a kialakuló gyulladásos epidermális citokin milió független az adott bőrterület homeosztaticus epimmunom miliójától, mivel függetlenül attól, hogy melyik régióban alakul ki, ugyanolyan típusú gyulladásos válasz jellemzi.

Fontos megjegyezni, hogy nem csak a bőr sajátossága a régió-specifikus epimmunom termelés homeosztaticus és gyulladásos körülmények között [107-109]. A TSLP, az IL-25 és az IL-23 eltérő szintjét mutatták ki a vékonybélben és a vastagbélben, ami befolyásolhatja bizonyos gyulladásos bélbetegségeket, például a Crohn-betegség (Th1/17-vezérelt) és a colitis ulcerosa (Th2-vezérelt) jellegzetes lokalizációját [110-115].

Összefoglalva úgy gondoljuk, hogy homeosztaticus körülmények között a különböző bőrterületek jellegzetes mikrobióta kompozíciójának köszönhetően, így az eltérő immun „training” miatt, az eltérő bőrregiók sajátos epimmunom molekulák termelésére „szakosodnak”. Ez befolyásolhatja a KC-k mediátor termelését patológiás körülmények között

is, és meghatározhatja az olyan gyulladásos bőrbetegségek komplex immunológiai jellegét és lokalizációját, mely betegség elindításában egy külső epidermális challenge áll, mint pl. az AD (Th2 gyulladás a GP-n) és a PPR (Th17 gyulladás az SGR-en) esetében. Ezzel szemben egy inside-out bőrbetegségekben, mint pl. psoriasisban, a gyulladás független a régió homeosztatisz epimmunosz-profiljától (19. ábra).

Eredményeink alapján javasoljuk a bőrrégiók specifikus különbségeinek figyelembe vételét az adott bőrterületek barrierjavító terápiájának megválasztásakor.

3. Az AMP típusú epimmunosz molekulák expressziójának vizsgálata gyulladásos bőrbetegségekben

Az AMP-k kiemelkedő szerepet játszanak számos immunmediált bőrbetegség patogenezisében. A PsV és a PPR esetében e molekulák termelődése erősen indukált a keratinocitákban, és az is ismert, hogy egyes AMP-k iniciáló szerepet játszanak a betegség patogenezisében [59, 116, 117].

AD-ben a bőr permeabilitási barrier károsodása bizonyítottan a betegséget kiváltó egyik fő tényező [118-120]. A szakirodalom arra is utal, hogy a bőr permeabilitás és az antimikrobiális barrier szabályozása szorosan összefügg [95, 121, 122]. Az AMP-k vizsgálata AD-ben azonban hiányos, és az AMP-kifejeződés mértékét illetően számos ellentmondás áll fenn. Ezek részben azért lehetnek, mert az AMP-k expresszióját gyakran inkább a PsV-vel, mint normál kontrollokkal hasonlították össze. Ezenkívül sok esetben az AMP-eket csak mRNS-szinten vizsgálták, ami félrevezető lehet, mivel a fehérjék a molekulák funkcionális formái. A legtöbb esetben a vizsgálatok nem tartalmaztak AD NL bőrmintákat, amelyek kritikus adatokat szolgáltatathatnának a betegség patofiziológiájának kezdeti lépéseiről. Végül, a mai napig egyetlen tanulmány sem vizsgálta az AMP-eket az AD-ben azt figyelembe véve, hogy az egyes AMP-k melyik funkcionális alcsoportba tartoznak.

Ebben a tanulmányunkban átfogóan vizsgáltuk az 5 funkcionális AMP-csoportot, mind mRNS- és fehérjeszinten. A betegek AD NL (klinikailag tünetmentes) és AD L (klinikailag tünetes) betegek bőrét hasonlítottuk össze a GP területekről származó egészséges kontroll (HC) mintákkal. A PsV egy krónikus gyulladásos bőrbetegség, amelynek klinikai és immunológiai jellemzői teljesen eltérnek az AD jellemzőitől; a barrier károsodás feltehetően nem a betegség kiváltó oka, ezért PsV L mintákat is vizsgáltunk, mint betegség kontrollt. Az AD NL és a kontroll minták AMP-szintjének összehasonlításakor mRNS szinten nem találtunk szembetűnő különbséget, és csak 2 AMP mutatott szignifikáns változást. Fehérjeszinten csak az LL-37

kifejeződése változott, mely az AD NL bőrben szignifikánsan csökkent szintet mutatott. Az irodalomban korlátozott adatok állnak rendelkezésre az AMP-k fehérjeexpresszióját illetően az AD NL bőrben, és egyetlen tanulmány sem foglalkozott a legtöbb AMP vizsgálatával egyidejűleg egy tanulmányban **(12. táblázat)**. A jelenlegi eredményeinkkel összhangban nem mutattak ki kiugró különbségeket az AD NL és a kontroll minták között **(12. táblázat)**.

12. táblázat. Irodalmi adatok az AMP-k expressziójának tekintetében AD-ben és psoriasisban.

