A nem-léziós pikkelysömörös bőr: a plakk-képződésre hajlamos mikrokörnyezet molekuláris sajátosságai

Non-Lesional Psoriatic Skin: Molecular Features of the Microenvironment Predisposing to Plaque Formation

VIRÁG NIKOLETT[1], GYULAI ROLLAND DR.[1], KEMÉNY LAJOS DR.[2,1], BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.[1,2], BOZÓ RENÁTA DR.[1,2]
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika[1]
HUN-REN-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport[2]

ÖSSZEFOGLALÁS

A pikkelysömör krónikus, immunmediált gyulladásos bőrbetegség, amelynek patomechanizmusát hagyományosan elsősorban a klinikailag manifeszt plakkok vizsgálata alapján írták le. Az elmúlt évek molekuláris és sejttani kutatásai azonban egyre több bizonyítékot szolgáltattak arra, hogy a klinikailag tünetmentes, nem-léziós bőr sem tekinthető egészséges bőrnek. A nem-léziós bőr már a klinikai tünetek megjelenése előtt számos strukturális, molekuláris és immunológiai eltérést hordoz, amelyek meghatározó szerepet játszhatnak a plakk-képződésre való hajlam kialakulásában.

Jelen összefoglaló közlemény áttekinti a nem-léziós pikkelysömörös bőrrel kapcsolatos legfontosabb kutatási eredményeket, különös tekintettel a dermoepidermális junkció és a bazálmembrán szerkezeti eltéréseire, az extracelluláris mátrix átépülésére, a sebgyógyulásszerű adaptív folyamatokra, valamint a keratinociták működését szabályozó kompenzáló mechanizmusokra. Emellett bemutatja azokat az immunológiai és molekuláris szabályozó hálózatokat is, amelyek hozzájárulhatnak a klinikailag tünetmentes állapot fenntartásához.

A rendelkezésre álló eredmények arra utalnak, hogy a nem-léziós pikkelysömörös bőr sajátos szerkezeti, molekuláris és immunológiai jellemzőkkel rendelkező mikrokörnyezetet képvisel. Ennek részletesebb megismerése hozzájárulhat a pikkelysömör kialakulásának jobb megértéséhez, valamint új kutatási irányok kijelöléséhez.

Kulcsszavak:
pikkelysömör – nem-léziós bőr – bazálmembrán – extracelluláris mátrix – sebgyógyulás – mikrokörnyezet

SUMMARY

Psoriasis is a chronic, immune-mediated inflammatory skin disease whose pathomechanism has traditionally been characterized primarily through studies of clinically manifest plaques. However, molecular and cellular studies conducted in recent years have provided increasing evidence that clinically symptom-free, non-lesional skin cannot be considered healthy skin either. Even before the appearance of clinical symptoms, non-lesional skin exhibits numerous structural, molecular, and immunological alterations that may play a determining role in the development of susceptibility to plaque formation.

This review summarizes the most important research findings related to non-lesional psoriatic skin, with particular emphasis on structural alterations of the dermoepidermal junction and basement membrane, extracellular matrix remodeling, wound healing-like adaptive processes, and compensatory mechanisms regulating keratinocyte function. In addition, it presents the immunological and molecular regulatory networks that may contribute to the maintenance of the clinically symptom-free state.

The available findings suggest that non-lesional psoriatic skin represents a microenvironment with distinct structural, molecular, and immunological characteristics. A more detailed understanding of this microenvironment may contribute to a better understanding of the development of psoriasis and help identify new directions for future research.

Key words:
psoriasis – non-lesional skin – basement membrane – extracellular matrix – wound healing – microenvironment

Levelező szerző: Virág Nikolett
e-mail: virag.nikolett@med.u-szeged.hu

A pikkelysömör az egyik leggyakoribb krónikus, immunmediált gyulladásos bőrbetegség, amelynek kialakulásában genetikai, immunológiai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak (1). A betegség kutatása az elmúlt évtizedekben elsősorban a klinikailag manifeszt plakkok vizsgálatára összpontosított, amely jelentősen hozzájárult a pikkelysömör patomechanizmusának megértéséhez és a célzott terápiák fejlesztéséhez (2).

Az elmúlt évek kutatásai ugyanakkor egyre több bizonyítékot szolgáltattak arra, hogy a klinikailag tünetmentes, nem-léziós (PS-NL) bőr sem tekinthető teljesen egészségesnek. Számos vizsgálat igazolta, hogy már ebben az állapotban is kimutathatók olyan strukturális, molekuláris és immunológiai eltérések, amelyek befolyásolhatják a későbbi plakk-kialakulásra való hajlamot (3-6).

Jelen összefoglaló célja áttekinteni a PS-NL bőr mikrokörnyezetének legfontosabb szerkezeti és molekuláris sajátosságait, valamint ezek lehetséges szerepét a betegség korai patomechanizmusában.

