

## A „faggyú-immunbiológia” betegségszintű értelmezése

### Sebaceous-immunobiology in disease pathogenesis

TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.<sup>1,2</sup>, DULL KATALIN DR.<sup>1</sup>, FEDOR-LÉNÁRT KINGA DR.<sup>1,2</sup>,  
SZEGEDI ANDREA DR.<sup>1,2</sup>, KOVÁCS DÓRA DR.<sup>1</sup>

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék,  
MTA Kiváló Kutatóhely<sup>1</sup>, ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport<sup>2</sup>, Debrecen

#### ÖSSZEFOGLALÁS

A faggyúmirigről ma már elfogadott, hogy nem pusztán a bőr zsírosításában vesz részt, de a bőr homeosztázisában is, melynek részeként ön maga is rendelkezik immun-sajátságokkal és kölcsönös kapcsolatban áll az immunrendszerrel. Ezen közleménnyel célunk bemutatni azokat az alapvető kutatási eredményeket, melyre épülve létrejött a „faggyú-immunbiológia”, mint önálló kutatási terület, továbbá szisztemásan végig venni azokat a bőrbetegségeket, mint az akné, rosacea, seborrheás dermatitis, atópiás dermatitis, psoriasis, lichen planopilaris, eozinofil pustularis folliculitis és hidradenitis suppurativa, melyekben a faggyúmirigy minden bizonnyal nem pusztán ártatlan szenvedője a gyulladásnak, de annak aktív résztvevője is lehet.

#### Kulcsszavak:

„faggyú-immunbiológia” – faggyúmirigy,  
gyulladás

#### SUMMARY

Sebaceous glands are not only producing lipids to contribute to the lipid barrier but are important in maintaining the homeostasis of the skin as well, which is greatly related to their immune competence. Our aim with this review is to present key studies on their possible involvement in inflammation and their crosstalk with various cell types of the immune system that altogether led to the introduction of “sebaceous-immunobiology” as a novel field in dermatology. With a focus on diseases considered to be related to sebaceous glands, such as acne, rosacea, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis, psoriasis, lichen planopilaris, eosinophilic pustular folliculitis, and hidradenitis suppurativa, we also aim to put forward that sebaceous glands are not only innocent bystanders but active contributors in disease development.

#### Key words:

“sebaceous-immunobiology” – sebaceous  
glands, inflammation

Fél évszázaddal az amerikai bőrgyógyász, *Albert M. Kligman professzor* aforizmája után: „A faggyúmirigy egy élő kövület, amelynek múltja van, de nincs jövője” (1) számos munkacsoport kutatásai igazolták, hogy ez az apró, a felnőtt testtömegnek mindössze 2%-át kitevő, különösen magas energiaigényű mirigy számos alapvető homeosztatikus funkcióért felelős az emberben (is) (2-7). Megismerve a faggyúmirigy fejlődésbiológiájában betöltött fontos szerepét (8-10), közelebb kerülve azon mechanizmusok feltáráshoz, mellyel a változatos zsírokban gazdag termékét, az ún. sebumot kiválasztja, az utóbbi két évtizedben egyre több adat erősítette meg szerepét a bőr immunológiájában is. Ebben az összefoglaló közleményben, folytatásaként a 2017-ben megjelent „Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban” című közleményünknek (11), ezt az új, lenyűgöző kutatási, általunk „faggyú-immunbiológiának” elnevezett területet és annak eredményeit kívánjuk bemutatni (12, 13), melynek alappilléreire az

magyar bőrgyógyászati kutatások is jelentősen hozzájárultak.

Míg a Szegedi Tudományegyetem Bőrklínikáján elsőnek azonosították, hogy a faggyúsejtek képesek érzékelni a gyulladásos környezetet és arra válaszul további, a gyulladást befolyásoló fehérjéket termelni (14), a Debreceni Egyetem Bőrklínikáján folyó kutatások bemutatták, hogy a faggyúsejtek által termelt zsírok nem pusztán a bőr és a haj zsírosításában vesznek részt, de hatással lehetnek épp úgy a keratinociták (15), mint különböző dermálisan jelenlévő immunsejtek például makrofágok viselkedésére is (16). További úttörő felfedezések pedig, miszerint markáns immun-topográfiai különbségek vannak a faggyúmirigyben gazdag és szegény bőrrégiók között, ahol a faggyúmirigyben gazdag bőr megnövekedett lipidmennyisége mellett fokozott kemokin (C-C motif chemokine ligand [CCL] 2, 3, 19, 20, 23, 24) és antimikrobiális peptid (S100A7, A8, A9, lipocalin, human beta-defensin-2 [hBD2]) expresszió,

megváltozott barrier (keratin 17, 79) funkciók, valamint nem-gyulladásos T-helper (Th) 17/interleukin (IL) 17 dominancia volt megfigyelhető (17, 18), in vivo is alátámasztották a „faggyú-immunbiológia” relevanciáját.

## A faggyú-immunbiológia alapjai

A veleszületett (nem specifikus) immunválasz a fizikai-, a kémiai- és különféle immunsejtek mint pl. természetes ölü sejtek (NK sejtek), makrofágok, neutrofilek, dendritikus sejtek, hízósejtek, bazofilek és eozinofilek általi celluláris védekezést egyaránt magába foglalja, melyek mellé egyre több sem mieloid sem pedig limfoid eredettel nem bíró sejtípus is bekerült. Így, ma már nem csak a keratinocitákra (19-21), de a faggyúsejtekre is úgy tekintünk, mint potenciális immunregulátorok, melyek a bőr veleszületett immunválaszát képesek befolyásolni az általuk termelt változatos fehérjéken és elsősorban lipid természetű gyulladásos mediátorokon keresztül (14, 22-24).

### *A faggyúmirigy és az immunsejtek közötti párbeszéd*

Egyensúlyi állapotban az immunsejtek a szőrtüsző felső régiójában, a faggyúmirigyet körülvevő területeken találhatóak meg, melyek akkumulációja a gyulladás során a felső folliculáris szakaszon jellemző (25). Az immunsejtek toborzását és szöveti homeosztázisát a szőrtüsző és/vagy faggyúmirigy által termelt kemokinek és citokinek szabályozzák jelezve, hogy a pilosebaceous egységek egyfajta immunológiai csomópontként/középpontként működhetnek a bőrben (26). Ezen felvetést erősíti például, hogy a Langerhans-sejtek epidermiszben levő megjelenését a szőrtüszők által termelt kemokinek irányíthatják (27), a rezidens memória T-sejteket a szőrtüszőből származó IL7 és IL15 tarthatja egyensúlyban (28), míg a regulatórikus T-sejtek (T-reg) migrációját a (szintén szőrtüsző-eredetű) CCL20 szabályozhatja (29).