	AD NL VS EGÉSZSÉGES		AD L VS EGÉSZSÉGES		PSVL VS ADL	
	mRNS (RT-qPCR, MA, RNAseq)	protein (TS, IHC, WF)	mRNS(RT-qPCR, MA, RNAseq)	protein (TS, IHC, WF)	mRNS (RT-qPCR, MA, RNAseq)	protein (TS, IHC, WF)
hBD-1	nm	nm	↓ AD L (RT-qPCR) [123] NK (RT-qPCR) [124] ↑ AD L (RT-qPCR) [123]	nm	NK (RT-qPCR) [123, 124] ↓ AD L (MA) [124, 125]	nm
hBD-2	NK (RT-qPCR) [126] NK (TS/RT-qPCR) [127] ↑ AD NL (TS/RNAseq)[127] ↑ AD NL (TS-RT-qPCR)[128]	NK (IHC) [129] NK (TS/WB) [130] NK (TS/ELISA) [131, 132] NK (WF) [129]	↑ AD L (RT-qPCR) [123, 124, 133] NK (RT-qPCR) [134, 135] ↑ AD L (TS/RNAseq) [127]	↑ AD L (IHC) [129, 135] NK (IHC) [124, 134, 136] ↑ AD L (TS/ELISA) [130-132] ↑ AD L (TS/WB) [130] ↑ AD L (WF) [129]	↓ AD L (RT-qPCR) [124, 133, 135, 137] ↓ AD L (MA) [124, 125] ↓ AD L (TS/RT-qPCR) [127] ↓ AD L (TS/RNAseq) [128] NK (RT-qPCR) [126]	↓ AD L (IHC) [124, 129, 135, 136] NK (TS) [130] ↓ AD L (WF) [129]
hBD-3	NK (RT-qPCR)[126]	↑ AD NL (IHC) [129] NK (TS/ELISA) [132] ND (WF) [129]	↑ AD L (RT-qPCR) [124] [123] NK (RT-qPCR) [125, 133, 137]	↑ AD L (IHC) [129] NK (IHC) [124, 125] NK (TS/ELISA) [132] ND (WF) [129]	↓ AD L (RT-qPCR) [125] NK(RT-qPCR) [124] NK (MA) [124]	↓ AD L (IHC) [125, 129] NK (IHC) [124] ND (WF) [129]
hBD-4	nm	nm	nm	nm	nm	nm
LL-37	NK (RT-qPCR)[126, 137-139] NK (TS/RT-qPCR)[127] ↑ AD NL (TS/RNAseq)[127] NK (TS/RT-qPCR)[128]	NK (IHC) [138] ND (TS/ELISA) [132]	↑ AD L (RT-qPCR) [138] NK (RT-qPCR) [124] [123, 133-135, 137] ↑ AD L (TS/RT-qPCR) ↑ AD L (TS/RNAseq)	↑ AD L (IHC) [138] NK (IHC, WB) [134, 136, 137] ND (TS/ELISA) NK (IF) [134] ND (WB) [136]	↓ AD L (RT-qPCR) [135-137, 139] NK (RT-qPCR) [123, 124, 126] NK (MA) [124] NK (TS/RT-qPCR) [127] NK(TS/RNAseq) [127]	↓ AD L (IHC) [136]
RNase7	nm	NK (TS/ELISA) [132] NK (WF) [129] NK (IHC) [129]	↑ AD L (RT-qPCR) [123]	NK (IHC) [129] NK (TS/ELISA) [132] ↑ AD L (WF) [129]	↑ AD L (RT-qPCR) [123]	NK(IHC) [129] NK (WF) [129]
Psoriasis	↑ AD NL (TS/RNAseq)[127]	↑ AD NL (IHC) [140] NK (TS/ELISA)[132] ↑ AD NL (WF) [129, 140] NK (IHC) [129]	↑ AD L (RT-qPCR) [123] NK (RT-qPCR) [135] ↑ AD L (TS/RNAseq) [127]	↑ AD L (IHC) [129, 135, 140] NK (TS/ELISA) [132] ↑ AD L (WF) [129]	↓ AD (RT-qPCR) [124] NK (RT-qPCR) [123] ↓ AD L (MA) [124] NK (TS/RNAseq) [127]	↓ AD L (IHC) [129, 135, 140] ↓ AD L (WF) [129]
Dermidin	nm	nm	nm	nm	nd	nd
RNase5	nm	nm	nm	nm	nd	nd
ADM	nm	nm	nm	nm	nd	nd
Elafin	↑ AD NL (TS/RT-qPCR)[127] ↑ AD NL (TS/RNAseq)[127]	nm	↑ AD L (RT-qPCR) [124] NK (RT-qPCR) [135] ↑ AD L (TS/RT-qPCR) [127] ↑ AD L (TS/RNAseq) [127]	NK (IHC) [124]	↓ AD L (RT-qPCR) [135] NK (RT-qPCR) [124] ↓ AD L (MA) [124] ↓ AD L (TS/RNAseq)[127]	↓ AD L (IHC) [124] ↓ AD L (TS/RT-qPCR)
SLPI	nm	nm	nm	NK (IHC) [124]	nm	↓ AD L (IHC) [124]
LYZ	nm	nm	nm	nm	nm	nm
CCL20	↑ AD NL (TS/RT-qPCR)[127, 128] ↑ AD NL (TS/RNAseq)[127]	nm	↑ AD L (TS/RT-qPCR) [127, 128] ↑ AD L (TS/RNAseq) [127]	NK (IHC) [135]	↓ AD L (TS/RT-qPCR) [127] ↓ AD L (TS/RNAseq) [127]	↓ AD L (IHC) [135]
S100A8	↑ AD NL (TS/RNAseq)[127]	nm	↑ AD L (RT-qPCR) [124] ↑ AD L (TS/RNAseq) [127]	↑ AD L (IHC) [124]	↓ AD L (MA) [124] NK (RT-qPCR) [124] NK (TS/RNAseq) [127]	NK (IHC) [124]
S100A9	↑ AD NL (TS/RT-qPCR)[127, 128] ↑ AD NL (TS/RNAseq) [127]	nm	↑ AD L (RT-qPCR) [124] ↑ AD L (TS/RT-qPCR) [127, 128] ↑ AD L (TS/RNAseq) [127]	↑ AD L (IHC) [135]	↓ AD L (RT-qPCR) [124] ↓ AD L (MA) [124] ↓ AD L (TS/RT-qPCR) [127] ↓ AD L (TS/RNAseq) [127]	↓ AD L (IHC) [135]
LCN2	NK (TS/RNAseq) [127]	nm	NK (RT-qPCR) [135] NK (TS/RNAseq)	NK (IHC) [135]	↓ AD L (RT-qPCR) [135] ↓ AD L (TS/RNAseq) [127] ↓ AD L (MA) [141]	↓ AD L (IHC) [135]

Rövidítések: *tape strip*: TS; *immunohisztokémia*: IHC; *Microarray*: MA; *mosó folyadék (washing fluid)* WF; *WB*: Western Blot; *nem meghatározott*: nm; *NK*: nincs különbség; *ND*: nem detektálható

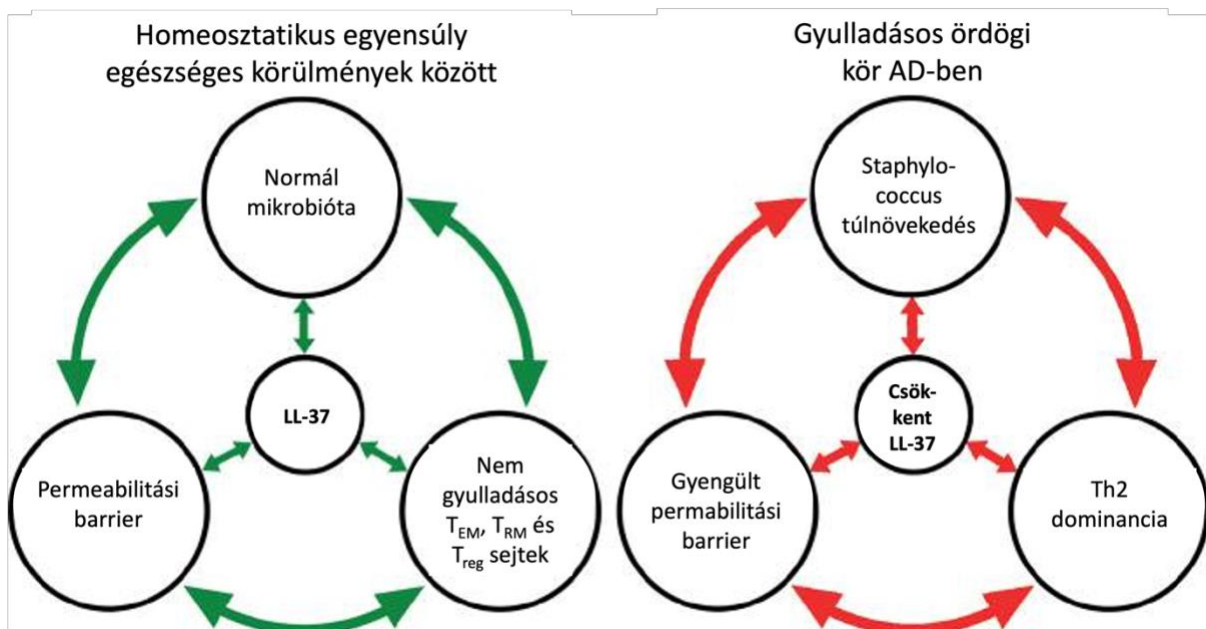
Számos AMP expressziója jelentősen megváltozott az AD L bőrben mRNS szinten, és a legtöbb AMP szintje megemelkedett a kontrollhoz képest. Fehérjeszinten az AMP-k expressziója jelentősen megnövekedett az AD L bőrben a kontrollokhoz képest, míg 2 AMP kifejeződése nem változott, és az LL-37 volt az egyetlen AMP, amelynek szintje erősen csökkent az AD L bőrben. A publikált adatok a viszonylag nagyszámú vizsgálatok ellenére ellentmondásosak. Az összefoglaló cikkek hangsúlyozzák, hogy az AMP-k kifejeződése általában csökken az AD L bőrben; azonban az eredeti tanulmányok túlnyomórészt emelkedett vagy hasonló AMP-szintekről számoltak be. A legtöbb adat azonban csak mRNS-szinten áll rendelkezésre, és az IHC-eredmények kvantifikálása a legtöbb esetben hiányzott vagy szubjektív volt (**12. táblázat**). Az akut AD vizsgálatának tekintetében korlátozott számú tanulmány áll rendelkezésre, az eredmények viszont arra utalnak, hogy az AMP-k (S100A7, hBD-2, RNase7) kifejeződése akut AD-ben már erősen indukált, és a kifejeződésük az akut-krónikus átmenet során nem fokozódik lényegesen (**12. táblázat**).

