A keratinociták szerepe a bőr integrált barriervédelmében

The role of keratinocytes in the integrated barrier defence of the skin

ERDEI LILLA DR.[1,2*], DANIS JUDIT DR.[1,2,3], BAUER KITTI[1], MAGYARI ANETT DR.[2], SIPAVICIUS LAURA[2], GYULAI ROLLAND DR.[2], KEMÉNY LAJOS DR.[1,2], SZABÓ KORNÉLIA DR.[1,2*]

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, HUN-REN-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport[1]

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged[2]

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Immunológiai Tanszék[3]

ÖSSZEFOGLALÁS

Az epidermisz fizikai és immunológiai védelmi funkciói szorosan összekapcsolódó, egymásra épülő folyamatokon alapulnak. A keratinociták terminális differenciációja során alakulnak ki az ezek működésében meghatározó szerepet játszó struktúrák, a stratum corneum, az intercelluláris lipidmátrix és a sejtkapcsoló elemek. Ugyanezek a sejtek azonban mintázatfelismerő receptorok segítségével folyamatosan érzékelik a mikrobiális és egyéb külső környezeti és szöveti veszélyjeleket, majd citokinek, kemokinek és antimikrobiális molekulák termelésével lokális immunválaszt indítanak el. Ezek a folyamatok közvetlenül módosíthatják a keratinociták proliferációját, differenciációját és barrierképzését, miközben a sejtek aktuális differenciációs állapota is alapvetően meghatározza immunológiai válaszkészségüket. Újabb eredmények szerint e kétirányú összefüggés hátterében a mintázatfelismerő receptorok rétegspecifikus expressziója, egyes inflammaszóma komponensek nem klasszikus funkciói, valamint epigenetikai szabályozó mechanizmusok állnak. A bőr mikrobiom integrális része ennek a rendszernek. Hozzájárul a bazális immunológiai tónus fenntartásához, a differenciációhoz és a barrier-helyreállításhoz, hatása azonban faj-, törzs- és mikrokörnyezetfüggő. Jelen összefoglaló közlemény a fizikai és az immunológiai epidermális barrier kölcsönös szabályozási mechanizmusait, valamint az epigenetikai és mikrobiális tényezők ebben betöltött szerepét tekinti át.

Kulcsszavak:
keratinocita – epidermális barrier – differenciáció – mintázatfelismerő receptorok – inflammaszóma – epigenetika – mikrobiom

SUMMARY

The physical and immunological barrier functions of the epidermis are based on tightly interconnected and mutually dependent processes. During terminal keratinocyte differentiation, the key structural components underlying these functions, including the stratum corneum, the intercellular lipid matrix, and intercellular junctions, are established. At the same time, keratinocytes continuously sense microbial, environmental, and endogenous danger signals through pattern recognition receptors, initiating local immune responses by producing cytokines, chemokines, and antimicrobial molecules. These responses directly influence keratinocyte proliferation, differentiation, and barrier formation, while the differentiation status of keratinocytes, in turn, fundamentally determines their immunological responsiveness. Recent evidence indicates that this bidirectional crosstalk is governed by the layer-specific expression of pattern recognition receptors, non-canonical functions of selected inflammasome components, and epigenetic regulatory mechanisms. The skin microbiome constitutes an integral component of this regulatory network. It contributes to the maintenance of basal immune tone, promotes keratinocyte differentiation and barrier repair, and exerts species-, strain-, and microenvironment-dependent effects. This review summarizes the reciprocal regulatory mechanisms linking the physical and immunological functions of the epidermal barrier, with particular emphasis on the roles of epigenetic regulation and the skin microbiome in maintaining epidermal homeostasis.

Key words:
keratinocyte – epidermal barrier – differentiation – pattern-recognition receptor – inflammasome – epigenetics – skin microbiome

Levelező szerző: Szabó Kornélia dr. és Erdei Lilla dr.
e-mail: szabo.kornelia@med.u-szeged.hu, erdei.lilla@med.u-szeged.hu

* A szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a levelezési feladatok ellátásához (megosztott levelező szerzők)

A bőr elsődleges feladata a szervezet homeosztatikus egyensúlyának fenntartása és a külvilággal szembeni védelem biztosítása. Mindez nem vezethető vissza egyetlen anatómiai rétegre vagy sejttípusra. A bőr egymásra épülő rétegei és a közöttük található sejtkapcsoló struktúrák, a legkülső *stratum corneum*, az intercelluláris lipidek, az antimikrobiális molekulák, a rezidens immunsejtek és a mikrobiális közösség együtt alakítják ki a bőr összetett védelmi rendszerét. Az epidermiszben ezeknek a folyamatoknak a központi szereplői a keratinociták. Ezek a sejtek egyszerre hozzák létre a szervezet fizikai határfelületét, és mintázatfelismerő receptoraik révén érzékelik a környezetből érkező mikrobiális, kémiai és szöveti károsodási veszélyjeleket (1, 2).

A fizikai és az immunológiai barrier elkülönítése elsősorban szemléleti segítség, hiszen a két rendszer működése nehezen választható szét. A fizikai barrier sérülése fokozza a környezeti antigének és mikrobiális termékek bejutását, az immunológiai aktiváció közvetlenül módosíthatja a keratinociták differenciációját, a sejtek közötti kapcsolatok szerkezetét és erősségét, valamint a lipidtermelésüket (1). Ezzel párhuzamosan a keratinociták differenciációs állapota alapvetően meghatározza, hogy milyen receptorokat fejeznek ki, ezáltal befolyásolva az őket érő ingerekre adott válaszkészségüket (3). Az epidermisz ezért nem egy statikus mechanikai gát, hanem egy dinamikusan szabályozott, a külső és belső körülményekhez pillanatonként alkalmazkodni képes rendszer.

Az utóbbi évek kísérletes eredményei több ponton is árnyalták ezt a klasszikus modellt. Igazolódott, hogy egyes mintázatfelismerő receptorok expressziója az epidermális differenciáció előrehaladtával párhuzamosan csökken, ami korlátozhatja a felszíni mikrobiális ingerekre adott túlzott választ (3). Bizonyítást nyert az is, hogy egyes, hagyományosan az inflammaszóma komponenseiként leírt fehérjék közvetlenül is részt vehetnek a keratinociták túlélésének és differenciációjának szabályozásában (4). Emellett az epigenetikai mechanizmusok és a mikrobiális metabolitok is alapvetően befolyásolhatják, hogy a keratinociták milyen barrier- és immunológiai programot működtetnek (5). Jelen közlemény ezeket az összefüggéseket tekinti át.