Bár gyakran feltett kérdés, hogy a pilosebaceous egységen belül mekkora is a tényleges immunológiai szerepe a faggyúmirigynek, egyre több adat erősíti meg immunsejt-moduláló képességét, mint hogy a faggyúsejteken is kifejeződő Toll-like receptorok (TLR) aktivációja számos, a gyulladásban központi szerepet betöltő fehérje, például az IL6 vagy az IL8 csaknem azonnali termelését eredményezi (14). Saját kísérleteinkben pedig bemutattuk azt is, hogy a faggyúsejtek képesek hozzájárulni a bőrben lévő T-sejtek Th17 irányú polarizációjához is, mely alcsoport különösen fontos a bőr homeosztázisának, valamint gyulladásos folyamatainak szabályozásában (22).

Elsősorban egér rendszeren végzett vizsgálatokkal megerősítésre került, hogy az immunsejtek is képesek hatással lenni a faggyúsejtek viselkedésére. Mivel feltételezhetően a faggyúmirigy-funkciók immunsejtek általi szabályozása antigén-független, ezért valószínűleg a veleszületett immunsejtek és a faggyúmirigy közötti kölcsönös kapcsolat kulcsszereplői a veleszületett limfoid sejtek (ILC), valamint különböző citokinek mint pl. az IL4 és IL13 vagy a thymic stromal lymphopoietin (TSLP) me-

lyek mind képesek befolyásolni a faggyúsejtek aktivitását (30-32).

Az ILC-k, szövet specifikus fenotípusokkal és funkciókkal rendelkező szöveti rezidens immunsejtek, melyek a Th sejtek veleszületett megfelelői, de nincsenek T-sejt receptoraik. Aktiválásukért más sejtípusok által termelt citokinek felelősek, mint az IL33 vagy az IL25, míg például az epidermiszben található ILC-eket az IL7 és a TSLP tartja fenn. Az ILC-knek, transzkripciós faktorok és effektor citokinek alapján három csoportját határozzuk meg, ezek az ILC1, ILC2 és ILC3 csoportok (33), melyek ekvivalensnek tekinthetők a Th1, Th2 és Th17 T-sejt alcsoportokkal (34, 35). Az ILC-k jelenléte különösen figyelemre méltó a szőrtüsző felső régiójában, a faggyúmirigy tövében, ahol vélhetően szerepet kapnak a faggyúmirigy működésének szabályozásában. Az ILC-t nem tartalmazó *Rag2<sup>-/-</sup>Il2rg<sup>-/-</sup>* egerek például faggyúmirigy hiperpláziát mutatnak, amely együtt jár az antimikrobiális lipidek túlzott szekréciójával és a bőr mikrobióta egyensúlyának felborulásával is. Továbbá az ILC limfotoxinok termelésével képes elnyomni a Notch jelátvitelt a faggyúsejtekben (31), mely kulcsfontosságú útvonal a szőrtüszőkben és a faggyúmirigyekben a sejtek proliferációjának és differenciálódásának szempontjából (36).

Az IL4 és IL13 (melyek karakterisztikusak a Th2 válaszra) citokinekkel kapcsolatban fontos megemlíteni, hogy fokozzák a nemi hormonok szintézisét a bőrben azáltal, hogy stimulálják a  $\beta$ -hidroxiszteroid-dehidrogenáz ( $\beta$ -HSD) 1 expresszióját, amely faggyúmirigyben kulcsfontosságú enzim a nemi szteroid hormonok szintézise szempontjából (30).

Figyelemre méltó továbbá az a megfigyelés is, hogy a faggyúmirigyben gazdag bőrterületeken a TSLP expressziója magasabb és nagyobb számban vannak jelen T-sejtek és dendritikus sejtek is a faggyúmirigyben szegény területekhez képest (24).

Habár nem ismert sem az, hogy ezek az immunsejtek hogyan szerveződnek a faggyúmirigy köré, sem pedig az hogyan indukálódik a TSLP expressziója a faggyúmirigyben gazdag bőrterületeken, a T-sejtek és a faggyúmirigy között kialakuló „párbeszéd” új betekintést nyújthat olyan mechanizmusok megértésébe is, mint például a gyulladás hatása a faggyúmirigyek lipidanyagcseréjére, vagy pedig számos betegség ún. predilekciós helyének értelmezésébe.

### *A sebumot alkotó lipidek szerepe a faggyú-immunbiológiában*

Kísérletes adatok támasztják alá, hogy a faggyúmirigyek szerepe messze túlmutat azon, hogy faggyúval, azaz sebummal borítják be a bőrt (37) és hogy ezáltal részt vesznek az ún. lipidbarrier kialakításában (38). Az eltérő bőrregiók faggyúmirigy sűrűsége és ezáltal a sebumot alkotó zsírok mennyisége feltételezhetően összefüggésben állhat a testtájékonként eltérő mikrobióta összetétellel is (39), melynek indirekt bizonyítékát azon kísérletek adják, melyben számos, a faggyúsejtek által termelt zsír, mint például a laurinsav és a szappansav, a szfingozin, dihidro-

szfingozin és a 6-hidroxi-szfingozin antimikrobiális hatását mutatták be (40).

Saját kísérleteinkben megerősítettük és további eredményeket szolgáltatunk arra vonatkozóan, hogy a faggyút alkotó lipidek képesek az epidermiszen átjutni és megváltoztatni a dermisz zsírosszetételét. A penetráció során pedig nem csak a keratinociták génextpresszióját változtathatják meg, hanem a dermálisan jelenlévő immunsejtek, például a makrofágok érése és immunválaszára is hatással lehetnek (12, 16, 23). Bemutattuk továbbá, hogy az eltérő faggyúlipidek eltérően képesek befolyásolni a makrofágok polarizációját és baktériumokkal, mint például a *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*)-szel való kölcsönhatásukat. A linolsav és az olajsav erőteljesen indukálta a szöveti homeosztázisban részt vevő makrofágok alternatív aktiválódását, illetve fokozták a makrofágok *C. acnes*-t fagocitáló képességét. Ugyanakkor a linolsavnak az IL1 $\beta$  szekréciójának gátlásán keresztül gyulladáscsökkentő hatása is volt a *C. acnes* által aktivált monocita-eredetű makrofágokban (16).