Az AD L és a PsV L minták összehasonlításakor azt találtuk, hogy a legtöbb AMP mindkét betegségben kiemelkedően indukálódott, hasonló expressziós mintázattal; azonban sok esetben az adott AMP szintje AD-ben nem érte el a PsV-ben tapasztalt szintet. Az LL-37 mutatta a legszembetűnőbb különbséget a két betegség között, hiszen szintje szignifikánsan megnövekedett a PsV léziókban, míg AD-ben csökkent a kontrollokhoz képest. A jelenlegi eredményekkel összhangban a legtöbb AMP emelkedett szintjét mindkét betegség esetében már korábbi vizsgálatok is kimutatták. A szakirodalmat áttekintve viszont az LL-37-tel kapcsolatos adatok AD-ben ellentmondásosak (**12. táblázat**).

Eddig csak egy tanulmány írta le, hogy az LL-37 szintje magasabb az AD L bőrben a kontrollokhoz képest; a szerzők azonban nem tudták detektálni a molekulát számos AD L-mintában IHC-val, ami viszont egybeesik a saját eredményeinkkel (**12. táblázat**). Emellett, néhány más vizsgálat nem detektált szignifikáns különbséget az LL-37 fehérjeszintjében az AD L és a kontrollok között. Végül, több kutatásban az LL-37 a detektálási határ alatt volt, ami szintén összhangban van a jelenlegi eredményeinkkel (**12. táblázat**).

Az a tény, hogy az LL-37 volt az egyetlen AMP, amely csökkent szintet mutatott, felveti a kérdést, hogy milyen szerepet játszhat az AD patogenezisében. Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy az LL-37 összefüggésbe hozható az AD mindhárom fő patogenetikai jellemzőjével, ideértve a barrier károsodást, a *Staphylococcus* hiperkolonizációt és a Th2-es gyulladást. Egészséges körülmények között homeosztatiszikus egyensúly áll fenn az LL-37, a

permeabilitási barrier és a mikrobióta között, amely egy gyulladásmentes T-sejt (effektor és rezidens memória) és Treg környezetet tart fenn. Az irodalmi adatok azonban arra utalnak, hogy a permeabilitási barrier károsodása szoros kapcsolatban áll a LL-37 csökkenéssel és a *Staphylococcus* túlszaporodásával. Az LL-37 szintjének csökkenése a tight junction gyengüléséhez és a bőr barrier funkciójának károsodásához vezet, hiszen az LL-37 köztudottan fokozza a bőr permeabilitási barrierjét fenntartó tight junction molekulák (pl. claudinok) expresszióját [142]. Ezenkívül a *Staphylococcus* baktérium túlzott jelenléte károsíthatja mind az antimikrobiális és permeabilitási barrieret, hiszen az *S. epidermidis* cisztein-proteáz aktivitása *in vitro* bizonyítottan hasítja az LL-37-et és az egyik fő desmoszóma-komponenst, a DSG1-et [143]. Ezek az eredmények azért is nagyon fontosak, hiszen a *Staphylococcus*-sűrűség már az AD NL bőrön is jelentősen megnövekszik. Ezenkívül az LL-37 csökkenés tovább fokozhatja a *Staphylococcus* hiperkolonizációra való fogékonyságot AD-ben [59, 124, 136], mivel az LL-37 rendkívül hatékony a *Staphylococcus* fajok és a biofilmek ellen, ellentétben más AMP-vel, mint pl. a hBD-k [144-146]. Ezenkívül a barrier károsodás során a KC-k alarminokat termelnek; főként olyan mediátorokat, amelyek a Th2-es sejtek promócióját indítják el. Az AD-specifikus Th2 citokin miliőről ismert, hogy gátolja az LL-37 *in vitro* indukcióját, ami összhangban van a vizsgálatunkban tapasztalt csökkent LL-37 szinttel [119, 147].



20. ábra. Az AD patogenezisének 3 fő pillére közötti lehetséges kapcsolat. Bal oldali ábra: Egészséges körülmények között a permeabilitási barrier, az antimikrobiális barrier és a bőrt kolonizáló mikrobióta (ideértve a *Staphylococcus* fajokat) dinamikus egyensúlyban van. A homeosztatisz LL-37 szint megakadályozza a *Staphylococcus* fajok elszaporodását, és az ép permeabilitási barrier korlátozza a bőrbe való behatolásukat. Ezenkívül az LL-37 fokozza a permeabilitási barrier funkcióját azáltal, hogy elősegíti a tight junction molekulák expresszióját. Ez a homeosztatisz környezet fenntartja a nem

gyulladásos T_{EM} , T_{RM} és Treg miliót. Jobb oldali ábra: Mivel az LL-37 volt az egyetlen AMP, amelynek szintje már a nem léziós AD bőrben is szignifikánsan csökkent betegség-specifikus módon, úgy gondoljuk, hogy az LL-37 csökkenése a betegség patofiziológiájának egyik kezdeti lépése lehet. Az LL-37 csökkenés a *Staphylococcus* fajok arányának növekedéséhez vezet. A *Staphylococcus proteolitikus* aktivitás hasítja az LL-37-et és a DSG1 (dezmoglein komponens) fehérjét, ami tovább fokozhatja a *Staphylococcus* kolonizációt. Az LL-37 szintjének csökkenésével megszűnik az LL-37 permeabilitási barriert fenntartó képességéből származó pozitív visszacsatolás, amely a tight junction molekulák expressziójának csökkenését eredményezi. Ez további barrierkárosodáshoz vezet, ami elősegíti a *Staphylococcus* fajok hiperkolonizációját. A barrier károsodás elősegíti a keratinociták alarmin termelését is, amely mediátorok a gyulladásos Th2-es sejtek érését és proliferációját indítják el, egy örökös körhöz vezetve ezáltal. Rövidítések: AD, atópiás dermatitis; T_{EM} , effektor memória T-sejt; T_{RM} , rezidens memória T-sejt; Treg, regulatórikus T-sejt; AMP, antimikrobiális peptid; DSG1, dezmoglein 1; Th, T helper