Az epidermális barrier szerkezete és kialakulása

A bőr mechanikai barrierének kialakulása során a bazális keratinociták természetes differenciációs folyamatok révén fokozatosan terminálisan differenciált korneocitákká alakulnak. Ennek során a sejtek elveszítik proliferációs képességüket, majd sejtmagjukat és intracelluláris organellumaikat, miközben kialakul a keratinfilamentumokból és a kornifikált sejtburokból (cornified envelope) álló, mechanikailag rendkívül ellenálló sejtváz (6). Ezzel a morfológiai átalakulással párhuzamosan a keratinociták közötti intercelluláris kapcsolatok is jelentős, rétegspecifikus átrendeződésen mennek keresztül. A terminális differenciációt korábban elsősorban merev, genetikailag meghatározott folyamatnak tekintették. Ma már azonban ismert, hogy azt a lokális sejt-sejt kölcsönhatások, a mikrokörnyezeti tényezők és a bőr mikrobióta is dinamikusan modulálja. A differenciáció alapja egy szigorúan irányított transzkripciós program, ahol a bazális keratinocitákra jellemző keratin 5 és 14 (KRT5/KRT14) expresszióját a szuprabazális rétegekbe történő vándorlás során a korai differenciációra jellemző KRT1/KRT10 váltja fel, majd ezzel párhuzamosan aktiválódnak az epidermális differenciációs komplex (EDC) génjei. Ennek eredményeként fokozódik a filaggrin, a loricrin, az involucrin és a kis prolin-gazdag fehérjék (SPRR család) kifejeződése, amelyeket a transzglutamináz enzimek (elsősorban TG1 és TG3) kovalens kötésekkel integrálnak a cornified envelope szerkezetébe (6, 7).

A genetikai program működését az epidermisz lokális mikrokörnyezete finomhangolja. Ennek legjobban ismert szabályozója az epidermális kalcium-grádiens, amely a bazális rétegtől a *stratum granulosum* felé haladva fokozatosan növekszik, és kulcsszerepet játszik a proliferációs és a differenciációs folyamatok közötti átmenet irányításában (8). A kalciumjelátvitel a differenciációs markerek kifejeződésének közvetlen szabályozása mellett a lipidszintézisért felelős lamelláris testek exocitózisát, és ezáltal a lipidmátrix kialakulását is alapvetően befolyásolja. A gradiens fenntartásában az extracelluláris kalciumszint mellett az intracelluláris kalciumraktárak (például az endoplazmás retikulum), valamint összetett membránreceptor- és ioncsatorna-útvonalak vesznek részt (9). Az epidermális mikrokörnyezet további fontos modulátora a fiziológiás oxigénellátottság. Az epidermiszben kialakuló oxigéngrádiens szintén hatást gyakorol a keratinociták anyagcseréjére, és a hipoxia-indukálta faktorok (HIF) jelátviteli útvonalakon keresztül közvetlenül befolyásolja a differenciációt (10). Emellett az utóbbi évek kutatásai arra is rámutattak, hogy a bőr mikrobióta tagjai is aktívan részt vesznek a terminális differenciáció szabályozásában. A keratinocitákkal kialakított közvetlen kölcsönhatások révén képesek befolyásolni a differenciációs markerek kifejeződését, valamint elősegítik a lipidbarrier kialakulását és regenerációját (11).

A *stratum corneum* mellett a bőr mechanikai integritásának másik alappillérét az élő hámrétegekben található sejt-sejt kapcsolatok rendszere adja. Míg a bazális rétegben a sejteket az alaphoz rögzítő hemidezmoszómák, valamint a sejtek közötti dezmoszómák, adherens kapcsolatok (adherent junction, AJ) és réskapcsolatok (gap junction) dominálnak, addig a *stratum granulosum*ban kiépülnek a hám permeabilitási barrierjének kialakításában is igen jelentős szoros sejtkapcsoló struktúrák (tight junction, TJ). A terminális differenciáció során a dezmoszómák korneodezmoszómákká alakulnak át, amelyek a korneociták közötti összetartást biztosítják a fiziológiás hámlás (deszkvamáció) bekövetkeztéig, fenntartva a *stratum corneum* szerkezeti integritását (12).

Az említett sejtkapcsoló struktúrák közül a TJ-k kiemelten fontos szerepet töltenek be az epidermális homeosztázisban (13). A szomszédos keratinociták mechanikai összekapcsolása mellett szelektív kapuként aktívan szabá-

lyozzák az ionok és makromolekulák sejtek között történő paracelluláris transzportját (14, 15). Az epidermiszben a TJ-hálózat jellegzetes, méhsejtszerű mintázatot alakít ki (16). Ez a szőrtüszőket bélelő keratinocitáknál is folytatódik azon a szakaszon, ahol a *stratum corneum* hiányzik, vagy csak az infundibulum szintjéig ér el (17). A piloszebáceus egységek területén emiatt a TJ-rendszer jelenti az elsődleges funkcionális gátat, amely elválasztja a külvilágot a mélyebb szöveti rétegektől (18). A TJ-rendszer klinikai relevanciáját jól szemlélteti a NISCH-szindróma (neonatalis szklerotizáló cholangitis ichthyosissal), egy ritka, autoszomális recesszív öröklődésű kórkép, amelyet kifejezett hiperkeratózis és fokozott hámlás jellemez (19). Molekuláris vizsgálatok igazolták, hogy a betegség hátterében a claudin 1 (CLDN1) gén homozigóta null-mutációja áll, amely a TJ-struktúrák legfontosabb transzmembrán komponensét érinti (20).

A fentiek mellett a bőr mikrobióta tagjai is képesek közvetlenül modulálni a TJ-rendszer molekuláris összetételét. *In vitro* körülmények között, humán keratinocita tenyészetekben és organotipikus bőrmodellekben a *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) baktérium jelentős változásokat idézett elő a különféle CLDN és egyéb TJ-fehérjék kifejeződésében, valamint szöveti eloszlásában (21), és hasonló eltéréseket írtak le *Staphylococcus epidermidis* hatására is (22). Ez a jelenség egyfajta kompenzatórikus, endogén védekező mechanizmus lehet mikrobiális metabolitok vagy a veszély esetén termelődő gyulladásos citokinek barrier-károsító hatásával szemben. Mivel a faggyúmirigyek szebocitái ugyanezen CLDN fehérjéket fejezik ki, így feltételezhető, hogy a TJ-barrier komponensei a permeabilitás kontrollja mellett a holokrin szekréció szabályozásában is részt vesznek. A mikrobióta pontos hatása a faggyúmirigyek CLDN expressziójára azonban még tisztázásra vár (23).

A TJ-rendszer és a keratinocitadifferenciáció szoros összefüggését bizonyítja, hogy CLDN1-deficiens humán keratinociták egyrétegű (monolayer) és organotipikus tenyészeteiben egyaránt csökkent differenciációsmarker expressziót (filaggrin és a KRT10) és károsodott barrierfunkciót figyeltek meg (24). A CLDN1 hiánya vagy diszfunkciója tehát a *stratum corneum* kialakulásához vezető érési folyamatok zavarához, valamint a paracelluláris áteresztőképesség kóros fokozódásához is vezet. Ez megerősíti azt a feltételezést, hogy az epidermális barrier egyes elemeinek, a TJ övnek és a *stratum corneum*nak a kialakulása kapcsoltan történik.