A dermálisan jelenlévő további sejttípusok közül talán az egyik legérdekesebb maga a faggyúsejt, mely állandó kapcsolatban áll a szekretált zsíraival, felvetve a kérdést, hogy milyen hatással bír önmagára nézve. Kísérleteinkben, melyben a sebumot alkotó zsírok hatását vizsgáltuk a faggyúsejtekre, azt az érdekes megfigyelést tettük, hogy bizonyos körülmények között, mint például az epidermális növekedési faktor (EGF) jelenléte, a palmitinsav erős gyulladáskeltő stimulust jelenthet a faggyúsejtek számára is (41-43).

### Az antimikrobiális peptidek szerepe a faggyúmirigy védekező mechanizmusaiban

Az antimikrobiális peptidek (AMP-k) olyan immun-effektorok, melyek segítik a szöveteket a mikrobiális kihívásokkal szembeni küzdelemben azáltal, hogy (leggyakrabban) a sejtfal vagy a sejtmembrán struktúráinak roncsolásával képesek elpusztítani vagy inaktíválni a mikroorganizmusokat. Nem meglepő, hogy a bőrön kívül különösen a beleket és a légutakat borító sejtek termelnek sokféle AMP-t, hiszen ezek a szövetek azok, melyeknek kifejezetten nagy a mikrobiális „terhelése” (44). Ahogy azt számos vizsgálat kimutatta, a keratinociták mellett a faggyúsejtek is képesek AMP-eket termelni a bőrben, melyeknek fontos szerepe lehet a lipidekből, citokinekből és elsősorban a pilosebaceous egység rezidens baktériumai-ból felépülő szimbiotikus mikrokozonyzet létrehozásában és megőrzésében.

Az AMP-k különböző fehérjecsaldókba sorolhatóak úgy, mint pl.  $\beta$ -defenzinek, katelicidinek, rezisztin és S100 fehérjék, melyeket a faggyúmirigy is expresszál alátámasztva ezzel antimikrobiális aktivitását. Habár évek óta ismert a hBD 1 és 2 (45) illetve a psoriasin expressziója épp úgy in vivo faggyúmirigyben (46-48), mint a kutatásokban leggyakrabban használt SZ95 faggyúsejtvonalban (14, 46-48), a katelicidin (LL-37) (49) és a hiszton H4 (50) peptidek voltak az elsők, melyeknek antimikrobiális ak-

tivitását funkcionálisan is megerősítették. A katelicidin éppúgy képes volt elpusztítani a *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) vagy a *C. acnes* baktériumokat, mint a hiszton H4 (50). Idővel további, a mikrobák elleni védekezésben fontos szerepet betöltő fehérjék expressziója is azonosításra került a faggyúmirigyben úgy, mint a proteáz-aktivált receptor 2 ([PAR2], multifunkcionális membránreceptor, mely pl. a hBD2 termelését szabályozza) (51) és a dermicidin (egy addig főként verejtékmirigy-specifikus peptidként számoltartott AMP) (52). A közelmúltban a rezisztinszerű molekula  $\alpha$  (RELM $\alpha$ ) epidermális keratinociták és faggyúsejtek általi expressziójáról, valamint AMP-ként betöltött szerepéről is beszámoltak (53). Végül pedig kis prolinban gazdag fehérjék (SPRR) expressziója is azonosításra került a faggyúmirigyben, melyek erős baktericid hatást mutattak akár a meticillin-rezisztens *S. aureus*, a *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) vagy a bőr komenzális mikroorganizmusaival szemben egyaránt (54).

További fontos megfigyelés volt, hogy az AMP-k és a sebum lipidek kölcsönösen befolyásolhatják egymást: míg a faggyúlipidek antimikrobiális hatását a hiszton H4 fokozta (50), addig a szabad zsírsavak hatására a faggyúsejtek hBD2 termelése jelentősen megnőtt (55).

### Bőrbetegségek, melyben a „faggyú-immunbiológia” szerepet kaphat

#### Akné

A „faggyú-immunbiológia” szemlélete az akné patogenezisének megértéséhez elengedhetetlen (56), mely alapján a fokozott faggyútermelés és a megváltozott lipidösszetétel nem csak a *C. acnes* diszbiózisával állhat kapcsolatban, de a megváltozott faggyútermelés önmagában is hatékony gyulladást kiváltó ok lehet a fent említett immunsejtekre és keratinocitákra hatva (57). In vitro, differenciált makrofágok esetében a szkválén, a palmitinsav, a sztearinsav és az olajsav növelte az akné szempontjából egyik kulcsitokinnek tartott IL1 $\beta$  szekrécióját *C. acnes* jelenléte nélkül is, míg az olajsav szelektíven fokozta az IL1 $\beta$ , de csökkentette az IL6 és tumor nekrozis faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) szekrécióját (16). Ezen eredmények alapján felvetettük, hogy az aknés bőr megnövekedett mennyiségű és zsírosszetételű faggyúja is már önmagában gyulladást okozhat, mellyel szembeni immuntolerancia kialakulása lehet az aknés tünetek visszahúzódásának az egyik pillére (57). További felvetésünk ezen eredmények alapján, hogy a szeboszuppresszióban és a faggyútermelés további modulációjában rejlő lehetőségek sokkal összetettebbek lehetnek, mellyel közvetett módon hatással lehetünk a gyulladást okozó sejtek működésére is.

#### Rosacea

Bár sokáig egy fejezetben tárgyalták a rosaceát az aknéval, mára a két betegség egyértelműen különvált. Alapvető különbség, hogy míg az akné (legalábbis kialakulásának kezdeti fázisában) a folliculusokat érinti, addig a rosacea

interfollikulárisan jelenik meg, és míg az aknét egy zsírban gazdag bőr jellemzi addig a rosaceás bőr rendszerint száraz annak ellenére, hogy szintén faggyúmirigyekben gazdag területre korlátozódik. Bár adatok utalnak arra, hogy a faggyúzsírok termelésében eltérés van a két betegségben (58), a szövettani vizsgálatokban nem ritka, hogy rosaceás mintákban ép, a gyulladástól csaknem teljesen megkímélt faggyúmirigyeket látunk. Ugyanakkor vizsgálataink során arra is találtunk bizonyítékot, hogy rosaceás minták faggyúmirigyei is kifejeztek olyan fehérjét (serum amyloid A), melynek háttérben gyulladáshoz vezető stimulusok állhatnak, utalva arra, hogy a faggyúmirigyek immun-kompetenciájával a rosacea esetében is számolni kell (59).