Összefoglalva elmondható, hogy az AMP-k expressziója általánosságban nem változik, vagy megnövekszik az AD léziós területeken. Az LL-37 indukciójának hiánya volt az egyetlen csökkenés, amelyet AD-ben tapasztaltunk fehérjeszinten. Az AMP molekulák kifejeződésének mintázata és mértéke figyelemre méltó hasonlóságot mutatott az AD és a PsV mintacsoportok esetében, mely alól az egyetlen kivétel az LL-37 volt. Az LL-37 kiemelkedő szerepe az AD patogenezisében könnyen elképzelhető, mivel az LL-37 az AD mindhárom fő patogenetikai jellemzőjével, köztük a barrier károsodással, a *Staphylococcus* hiperkolonizációval és a Th2-es gyulladással is összefüggésbe hozható (**20. ábra**). Az LL-37 szignifikánsan csökkent szintje az AD NL bőrben azt jelzi, hogy ez a molekula vezető szerepet játszhat az AD patogenezisében, és felveti az LL-37 mint terápiás célpont lehetőségét az AD kezelésében.

Összefoglalás

Első lépésként a citokin típusú epimmunom molekulák vizsgálatát végeztük el az egészséges SGR, AGR és GP bőrrégiókban mRNS (RT-qPCR) és fehérjeszinten (IHC). Eredményeink alapján a GP régiót az IL-25, IL-33, IL-36RA, IL-38 és IL-18 molekulák jelenléte jellemzi, az SGR területre az IL-23, IL-17C és IL-18 molekulák jellemzőek, míg az AGR régióban mind az IL-25, IL-33, IL-23 és IL-18 jelen van, tehát az SGR és GP területek jellemzőit is hordozza. Az irodalmi analízis alapján arra következtethettünk, hogy a különböző régiókat pro-Th2-es vagy pro-Th17-es epimmunom profil jellemzi, így gyulladásoz körülmények között (AD-ben és PPR-ben) is megvizsgáltuk a legfontosabb KC által termelt Th2- és Th17-hez kapcsolódó citokinek jelenlétét. AD-ben a GP régiót jellemző IL-33, IL-25, IL-36RA és IL-38 citokinek magas expressziója volt jellemző, míg PPR-ben az egészséges SGR régiót jellemző IL-23 és IL-17C citokinek intenzitása volt erősen megemelkedett. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a külső epidermális challenge által kialakult outside-in bőrbetegségben (AD és PPR) azon citokinek expressziója emelkedett meg, amelyek már az adott bőrterületen homeosztatisz körülmények között is jellemző citokinek voltak. Ezzel szemben, psoriasisban, amely egy inside-out bőrbetegség, a kialakuló gyulladásoz epidermális citokin millió független az adott bőrterület homeosztatisz epimmunom milliójától.

A második munkában az AMP típusú epimmunom molekulákat vizsgáltunk (öt funkcionális csoportban) AD-ben és PsV-ban mRNS (RT-qPCR) és fehérjeszinten (IHC) az egészséges GP bőrhöz viszonyítva. Eredményeink alapján, az AD L és a PsV L minták összehasonlításakor a legtöbb AMP mindkét betegségben indukálódott, hasonló expressziós mintázatot mutatva; azonban sok esetben az adott AMP szintje AD-ben nem érte el a PsV-ben tapasztalt értéket. Az LL-37 esetében találtuk a legnagyobb különbséget a két betegség között, hiszen míg PsV léziókban a szintje szignifikánsan megemelkedett, addig AD-ben csökkent a kontroll csoporthoz képest. A jelenlegi eredményekkel összhangban a legtöbb AMP emelkedett szintjét mindkét betegségben kimutatták, azonban AD-ben a szakirodalmi adatok az LL-37-tel kapcsolatban ellentmondásosak. E molekulának kiemelkedő szerepe az AD patogenezisében elképzelhető, hiszen az LL-37 az AD mindhárom fő patogenetikai jellemzőjével összefüggésbe hozható (barrier károsodás, Staphylococcus hiperkolonizáció, Th2-es gyulladás). Az LL-37 szignifikánsan csökkent szintje az AD NL bőrben azt is jelezheti, hogy a molekulának iniciáló szerepe van az AD patogenezisében, így felveti ezen molekulának a terápiás célpont lehetőségét az betegség kezelésében.

Summary

As a first step, the cytokine-type epimmunome molecules were analyzed in healthy SGR, AGR and GP skin regions at the mRNA (with RT-qPCR) and protein (with IHC) levels. Our results show that the GP region is characterized by the presence of IL-25, IL-33, IL-36RA, IL-38, and IL-18 molecules, while the SGR region is characterized by higher levels of IL-23, IL-17C, and IL-18 molecules, while the AGR region is characterized by the presence of IL-25, IL-33, IL-23, and IL-18 molecules, thus having the features of both SGR and GP skin regions. Based on the literature analysis, we concluded that the different regions are characterized by a pro-Th2 or pro-Th17 epimmunome profile. As a next step, we also investigated the presence of the main Th2- and Th17-associated cytokines produced by KCs under inflammatory conditions (AD and PPR). In AD, high expression of the GP region-specific cytokines, like IL-33, IL-25, IL-36RA and IL-38 was observed, whereas in PPR the intensity of the healthy SGR region-specific cytokines IL-23 and IL-17C was strongly elevated. These results suggest that in outside-in skin diseases (AD and PPR), which are caused by external epidermal challenge, the expression of cytokines that were already characteristic cytokines of the given skin area under homeostatic conditions was elevated. In contrast, in psoriasis, which is an inside-out skin disease, the inflammatory epidermal cytokine milieu is independent of the homeostatic epimmunome milieu of the specific skin area.

In my second work, we analyzed the AMP-type epimmunome molecules (in five functional groups) in AD and PsV samples at the mRNA (RT-qPCR) and protein (IHC) levels, compared to healthy GP skin. Based on our results, when comparing AD L and PsV L samples, most AMPs were induced in both diseases, showing similar expression patterns; however, in many cases, the levels of these AMPs in AD were lower than in PsV. The greatest difference between the two diseases was found regarding the AMP LL-37, since its levels were significantly elevated in PsV lesions, but they were decreased in AD compared to the control group. The literature data is consistent with our current findings, as elevated levels of most AMPs were detected in both diseases, but in AD the literature data on LL-37 are conflicting. A prominent role for this molecule in the pathogenesis of AD is very likely, as LL-37 has been associated with all three major pathogenetic features of AD (barrier damage, Staphylococcal hypercolonization, Th2 inflammation). Significantly decreased levels of LL-37 in AD NL skin may also indicate that the molecule has an initiating role in the pathogenesis of AD, thus raising the possibility of this molecule as a therapeutic target in the treatment of this disease.