Az immunológiai barrier: érzékelés és effektorválasz

A bőr összetett védelmi rendszeréhez hozzátartozik az immunológiai barrier, amelyet a keratinociták, valamint a veleszületett és adaptív immunrendszer rezidens és infiltráló immunsejtjei együttesen alkotnak (25). A keratinociták nem csupán a már bemutatott mechanikai védelem kialakításáért felelősek, hanem aktív immunkompetens sejtként is működnek. Mintázatfelismerő receptoraik (PRR-ek) révén képesek folyamatosan detektálni a kórokozókhoz kapcsolódó molekuláris mintázatokat (PAMP-ok) és a szöveti sérülések és sejtelhalás eredményeként felszabaduló endogén veszélyt jelző molekulákat (DAMP-ok). E receptorcsaládok közül az epidermiszben a Toll-like receptorok (TLR), a NOD-like receptorok (NLR-ek) és a RIG-like receptorok (RLR-ek) a legismertebbek (26-28).

A PRR-ek ligandfüggő aktivációja olyan konzervált intracelluláris jelátviteli útvonalakat indít el, mint a nukleáris faktor-kappa B (NF- κB) és a mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) kaszkádok, amelyek különféle immun-effektor gének kifejeződésének megváltozásához vezetnek. Ezek között találunk citokineket (IL-1α és IL-1β, IL-6, IL-10, TNFα, TGFβ), kemokineket (CXCL8) és antimikrobiális peptideket (AMP, pl. α és β defenzinek, kathelicidin/LL37, az S100 fehérjecsalád tagjai) (29-31).

Az elmúlt évek vizsgálatai alapján a klasszikus immunológiai nómenklatúra szerint nem PRR-ként számontartott receptorok, a tranziens receptor potenciál (TRP) csatornák esetében is igazolták, hogy fontos szerepet játszanak a keratinociták veszély érzékelésében. Kontakt dermatitis kialakulása során a kontakt allergének nem csak immunogén tulajdonsággal rendelkeznek, hanem szinte mindegyik kontakt szenzibilizáló anyag esetében igazolódott erős TRPA1 aktivátor sajátságuk is. A keratinociták TRPA1-en keresztüli aktiválása a sejtek citotoxicitását és gyulladásos citokin felszabadulást (főleg IL-1α) eredményezte, ami a kontakt dermatitis kialakulásához alapvetően szükségesnek bizonyult (32).

A keratinociták mintázatfelismerő repertoárja azonban jóval túlmutat a klasszikus sejtfelszíni struktúrákon. Kiemelt klinikai relevanciával bírnak az endoszomális és citoplazmatikus nukleinsav-felismerő receptorok, amelyek a vírusos és bakteriális fertőzések mellett a steril szöveti sérülés során szabaddá váló saját DNS-t és RNS-t is képesek detektálni. A duplaszálú RNS-t felismerő TLR3, az egyszálú RNS-re reagáló TLR7, valamint a mikrobiális és saját DNS-t kötő TLR9 és a citoplazmatikus cGAS-STING útvonal kulcsfontosságú szenzorok az epidermiszben. Ezen intracelluláris nukleinsav-szenzorok kóros, tartós aktivációja például az I. típusú interferonválasz beindításán keresztül a psoriasis és a kután lupus erythematosus patogenezisének egyik legfontosabb molekuláris motorja (33).

Hasonlóan finomhangolt belső riasztórendszerként működnek az intracelluláris NLR-receptorok által alkotott inflammaszóma-komplexek (34). A keratinocitákban az inflammaszóma egy olyan intracelluláris fehérjekomplex, amely a sejt belső veszélyjeleit érzékelve aktiválja a kaszpáz-1 enzimet, ezáltal az IL-1β és IL-18 gyulladásos citokinek érését, valamint a piroptózisnak nevezett, heves szöveti gyulladással és a sejtmembrán kilyukadásával járó programozott sejthalált idézheti elő (34). Ez a veleszületett immunológiai válaszkészség azonban látszólag szoros térbeli kompartmentalizációt mutat a bőr hám- és kötőszöveti rétegeiben (29). Az epidermiszben a keratinociták által termelt citokin- és kemokinszignálok irányítják a professzionális antigén-prezentáló Langerhans-sejtek, a veleszületett limfoid sejtek, valamint a szöveti rezidens memória T-sej-

tek eloszlását és működését. A mélyebb dermális rétegben a kollagén és elasztin mátrixba ágyazott fibroblasztok egészséges körülmények között és immunaktiváció során is aktívan részt vesznek a beszűrődő dendritikus sejtek, makrofágok, hízósejtek és granulociták migrációjának és funkciójának szabályozásában, sérülés esetén pedig a sebgyógyulási folyamatokat koordinálják (35).

Kiemelt figyelmet érdemelnek a piloszebáceus egységek, melyek területén egy egyedi, funkcionális mikro-immunszerv alakul ki. A szőrtüszőkből és a hozzájuk kapcsolt faggyúmirigyekből álló struktúrák belső, nedves és lipidgazdag környezete ideális feltételeket biztosít a kután mikrobiom megtelepedéséhez, ráadásul az infundibulum alatti nem elszarusodó follikuláris hám révén a mikrobák közvetlen kapcsolatba kerülnek az élő sejtrétegekkel, ami a bőr felszínén a *stratum corneum* jelenléte miatt csak korlátozottan valósulhat meg. Mivel ebben a régióban a TJ barrier is permeábilisabbnak mutatkozik, a piloszebáceus egységek egyfajta immunológiai bemutatóteremként funkcionálnak (17). Itt a kommenzális és patogén mikrobák, valamint a környezeti allergének ellenőrzött körülmények között találkozhatnak a hám és a dermisz immunkompetens sejtjeivel, ami alapvető a perifériás immuntolerancia fenntartásához, de egyben olyan gyakori gyulladásos kórképek primer gócpontjává is teszi ezeket a struktúrákat, mint az acne vulgaris vagy a hidradenitis suppurativa. Ebben a lokális védekezésben a faggyúmirigyek szebocitái is aktívan közreműködnek, hiszen a PRR-expressziójuk mellett az általuk szekretált szebum bizonyos szabad zsírsavai közvetlen, direkt antimikrobiális hatással bírnak a patogénekkel szemben (36).

A fizikai és az immunológiai barrier kölcsönös szabályozása

A fentebb bemutatott fizikai és immunológiai barrier működése azonban egymástól egyáltalán nem független. Szoros kapcsolatban állnak egymással, és a barrier aktuális állapotát többek között ezek kölcsönhatása határozza meg. Az elmúlt években egyre több adat látott napvilágot, amely szerint az epidermisz különböző rétegeiben elhelyezkedő keratinociták immunológiai válaszkészsége eltér, és a differenciációs folyamatokkal párhuzamosan az érzékelő- és effektorprogram több eleme visszaszorul, vagy átrendeződik. A kevésbé differenciált, mélyebb epidermális rétegek keratinocitáiban több nukleinsav-érzékelő receptor (pl. TLR3, IFIH1/MDA5 DDX58/RIG-I) expressziója magasabbnak bizonyul, míg a terminális differenciáció során ezek kifejeződése csökken. A folyamatot a ZNF750, egy a keratinocita differenciációs folyamatokban is kulcsszerepet játszó transzkripciós faktor és az általa toborzott kromatinmódosító enzim (hiszton demetiláz KDM1A/LSD1) szabályozza (3).