### *Seborrheás dermatitis*

A seborrheás dermatitis a faggyúmirigyekben gazdag bőrre (hajás fejbőr) lokalizálódik és kifejezetten az olyan területekre, ahol a faggyúzsírok nagyobb mennyiségben gyűlnek össze (nasolabialis redő) vagy termelődnék (fül mögötti terület) megkérdőjelezhetetlen bizonyítéka annak, hogy kialakulásában a faggyúmirigyek, de leginkább az általuk termelt zsírok kulcsszerepet kapnak. Mivel pusztán a zsíros bőr még nem vezet gyulladáshoz, így a legelfogadottabb elmélet szerint nem-patogén gombák aktív szerepe állhat a faggyúzsírok bontása és átalakítása mögött, mely termékek egy steril, azaz nem fertőző gyulladáshoz vezetnek (60). Ezt az elméletet erősíti továbbá az is, hogy a bőrtünetek lokális kezelésére sikerrel használunk antifungális szereket. A már bemutatott kísérletes adatokra utalva, miszerint az *in vitro* tenyésztett makrofágok gyulladáshoz vezető válasz bizonyos zsírok jelenlétére már önmagában is kifejezett volt egyéb stimulus nélkül, egyértelműen arra utal, hogy a „faggyú-immunbiológia”-n keresztül a seborrheás dermatitis is értelmezhető. Ugyanakkor számos kérdés nyitva marad, mint hogy miért utalhat a seborrheás dermatitis akut fellángolása HIV fertőzésre (61), vagy Parkinson kórban mi vezet a seborrhea/seborrheás dermatitis kialakulásához (62). Ahogy itt kell arra is felhívni a figyelmet, hogy a hajás fejbőrre lokalizálódó psoriasisos bőrtünetek, melyek kifejezetten érintik azon betegeket, akiknek psoriasis már a fiatal korban megjelenik, gyakran sem klinikailag sem pedig szövettanilag nem különíthető el a seborrheás dermatitistól.

### *Atópiás dermatitis*

Az atópiás dermatitis (AD) nem pusztán a bőr ún. barrier funkciójának defektusával járó betegség, de jellegzetes mikrobiommal és bőrgyulladással is jár. Bár a ceramidok károsodott szintézise a keratinocitákban központi szerepet tölt be a betegség kialakulásában (63), AD-ban a faggyúlipidek aránya is lecsökken (64, 65), ami a károsodott barrier funkció túl citokin felszabadulást és perifollikuláris gyulladást is elindíthat.

A faggyúmirigy további szerepére az AD patogenezisében, utalnánk a már korábban tárgyalt fejezetekre, miszerint a bőr lipidbarrierjéhez való hozzájárulásuk mellett a faggyúlipidek a dermiszbe is behatolnak (12, 16, 41),

hozzájárulva a perifollikuláris ILC és a kommenzális bakteriumok egyensúlyához (8, 31). Továbbá, hogy az IL4 és IL13 citokinek stimulálják a faggyúsejtre specifikus 3 $\beta$ -HSD1 expresszióját, ami kulcsenzim a nemi szteroid hormonok metabolizmusában (7, 66), melynek megemelkedett expressziója helyreállítható IL4Ra monoklonális antitesttel (dupilumab) az AD-betegek bőrében (30).

### *Psoriasis*

Az utóbbi években újra középpontba került az az egyébként régóta ismert jelenség, hogy a súlyos psoriasisos bőrben a faggyúmirigyek atrofizáltak (67, 68). Bár számos bőrbetegségben észlelt a faggyúmirigyek méretének megváltozása, azonban nem ismert, hogy ez együtt jár-e a faggyúmirigy (immun-)aktivitásának vagy akár a faggyú összetételének megváltozásával. Így psoriasisban is inkább csak spekulálni tudunk arra vonatkozóan, hogy a faggyúmirigyek atrófiája/eltűnése elsődleges vagy másodlagos esemény-e, továbbá, hogy az befolyásolja-e a pikkelysömörös bőrtünetek súlyosságát. Bízunk benne, hogy a kérdés nem marad sokáig válasz nélkül, melyhez segítséget adhatnak olyan általunk is használt egér-modellek, melyekben a faggyúmirigyek részlegesen vagy teljesen hiányoznak, illetve azok a legújabb módszerek, ami sejt- vagy pedig szövet-szinten (mint a „spatial transcriptomics”) képesek meghatározni a faggyúsejtek génextpressziós profilját egy adott szöveti mintából.

### *Lichen planopilaris*

A faggyúmirigy atrófia és a megváltozott faggyúösszetétel a lichen planopilaris, a hegesedő alopecia egyik formája esetében is megfigyelhető, továbbá a gyulladást megelőzik a lipidanyagcsere-változások is, mely eltérések együttesen utalnak a faggyúmirigy diszfunkció és a betegség kialakulása közötti ok-okozati összefüggésre (69). Ezen kapcsolat egyik pillérét adják azon adatok, miszerint egyes sebum lipidek, mint a szkvalén és a linolsav gyulladáshoz vezető környezetet létrehozva hatással lehetnek a keratinociták citokintermelésére (24, 70), ami a szőrtüszők deformációjához vagy atrofizációjához vezethet (69). Ismert továbbá, hogy a lipidek fontos jelátviteli mediátor szerepet is betöltenek a Hedgehog és a WNT útvonalakban, mely alapján a faggyúmirigyeknek fontos szerepe lehet a szőr növekedési fázisainak szabályozásában is akár fiziológiai körülmények között is (71-73).

A peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) csökkent expressziója is megfigyelhető lichen planopilarisban (74), mely jelentőségét erősíti, hogy PPAR $\gamma$  hiányos egerek bőrben nem fejlődnek ki a faggyúmirigyek (75), míg a PPAR $\gamma$  célzott delécioja szőrtüszők összejtékben a lichen planopilarishoz hasonlóan a szőrtüszők pusztulását, perifollikuláris fibrózist és bőrgyulladást okoz (74). Érdemes ugyanakkor megjegyezni, hogy bár a faggyúmirigyek diszformológija egyértelmű ebben az állatmodellben, a szőrtüszők pusztulása és az abnormális faggyúmirigyek közötti közvetlen kapcsolat továbbra sem

bizonyított (74). Fontos továbbá kiemelni azt is, hogy bár ezek az állatmodellek értékes információval szolgálhatnak a faggyúmirigyek működésére vonatkozóan, nem feltétlenül reprezentálják egy-egy betegség kialakulásának pathomechanizmusát.