Irodalomjegyzék

1. Eyerich, S., et al., *Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network*. Trends Immunol, 2018. **39**(4): p. 315-327.
2. Baker, P., et al., *Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties*. Cells, 2023. **12**(23).
3. Rajkumar, J., et al., *The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair*. Skin Pharmacol Physiol, 2023. **36**(4): p. 174-185.
4. Dajnoki, Z., et al., *Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea*. J Invest Dermatol, 2017. **137**(5): p. 1114-1125.
5. Kapitany, A., et al., *Regional Differences in the Permeability Barrier of the Skin- Implications in Acantholytic Skin Diseases*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(19).
6. Jenei, A., et al., *Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa*. J Invest Dermatol, 2019. **139**(4): p. 964-968.
7. Beke, G., et al., *Immunotopographical Differences of Human Skin*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 424.
8. Zhang, C., et al., *Skin immunity: dissecting the complex biology of our body's outer barrier*. Mucosal Immunol, 2022. **15**(4): p. 551-561.
9. Nestle, F.O. and B.J. Nickoloff, *Deepening our understanding of immune sentinels in the skin*. J Clin Invest, 2007. **117**(9): p. 2382-5.
10. Nguyen, A.V. and A.M. Soulika, *The Dynamics of the Skin's Immune System*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(8).
11. Kabashima, K., et al., *The immunological anatomy of the skin*. Nat Rev Immunol, 2019. **19**(1): p. 19-30.
12. Bos, J.D. and M.L. Kapsenberg, *The skin immune system: progress in cutaneous biology*. Immunol Today, 1993. **14**(2): p. 75-8.
13. Bos, J.D. and M.L. Kapsenberg, *The skin immune system Its cellular constituents and their interactions*. Immunol Today, 1986. **7**(7-8): p. 235-40.
14. Danis, J. and M. Mellett, *Nod-Like Receptors in Host Defence and Disease at the Epidermal Barrier*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(9).
15. Geijtenbeek, T.B. and S.I. Gringhuis, *C-type lectin receptors in the control of T helper cell differentiation*. Nat Rev Immunol, 2016. **16**(7): p. 433-48.
16. Jiang, Y., et al., *Cytokines: the diverse contribution of keratinocytes to immune responses in skin*. JCI Insight, 2020. **5**(20).
17. Piipponen, M., D. Li, and N.X. Landen, *The Immune Functions of Keratinocytes in Skin Wound Healing*. Int J Mol Sci, 2020. **21**(22).
18. De Benedetto, A., A. Kubo, and L.A. Beck, *Skin barrier disruption: a requirement for allergen sensitization?* J Invest Dermatol, 2012. **132**(3 Pt 2): p. 949-63.
19. Akdis, M., et al., *Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor beta, and TNF-alpha: Receptors, functions, and roles in diseases*. J Allergy Clin Immunol, 2016. **138**(4): p. 984-1010.
20. Akdis, M., et al., *Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases*. J Allergy Clin Immunol, 2011. **127**(3): p. 701-21 e1-70.
21. Swamy, M., et al., *Epithelial decision makers: in search of the 'epimmunome'*. Nat Immunol, 2010. **11**(8): p. 656-65.
22. Macleod, T., et al., *The Immunological Impact of IL-1 Family Cytokines on the Epidermal Barrier*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 808012.

23. Meehan, E.V. and K. Wang, *Interleukin-17 Family Cytokines in Metabolic Disorders and Cancer*. Genes (Basel), 2022. **13**(9).
24. McGeachy, M.J., D.J. Cua, and S.L. Gaffen, *The IL-17 Family of Cytokines in Health and Disease*. Immunity, 2019. **50**(4): p. 892-906.
25. Tanaka, T., M. Narazaki, and T. Kishimoto, *IL-6 in inflammation, immunity, and disease*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014. **6**(10): p. a016295.
26. Paquet, P. and G.E. Pierard, *Interleukin-6 and the skin*. Int Arch Allergy Immunol, 1996. **109**(4): p. 308-17.
27. Sherlock, J.P. and D.J. Cua, *Interleukin-23 in perspective*. Rheumatology (Oxford), 2021. **60**(Suppl 4): p. iv1-iv3.
28. Liu, T., et al., *The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 594735.
29. Mitamura, Y., et al., *IL-24: A new player in the pathogenesis of pro-inflammatory and allergic skin diseases*. Allergol Int, 2020. **69**(3): p. 405-411.
30. Ebina-Shibuya, R. and W.J. Leonard, *Role of thymic stromal lymphopoietin in allergy and beyond*. Nat Rev Immunol, 2023. **23**(1): p. 24-37.
31. Varricchi, G., et al., *Thymic Stromal Lymphopoietin Isoforms, Inflammatory Disorders, and Cancer*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 1595.
32. Akdis, C.A., et al., *Type 2 immunity in the skin and lungs*. Allergy, 2020. **75**(7): p. 1582-1605.
33. Molofsky, A.B., et al., *Interleukin-33 and Interferon-gamma Counter-Regulate Group 2 Innate Lymphoid Cell Activation during Immune Perturbation*. Immunity, 2015. **43**(1): p. 161-74.
34. Zhou, Z., F. Yan, and O. Liu, *Interleukin (IL)-33: an orchestrator of immunity from host defence to tissue homeostasis*. Clin Transl Immunology, 2020. **9**(6): p. e1146.
35. Yasuda, K., K. Nakanishi, and H. Tsutsui, *Interleukin-18 in Health and Disease*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(3).
36. Kaplanski, G., *Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis*. Immunol Rev, 2018. **281**(1): p. 138-153.
37. Pan, Y., et al., *The role of IL-37 in skin and connective tissue diseases*. Biomed Pharmacother, 2020. **122**: p. 109705.
38. Xu, W.D. and A.F. Huang, *Role of Interleukin-38 in Chronic Inflammatory Diseases: A Comprehensive Review*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 1462.
39. Xie, L., et al., *IL-38: A New Player in Inflammatory Autoimmune Disorders*. Biomolecules, 2019. **9**(8).
40. Nies, J.F. and U. Panzer, *IL-17C/IL-17RE: Emergence of a Unique Axis in T(H)17 Biology*. Front Immunol, 2020. **11**: p. 341.
41. Ramirez-Carrozzi, V., et al., *IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner*. Nat Immunol, 2011. **12**(12): p. 1159-66.
42. Shih, V.F., et al., *Homeostatic IL-23 receptor signaling limits Th17 response through IL-22-mediated containment of commensal microbiota*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014. **111**(38): p. 13942-7.
43. Zhong, Y., X. Zhang, and W. Chong, *Interleukin-24 Immunobiology and Its Roles in Inflammatory Diseases*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(2).
44. Tan, S.Y., B. Roediger, and W. Weninger, *The role of chemokines in cutaneous immunosurveillance*. Immunol Cell Biol, 2015. **93**(4): p. 337-46.
45. Herman, A. and A.P. Herman, *Antimicrobial peptides activity in the skin*. Skin Res Technol, 2019. **25**(2): p. 111-117.
46. Marcinkiewicz, M. and S. Majewski, *The role of antimicrobial peptides in chronic inflammatory skin diseases*. Postepy Dermatol Alergol, 2016. **33**(1): p. 6-12.

