

Prof. Dr. Kemény Lajos tízéves tanszékvezetői jubileumára

## Kísérletes bőrgyógyászati kutatások multifaktoriális immunmediált kórképekben a szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán az elmúlt tíz évben

### Experimental dermatology at the Department of Dermatology and Allergology in Szeged in multifactorial immune-mediated skin diseases

SZABÓ KORNÉLIA DR.<sup>1</sup>, SZÉLL MÁRTA DR.<sup>1,2</sup>

MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport<sup>1</sup>, Szeged  
SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Orvosi Genetikai Intézet<sup>2</sup>, Szeged

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán a hetvenes-nyolcvanas évek sejt- és immunbiológiai megközelítésű kísérletes bőrgyógyászati kutatásai teremtették meg az alapokat napjaink sokrétű, számos bőrgyógyászati kórképet érintő vizsgálataihoz. Nagy jelentőségű lépés volt ebben a folyamatban, hogy Dobozy Attila 1999-ben megalapította az MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoportot, amely a Klinika integráns részét képezve végzi kutatótevékenységét, és kiváló lehetőséget nyújt a klinikusok és az elméleti szakemberek gyümölcsöző együttműködésének. Összefoglaló közleményünkben két gyakori kórképben, az aknéban és pikkelysömörben végzett vizsgálatainkon keresztül szemléltetjük ennek a munkánknak az eredményeit.

#### Kulcsszavak:

pikkelysömör - akne betegség - molekuláris biológiai és genomikai vizsgálatok

#### SUMMARY

Our ongoing research work at the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged on the pathogenesis of several skin diseases is based on the research done at the clinic in the seventies-eighties and performed mainly using cell- and immunobiology methodologies. The foundation of the Dermatological Research Group of the Hungarian Academy of Sciences by Attila Dobozy was a milestone. The research Group works as an integrated part of the Department and provides a solid basis for the fruitful co-operation of clinicians and researchers. Here, we provide a review of our recent results on two common skin diseases, acne and psoriasis.

#### Key words:

psoriasis - acne - molecular biology and genomic studies

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán jelenleg folyó kísérletes bőrgyógyászati tevékenységünk alapjait a hetvenes-nyolcvanas években Simon Miklós, Dobozy Attila, Hunyadi János és Csató Miklós kutatómunkája alapozta meg. A különböző bőrbetegségek pathogenezisének megismerésére irányuló vizsgálatok metodikai hátterét ezekben az időkben elsősorban a klasszikus sejtbiológia és immunbiológiai megközelítések jellemezték. Az elmúlt 15 évben ez a kísérletes paletta a molekuláris biológia és a genetika/genomika eszközrendszerével is kibővült. Mindezen sokoldalú megközelítéseknek köszönhetően az elmúlt másfél-két évtizedben kutatási tevékenységünk számos bőrgyógyászati kórképben olyan eredményekhez vezetett, ame-

lyek mind a hazai, mind a nemzetközi kísérletes bőrgyógyászatot nagymértékben előre mozdították és gazdagították. Összefoglaló közleményünkben két gyakori bőrbetegségben, az aknéban és a pikkelysömörben elért legfontosabb eredményeinket mutatjuk be.

#### Eredményeink az akne pathogenezisének kutatásában

A 2000-es évek elején Pivarcsi Andor és Nagy István munkájának eredményei irányították rá figyelmünket az akne pathogenezisének kutatásában rejlő lehetőségekre és távlatokra. Ezen munkák eredményei alapján megállapí-