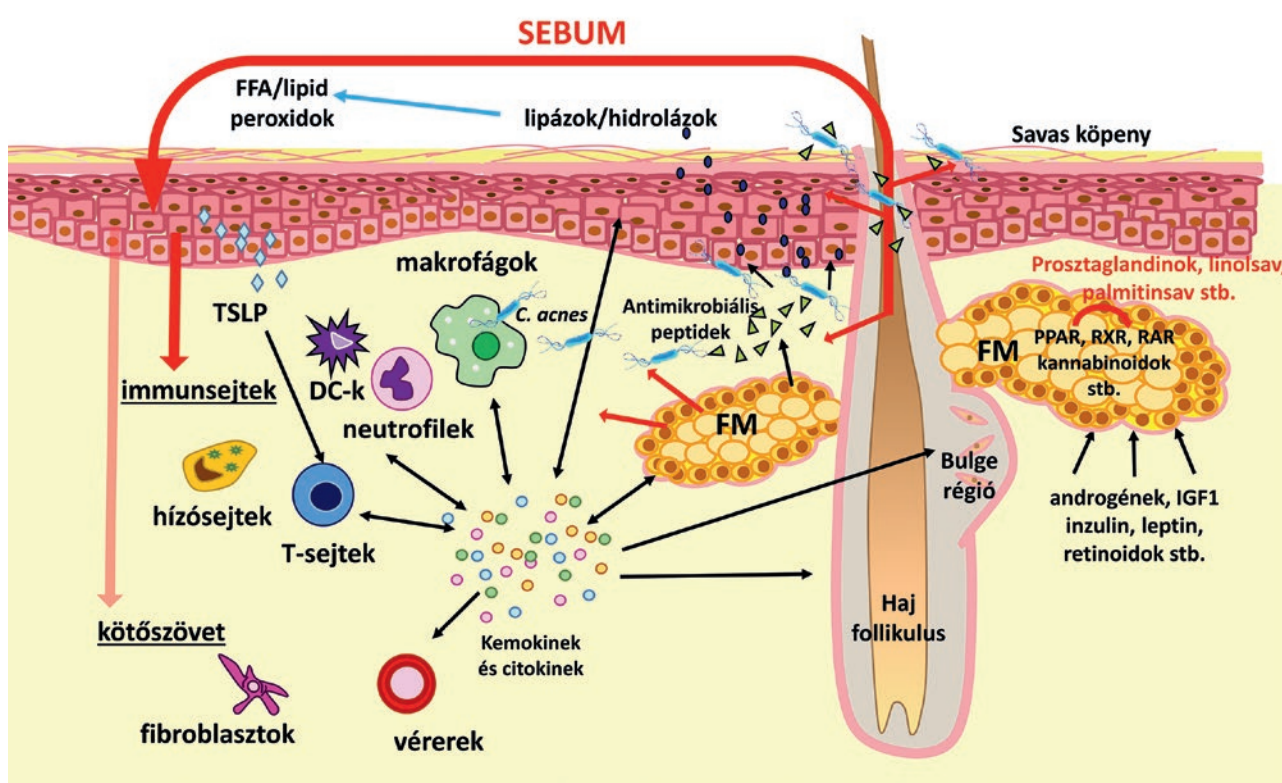
*Eozinofil pustularis folliculitis*

Ellentétben az aknéval, amelyben a Th17 sejtek és a neutrofilek játszanak szerepet, az eozinofil pustuláris folliculitis steril eozinofil pustulákkal jellemezhető a faggyúmirigy körül (76-78). Az eozinofilek masszív felhalmozódását az a prosztaglandin (PG) D2 közvetíti, amelyet feltehetően a pilosebaceous egység hámsejtjeinek PGD-

szintáza termel (79, 80). Kabashima munkacsoportja kimutatta, hogy a PGD2 és közvetlen metabolitja, a 15-dezoxi-D12,14-PGJ2 (15d-PGJ2), indukálta a faggyúsejtek CCL26 kemoattraktáns, más néven eotaxin-3 termelését a PPAR $\gamma$ -n keresztül (79), mely eotaxin-3 magas szintje az eozinofilek felhalmozódásának lehet a fő mozgatórugója.

*Hidradenitis suppurativa*

A hidradenitis suppurativa korábbi elnevezése az „akne inversa”, leginkább azon hasonlóságokra utalt, hogy ezen betegség is a folliculusokat érinti, éppúgy a papula, pustula, nodus, tályog, fistula jellemzi, melyek nem ritkán hegesedéssel járnak, és nem utolsó sorban akár együtt is



1. ábra

A „faggyú-immunbiológia” koncepciójának bemutatása

A faggyúmirigyek sebum termelését és annak összetételét intrinsic faktorok (pl. PPAR és RXR sejtmagreceptorok aktivátorai – például a prosztaglandinok, a linolsav vagy a retinoidok, és endokannabinoidok) illetve extrinsic faktorok (pl. androgének, IGF inzulin vagy a leptin) szabályozzák. A sebumot alkotó lipidek az epidermisen és a folliculus falán át bejutva a dermisbe (piros nyilakkal jelölve) módosíthatják a keratinociták, az immunsejtek és feltehetően a stromasejtek működését gén- és fehérje-expressziójuk megváltoztatásával. A faggyúsejtek különböző citokineket és kemokineket is termelnek, melyek fontosak a fiziológiás dermális immunkörnyezet fenntartásában úgy, mint például a karakterisztikus Th17 környezet megteremtése a faggyúmirigyben gazdag bőrben. A sebumot alkotó zsírok antimikrobiális hatásuk révén módosíthatják a makrofág–C. acnes kölcsönhatást, de például számos mikroba révén további gyulladást befolyásoló lipidekké is átalakulhatnak, amelyek betegségek, mint például az akné patogenezisében kaphatnak fontos szerepet. Ezek összességében alátámasztják, hogy a faggyú mennyiségének és összetételének változása módosíthatja a bőr (pato)fiziológiás állapotát, mely számos betegség alaposabb megértésén túl, komoly terápiás lehetőségekkel is bírhat.