47. Ma, J.Y., S. Shao, and G. Wang, *Antimicrobial peptides: bridging innate and adaptive immunity in the pathogenesis of psoriasis*. Chin Med J (Engl), 2020. **133**(24): p. 2966-2975.
48. Chen, Q., et al., *Lysozyme-Antimicrobial Peptide Fusion Protein Promotes the Diabetic Wound Size Reduction in Streptozotocin (STZ)-Induced Diabetic Rats*. Med Sci Monit, 2018. **24**: p. 8449-8458.
49. Ferraboschi, P., S. Ciceri, and P. Grisenti, *Applications of Lysozyme, an Innate Immune Defense Factor, as an Alternative Antibiotic*. Antibiotics (Basel), 2021. **10**(12).
50. Guyot, N., et al., *Elafin, an elastase-specific inhibitor, is cleaved by its cognate enzyme neutrophil elastase in sputum from individuals with cystic fibrosis*. J Biol Chem, 2008. **283**(47): p. 32377-85.
51. Doumas, S., A. Kolokotronis, and P. Stefanopoulos, *Anti-inflammatory and antimicrobial roles of secretory leukocyte protease inhibitor*. Infect Immun, 2005. **73**(3): p. 1271-4.
52. Umehara, Y., et al., *The Antimicrobial Peptides Human beta-Defensins Induce the Secretion of Angiogenin in Human Dermal Fibroblasts*. Int J Mol Sci, 2022. **23**(15).
53. Noschka, R., et al., *Unbiased Identification of Angiogenin as an Endogenous Antimicrobial Protein With Activity Against Virulent Mycobacterium tuberculosis*. Front Microbiol, 2020. **11**: p. 618278.
54. Rademacher, F., et al., *The Antimicrobial and Immunomodulatory Function of RNase 7 in Skin*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 2553.
55. Guesdon, W., et al., *CCL20 Displays Antimicrobial Activity Against Cryptosporidium parvum, but Its Expression Is Reduced During Infection in the Intestine of Neonatal Mice*. J Infect Dis, 2015. **212**(8): p. 1332-40.
56. Muller, F.B., et al., *Adrenomedullin: expression and possible role in human skin and hair growth*. Br J Dermatol, 2003. **148**(1): p. 30-8.
57. Wang, Q., et al., *Lipocalin 2 Protects Against Escherichia coli Infection by Modulating Neutrophil and Macrophage Function*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 2594.
58. Braff, M.H. and R.L. Gallo, *Antimicrobial peptides: an essential component of the skin defensive barrier*. Curr Top Microbiol Immunol, 2006. **306**: p. 91-110.
59. Niyonsaba, F., et al., *Friends or Foes? Host defense (antimicrobial) peptides and proteins in human skin diseases*. Exp Dermatol, 2017. **26**(11): p. 989-998.
60. Haniffa, M., M. Gunawan, and L. Jardine, *Human skin dendritic cells in health and disease*. J Dermatol Sci, 2015. **77**(2): p. 85-92.
61. Ronchese, F., K.L. Hilligan, and J.U. Mayer, *Dendritic cells and the skin environment*. Curr Opin Immunol, 2020. **64**: p. 56-62.
62. Boltjes, A. and F. van Wijk, *Human dendritic cell functional specialization in steady-state and inflammation*. Front Immunol, 2014. **5**: p. 131.
63. Scheib, N., et al., *The Dendritic Cell Dilemma in the Skin: Between Tolerance and Immunity*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 929000.
64. Ho, A.W. and T.S. Kupper, *T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders*. Nat Rev Immunol, 2019. **19**(8): p. 490-502.
65. Kortekaas Krohn, I., et al., *T-cell subsets in the skin and their role in inflammatory skin disorders*. Allergy, 2022. **77**(3): p. 827-842.
66. Nomura, T., K. Kabashima, and Y. Miyachi, *The panoply of alphabetaT cells in the skin*. J Dermatol Sci, 2014. **76**(1): p. 3-9.
67. Ali, N. and M.D. Rosenblum, *Regulatory T cells in skin*. Immunology, 2017. **152**(3): p. 372-381.
68. Hoeppli, R.E., et al., *The environment of regulatory T cell biology: cytokines, metabolites, and the microbiome*. Front Immunol, 2015. **6**: p. 61.

69. Borgia, F., et al., *Potential Role of Innate Lymphoid Cells in the Pathogenesis and Treatment of Skin Diseases*. J Clin Med, 2023. **12**(8).
70. Wagner, M. and S. Koyasu, *Innate Lymphoid Cells in Skin Homeostasis and Malignancy*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 758522.
71. Kim, B.S., *Innate lymphoid cells in the skin*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(3): p. 673-678.
72. Yanez, D.A., et al., *The role of macrophages in skin homeostasis*. Pflugers Arch, 2017. **469**(3-4): p. 455-463.
73. Voss, M., et al., *Mast Cells in the Skin: Defenders of Integrity or Offenders in Inflammation?* Int J Mol Sci, 2021. **22**(9).
74. Radonjic-Hoesli, S., et al., *Eosinophils in skin diseases*. Semin Immunopathol, 2021. **43**(3): p. 393-409.
75. Debes, G.F. and S.E. McGettigan, *Skin-Associated B Cells in Health and Inflammation*. J Immunol, 2019. **202**(6): p. 1659-1666.
76. Byrd, A.L., Y. Belkaid, and J.A. Segre, *The human skin microbiome*. Nat Rev Microbiol, 2018. **16**(3): p. 143-155.
77. Grice, E.A. and J.A. Segre, *The skin microbiome*. Nat Rev Microbiol, 2011. **9**(4): p. 244-53.
78. Carmona-Cruz, S., L. Orozco-Covarrubias, and M. Saez-de-Ocariz, *The Human Skin Microbiome in Selected Cutaneous Diseases*. Front Cell Infect Microbiol, 2022. **12**: p. 834135.
79. Del Duca, E., et al., *Major Differences in Expression of Inflammatory Pathways in Skin from Different Body Sites of Healthy Individuals*. J Invest Dermatol, 2019. **139**(10): p. 2228-2232 e10.
80. Stander, S., *Atopic Dermatitis*. N Engl J Med, 2021. **384**(12): p. 1136-1143.
81. Weidinger, S., et al., *Atopic dermatitis*. Nat Rev Dis Primers, 2018. **4**(1): p. 1.
82. Chieosilapatham, P., et al., *Keratinocytes: innate immune cells in atopic dermatitis*. Clin Exp Immunol, 2021. **204**(3): p. 296-309.
83. Schuler, C.F.t., et al., *Novel insights into atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol, 2023. **151**(5): p. 1145-1154.
84. Kim, J.E. and H.S. Kim, *Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies*. J Clin Med, 2019. **8**(4).
85. Reynolds, M., J. Gorelick, and M. Bruno, *Atopic Dermatitis: A Review of Current Diagnostic Criteria and a Proposed Update to Management*. J Drugs Dermatol, 2020. **19**(3): p. 244-248.
86. Sroka-Tomaszewska, J. and M. Trzeciak, *Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(8).
87. Martin, M.J., et al., *Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review*. Genes (Basel), 2020. **11**(4).
88. van Zuuren, E.J., *Rosacea*. N Engl J Med, 2017. **377**(18): p. 1754-1764.
89. Woo, Y.R., et al., *Rosacea: Molecular Mechanisms and Management of a Chronic Cutaneous Inflammatory Condition*. Int J Mol Sci, 2016. **17**(9).
90. Nowicka, D., et al., *Skincare in Rosacea from the Cosmetologist's Perspective: A Narrative Review*. J Clin Med, 2022. **12**(1).
91. Griffiths, C.E.M., et al., *Psoriasis*. Lancet, 2021. **397**(10281): p. 1301-1315.
92. Rendon, A. and K. Schakel, *Psoriasis Pathogenesis and Treatment*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(6).
93. Kim, W.B., D. Jerome, and J. Yeung, *Diagnosis and management of psoriasis*. Can Fam Physician, 2017. **63**(4): p. 278-285.