In vitro keratinocita-differenciációs modellekben, köztük organotipikus bőrekvivalensben, valamint humán epidermiszben végzett vizsgálatok arra is utalnak, hogy az inflammaszóma- és piroptózisrendszer komponenseinek expressziója is a keratinociták differenciációs állapotával összefüggő, rétegspecifikus mintázatot mutat (37). Az inflammaszóma kialakításában fontos NLRP1 és NLRP3, valamint a sejten belül elhelyezkedő NOD1 és NOD2 citoplazmatikus mintázatfelismerő receptorok főként az epidermisz bazális rétegeiben expresszálódnak, míg az NLRP10 és az inflammaszóma működését gátló CARD18 inkább a felső rétegekben mutat fokozott kifejeződést (37,38). A terminális differenciációs folyamatok során számos inflammaszómakomponens expressziója jelentősen változik, ami arra utal, hogy a terminális differenciációt az inflammaszóma- és piroptózisrendszer szabályozott átrendeződése kíséri (38, 39).

A PRR-ek aktivációja eredményeképpen aktiválódó jelátviteli folyamatok a sejtekben számos ponton szigorúan szabályozottak. Léteznek ugyanis olyan endogén molekulák, melyek a folyamatokkal párhuzamosan aktiválódnak, és feladatuk sejtekben végbemenő gyulladásos válasz túlzott aktivációjának, esetleg szabályozatlanná válásának megakadályozása. Több esetben igazolódott, hogy egyes negatívan szabályozó komponensek fokozott kifejeződése figyelhető meg az epidermisz felső, differenciáltabb rétegeiben (39). Ez feltehetően csökkentheti annak a kockázatát, hogy a bőrfelszínhez közel elhelyezkedő keratinociták a folyamatos mikrobiális és környezeti expozícióra indokolatlan gyulladásos választ adjanak.

A mechanikai barrier vagy a bőr mélyebb rétegeibe benyúló függelékszervek sérülése esetén a mikrobiális eredetű molekulák és környezeti veszélyjelek a bőr mélyebb rétegeiben található keratinocita és immunsejteket is elérhetik, és immunaktivációt eredményezhetnek. A károsodott vagy stressznek kitett sejtekből felszabaduló endogén veszélyjelek, például a reaktív oxigénformák, az ATP és a saját nukleinsavak, tovább erősíthetik a veleszületett immun- és gyulladásos folyamatokat. Így olyan ingerek hatására is kialakulhat immunaktiváció, ami ép barrier jelenlétében nem járna ilyen következménnyel. Ezt igazolják rekonstruált humán epidermiszben végzett vizsgálatok eredményei, melyek szerint a bőr mikrobióta egyes tagjai által kiváltott citokin- és antimikrobiális válasz nemcsak a vizsgált mikroorganizmustól, de a barrier épségétől is jelentősen függött (40).

A külső környezeti ingerek, mikrobiális erdetű molekulák, valamint endogén veszély esetén felszabaduló mediátorok hatására induló immunaktivációs folyamatok azonban a keratinociták differenciációját, a TJ struktúrák szerkezetét és működését, valamint egyes barrierfehérjék expresszióját is jelentősen befolyásolják (11). Az így kiváltott PRR-jelátvitel azután egyaránt módosíthatja a differenciációt és a sejtkapcsolatokat, amire az aktiváció következtében termelődő citokinek és egyéb gyulladásos mediátorok is hatással vannak. A végső hatás az aktiváló ágens eredetének, az aktiváció intenzitásának és időtartamának sajátosságaitól, valamint a keratinociták aktuális differenciációs és barrierállapotától egyaránt függ. Ezt igazolja, hogy a TLR2 peptidoglikán mikrobiális sejtfalkomponenssel történő aktiválása humán keratinocitákban fokozta a TJ barrier működését (41). Ezen felül *C. acnes*-expozíció a kevésbé differenciált kerati-

nocita-kultúrákban kezdeti, átmeneti barriererősödést, míg a nagy dózisú hosszabb távú kezelés TJ fehérjék expressziójának és eloszlásának megváltozását, és a keratinocita barrier károsodását okozta *in vitro* egyrétegű és organotipikus kultúrákban egyaránt (21). *Staphylococcus* törzsekkel végzett kísérletek hasonló eredményeket mutattak, a patogén *S. aureus* tartós expozíciója fokozatosan károsította a TJ, AJ és a dezmoszómális fehérjék sejten belüli elhelyezkedését (22).

A közvetlen mikrobiális érzékelés mellett az aktivált keratinociták és immunsejtek által termelt citokinek is szabályozzák a fizikai barriert. Az IL-4 és az IL-13 differenciált humán keratinocitákban csökkentette a filaggrin gén- és fehérjeexpresszióját (42). Az *S. aureus* eredetű lipoteikolsava IL-1-jelátvitellel összefüggő módon mérsékelte a filaggrin és a loricrin kifejeződését, és károsította a barrier működését (43).

A mikrobiális eredetű molekulák ugyanakkor barriererősítő hatásúak is lehetnek. A *S. epidermidis* által termelt szfingomielináz az epidermális szfingomielin ceramiddá alakításával segíti a lipidbarrier működését, egérmodellekben növelte a bőr ceramidszintjét és csökkentette a sérült bőr transzepidermális vízvesztését (44). A mikrobiális és gyulladásos ingerek fizikai barrierre gyakorolt végső hatása ezért több, egymással párhuzamosan működő folyamat eredménye (11).

A mechanikai és immunológiai barrier epigenetikai szabályozása

A keratinociták differenciációját és immunológiai működését a jelátviteli és transzkripciós folyamatok mellett epigenetikai mechanizmusok is szabályozzák. Ezek a DNS szekvenciájának megváltoztatása nélkül alakítják a kromatin szerkezetét és a gének hozzáférhetőségét. A legfontosabb epigenetikai szabályozási mechanizmusok a DNS-metiláció és -hidroximetiláció, a hisztonfehérjék kovalens módosításai, az ATP-függő kromatinátrendeződés, valamint a nem kódoló RNS-ek általi szabályozás. Az epigenetikai változások átmenetiek és tartósak egyaránt lehetnek. Rövid távon az aktuális belső és külső hatásokhoz igazíthatják a génexpressziót, tartósabb formáik pedig hozzájárulhatnak a sejtek differenciációs és funkcionális állapotának fenntartásához (45).

Az epidermális differenciációt a DNS-metilációs mintázatok, a hisztonmódosítások és a kromatin hozzáférhetőségének összehangolt átrendeződése kíséri. A bazális keratinocitákban a DNS-metiláció fenntartásáért felelős faktor, a DNMT expressziója járul hozzá az epidermális progenitorsejtek önmegújító és proliferációs képességének megőrzéséhez, valamint gátolja a differenciációs program idő előtti aktiválódását. A differenciáció során az aktív és represszív kromatinállapothoz társuló hisztonmódosítások eloszlása is megváltozik. Ennek eredményeként a proliferációhoz kapcsolódó génprogramok visszaszorulnak, miközben a terminális differenciációhoz, a kornifikációhoz és a *stratum corneum* kialakulásához szükséges gének aktiválódnak (46).