Levelező szerző: Dr. Szabó Kornélia, MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, 6720 Szeged, Korányi fasor 6.  
e-mail: szabo.kornelia@med.u-szeged.hu

tottuk, hogy az akkoriban újonnan felfedezett Toll-like receptor (TLR) család tagjai fontos szerepet játszanak azokban a folyamatokban, melyek segítségével a bőr sejtei felismerik, és különbséget tesznek a környezetükben megfigyelhető, és az őket támadó mikroorganizmusok között (1). Ennek eredményeképpen hatékony, patogén specifikus válasz kialakulását kezdeményezhetik, mely elsősorban úgynevezett veleszületett immun-, és gyulladási folyamatok formájában nyilvánulnak meg. Érdekesnek bizonyult azonban az a megfigyelés is, mely szerint a bőrsejtek a patogén mikrobák mellett az egészséges bőrben is megfigyelhető, a bőr mikrobiomjának fontos tagját jelentő *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) baktériumfaj felismerésére is képesek voltak (2). A mikrobák hatására induló veleszületett immunfolyamatok jelentősége óriási, hiszen az ekkor keletkező molekulák fontos szerepet játszanak a szervezet immunvédekezését biztosító egyéb sejttípusoknak a fertőzések helyére történő irányításában. Ilyen faktorok keletkezését a munkacsoportunk tagjai is leírták tenyésztett keratinociták esetében, különböző mikrobiális anyagokkal történő kezelést követően (1).

A képződő molekulák egy másik nagy csoportjába a gyulladási folyamatok kialakulását elősegítő faktorok, úgynevezett citokinek (pl. tumor nekrozis faktor  $\alpha$  - TNF $\alpha$ , interleukin-1 $\alpha$  -IL-1 $\alpha$ ) tartoznak. Ez utóbbi folyamatok a támadás helyén a betolakodó patogén mikroorganizmusok eliminálásában kulcsfontosságúak, de ha túlzott mértékűek, az a környező szövetekben kóros, szövetkárosító reakciók indulását is eredményezhetik.

A tenyésztett normál humán keratinocita kultúrák segítségével végzett vizsgálatok arra is rámutattak, hogy a bőr sejtei természetes mikrobaellenes hatású faktorokat is termelnek, mint például a humán  $\beta$ -defensin 2 (hBD2) nevű fehérjét, mely közvetlenül is képes különféle baktériumok és gombák elpusztítására. Vizsgálataink eredményei arra is rámutattak, hogy egyes *P. acnes* törzsek hatására a hBD2 szintje megemelkedik a keratinocitákban, azonban a mesterséges eljárásokkal termelt fehérjének nem volt hatása laboratóriumi körülmények között a baktérium életképességére. Ez arra utalt, hogy szerepe inkább a baktérium által kiváltott immunválasz elindításában és szabályozásában lehet (2). Kutatásaink során a keratinociták mellett a bőr folliculusainak felépítésében szintén szerepet játszó faggyútermelő sejtek, az úgynevezett sebociták és a mikrobák kapcsolatát is elemeztük. Eredményeink alapján ez utóbbi sejttípusban is a keratinocitákban megismertekhez hasonló molekuláris folyamatokat azonosítottunk. Emellett a sebociták egyes baktériumok, mint például a *P. acnes* jelenlétében fokozott faggyútermelést is mutattak.

A fenti eredmények elméleti jelentőségük mellett sok adatot szolgáltatott az egyik leggyakoribb gyulladási bőrbetegség, a tinédzserkorú populáció jelentős hányadát érintő pattanásos bőrbetegség, vagy akne vulgaris patogenezisének mélyebb megismeréséhez is. Ugyan régóta feltételezték a *P. acnes* jelentőségét is a tünetek kialakulása folyamán megfigyelhető veleszületett immun-, és gyulladási folyamatok kiváltásában, de arról, hogy a bakté-

riumnak van-e, és pontosan mi a jelentősége a bőrtünetek kialakulása során, a mai napig megoszlanak a vélemények. Ennek az oka az lehet, hogy jelenleg még nem sikerült magyarázatot találni arra, hogy milyen hatásokra, és hogyan válhat egy egyébként ártalmatlan, az egészséges bőr mikrobiomjában is fontos szerepet játszó mikroba patogénné.