Rövidítések: DC-k, dendritikus sejtek; FFA, szabad zsírsavak; IGF1, insulin-like growth factor 1; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; RAR, retinoic acid receptor; RXR, retinoid X receptor; FM, faggyúmirigy; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

előfordulhat az aknéval (81). Ugyanakkor, ahogy azt a korábbi közleményünkben már részletesen kifejtettük, ez a név mára eltűnt a gyakorlatból felismerve, hogy az aknéhoz képest az aktív bőrtünetek korban valamelyest később jelennek meg, lokalizációban a hajlatokat preferálja, terápiás válaszkészségben a retinoidok kevésbé hatásosak, szövettanilag pedig a faggyúmirigyeknek az atrófiája dominál mintsem gyulladása annak ellenére hogy mindkét betegségben fontos az IL-1 és az IL-17 (82). A „faggyú-immunbiológia” nagytitóján át nézve, így talán a leginkább felvetődő kérdés, hasonlóan a psoriasisoshoz, hogy milyen szerepe lehet a faggyúmirigyek eltűnésének a gyulladásra – ártatlan velejárója annak, vagy pedig annak befolyásolója.

## Összefoglalás

A faggyúmirigy anatómiája és működése iránti érdeklődés az akné patogenezisében betöltött jelentős szerepe miatt állt fenn sokáig (3-5, 83). A legújabb kutatások, ahogy ebben az összefoglaló közleményben bemutattuk, ugyanakkor rávilágítottak arra, hogy a faggyúmirigyek számos bőrbetegségben és akár szindrómában is kulcsszerepet játszhatnak (84), melyekben már nem csak a számuk és zsírtermelő aktivitásuk megváltozása bírhat jelentőséggel, de immunkompetenciájuk is (1. ábra) (6). Ennek további feltárása és az erre épülő lehetséges terápiás megoldások azonosítása (85, 86) kétséget kizáróan további érdekes eredményeket rejt felvetve, hogy a pattanásos bőr kezelésén túl további gyulladással járó bőrbetegségek is befolyásolhatóak lehetnek a faggyúmirigy működésének modulálásán keresztül.

### Köszönetnyilvánítás:

A cikk megírása az NKFIH FK132296 és ANN139589 pályázatok támogatásával készült.

### IRODALOM

- Zouboulis C. C.: Albert Montgomery Kligman-Remembering a Pioneer of Topical Treatment. *JAMA Dermatol.* (2017) *153* (1), 65.
- Zouboulis C. C., Yoshida G. J.: Sebaceous gland: Milestones of 30-year modelling research dedicated to the “brain of the skin”. *Exp Dermatol.* (2020) *29* (11), 1069-1079.
- Zouboulis C. C.: Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol.* (2004) *22* (5), 360-6.
- Zouboulis C. C.: Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Exp Dermatol.* (2020) *29* (9), 840-859.
- Moradi Tuchayi S., Makrantonaki E., Ganceviciene R., és mtsai.: Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers.* (2015) *1*, 15029.
- Zouboulis C. C., Picardo M., Ju Q., és mtsai.: Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev Endocr Metab Disord.* (2016) *17* (3), 319-334.
- Fritsch M., Orfanos C. E., Zouboulis C. C.: Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol.* (2001) *116* (5), 793-800.
- Georgel P., Crozat K., Lauth X., és mtsai.: A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun.* (2005) *73* (8), 4512-21.
- Selleri S., Seltnann H., Gariboldi S., és mtsai.: Doxorubicin-induced alopecia is associated with sebaceous gland degeneration. *J Invest Dermatol.* (2006) *126* (4), 711-20.
- Stenn K. S., Zheng Y., Parimoo S.: Phylogeny of the hair follicle: the sebogenic hypothesis. *J Invest Dermatol.* (2008) *128* (6), 1576-8.
- Szentkereszty-Kovács Z., Lovaszi M., Zatik Z., és mtsai.: Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle.* (2017) *93* (3), 126-135.
- Lovaszi M., Szegedi A., Zouboulis C. C., és mtsai.: Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids. *Dermatoendocrinol.* (2017) *9* (1), e1375636.
- Zouboulis C. C., Coenye T., He L., és mtsai.: Sebaceous immunobiology – skin homeostasis, pathophysiology, coordination of innate immunity and inflammatory response and disease associations. *Front Immunol.* (2022) *13*, 1029818.
- Nagy I., Pivarcsi A., Kis K., és mtsai.: Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect.* (2006) *8* (8), 2195-205.
- Medgyesi B., Dajnoki Z., Béke G., és mtsai.: Rosacea Is Characterized by a Profoundly Diminished Skin Barrier. *J Invest Dermatol.* (2020) *140* (10), 1938-1950.e5.
- Lovaszi M., Mattii M., Eyerich K., és mtsai.: Sebum lipids influence macrophage polarization and activation. *Br J Dermatol.* (2017) *177* (6), 1671-1682.
- Beke G., Dajnoki Z., Kapitany A., és mtsai.: Immunotopographical Differences of Human Skin. *Front Immunol.* (2018) *9*, 424.
- Jenei A., Dajnoki Z., Medgyesi B., és mtsai.: 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), 964-968.
- Ansel J., Perry P., Brown J., és mtsai.: Cytokine modulation of keratinocyte cytokines. *J Invest Dermatol.* (1990) *94* (6 Suppl), 101s-107s.
- Kupper T. S.: The activated keratinocyte: a model for inducible cytokine production by non-bone marrow-derived cells in cutaneous inflammatory and immune responses. *J Invest Dermatol.* (1990) *94* (6 Suppl), 146s-150s.
- McKenzie R. C., Sauder D. N.: The role of keratinocyte cytokines in inflammation and immunity. *J Invest Dermatol.* (1990) *95* (6 Suppl), 105s-107s.
- Mattii M., Lovaszi M., Garzorz N., és mtsai.: Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of T helper 17 cells. *Br J Dermatol.* (2018) *178* (3), 722-730.
- Kovacs D., Lovaszi M., Poliska S., és mtsai.: Sebocytes differentially express and secrete adipokines. *Exp Dermatol.* (2016) *25* (3), 194-9.
- Dajnoki Z., Beke G., Kapitany A., és mtsai.: Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea. *J Invest Dermatol.* (2017) *137* (5), 1114-1125.
- Christoph T., Müller-Röver S., Audring H., és mtsai.: The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *Br J Dermatol.* (2000) *142* (5), 862-73.
- Kobayashi T., Naik S., Nagao K.: Choreographing Immunity in the Skin Epithelial Barrier. *Immunity.* (2019) *50* (3), 552-565.
- Nagao K., Kobayashi T., Moro K., és mtsai.: Stress-induced production of chemokines by hair follicles regulates the trafficking of dendritic cells in skin. *Nat Immunol.* (2012) *13* (8), 744-52.
- Adachi T., Kobayashi T., Sugihara E., és mtsai.: Hair follicle-derived IL-7 and IL-15 mediate skin-resident memory T cell homeostasis and lymphoma. *Nat Med.* (2015) *21* (11), 1272-9.
- Scharschmidt T. C., Vasquez K. S., Pauli M. L., és mtsai.: Commensal Microbes and Hair Follicle Morphogenesis Coordinately Drive Treg Migration into Neonatal Skin. *Cell Host Microbe.* (2017) *21* (4), 467-477.e5.
- Zhang C., Chinnappan M.: Interleukins 4 and 13 drive lipid abnormalities in skin cells through regulation of sex steroid hormone synthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2021) *118* (38).