A nem kódoló RNS-ek (ncRNS) szintén részt vesznek az epidermális differenciáció szabályozásában. Ezek olyan RNS molekulák, amelyek nem íródnak át fehérjévé, hanem epigenetikai szabályozóként irányítják különböző gének expresszióját és ezáltal az általuk érintett celluláris programokat. Ezzel összahangban a keratinociták proliferációja és terminális differenciációja során különböző mRNS molekulák stabilitásának és transzlációjának módosítását, valamint egyes szabályozó elemek (transzkripciós faktorok, kromatinmódosító komplexek) működésének befolyásolását figyelték meg (47).

Az epidermisz epigenetikai állapotát környezeti és gyulladásos hatások is módosíthatják. Az UV-sugárzás, az oxidatív stressz, a barrier sérülése, különféle citokinek, valamint mikrobiális komponensek és metabolitok egyaránt befolyásolhatják a DNS-metilációt, a hisztonmódosításokat és az ncRNS-ek expresszióját (45). Ezt igazolják azok az eredmények, melyek *in vitro* kísérletes modellben psoriasisos környezetet modellező citokinek hatására a keratinociták morfológiájában, transzkriptomjában és a DNS-metilációs folyamataiban egyaránt eltéréseket mutattak. Ezek az eltérések jelentős hasonlóságot mutattak a pikkelysömörös léziós epidermisz jellegzetességeivel (48).

Egyes környezeti és gyulladásos ingerek hatása az akut válasz lezajlása után is fennmaradhat. Imiquimod-indukált egérmodellben az epidermális őssejtekben bizonyos stresszválaszhoz kapcsolódó kromatinrégiók tartósan hozzáférhető állapotban maradtak, és egy későbbi sebzés során gyorsabb génaktivációt és sebzáródást tettek lehetővé (49). Ezzel összhangban kutatócsoportunk tagjai pikkelysömörös betegek korábban léziós, gyógyult epidermiszében DNS-metilációs eltéréseket mutattak ki a lézióval soha nem érintett bőrterületekhez viszonyítva (50). *In vitro* keratinocita kultúrákban pedig a *C. acnes* kezelést követően igazoltuk a sejtek újraprogramozódását, ami módosította a későbbi TLR1/2-stimulációra adott válaszkészségüket. Ezek bőrrégióspecifikus különbségeket is mutattak, és kialakulásához epigenetikai szabályozó folyamatok, mint a hisztonacetiláció és DNS-metiláció is hozzájárultak (51). Összességében ezek az eredmények arra utalnak, hogy a korábbi gyulladásos vagy mikrobiális ingerek olyan epigenetikai emléknyomokat alakíthatnak ki a keratinocitákban, amelyek jelentősen befolyásolják a későbbi válaszkészségüket, lehetővé téve az adaptív immunrendszer működésétől függetlenül is gyors, lokális adaptáció lehetőségét.

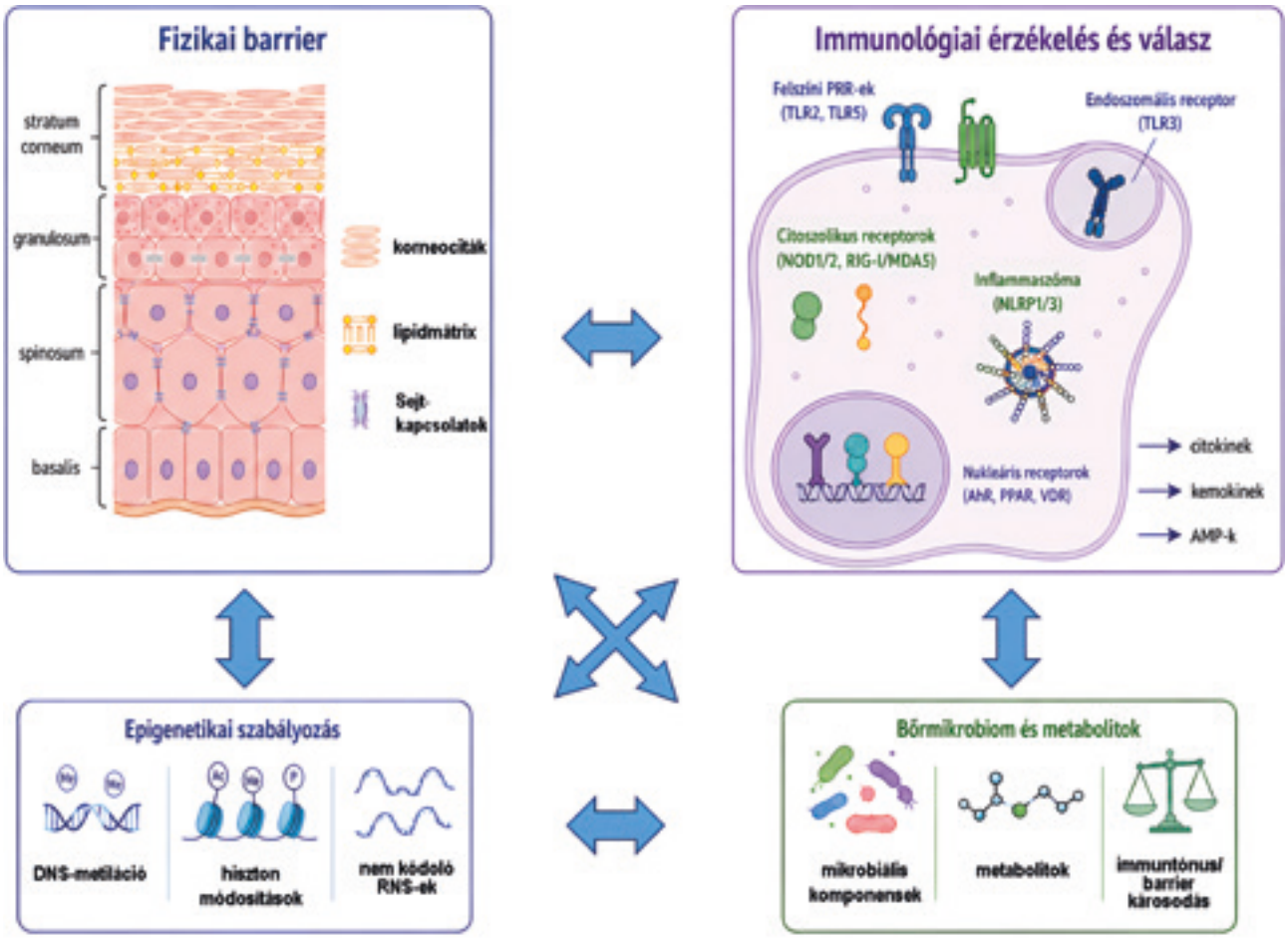
A bőr mikrobióta tagjainak szerepe a barriervédelemben

A bőr felszínén és függelékeiben baktériumok, gombák, vírusok és atkák közössége él. Összetételük testtájanként eltér, amit a hőmérsékleti viszonyok, a pH, az oxigénellátottság, a nedvesség, az adott területre jellemző faggyútermelés mértéke, valamint a mikrobák tartós kolonizációjának kedvező bőrfüggelékek sűrűsége alakít ki. Tagjai folyamatos kölcsönhatásban állnak az epidermális sejtekkel és a helyi immunrendszerrel (52).