A 2000-es években az addig végzett sejt- és molekuláris biológiai vizsgálatok mellett a molekuláris genetika módszereit is alkalmazni kezdtük. Az új kutatási irány alapjával azok a korábbi megfigyelések szolgáltattak, melyek szerint a *P. acnes* által kiváltott immun-, és gyulladási folyamatok kialakulásakor a baktérium hatására a keratinociták által termelt gyulladáskeltő citokinek mennyisége is meghatározó. Hipotézisünk szerint ezek fokozott mértékű termelődése súlyosabb acnés tünetek kialakulásával járhat együtt. Genetikai vizsgálatokat indítottunk tehát, melyekben olyan örökletes faktorokat vizsgáltunk, melyek az örökítő anyagunk, a DNS molekulák egy-egy pontján található eltéréseket jelentenek. Ezeket egynukleotidos polimorfizmusoknak (single nucleotide polymorphisms – SNP) nevezzük. Emellett úgynevezett hosszúság polimorfizmusok (variable number of tandem repeats – VNTR) azonosítását és pathogenetikai jelentőségének megismerését is elkezdtük. A vizsgált örökletes faktorok olyan génekben helyezkednek el, melyek befolyásolhatják a *P. acnes* baktérium felismerését, illetve a termelő gyulladási citokinek szintjét, szerkezetét, és/vagy funkcióját. Ily módon többek között a patogénfelismerő TLR2 és 4 receptorok, a TNFA és az IL-1A gyulladási citokinek, valamint egy természetes gyulladásiellenes molekula, az IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) kódoló génjének (IL1RN) kiválasztott polimorfizmusait elemeztük. Ezekről irodalmi adatok alapján már ismert volt az is, hogy szerepet játszhatnak különféle krónikus gyulladási betegségekre való hajlam kialakításában.

Az IL-1 $\alpha$  citokint kódoló génben egy olyan SNP-t azonosítottunk, melynek hordozói nagyobb eséllyel szenvednek súlyosabb aknés tünetektől. Irodalmi adatok alapján azt is feltételeztük, hogy ez az eltérés befolyásolhatja az érett, szekretált, biológiailag aktív fehérje mennyiségét, ily módon fokozhatja a gyulladás mértékét (3). Ezzel szemben a TNF $\alpha$  citokint kódoló TNFA gén esetében egy védő hatású SNP-t találtunk. További vizsgálataink eredményei alapján ez a polimorfizmus a gén szabályozását, és ezen keresztül szintén a képződő gyulladási molekula mennyiségét befolyásolhatja (4).

Napjainkban tovább folynak azok a vizsgálatok, melyek a bőr sejteinek és a bőrünkben egészséges körülmények között is itt élő mikrobák, vagy más néven a mikrobiom közötti kölcsönhatás természetét és jellegzetességeit vizsgálják. Modern sejt- és molekuláris biológiai módszerek alkalmazásával részletesen elemezzük a keratinocitákban zajló változásokat, valamint azt, hogy hogyan hat a baktériumok növekedése és ez által mennyiségének változása az induló folyamatok mértékére. Emellett arra a kérdésre is választ szeretnénk kapni, hogy van-e eltérés a különböző *P. acnes* törzsek hatásában. Tovább elemezzük a kerati-

nocitákban és a szebocitákban a baktérium hatására induló folyamatokat, azonban olyan gének kifejeződését és ezek változásait is elemezzük, melyek a veleszületett immun- és gyulladásos folyamatokat gátló funkcióval rendelkeznek. Végül, de nem utolsó sorban arra a kérdésre is választ szeretnénk találni, hogy a keratinocitákon és a szebocitákon kívül milyen más, a szervezet immunfolyamataiban szerepet játszó sejt képes még a *P. acnes* jelenlétének érzékelésére, és milyen szerepük lehet annak eldöntésében, hogy végső soron hogyan reagálunk a mikrobára.