31. Kobayashi T., Voisin B., Kim D. Y., és mtsai.: Homeostatic Control of Sebaceous Glands by Innate Lymphoid Cells Regulates Commensal Bacteria Equilibrium. *Cell*. (2019) 176 (5), 982-997.e16.
32. Choa R., Tohyama J.: Thymic stromal lymphopoietin induces adipose loss through sebum hypersecretion. *Science*. (2021) 373 (6554), eabd2893.
33. Spits H., Artis D., Colonna M., és mtsai.: Innate lymphoid cells—a proposal for uniform nomenclature. *Nat Rev Immunol*. (2013) 13 (2), 145-9.
34. Kobayashi T., Ricardo-Gonzalez R. R., Moro K.: Skin-Resident Innate Lymphoid Cells – Cutaneous Innate Guardians and Regulators. *Trends Immunol*. (2020) 41 (2), 100-112.
35. Kobayashi T., Moro K.: Tissue-Specific Diversity of Group 2 Innate Lymphoid Cells in the Skin. *Front Immunol*. (2022) 13, 885642.
36. Veniaminova N. A., Grachtchouk M., Doane O. J., és mtsai.: Niche-Specific Factors Dynamically Regulate Sebaceous Gland Stem Cells in the Skin. *Dev Cell*. (2019) 51 (3), 326-340.e4.
37. Ottaviani M., Camera E., Picardo M.: Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm*. (2010) 2010, 858176.
38. Pappas A., Johnsen S., Liu J. C., és mtsai.: Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol*. (2009) 1 (3), 157-61.
39. Grice E. A., Kong H. H., Conlan S., és mtsai.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*. (2009) 324 (5931), 1190-2.
40. Fischer C. L., Blanchette D. R., Brogden K. A., és mtsai.: The roles of cutaneous lipids in host defense. *Biochim Biophys Acta*. (2014) 1841 (3), 319-22.
41. Töröcsik D., Fazekas F., Póliska S., és mtsai.: Epidermal Growth Factor Modulates Palmitic Acid-Induced Inflammatory and Lipid Signaling Pathways in SZ95 Sebocytes. *Front Immunol*. (2021) 12, 600017.
42. Choi C. W., Kim Y., Kim J. E., és mtsai.: Enhancement of lipid content and inflammatory cytokine secretion in SZ95 sebocytes by palmitic acid suggests a potential link between free fatty acids and acne aggravation. *Exp Dermatol*. (2019) 28 (2), 207-210.
43. Jung Y. R., Shin J. M.: Activation of NLRP3 Inflammasome by Palmitic Acid in Human Sebocytes. *Ann Dermatol*. (2021) 33 (6), 541-548.
44. Gallo R. L., Hooper L. V.: Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol*. (2012) 12 (7), 503-16.
45. Chronnell C. M., Ghali L. R., Ali R. S., és mtsai.: Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: up-regulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol*. (2001) 117 (5), 1120-5.
46. Gläser R., Harder J., Lange H., és mtsai.: Antimicrobial psoriasis (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol*. (2005) 6 (1), 57-64.
47. Ganceviciene R., Fimmel S., Glass E., és mtsai.: Psoriasis and follicular hyperkeratinization in acne comedones. *Dermatology*. (2006) 213 (3), 270-2.
48. Zouboulis C. C., Beutler C., Merk H. F., és mtsai.: RIS-1/psoriasis expression in epithelial skin cells indicates their selective role in innate immunity and in inflammatory skin diseases including acne. *Dermatoendocrinol*. (2017) 9 (1), e1338993.
49. Lee D. Y., Yamasaki K., Rudsil J., és mtsai.: Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill propionibacterium acnes. *J Invest Dermatol*. (2008) 128 (7), 1863-6.
50. Lee D. Y., Huang C. M., Nakatsuji T., és mtsai.: Histone H4 is a major component of the antimicrobial action of human sebocytes. *J Invest Dermatol*. (2009) 129 (10), 2489-96.
51. Lee S. E., Kim J. M., Jeong S. K., és mtsai.: Expression of Protease-Activated Receptor-2 in SZ95 Sebocytes and its Role in Sebaceous Lipogenesis, Inflammation, and Innate Immunity. *J Invest Dermatol*. (2015) 135 (9), 2219-2227.
52. Dahlhoff M., Zouboulis C. C., Schneider M. R.: Expression of dermcidin in sebocytes supports a role for sebum in the constitutive innate defense of human skin. *J Dermatol Sci*. (2016) 81 (2), 124-6.
53. Harris T. A., Gattu S., Prophet D. C., és mtsai.: Resistin-like Molecule  $\alpha$  Provides Vitamin-A-Dependent Antimicrobial Protection in the Skin. *Cell Host Microbe*. (2019) 25 (6), 777-788.e8.
54. Zhang C., Hu Z., Lone A. G., és mtsai.: Small proline-rich proteins (SPRRs) are epidermally produced antimicrobial proteins that defend the cutaneous barrier by direct bacterial membrane disruption. *Elife*. (2022) 11, e76729.
55. Nakatsuji T., Kao M. C., Zhang L., és mtsai.: Sebum free fatty acids enhance the innate immune defense of human sebocytes by upregulating beta-defensin-2 expression. *J Invest Dermatol*. (2010) 130 (4), 985-94.
56. Zouboulis C. C., Jourdan E., Picardo M.: Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. (2014) 28 (5), 527-32.
57. Szegedi A., Dajnoki Z., Biró T., és mtsai.: Acne: Transient Arrest in the Homeostatic Host-Microbiota Dialog? *Trends Immunol*. (2019) 40 (10), 873-876.
58. Burton J. L., Pye R. J., Meyrick G., és mtsai.: The sebum excretion rate in rosacea. *Br J Dermatol*. (1975) 92 (5), 541-3.
59. Töröcsik D., Kovács D., Póliska S., és mtsai.: Genome wide analysis of TLR1/2- and TLR4-activated SZ95 sebocytes reveals a complex immune-competence and identifies serum amyloid A as a marker for activated sebaceous glands. *PLoS One*. (2018) 13 (6), e0198323.
60. DeAngelis Y. M., Saunders C. W., Johnstone K. R., és mtsai.: Isolation and expression of a *Malassezia globosa* lipase gene, LIP1. *J Invest Dermatol*. (2007) 127 (9), 2138-46.
61. Matis W. L., Triana A., Shapiro R., és mtsai.: Dermatologic findings associated with human immunodeficiency virus infection. *J Am Acad Dermatol*. (1987) 17 (5 Pt 1), 746-51.
62. Cornbleet T., Cohen D., Schorr H. C.: Excessive oiliness of the skin and paralysis agitans. *Arch Derm Syphilol*. (1946) 54, 93.
63. Sugiura A., Nomura T., Mizuno A., és mtsai.: Reevaluation of the non-lesional dry skin in atopic dermatitis by acute barrier disruption: an abnormal permeability barrier homeostasis with defective processing to generate ceramide. *Arch Dermatol Res*. (2014) 306 (5), 427-40.
64. Qiu Z., Zhu Z.: A dysregulated sebum-microbial metabolite-IL-33 axis initiates skin inflammation in atopic dermatitis. *J Exp Med*. (2022) 219 (10), e20212397.
65. Yin H., Qiu Z.: Dysregulated lipidome of sebum in patients with atopic dermatitis. *Allergy*. (2022).
66. Dumont M., Luu-The V., Dupont E., és mtsai.: Characterization, expression, and immunohistochemical localization of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4 isomerase in human skin. *J Invest Dermatol*. (1992) 99 (4), 415-21.
67. Rittié L., Tejasvi T., Harms P. W., és mtsai.: Sebaceous Gland Atrophy in Psoriasis: An Explanation for Psoriatic Alopecia? *J Invest Dermatol*. (2016) 136 (9), 1792-1800.
68. Liakou A. I., Nyengaard J. R., Bonovas S., és mtsai.: Marked Reduction of the Number and Individual Volume of Sebaceous Glands in Psoriatic Lesions. *Dermatology*. (2016) 232 (4), 415-24.
69. Stenn K. S., Sundberg J. P., Sperling L. C.: Hair follicle biology, the sebaceous gland, and scarring alopecias. *Arch Dermatol*. (1999) 135 (8), 973-4.
70. Ottaviani M., Alestas T., Flori E., és mtsai.: Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. (2006) 126 (11), 2430-7.
71. Chiang C., Swan R. Z., Grachtchouk M., és mtsai.: Essential role for Sonic hedgehog during hair follicle morphogenesis. *Dev Biol*. (1999) 205 (1), 1-9.