94. Morizane, S., et al., *Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands*. J Invest Dermatol, 2012. **132**(1): p. 135-43.
95. Borkowski, A.W. and R.L. Gallo, *The coordinated response of the physical and antimicrobial peptide barriers of the skin*. J Invest Dermatol, 2011. **131**(2): p. 285-7.
96. Wang, X., et al., *Role of Interleukin-37 in Inflammatory and Autoimmune Diseases*. Iran J Immunol, 2018. **15**(3): p. 165-174.
97. Alvarez, F., et al., *The alarmins IL-1 and IL-33 differentially regulate the functional specialisation of Foxp3(+) regulatory T cells during mucosal inflammation*. Mucosal Immunol, 2019. **12**(3): p. 746-760.
98. Kimura, A. and T. Kishimoto, *IL-6: regulator of Treg/Th17 balance*. Eur J Immunol, 2010. **40**(7): p. 1830-5.
99. Schulman, J.M., et al., *The distribution of cutaneous metastases correlates with local immunologic milieu*. J Am Acad Dermatol, 2016. **74**(3): p. 470-6.
100. Pasparakis, M., I. Haase, and F.O. Nestle, *Mechanisms regulating skin immunity and inflammation*. Nat Rev Immunol, 2014. **14**(5): p. 289-301.
101. Belkaid, Y. and S. Naik, *Compartmentalized and systemic control of tissue immunity by commensals*. Nat Immunol, 2013. **14**(7): p. 646-53.
102. Nestle, F.O., et al., *Skin immune sentinels in health and disease*. Nat Rev Immunol, 2009. **9**(10): p. 679-91.
103. Leeming, J.P., F.H. Notman, and K.T. Holland, *The distribution and ecology of Malassezia furfur and cutaneous bacteria on human skin*. J Appl Bacteriol, 1989. **67**(1): p. 47-52.
104. Findley, K., et al., *Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin*. Nature, 2013. **498**(7454): p. 367-70.
105. Sparber, F., et al., *The Skin Commensal Yeast Malassezia Triggers a Type 17 Response that Coordinates Anti-fungal Immunity and Exacerbates Skin Inflammation*. Cell Host Microbe, 2019. **25**(3): p. 389-403 e6.
106. van de Kerkhof, P.C., *From Empirical to Pathogenesis-Based Treatments for Psoriasis*. J Invest Dermatol, 2022. **142**(7): p. 1778-1785.
107. Buckley, C.D., et al., *Location, location, location: how the tissue microenvironment affects inflammation in RA*. Nat Rev Rheumatol, 2021. **17**(4): p. 195-212.
108. Ospelt, C. and M. Frank-Bertoncelj, *Why location matters - site-specific factors in rheumatic diseases*. Nat Rev Rheumatol, 2017. **13**(7): p. 433-442.
109. James, K.R., et al., *Distinct microbial and immune niches of the human colon*. Nat Immunol, 2020. **21**(3): p. 343-353.
110. Guan, Q., *A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease*. J Immunol Res, 2019. **2019**: p. 7247238.
111. Nemeth, Z.H., et al., *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis Show Unique Cytokine Profiles*. Cureus, 2017. **9**(4): p. e1177.
112. Becker, C., et al., *Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells*. J Clin Invest, 2003. **112**(5): p. 693-706.
113. Fort, M.M., et al., *IL-25 induces IL-4, IL-5, and IL-13 and Th2-associated pathologies in vivo*. Immunity, 2001. **15**(6): p. 985-95.
114. Rimoldi, M., et al., *Intestinal immune homeostasis is regulated by the crosstalk between epithelial cells and dendritic cells*. Nat Immunol, 2005. **6**(5): p. 507-14.
115. Tanaka, J., et al., *Proinflammatory Th2 cytokines induce production of thymic stromal lymphopoietin in human colonic epithelial cells*. Dig Dis Sci, 2010. **55**(7): p. 1896-904.
116. Yamasaki, K. and R.L. Gallo, *Antimicrobial peptides in human skin disease*. Eur J Dermatol, 2008. **18**(1): p. 11-21.

117. Clausen, M.L., et al., *In vivo expression of antimicrobial peptides in atopic dermatitis*. *Exp Dermatol*, 2016. **25**(1): p. 3-9.
118. Yang, G., et al., *Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(8).
119. Beck, L.A., et al., *Type 2 Inflammation Contributes to Skin Barrier Dysfunction in Atopic Dermatitis*. *JID Innov*, 2022. **2**(5): p. 100131.
120. Egawa, G. and K. Kabashima, *Multifactorial skin barrier deficiency and atopic dermatitis: Essential topics to prevent the atopic march*. *J Allergy Clin Immunol*, 2016. **138**(2): p. 350-358 e1.
121. Dorschner, R.A., et al., *Cutaneous injury induces the release of cathelicidin antimicrobial peptides active against group A Streptococcus*. *J Invest Dermatol*, 2001. **117**(1): p. 91-7.
122. Aberg, K.M., et al., *Co-regulation and interdependence of the mammalian epidermal permeability and antimicrobial barriers*. *J Invest Dermatol*, 2008. **128**(4): p. 917-25.
123. Gambichler, T., et al., *Differential mRNA expression of antimicrobial peptides and proteins in atopic dermatitis as compared to psoriasis vulgaris and healthy skin*. *Int Arch Allergy Immunol*, 2008. **147**(1): p. 17-24.
124. de Jongh, G.J., et al., *High expression levels of keratinocyte antimicrobial proteins in psoriasis compared with atopic dermatitis*. *J Invest Dermatol*, 2005. **125**(6): p. 1163-73.
125. Nomura, I., et al., *Distinct patterns of gene expression in the skin lesions of atopic dermatitis and psoriasis: a gene microarray analysis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2003. **112**(6): p. 1195-202.
126. Hata, T.R., et al., *History of eczema herpeticum is associated with the inability to induce human beta-defensin (HBD)-2, HBD-3 and cathelicidin in the skin of patients with atopic dermatitis*. *Br J Dermatol*, 2010. **163**(3): p. 659-61.
127. He, H., et al., *Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis*. *J Allergy Clin Immunol*, 2021. **147**(1): p. 199-212.
128. Guttman-Yassky, E., et al., *Use of Tape Strips to Detect Immune and Barrier Abnormalities in the Skin of Children With Early-Onset Atopic Dermatitis*. *JAMA Dermatol*, 2019. **155**(12): p. 1358-1370.
129. Harder, J., et al., *Enhanced expression and secretion of antimicrobial peptides in atopic dermatitis and after superficial skin injury*. *J Invest Dermatol*, 2010. **130**(5): p. 1355-64.
130. Asano, S., et al., *Microanalysis of an antimicrobial peptide, beta-defensin-2, in the stratum corneum from patients with atopic dermatitis*. *Br J Dermatol*, 2008. **159**(1): p. 97-104.
131. Clausen, M.L., et al., *Human beta-defensin-2 as a marker for disease severity and skin barrier properties in atopic dermatitis*. *Br J Dermatol*, 2013. **169**(3): p. 587-93.
132. Clausen, M.L., et al., *Measurements of AMPs in stratum corneum of atopic dermatitis and healthy skin-tape stripping technique*. *Sci Rep*, 2018. **8**(1): p. 1666.
133. Gambichler, T., et al., *Changes of antimicrobial peptide mRNA expression in atopic eczema following phototherapy*. *Br J Dermatol*, 2006. **155**(6): p. 1275-8.
134. Goo, J., et al., *Expression of antimicrobial peptides such as LL-37 and hBD-2 in nonlesional skin of atopic individuals*. *Pediatr Dermatol*, 2010. **27**(4): p. 341-8.
135. Guttman-Yassky, E., et al., *Low expression of the IL-23/Th17 pathway in atopic dermatitis compared to psoriasis*. *J Immunol*, 2008. **181**(10): p. 7420-7.
136. Ong, P.Y., et al., *Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(15): p. 1151-60.