## Eredményeink a pikkelysömör pathogenezisének kutatásában

Pikkelysömörben végzett kutatásaink fő célja azoknak a tünetmentes bőrre jellemző inherens folyamatoknak a megértése, amelyek a betegség kialakulásának alapjául szolgálnak. A kilencvenes évek derekán végzett elsősorban sejt- és immunbiológiai vizsgálataink számos eredménye irányította erre a területre a figyelmünket. Ezen vizsgálatok során megállapítottuk, hogy a betegek tünetmentes bőrből származó sejtek fokozott növekedést mutattak a pikkelysömörös, aktivált T-sejtek felülülzójával történő kezelésre, míg az egészséges donorokból származó sejtek esetében ez a jelenség nem volt megfigyelhető (5). További kísérleteink során azt is megmutattuk, hogy ezen speciális hiperproliferatív válasz kialakulását milyen faktorok okozzák. Ezek mesterségesen előállított keverékét limfokin keveréknek neveztük el, mely többek között gamma interferon ( $IFN\gamma$ ), interleukin-3 citokin (IL-3), valamint granulocita-macrophág kolónia stimuláló faktor (GM-CSF) nevű molekulákat tartalmazott (5).

Későbbi sejtbiológiai kísérleteinkben azt is kimutattuk, hogy a fokozott mértékű sejtosztódás kialakításáért a sejtciklus szabályozásában központi szerepet játszó fehérjék tehetősek felelőssé, melyeket D ciklineknek nevezünk. Ezen fehérjék működésének eredményeként a pikkelysömörös plakkokban a keratinociták gyors egymásutánban osztódhatnak anélkül, hogy sejtnyugalmi fázisba kerülnének (6).

A pikkelysömörös tünetmentes epidermisszel kapcsolatos megfigyeléseink a 2000-es évek fordulóján további vizsgálatok egész sorát indították. Fontos elméleti alapját képezték az ekkor induló nagyskálájú génexpressziós vizsgálatoknak, melynek során a tünetmentes és az egészséges bőr epidermiszében megfigyelhető génkifejeződés különbségeket azonosítását végeztük. Ennek során már ismert géneket (fibronektin, RAB10), a humán genom projekt által korábban már azonosított, de még ismeretlen funkciójú, valamint ismeretlen fehérjetermékű lókuszokat egyaránt azonosítottunk (7).

Az egyik ilyen fehérje a fibronektin EDA motívumot (EDA+) hordozó úgynevezett onkofötális formája volt, mely fokozott mértékű kifejeződést mutatott a pikkelysömörös tünetmentes mintákban az egészséges epidermisszel összehasonlítva. További vizsgálataink eredményei alapján igazoltuk, hogy az EDA+/EDA-, vagyis az érett, és az onkofötális fibronektin arányának változásai

összefüggést mutattak a keratinociták növekedési és érési folyamatainak szabályozásával (7).

A másik molekula, amely ekkor kutatásaink középpontjába került, szintén fokozott kifejeződést mutatott a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben. Ezen gén esetében azonban érdekes módon fehérjévé átiródó terméket nem tudtunk kimutatni, így ez az azonosított transzkriptum később úgynevezett nem kódoló RNS-nek bizonyult. Mivel keratinocita kultúrákban végzett vizsgálataink adatai alapján ez a gén különböző stresszhatásokra fokozott expressziót mutatott, ezért a PRINS (Psoriasis-susceptibility Related RNA gene Induced by Stress) nevet adtuk neki (8).

Funkcionális vizsgálatainkban egészséges és pikkelysömörös tünetmentes bőrmintákat levegő-folyadék határfelületen tartva, úgynevezett organotipikus kultúrákban is kezeltünk a korábban már bemutatott T-sejt limfokinokkal. Ennek hatására az egészséges epidermiszben a PRINS gén kifejeződése nem változott, míg a pikkelysömörös tünetmentes minták epidermiszében erősen lecsökkent. Ez nagyon jó egyezést mutatott azzal a korábbi megfigyeléssel, mely szerint a PRINS gén kifejeződése alacsonyabb szintű a pikkelysömörös tünetes epidermiszben a tünetmentessel összehasonlítva. Megerősítette azt is, hogy a donorok örökletes sajátosságaitól függően nem csak az *in vitro* kultúrákban tartott izolált sejtek, de a szöveti struktúrát megtartó bőrminták reakcióképességében is eltérések figyelhetők meg pikkelysömörben hasonló kezelések, illetve külső noxák hatására.