72. *St-Jacques B., Dassule H. R., Karavanova I., és mtsai.*: Sonic hedgehog signaling is essential for hair development. *Curr Biol.* (1998) *8* (19), 1058-68.
73. *Ancl T., Reddy S. T., Gaddapara T., és mtsai.*: WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell.* (2002) *2* (5), 643-53.
74. *Karnik P., Tekeste Z., McCormick T. S., és mtsai.*: Hair follicle stem cell-specific PPAR $\gamma$  deletion causes scarring alopecia. *J Invest Dermatol.* (2009) *129* (5), 1243-57.
75. *Sardella C., Winkler C., Quignodon L., és mtsai.*: Delayed Hair Follicle Morphogenesis and Hair Follicle Dystrophy in a Lipodystrophy Mouse Model of Pparg Total Deletion. *J Invest Dermatol.* (2018) *138* (3), 500-510.
76. *Katoh M., Nomura T., Miyachi Y., és mtsai.*: Eosinophilic pustular folliculitis: a review of the Japanese published works. *J Dermatol.* (2013) *40* (1), 15-20.
77. *Yamamoto Y., Nomura T., Kabashima K., és mtsai.*: Clinical epidemiology of eosinophilic pustular folliculitis: results from a nationwide survey in Japan. *Dermatology.* (2015) *230* (1), 87-92.
78. *Nomura T., Katoh M., Yamamoto Y., és mtsai.*: Eosinophilic pustular folliculitis: the transition in sex differences and interracial characteristics between 1965 and 2013. *J Dermatol.* (2015) *42* (4), 343-52.
79. *Nakahigashi K., Doi H., Otsuka A., és mtsai.*: PGD2 induces eotaxin-3 via PPAR $\gamma$  from sebocytes: a possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. *J Allergy Clin Immunol.* (2012) *129* (2), 536-43.
80. *Kataoka N., Satoh T., Hirai A., és mtsai.*: Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. *Immunology.* (2013) *140* (1), 78-86.
81. *Dajnoki Z., Somogyi O., Medgyesi B., és mtsai.*: Primary alterations during the development of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) *36* (3), 462-471.
82. *Törőcsik D., Kinyó Á., Kovács R., és mtsai.*: Hidradenitis suppurativa: miért nem tartozik az acne csoportba? *Borgyogy Venerol Sz.* (2016) *92* (3), 129-138.
83. *Szabó K., Törőcsik D.*: Az acne patogenezeise. *Borgyogy Venerol Sz.* (2016) *92* (3), 112-120.
84. *Türke B., Preisz K.*: Acne szindrómák. *Borgyogy Venerol Sz.* (2015) *91* (5), 167-172.
85. *Markovics A., Angyal Á., Tóth K. F., és mtsai.*: GPR119 Is a Potent Regulator of Human Sebocyte Biology. *J Invest Dermatol.* (2020) *140* (10), 1909-1918.e8.
86. *Oláh A., Tóth B. I., Borbíró I., és mtsai.*: Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest.* (2014) *124* (9), 3713-24.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.10.