A rezidens mikroorganizmusok fontos feladata a kórokozók elleni védelem, megtelepedésüket többféle mechanizmuson keresztül gátolhatják. Versenyezhetnek a tápanyagokért és kötőhelyekért, antimikrobiális anyagokat termelhetnek, módosíthatják a környezet pH-ját, illetve alacsony szintű receptoraktivációval folyamatosan fenntarthatnak egy immuntónust. Ez a nyugalmi szövetben fennálló, alacsony szintű védekezési készség olyan antimikrobiális és regenerációs programokat tart fenn, amelyek fertőzés vagy sérülés esetén gyors választ tesznek lehetővé, miközben negatív szabályozó mechanizmusok korlátozzák ezek túlzott aktivációját (53, 54). Példaként említhető, hogy a *S. epidermidis* egyes termékei például TLR2-függő módon fokozhatják az antimikrobiális védekezést (55), míg más vizsgálatok szerint a kommenzális baktériumok specifikus T-sejtválaszokat és szöveti regenerációs programokat is befolyásolhatnak (49, 56).

A mikrobiom a fizikai barrier kialakulására is hatással lehet. Csíramentes vagy antibiotikummal kezelt egerekben, valamint rekonstruált epidermális modellekben több vizsgálat barrier- és differenciációs eltéréseket talált (57, 58). Ezek az eredmények alátámasztják a mikrobiota barrierformáló szerepét, de több korlátot is figyelembe kell venni. A csíramentes állat nem egyszerűen mikrobiomhiányos normál szervezet, immunrendszere, metabolizmusa és szöveti fejlődése is eltér a hagyományosan tartott állatokétól, illetve az antibiotikumok közvetlenül is hathatnak a gazdasejtekre. A rekonstruált bőrmodellek pedig nem tartalmazzák a teljes mikrobiális közösséget, a függelékeket, az idegi és vaszkuláris elemeket, valamint az immunsejtek teljes repertoárját. A kísérleti bizonyítékok ezért csupán mechanisztikus lehetőségeket mutatnak, de nem igazolják, hogy egy adott baktérium alkalmazása önmagában képes lenne helyreállítani a sérült humán barriert.

A barrier és a mikrobióta kapcsolata kétirányú. Az epidermális környezet (lipidek, izzadtság, szébum menynyisége és összetétele, pH, antimikrobiális peptidek) szelektálják a kolonizáló közösség összetételét. A barrier sajátságainak megváltozása, esetleges károsodása azonban megváltoztathatja a bőrben rendelkezésre álló környezeti viszonyokat, ami a mikrobiális közösség összetételére is hatással lehet, további immunológiai és barrierhatásokat kiváltva. A humán sejtek és a mikrobák egyensúlyi állapotának megváltozása azonban diszbiózishoz és patogén folyamatok kialakulásával járhat együtt, ami egyrészt lehet a megváltozott szöveti környezet következménye, vagy a betegséget fenntartó másodlagos tényező is.



1. ábra
A keratinociták szerepe a bőr integrált barriervédelmében

A dinamikusan változó mikrobiális közösséghez való folyamatos alkalmazkodás a bőr rezidens sejtjeiben, illetve az ide vándorló immunsejtekben is epigenetikai változásokat eredményezhet. A különféle mikrobiális metabolitok és receptorligandumok módosíthatják a humán sejtek kromatinállapotát, különféle szabályozó RNS-ek expresszióját és a génszabályozó transzkripciós faktorok működését. Példaként említendők egyes mikrobák, többek között a *C. acnes* által termelt rövid szénláncú zsírsavak (59), melyek közül a propionát és a butirát direkt hiszton deacetilációs aktivitással is rendelkezik (60). Jelenleg azonban kevés olyan konkrét vizsgálat áll rendelkezésre, amely közvetlenül összekapcsolja egy meghatározott mikroba jelenlétét a keratinocitákban zajló epigenetikai változásokkal és a barrierfunkciók mérhető módosulásával. A három elem közötti kapcsolatra és szoros összefüggésre ezért jelenleg többnyire különálló *in vitro* és állatkísérletes eredményekből következtetünk.

Összefoglalás

Az epidermisz fizikai és immunológiai védelme ugyanazon sejtek összehangolt működésére épül. A keratinocitadifferenciáció eredményeképpen létrejön a stratum corneum, a lipidmátrix és a sejtkapcsoló rendszerek, miközben meghatározza a sejtek immunreceptor-készletét és válaszképességét. A mikrobiális vagy károsodási jelek érzékelése citokin-, kemokin- és antimikrobiális válaszokat indít, amelyek pedig visszahatnak a proliferációra, a differenciációra és a barrier helyreállítására. Ezt azok az eredmények is alátámasztják, amelyek szerint a barrier bemutatott két elemének (mechanikai és immunológiai) kapcsolatát közös molekuláris szabályozók is biztosítják.

Az epigenetikai szabályozó mechanizmusok a proliferációs, differenciációs és immunológiai szabályozásának egy jelenleg még kevéssé feltárt szeletét képviselik, melyek szerepe elsősorban a keratinociták aktuális funkcionális állapotának kialakításaként értelmezhető. A mikrobióta ugyancsak része az integrált barriervédelemnek, de pontos hatása nem kizárólag fajszintű összetétel függvénye. Az egyes törzsekben megmutatkozó különbségek, a mikrobiális lokalizáció és a gazdaszövet állapota jelentősen befolyásolhatja, hogy egy adott kölcsönhatás homeosztatikus vagy gyulladásos következménnyel jár *(1. ábra)*. A bőr barrier vizsgálatakor ezért a szerkezeti, immunológiai, epigenetikai és mikrobiális tényezőket nem egymástól független folyamatokként, hanem minden esetben egy komplex, kölcsönösen szabályozott rendszerként célszerű értelmezni.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az NKFIH (Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal) által odaítélt K143576, FK134355, ADVANCED 152998 számú pályázatok, a HU-RIZONT nemzetközi kiválósági kutatási együttműködési program (2025-1.2.1-HU-RIZONT-2025-00069), a Svájci-Magyar Együttműködési Program, Kutatási program: SM02-RES-PC3-A-003), illetve az SZTE SZAOK Kari Kutatási Alap Szent-Györgyi Albert Pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