A PS-NL bőr, mint a plakk-képződésre hajlamos mikrokörnyezet

A pikkelysömör klinikai megjelenésére jellemző, hogy az erythemás, hámló plakkokat makroszkóposan épnek tűnő bőrterületek veszik körül. Hosszú időn keresztül ezeket a tünetmentes bőrterületeket a normál bőr megfelelőinek tekintették, azonban az elmúlt két évtized nagy áteresztőképességű transzkriptomikai, proteomikai és egyéb nagy áteresztőképességű molekuláris vizsgálatai (6-9) egyértelműen igazolták, hogy a PS-NL bőr számos olyan sejtes és extracelluláris eltérést mutat, amelyek megkülönböztetik mind az egészséges, mind a klinikailag érintett bőrt. Ezek az eredmények alapozták meg azt a szemléletet, miszerint a pikkelysömör nem csupán a látható plakkok betegsége, hanem az egész bőrt érintő kórfolyamat, amelyben a tünetmentes bőr egy sajátos, átmeneti állapotot képvisel (10).

A PS-NL bőrt gyakran „prepsoriatic" vagy „dormant psoriasis" fenotípusként írják le, mivel génexpressziós és fehérjeszintű profilja számos tekintetben a léziós és az egészséges bőr közötti átmenetet képviseli (7, 8, 11). Kutatócsoportunk korábbi átfogó proteomikai vizsgálata kimutatta, hogy a léziós és egészséges bőr között differenciálisan expresszálódó fehérjék mintegy 80%-a a PS-NL bőrben köztes expressziós szinten található meg (6). Ez arra utal, hogy a tünetmentes bőr már a klinikai tünetek megjelenése előtt is hordozza a pikkelysömör molekuláris sajátosságainak jelentős részét, ugyanakkor ezek az eltérések önmagukban még nem elegendők a plakkok kialakulásához.

A korábbi elképzelések elsősorban arra összpontosítottak, hogy ezek a molekuláris eltérések miként növelik a plakk-képződés iránti fogékonyságot (4). Az utóbbi évek eredményei alapján azonban egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a PS-NL bőrben nemcsak hajlamosító, hanem kompenzáló és protektív mechanizmusok is működnek (12), amelyek hozzájárulhatnak a gyulladás kialakulásának korlátozásához (13, 14) és a keratinociták kóros hiperproliferációjának visszaszorításához (15, 16). Ennek következtében a PS-NL bőr nem tekinthető passzív átmeneti állapotnak, hanem egy dinamikus egyensúlyi rendszernek, amelyben a gyulladást elősegítő és azt ellensúlyozó folyamatok egyidejűleg vannak jelen. A klinikai tünetek kialakulása valószínűleg akkor következik be, amikor ez az egyensúly genetikai, immunológiai vagy környezeti hatások következtében felborul (12).

A PS-NL bőr eltérései a szövet szerveződésének több biológiai szintjén is kimutathatók, az epidermális sejtműködéstől kezdve az extracelluláris mátrixon át egészen az immunológiai szabályozásig (11, 12, 17). Számos vizsgálat igazolta a keratinociták megváltozott differenciációját (18, 19), proliferációs aktivitását (15,16,20,21), valamint a bőr barrierfunkciójának zavarát (22, 23). Emellett az extracelluláris mátrix (ECM) és a dermoepidermális junkció szerkezeti módosulásai (15,23-25), továbbá az immunsejtek (26,27) és gyulladásos mediátorok (28-31) finom, de jól mérhető változásai is kimutathatók. Továbbá a bőr mikrobiomjának összetétele (32,33), a neurogén beidegzés és neuropeptid-expresszió eltérései (34), valamint a szöveti rezidens memória T-sejtek jelenléte (35,36) is hozzájárulhat ahhoz, hogy a tünetmentes bőr fokozott érzékenységet mutasson a különböző kiváltó ingerekkel szemben.

A legújabb szemlélet szerint ezért a PS-NL bőr nem egyszerűen a klinikailag ép bőr megfelelője hanem egy para-inflammatórikus állapotnak tekinthető, ahol a szövet már számos molekuláris és strukturális változást hordoz (37), azonban a kompenzáló mechanizmusok még képesek fenntartani a klinikailag tünetmentes fenotípust. Ez a koncepció részben magyarázhatja, hogy a plakkok a kezelés megszakítását követően miért térnek vissza gyakran a korábban érintett testtájakon (38, 39). Emellett a PS-NL bőr fokozott válaszkészsége hozzájárulhat ahhoz, hogy mechanikai vagy gyulladásos ingerek – például a Köbner-jelenség során – új léziók kialakulását váltsák ki.