Annak megértésére, hogy a PRINS gén fokozott kifejeződése valóban szerepet játszik-e a sejtek stressz válaszána kialakításában számos kísérletet végeztünk. Ezek alapján megállapítottuk, hogy amennyiben a PRINS mennyiségét mesterségesen lecsökkentjük *in vitro* sejt-kultúrákban, az a sejtek osztódási sebességének csökkenését eredményezi. Ezekkel a megfigyelésekkel sikeresen igazoltuk, hogy a PRINS molekula fontos szerepet játszik a sejtek külső hatásokra kialakuló válaszában. Mindezek az eredmények azonban arra is utaltak, hogy a PRINS csendesítésének hatására a sejtek jellegzetes sejtbiológiai paraméterei megváltoznak, ennek hátterében azonban feltehetően komplex molekuláris események állhatnak, mely során számos gén kifejeződése egymással koordinált módon változik. Ennek igazolására az MTA SZBK Funkcionális Genomikai Laboratóriumával együttműködésben újabb vizsgálatokat végeztünk. Mintegy 18.000 gén expressziós szintjét hasonlítottuk össze kontroll, illetve olyan sejtekben, melyekben korábban a PRINS mennyiségét mesterségesen csökkentettük. Olyan géneket kerestünk, melyek kifejeződése párhuzamosan változott a PRINS szintjének csökkenésével. Az egyik ilyen eltérő mRNS kifejeződést mutató génnek a G1P3 bizonyult, melyről már ismert volt, hogy a sejtek programozott sejthalál (apoptotikus) folyamatainak szabályozásában játszik fontos szerepet. Jelenlétét később minden általunk vizsgált szervben és szövetben igazoltuk, ami a rendelkezésre álló irodalmi adatokkal egybevetve arra utalt, hogy általános funkcióval bír, a sejtek túlélését

elősegítő fehérje lehet. Eredményeink alapján feltételeztük, hogy a G1P3 gént a PRINS nem-kódoló RNS szabályozhatja, és ez a folyamat szerepet játszhat a betegek keratinocitáinak osztódásának szabályozásában (9).

További vizsgálatainkban olyan nukleinsav és/vagy fehérje molekulákat is azonosítottunk, melyek összekapcsolódva, fizikai kölcsönhatásban állhatnak ezzel a nem-kódoló RNS molekulával. Az alkalmazott komplex vizsgálatok eredményeképpen két ilyen fehérjét azonosítottunk, melyek közül az egyik a nucleophosmin nevű fehérje volt. Ez egy minden sejt magjában előforduló molekula, amely fontos szerepet tölt be a sejtmag és a citoplazma közötti anyagcserében. A másik PRINS-sel kölcsönható fehérje a GRP94 nevű protein volt, mely a sejtek stresszválaszának fontos komponense. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a PRINS molekulához kapcsolódva és vele együttműködve az azonosított fehérjék olyan szabályozó komplex részei lehetnek, mely fontos szerepet játszik a sejtek stresszválaszának, osztódási, és differenciációs folyamataik szabályozásában. A komplex zavart működése esetén különféle kórképek, mint például a pikkelysömör, vagy egyes ráktípusok kialakulásához vezethetnek (10).

A 2000-es évek második felében folytattuk a pikkelysömörös tünetmentes bőr jellegzetességeinek vizsgálatát. A korábbi vizsgálataink tapasztalatai ugyanis megerősítettek minket abban, hogy ez lehet az az út, ami olyan folyamatok és faktorok azonosítását eredményezheti, melyek a tünet kialakulásának okai, illetve a patogén folyamatok korai lépései lehetnek. Ekkor indultak azok a kísérletek, melyekben a fentebb ismertetett egészséges és pikkelysömörös tünetmentes bőrből származó organotipikus kultúrákat használtunk modellként. Ezek limfokin kezelését követően nagyskálájú cDNS microarray kísérletekben páronként hasonlítottuk össze a kezeletlen és limfokin kezelt mintákban a detektálható génkifejeződés változásokat. Első lépésben minden donor esetében meghatároztuk, hogy melyek azok a gének, melyek kifejeződése megváltozott a kezelésre. Ezt követően egy második lépésben a 4 egészséges egyéntől származó, és a 4 pikkelysömörös tünetmentes bőrminta esetében összevetettük azt is, hogy melyek azok a gének, melyek eltérő módon reagáltak a kezelés hatására a betegek és az egészségesek esetében. Úgy gondoltuk, hogy az ily módon azonosított gének lehetnek felelősek a korábban megfigyelt és részletesen elemzett funkcionális eltérésekért (11).