1. *Eyerich, S., Eyerich, K., Traidl-Hoffmann, C., és mtsai.:* Cutaneous barriers and skin immunity: differentiating a connected network. Trends Immunol. (2018) *39(4),* 315–327. DOI: 10.1016/j.it.2018.02.004.
2. *Proksch, E., Brandner, JM., Jensen, JM.:* The skin: an indispensable barrier. Exp Dermatol. (2008) *17(12),* 1063–1072. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2008.00786.x.
3. *Liu, Y., Chen, Y., Batzorig, U., és mtsai.:* The transcription regulators ZNF750 and LSD1/KDM1A dampen inflammation on the skin's surface by silencing pattern recognition receptors. Immunity. (2024) *57(10),* 2296–2309.e5. DOI:10.1016/j.immuni.2024.09.002.
4. *Cho, Y., Cao, Z., Luo, X., és mtsai.:* NLRP10 maintains epidermal homeostasis by promoting keratinocyte survival and P63-dependent differentiation and barrier function. Cell Death Dis. (2024) *15(10),* 759. DOI: 10.1038/s41419-024-07146-y.
5. *Sanford, JA., Zhang, LJ., Williams, MR., és mtsai.:* Inhibition of HDAC8 and HDAC9 by microbial short-chain fatty acids breaks immune tolerance of the epidermis to TLR ligands. Sci Immunol. (2016) *1(4),* eaah4609. DOI: 10.1126/sciimmunol.aah4609.
6. *Wikramanayake, TC., Stojadinovic, O., Tomic-Canic, M.:* Epidermal differentiation in barrier maintenance and wound healing. Adv Wound Care. (2014) *3(3),* 272–280. DOI: 10.1089/wound.2013.0503.
7. *Oh, IY., Strong, CG.:* The molecular revolution in cutaneous biology: edc and locus control. J Invest Dermatol. (2017) *137(5),* e101–104. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.046.
8. *Elsholz, F., Harteneck, C., Muller, W., és mtsai.:* Calcium--a central regulator of keratinocyte differentiation in health and disease. Eur J Dermatol. (2014) *24(6),* 650–661. DOI: 10.1684/ejd.2014.2452.
9. *Lee, SE., Lee, SH.:* Skin barrier and calcium. Ann Dermatol. (2018) *30(3),* 265–275. DOI: 10.5021/ad.2018.30.3.265.
10. *Chettouh-Hammas, N., Grillon, C.:* Physiological skin oxygen levels: an important criterion for skin cell functionality and therapeutic approaches. Free Radic Biol Med. (2024) *222,* 259–274. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.06.015.
11. *Szabó, K., Bolla, BSZ., Erdei, L., és mtsai.:* Are the Cutaneous Microbiota a Guardian of the Skin's Physical Barrier? The Intricate Relationship between Skin Microbes and Barrier Integrity. Int J Mol Sci. (2023) *24(21),* 15962. DOI: 10.3390/ijms242115962.
12. *Ishida-Yamamoto, A., Igawa, S.:* The biology and regulation of corneodesmosomes. Cell Tissue Res. (2015) *360(3),* 477–482. DOI: 10.1007/s00441-014-2037-z.
13. *Brandner, JM., Kief, S., Grund, C., és mtsai.:* Organization and formation of the tight junction system in human epidermis and cultured keratinocytes. Eur J Cell Biol. (2002) *81(5),* 253–263. DOI: 10.1078/0171-9335-00244.
14. *Yu, D., Turner, JR.* Stimulus-induced reorganization of tight junction structure: The role of membrane traffic. Biochim Biophys Acta. (2008) *1778(3),* 709–716. DOI: 10.1016/j.bbamem.2007.08.024.
15. *Paris, L., Tonutti, L., Vannini, C., és mtsai.:* Structural organization of the tight junctions. Biochim Biophys Acta. (2008) *1778(3),* 646–659. DOI: 10.1016/j.bbamem.2008.01.023
16. *Furuse, M., Hata, M., Furuse, K., és mtsai.:* Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier: a lesson from claudin-1–deficient mice. J Cell Biol. (2002) *156(6),* 1099–1111. DOI: 10.1083/jcb.200110122.
17. *Vogt, A., Mandt, N., Lademann, J., és mtsai.:* Follicular targeting-a promising tool in selective dermatotherapy. J Investig Dermatol Symp Proc. (2005) *10(3),* 252–255. DOI: 10.1111/j.1087-0024.2005.10213.x.
18. *Zorn-Kruppa, M., Vidal-y-Sy, S., Houdek, P., és mtsai.:* Tight Junction barriers in human hair follicles—Role of claudin-1. Sci Rep. (2018) *8,* 12800. DOI: 10.1038/s41598-018-30341-9.