A PS-NL bőrben kialakuló mikrokörnyezet szerkezeti, immunológiai és molekuláris sajátosságai szorosan összefüggnek egymással, ezért azok csak integrált rendszerként értelmezhetők. Ennek megfelelően a következő fejezetek ezen kölcsönhatások legfontosabb elemeit tekintik át.

A dermoepidermális junkció és a bazálmembrán szerepe a PS-NL bőrben

A dermoepidermális junkció és annak meghatározó alkotóeleme, a bazálmembrán alapvető szerepet játszik a bőr szerkezeti integritásának fenntartásában (40). A bazálmembrán nem csupán mechanikai támaszt biztosít az epidermisz számára, hanem már a PS-NL bőrben is szerepet játszik a keratinociták proliferációjának szabályozásában (41), valamint meghatározó szerepet tölt be a sejtek és az ECM közötti kommunikációban (15, 42).

Pikkelysömörben a bazálmembrán szerkezeti eltéréseit hagyományosan elsősorban a léziós bőr sajátosságának tekintették. Az elmúlt évek vizsgálatai azonban egyértelműen igazolták, hogy ezek az eltérések már a klinikailag tünetmentes, PS-NL bőrben is kimutathatók. Immunhisztokémiai és ultrastrukturális vizsgálatok alapján a dermo-

epidermális junkció több komponensének – többek között a lamininеknek, a IV-es típusú kollagénnek és a fibronektinnek – megváltozott eloszlása figyelhető meg, ami arra utal, hogy a bazálmembrán integritása már a plakk kialakulását megelőzően módosul (17, 24, 25, 43).

Ezek az eltérések felvetették annak lehetőségét, hogy a PS-NL bőrben a bazálmembrán olyan állapotban van, amely funkcionálisan a sebgyógyulás korai szakaszában megfigyelhető mikrosérülésekhez hasonlítható. A bazálmembrán ugyan makroszkóposan épnek tűnik, azonban molekuláris szinten folyamatos átrendeződés zajlik, amely a keratinocitákat tartós regenerációs készenléti állapotban tarthatja (17). Ez a nézőpont magyarázatot adhat arra, hogy a pikkelysömörös bőr miért reagál fokozott érzékenységgel különböző mechanikai vagy gyulladásos ingerekre, illetve miért alakulnak ki új plakkok gyakran a Köbner-jelenség során sérült bőrterületeken (44, 45).

A bazálmembrán szerkezeti módosulásának következményei azonban túlmutatnak a pusztán morfológiai eltéréseken. A sejtek és az ECM közötti kapcsolat megváltozása módosítja a keratinociták mechanikai és biokémiai környezetét, ami több, a sejt–mátrix kommunikációban és a sebgyógyulásszerű válasz kialakulásában részt vevő jelátviteli útvonal aktiválódásához vezethet. Kiemelt jelentőségű ebben a folyamatban az integrin-mediált sejt–mátrix kapcsolat, amely nemcsak a sejtek tapadását és migrációját szabályozza, hanem érzékeli a mikrokörnyezet szerkezeti változásait is (42, 46). Ennek következtében a bazális keratinociták tartósan fokozott regenerációs készenléti állapotba kerülhetnek, amelyet megváltozott proliferációs aktivitás és megváltozott sejt–mátrix kommunikáció jellemez (15, 42).

A bazálmembrán folyamatos átépülésének egyik következménye az ECM összetételének módosulása. A sebgyógyulás során ismert mátrixfehérjék – például az EDA-fibronektin vagy a periostin – fokozott expressziója arra utal, hogy a PS-NL bőrben tartós, alacsony intenzitású, sebgyógyulásszerű regenerációs folyamat zajlik. Ez a jelenség jól illeszkedik ahhoz az elképzeléshez, hogy a pikkelysömörös bőr bizonyos sajátosságai nem kizárólag a gyulladás következményeként jelennek meg, hanem részben a bazálmembrán tartós szerkezeti átépülésére adott adaptív válasz eredményei (17, 42).

Érdekes módon a bazálmembrán strukturális eltérései önmagukban még nem vezetnek plakkok kialakulásához. A jelenlegi ismeretek alapján ezek inkább olyan hajlamosító mikrokörnyezeti tényezőknek tekinthetők, amelyek fokozzák a bőr érzékenységét a későbbi immunológiai vagy környezeti hatásokkal szemben. A klinikai tünetek kialakulásához valószínűleg további gyulladásos folyamatok, citokinhatások és sejtes immunválaszok – köztük a szöveti rezidens memória T-sejtek, valamint a dendritikus sejtek és T-limfociták aktivációja – együttes jelenléte szükséges. Ennek megfelelően a bazálmembrán strukturális eltérései önmagukban nem elegendők a plakk kialakulásához, azonban meghatározó szerepet tölthetnek be annak a sajátos mikrokörnyezetnek a kialakításában, amely kedvez a későbbi gyulladásos folyamatok aktiválódásának.