137. Howell, M.D., et al., *Interleukin-10 downregulates anti-microbial peptide expression in atopic dermatitis*. J Invest Dermatol, 2005. **125**(4): p. 738-45.
138. Ballardini, N., et al., *Enhanced expression of the antimicrobial peptide LL-37 in lesional skin of adults with atopic eczema*. Br J Dermatol, 2009. **161**(1): p. 40-7.
139. Mallbris, L., et al., *Injury downregulates the expression of the human cathelicidin protein hCAP18/LL-37 in atopic dermatitis*. Exp Dermatol, 2010. **19**(5): p. 442-9.
140. Glaser, R., U. Meyer-Hoffert, and J. Harder, *[Antimicrobial peptides in atopic dermatitis. A paradigm shift?]*. Hautarzt, 2009. **60**(9): p. 761-2.
141. Nomura, I., et al., *Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes*. J Immunol, 2003. **171**(6): p. 3262-9.
142. Akiyama, T., et al., *The human cathelicidin LL-37 host defense peptide upregulates tight junction-related proteins and increases human epidermal keratinocyte barrier function*. J Innate Immun, 2014. **6**(6): p. 739-53.
143. Cau, L., et al., *Staphylococcus epidermidis protease EcpA can be a deleterious component of the skin microbiome in atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol, 2021. **147**(3): p. 955-966 e16.
144. Noore, J., A. Noore, and B. Li, *Cationic antimicrobial peptide LL-37 is effective against both extra- and intracellular Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother, 2013. **57**(3): p. 1283-90.
145. Kang, J., M.J. Dietz, and B. Li, *Antimicrobial peptide LL-37 is bactericidal against Staphylococcus aureus biofilms*. PLoS One, 2019. **14**(6): p. e0216676.
146. Midorikawa, K., et al., *Staphylococcus aureus susceptibility to innate antimicrobial peptides, beta-defensins and CAP18, expressed by human keratinocytes*. Infect Immun, 2003. **71**(7): p. 3730-9.
147. Howell, M.D., et al., *Cytokine milieu of atopic dermatitis skin subverts the innate immune response to vaccinia virus*. Immunity, 2006. **24**(3): p. 341-8.

Kulcsszavak

epidermisz, citokin, epimmunom molekula, antimikrobiális peptid, atópiás dermatitis, psoriasis, rosacea, egészséges bőrrégiók

Key Words

epidermis, cytokine, epimmunom molecule, antimicrobial peptide, atopic dermatitis, psoriasis, rosacea, healthy skin regions

Köszönetnyilvánítás

Szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Prof. Dr. Szegedi Andreának, hogy lehetőséget adott számomra, hogy a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikáján végezhessem a PhD munkámat, illetve köszönöm a folyamatos ösztönzést és segítségnyújtást, amit a munkám során kaptam.

Hálásan szeretném megköszönni Dr. Kapitány Anikónak és Dr. Dajnoki Zsoltnak a rengeteg időt, amelyet rám fordítottak, illetve az évek során kapott nélkülözhetetlen útmutatást és támogatást.

Nagyon köszönöm kollegáimnak, Somogyi Orsolyának és Dr. Dull Katának, hogy munkámat folyamatosan segítették és támogatták, és barátként is mindig mellettem álltak.

Hálás köszönetet szeretnék mondani Dr. Janka Eszter Annának, Farkas Tündének, illetve a szövettani laborban dolgozó Csapóné Sandra Ildikónak és Vágóczki Erzsébetnek a rengeteg segítségért, hiszen bármilyen kérdés esetén számíthattam rájuk.

Hálás köszönettel tartozom a családomnak, akik bátorítottak és mindvégig támogatták a döntéseimet.

A disszertációm elkészítését az NKFIH K-128250, NKFIH K-142348, NKFIH PD-131689 és EFOP-3.6.1-16-2016-00022 projektek támogatták.

Külön köszönettel tartozom az Eötvös Lóránd Kutatói Hálózat Támogatott Kutatóhelyek Irodájának, az ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoportnak.

Publikációs lista



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/116/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szabó Lilla

Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szabó, L.**, Kapitány, A., Somogyi, O., Alhafez, I., Gáspár, K., Palatka, R., Soltész, L., Töröcsik, D., Hendrik, Z., Dajnoki, Z., Szegedi, A.: Antimicrobial Peptide Loss, Except for LL-37, is not Characteristic of Atopic Dermatitis.
Acta Derm.-Venereol. 103, adv9413, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.2340/actadv.v103.9413>
IF: 3.6 (2022)
2. **Szabó, L.**, Dajnoki, Z., Somogyi, O., Gáspár, K., Hendrik, Z., Szabó, I. L., Szöllősi, A. G., Dinya, T., Töröcsik, D., Kapitány, A., Szegedi, A.: Cytokine profile of the epidermis is region specific and may determine the characteristics of inflammation.
Exp. Dermatol. 32 (7), 1120-1131, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/exd.14820>
IF: 3.6 (2022)

További közlemények

3. Somogyi, O., Dajnoki, Z., **Szabó, L.**, Gáspár, K., Hendrik, Z., Zouboulis, C. C., Dócs, K., Szűcs, P., Dull, K., Töröcsik, D., Kapitány, A., Szegedi, A.: New Data on the Features of Skin Barrier in Hidradenitis Suppurativa.
Biomedicines. 11 (1), 1-12, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines11010127>
IF: 4.7 (2022)
4. Dajnoki, Z., Somogyi, O., Retzlerné Medgyesi, B., Jenei, A., **Szabó, L.**, Gáspár, K., Hendrik, Z., Gergely, P., Imre, D., Pólska, S., Töröcsik, D., Zouboulis, C. C., Prens, E. P., Kapitány, A., Szegedi, A.: Primary alterations during the development of hidradenitis suppurativa.
J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 36 (3), 462-471, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17779>
IF: 9.2





5. Kapitány, A., Retzlerné Medgyesi, B., Jenei, A., Somogyi, O., **Szabó, L.**, Gáspár, K., Méhes, G., Hendrik, Z., Dócs, K., Szűcs, P., Dajnoki, Z., Szegedi, A.: Regional Differences in the Permeability Barrier of the Skin: implications in Acantholytic Skin Diseases.
Int. J. Mol. Sci. 22 (19), 1-15, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms221910428>
IF: 6.208

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 27,308

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
7,2**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2024.03.25.