Hatvanegy ismert funkciójú gént, és 11 részletesen még nem jellemzett transzkriptumot azonosítottunk, melyek megfeleltek a fenti kritériumoknak. Bioinformatikai módszerekkel történő hálózatelemzés eredményei alapján megállapítottuk, hogy ezek a molekulák két hálózatba rendezhetők. Az egyik fontos szerepet játszik a sejthalál, fejlődés és sejthalál folyamatok szabályozásában, míg a másik a kismolekulák és lipidek metabolizmusában. Azt is megfigyeltük, hogy míg számos gén kifejeződése emelkedett a limfokinek hatására az egészséges bőrben, a pikkelysömörös tünetmentes mintákban ezek szintje nem változott, vagy csökkent. Ennek oka azonban részben az is

lehetett, hogy a betegekből származó mintákban ezen faktorok szintje már eleve enyhén emelkedett volt, így további változást az alkalmazott kezelés már nem eredményezett. Ezt láttuk két, a gyulladásos folyamatok kialakításában szerepet játszó citokin molekula, az IL-23 és az IL-1 $\beta$  esetében. Érdekes volt azonban az a megfigyelés, hogy ezek magasabb szintje már a látható gyulladásos tünetek megjelenését is megelőzte (11).

Bár vizsgálataink a bőr, és ezen belül döntően a keratinociták szerepét analizálják a betegség kialakulásában, az immunsejtek, ezen belül a betegség kialakításában fontos szerepet játszó T-sejtek jellegzetességeit is elemeztük. Munkacsoportunk tagjai megállapították, hogy ezen sejtek egy speciális csoportjának jellegzetes működési zavarai figyelhetők meg a pikkelysömörös betegekből, melyet a bőrben megfigyelhető gyulladásos, IL-1 citokin-gazdag környezet eredményezhet (12).

A sejt- és molekuláris biológiai vizsgálatok mellett a molekuláris genetika eszköztárát is igénybe vettük kutatásaink során. Saját eredményeink és irodalmi adatok is régóta igazolták azt az elképzelést, hogy a betegség kialakulásában örökletes faktorok is fontos szerepet játszhatnak a betegek bőrében megfigyelhető eltérő reakciókészségének kialakításában. A TNF szupercsaládba tartozó TL1A vagy más néven TNFSF15 molekula esetében az elmúlt években sok adat gyűlt össze arról, hogy emelkedett kifejeződést mutat különféle krónikus gyulladásos betegségek (Crohn, gyulladásos bélbetegség) és többek között a pikkelysömörös egyének mintáiban is. Mindezek alapján feltételeztük, hogy a TNFSF15 génben található örökletes faktoroknak szerepe lehet a pikkelysömörre, illetve a pikkelysömörrel társult ízületi betegségre (arthritis psoriatica) való hajlam kialakításában. Eredményeink alapján a gén szabályozó régiójában található rs647810 egynukleotidos eltérésnek, vagy egynukleotidos polimorfizmusnak szerepe lehet a pikkelysömörre való hajlam kialakításában, mely hatás leginkább az ízületi tüneteket nem mutató betegek esetében volt kifejezett (13).