19. *Baala, L., Hadj-Rabia, S., Hamel-Teillac, D., és mtsai.:* Homozygosity mapping of a locus for a novel syndromic ichthyosis to chromosome 3q27–q28. J Invest Dermatol. (2002) *119(1),* 70–76. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.01809.x.
20. *Hadj-Rabia, S., Baala, L., Vabres, P., és mtsai.:* Claudin-1 gene mutations in neonatal sclerosing cholangitis associated with ichthyosis: a tight junction disease. Gastroenterology. (2004) *127(5),* 1386–1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.07.022.
21. *Bolla, BS., Erdei, L., Urbán, E., és mtsai.:* Cutibacterium acnes regulates the epidermal barrier properties of HPV-KER human immortalized keratinocyte cultures. Sci Rep. (2020) *10,* 12815. DOI: 10.1038/s41598-020-69677-6.
22. *Ohnemus, U., Kohrmeyer, K., Houdek, P., és mtsai.:* Regulation of epidermal tight-junctions (TJ) during infection with exfoliative toxin-negative Staphylococcus strains. J Invest Dermatol. (2008) *128(4),* 906–916. DOI: 10.1038/sj.jid.5701070.
23. *Atsugi, T., Yokouchi, M., Hirano, T., és mtsai.:* Holocrine secretion occurs outside the tight junction barrier in multicellular glands: lessons from claudin-1–deficient mice. J Invest Dermatol. (2020) *140(2),* 298–308. DOI: 10.1016/j.jid.2019.06.150.
24. *Arnold, KA., Moran, MC., Shi, H., és mtsai.:* CLDN1 knock out keratinocytes as a model to investigate multiple skin disorders. Experiment Dermatol. (2024) *33(5),* e15084. DOI: 10.1111/exd.15084.
25. *Kuo, IH., Yoshida, T., De Benedetto, A., és mtsai.:* The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. (2013) *131,* 266–278. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.12.1563.
26. *Miller, LS.:* Toll-like receptors in skin. Adv Dermatol. (2008) *24,* 71–87. DOI: 10.1016/j.yadr.2008.09.004.
27. *Tang, L., Zhou, F.:* Inflammasomes in common immune-related skin diseases. Front Immunol. (2020) *11,* 1–15. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00882.
28. *Keller, J., Danis, J., Krehl, I., és mtsai.:* LL37 complexed to double-stranded RNA induces RIG-I-like receptor signalling and Gasdermin E activation facilitating IL-36γ release from keratinocytes. Cell Death Dis. (2025) *16(1),* 198. DOI: 10.1038/s41419-025-07537-9.
29. *Nestle, F., Di Meglio, P., Qin, JZ. és mtsai.:* Skin immune sentinels in health and disease. Nat Rev Immunol. (2009) *9,* 679–691. DOI: 10.1038/nri2622.
30. *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(6),* 721-730. DOI: 10.1093/intimm/dxg068.
31. *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(5),* 931-938. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23705.x.
32. *Jaber, A., Horváth, S., Zsidó, BZ., és mtsai.:* Contact sensitisers activate keratinocytes and induce cytotoxicity via Transient Receptor Potential Ankyrin 1 in allergic contact dermatitis. Br J Pharmacol. (2026) *183(16),* 4610-4627. DOI: 10.1111/bph.70479.
33. *Demaria, O., Di Domizio, J., Gilliet, M.:* Immune sensing of nucleic acids in inflammatory skin diseases. Semin Immunopathol. (2014) *36(5),* 519-529.
34. *Schroder, K., Zhou, R., Tschopp, J.:* The NLRP3 inflammasome: a sensor for metabolic danger? Science. (2010) *327(5963),* 296-300. DOI: 10.1126/science.1184003.
35. *Simmons, J., Gallo, RL.:* The central roles of keratinocytes in coordinating skin immunity. J Invest Dermatol. (2024) *144(11),* 2377-2398. DOI: 10.1016/j.jid.2024.06.1280.
36. *Zouboulis, CC., 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.
37. *Lachner, J., Mlitz, V., Tschachler, E., és mtsai.:* Epidermal cornification is preceded by the expression of a keratinocyte-specific set of pyroptosis-related genes. Sci Rep. (2017) *7,* 17446. DOI:10.1038/s41598-017-17782-4.
38. *Danis, J., Mellett, M.:* Nod-like receptors in host defence and disease at the epidermal barrier. Int J Mol Sci. (2021) *22(9),* 4677. DOI:10.3390/ijms22094677.
39. *Qin, H., Jin, J., Fischer, H., és mtsai.:* The caspase-1 inhibitor CARD18 is specifically expressed during late differentiation of keratinocytes and its expression is lost in lichen planus. J Dermatol Sci. (2017) *87(2),* 176–182. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2017.04.015.
40. *Duckney, P., Wong, HK., Serrano, J., és mtsai.:* The role of the skin barrier in modulating the effects of common skin microbial species on the inflammation, differentiation and proliferation status of epidermal keratinocytes. BMC Res Notes. (2013) *6,* 474. DOI:10.1186/1756-0500-6-474.
41. *Yuki, T., Yoshida, H., Akazawa, Y., és mtsai.:* Activation of tlr2 enhances tight junction barrier in epidermal keratinocytes. J Immunol. (2011) *187(6),* 3230–3237. DOI: 10.4049/jimmunol.1100058.
42. *Howell, MD., Kim, BE., Gao, P., és mtsai.:* Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. (2007) *120(1),* 150–155. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.04.031.
43. *Brauweiler, AM., Goleva, E., Leung, DYM.:* Staphylococcus aureus lipoteichoic acid damages the skin barrier through an IL-1-mediated pathway. J Invest Dermatol. (2019) *139(8),* 1753–1761. DOI: 10.1016/j.jid.2019.02.006.
44. *Zheng, Y., Hunt, RL., Villaruz, AE., és mtsai.:* Commensal Staphylococcus epidermidis contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides. Cell Host Microbe. (2022) *30(3),* 301–313. DOI: 10.1016/j.chom.2022.01.004.
45. *Szabó, K., Balogh, F., Romhányi, D., és mtsai.:* Epigenetic regulatory processes involved in the establishment and maintenance of skin homeostasis-the role of microbiota. Int J Mol Sci. (2025) *26(2),* 438. DOI: 10.3390/ijms26020438.
46. *George, LS., Jason, AR., Daniel, EW., és mtsai.:* DNMT1 maintains progenitor function in self-renewing somatic tissue. Nature. (2010) *463(7280),* 563-567. DOI: 10.1038/nature08683.
47. *Wan, DC., Wang, KC.:* Long noncoding RNA: significance and potential in skin biology. Cold Spring Harb Perspect Med. (2014) *4(5),* a015404. DOI: 10.1101/cshperspect.a015404.
48. *Ghaffarinia, A., Póliska, S., Ayaydin, F., és mtsai.:* Unraveling transcriptome profile, epigenetic dynamics, and morphological changes in psoriasis-like keratinocytes: insights into similarity with psoriatic lesional epidermis. Cells. (2023) *12(24),* 2825. DOI: 10.3390/cells12242825.
49. *Naik, S., Bouladoux, N., Linehan, JL., és mtsai.:* Commensal–dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. Nature. (2015) *520(7545),* 104–108. DOI:10.1038/nature14052.
50. *Ghaffarinia, A., Ayaydin, F., Póliska, S., és mtsai.:* Psoriatic resolved skin epidermal keratinocytes retain disease-residual transcriptomic and epigenomic profiles. Int J Mol Sci. (2023) *24(5),* 4556. DOI: 10.3390/ijms24054556.
51. *Balogh, F., Magyari, A., Erdei, L., és mtsai.:* Cutibacteriumacnes induces skin region-specific innate immune memory alterations in human keratinocytes. J Invest Dermatol. (2026) *146(6),* 1605-1616. DOI: 10.1016/j.jid.2025.10.610.
52. *Byrd, AL., Belkaid, Y., Segre, JA.:* The human skin microbiome. Nat Rev Microbiol. (2018) *16(3),* 143–155. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157.
53. *Erdei, L., Bolla, BS., Bozó, R., és mtsai.:* TNIP1 regulates Cutibacterium acnes-induced innate immune functions in epidermal keratinocytes. Front Immunol. (2018) *9,* 2155. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02155.

54. *Erdei, L., Bolla, BS., Bozó, R., és mtsai.:* Tumour necrosis factor alpha-induced protein 3 negatively regulates Cutibacterium acnes-induced innate immune events in epidermal keratinocytes. Acta Derm Venereol. (2021) *101,* adv00369. DOI: 10.2340/00015555-3707.
55. *Lai, Y., Cogen, AL., Radek, KA., és mtsai.:* Activation of TLR2 by a small molecule produced by Staphylococcus epidermidis increases antimicrobial defense against bacterial skin infections. J Invest Dermatol. (2010) *130(9),* 2211–2221. DOI:10.1038/jid.2010.123.
56. *Linehan, JL., Harrison, OJ., Han, SJ., és mtsai.:* Non-classical immunity controls microbiota impact on skin immunity and tissue repair. Cell. (2018) *172(4),* 784–796. DOI: 10.1016/j.cell.2017.12.033.
57. *Uberoi, A., Bartow-McKenney, C., Zheng, Q., és mtsai.:* Commensal microbiota regulates skin barrier function and repair via signaling through the aryl hydrocarbon receptor. Cell Host Microbe. (2021) *29(8),* 1235–1248. DOI: 10.1016/j.chom.2021.05.011.
58. *Meisel, JS., Sfyroera, G., Bartow-McKenney, C., és mtsai.:* Commensal microbiota modulate gene expression in the skin. Microbiome. (2018) *6(1),* 20.
59. *Tax, G., Urbán, E., Palotás, Z., és mtsai.:* Propionic acid produced by propionibacterium acnes strains contri-butes to their pathogenicity. Acta Derm Venereol. (2016) *96(1),* 43-49. DOI: 10.2340/00015555-2154.
60. *Sanford, JA., Gallo, RL.:* Functions of the skin microbiota in health and disease. Semin Immunol. (2013) *25(5),* 370-377. DOI: 10.1016/j.smim.2013.09.005.

Érkezett: 2026.08.12.
Közlésre elfogadva: 2026.08.31.