A napjainkban folyó vizsgálatokban tovább elemezzük a nagyskálájú génexpressziós kísérletek során kapott eredményeket. Ezekben több olyan gén is azonosításra került, melyek szerepet játszhatnak a sejtekben zajló mRNS érési folyamatokban. Ezek a peptidilprolil-izomeráz (PPIG), a luc-7 like 3 (LUC7L3), és egy szerin/arginin gazdag splicing faktor (SFRS18) gének voltak, melyek eltérő kifejeződés-változást mutattak az egészséges és a pikkelysömörös tünetmentes bőrmintákból készült organotipikus kultúrákban limfokin kezelést követően. Ezek az eredményeink azért is nagy jelentőségűek, mert a 2000-es évek fordulóján végzett kísérletekben azonosított EDA+ onkofötális fibronectin izoforma a fibronectin gén alternatív érési folyamatainak eredményeképpen jön létre, ami kapcsolatot teremt jelenlegi és korábbi eredményeink között. Felveti annak a lehetőségét, hogy abnormális mRNS érési folyamatok is hozzájárulhatnak a betegség kialakulásához, mely folyamatok jelentősége napjainkban még nem ismert.

## Összefoglalás

A szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán folyó sokrétű kutatási tevékenységünk elsősorban multifaktoriális immunmediált bőrbetegségek pathogenezisének megismerésére irányul. Reményeink szerint kutatómunkánkkal hozzájárulunk a normál bőr alapmechanizmusainak mélyebb megértéséhez, illetve az akne és a pikkelysömör betegségek új terápiás megoldásainak fejlesztéséhez is.

## Köszönetnyilvánítás

Dr. Szabó Kornélia az MTA Bolyai ösztöndíjában részesül. A cikk az OTKA K83277, OTKA NK105369, OTKA K105985 és a TÁMOP 4.2.2.A-11-1-KONV-2012\_0035 pályázatok támogatásával jött létre.

## IRODALOM

1. Pivarcsi A., Bodai L., Réthi B. és mtsai: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol*, (2003) 15, 721-730.
2. Nagy I. Pivarcsi A., Koreck A. és mtsai: Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol*, (2005) 124, 931-938.
3. Szabó K., Tax G., Kis K. és mtsai: Interleukin-1A +4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. *Tissue Antigens*, (2010) 76, 411-415.
4. Szabó K., Tax G., Teodorescu-Brinzeu D. és mtsai: TNF $\alpha$  gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*, (2011) 303, 19-27.
5. Bata-Csorgo Z., Hammerberg C., Voorhees J. J. és mtsai: Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest*, (1995) 95, 317-27.
6. Belső N., Széll M., Pivarcsi A. és mtsai.: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. *J Invest Dermatol*, (2008) 128, 634-642.
7. Széll M., Bata-Csörgő Z., Koreck A. és mtsai: Proliferating keratinocytes are putative sources of the psoriasis susceptibility-related EDA+ (extra domain A of fibronectin) oncofetal fibronectin. *J Invest Dermatol*, (2004) 123, 537-546.
8. Sonkoly E., Bata-Csorgo Z., Pivarcsi A. és mtsai: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related non-coding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem*, (2005) 280, 24159-24167.
9. Szegedi K., Sonkoly E., Nagy N. és mtsai: The anti-apoptotic protein G1P3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the non-coding RNA, PRINS. *Exp Dermatol*, (2011) 19, 269-278.
10. Szegedi K., Göblös A., Bacsa S. és mtsai: Expression and Functional Studies on the Noncoding RNA, PRINS. *Int J Mol Sci*, (2012) 14, 205-225.
11. Szabó K., Bata-Csörgő Z., Dallos A. és mtsai: Regulatory networks contributing to psoriasis susceptibility. *Acta Derm Venereol*, (2014) 94, 380-385.
12. Bebes A., Kovács-Sólyom F., Prihoda J. és mtsai: Interleukin-1 receptors are differentially expressed in normal and psoriatic T cells. *Mediators Inflamm*, (2014) doi: 10.1155/2014/472625,
13. Képiró L., Széll M., Kovács L. és mtsai: Genetic risk and protective factors of TNFSF15 gene variants detected using single nucleotide polymorphisms in Hungarians with psoriasis and psoriatic arthritis. *Hum Immunol*, (2014) 75, 159-162.

Érkezett: 2014. 07. 21.

Közlésre elfogadva: 2014. 08. 01.