A sebgyógyulásszerű válasz és a bazális keratinociták aktivációja

A pikkelysömör és a sebgyógyulás közötti kapcsolat régóta ismert jelenség. Számos klinikai és kísérletes megfigyelés utal arra, hogy a pikkelysömörös bőr több molekuláris sajátossága hasonlóságot mutat a sebgyógyulás korai szakaszában zajló folyamatokkal (47). Ilyenek többek között a keratinociták fokozott proliferációja, migrációja, az ECM átépülése, az angiogenezis, valamint a gyulladásos mediátorok fokozott termelődése. Míg fiziológiás sebgyógyulás során ezek a folyamatok átmenetiek és a szövet regenerációját szolgálják, pikkelysömörben tartós fennmaradásuk hozzájárulhat a betegség kialakulásához és fenntartásához (47-49).

A bazálmembrán és az ECM átalakulásának egyik legfontosabb következménye a bazális keratinociták sebgyógyulásszerű aktivációja. Az elmúlt évek eredményei arra utalnak, hogy a sebgyógyulásszerű fenotípus nem kizárólag a léziós bőr sajátossága. A PS-NL bőr bazális keratinocitái már klinikailag tünetmentes állapotban is fokozott aktivációt mutatnak, ami arra enged következtetni, hogy ezek a sejtek tartós regenerációs készenléti állapotban lehetnek. Ez a jelenség összhangban áll azzal a feltételezéssel, hogy a bazálmembrán folyamatos szerkezeti átépülése tartós regenerációs ingerforrásként működhet, amely a bazális keratinocitákat adaptív válasz fenntartására készteti (17, 42).

A bazális keratinociták aktivációjában kiemelt szerepet töltenek be a sejtek és az ECM közötti kapcsolatok. A β1-integrin nemcsak a sejtek adhézióját biztosítja, hanem mechanoszenzorként is működik, érzékelve a környező mátrix szerkezeti változásait, szerepet játszik a PS-NL bőrben bazálmembrán sérülést követően az epidermisz stabilizálásában (15). Bazálmembrán-sérülést modellező *ex vivo* kísérletek igazolták, hogy a β1-integrin expressziója már a regeneráció korai szakaszában fokozódik, ezzel párhuzamosan pedig nő több sebgyógyuláshoz kapcsolódó extracelluláris mátrixfehérje – különösen a periostin – expressziója is. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a bazális keratinociták aktív alakítói, nem pedig passzív elszenvedői a mikrokörnyezet átalakulásának (42).

A sebgyógyulásszerű válasz egyik legjellegzetesebb markere a periostin, amely fiziológiás körülmények között elsősorban a dermális ECM-ban található meg, és fontos szerepet játszik a szöveti regenerációban, a sejtmigráció szabályozásában, valamint a fibroblasztok aktivációjában (50, 51). Pikkelysömörben ugyanakkor a periostin szöveti expressziós mintázata jelentősen eltér az atópiás dermatitiszben (AD) megfigyelttől. Míg AD-ben elsősorban a dermális fibroblasztok fokozott periostintermelése figyelhető meg, pikkelysömörben a bazális keratinociták mutatnak kifejezett periostin pozitivitást. Ez a jelenség nemcsak a léziós, hanem a PS-NL és a korábban érintett, klinikailag gyógyult (RES) bőrben is megfigyelhető, ami arra utal, hogy a bazális keratinociták tartósan aktivált állapotban maradhatnak (42).

A bazálmembrán-sérülést modellező *ex vivo* kísérletek tovább erősítették ezt a feltételezést. A mesterségesen lét-

rehozott bazálmembrán-károsodás a bazális keratinociták periostintermelésének fokozódását eredményezte, miközben a tenyésztőközegbe szekretált periostin mennyisége is szignifikánsan emelkedett a regeneráció során. A β1-integrin gátlása ezzel szemben csökkentette a periostin expresszióját, ami arra utal, hogy a bazálmembrán szerkezeti változásai és a β1-integrin által közvetített jelátvitel közvetlenül hozzájárulnak a keratinociták sebgyógyulásszerű fenotípusának kialakulásához (42).

Mindezek alapján valószínűsíthető, hogy a pikkelysömörös bőrben megfigyelhető sebgyógyulásszerű válasz nem kizárólag a gyulladás következménye, hanem a PS-NL bőr sajátos mikrokörnyezetének egyik alapvető jellemzője. A bazálmembrán szerkezeti átépülése, az ECM folyamatos remodellingje és a bazális keratinociták tartós aktivációja egy olyan regenerációs program fennmaradását eredményezheti, amely fiziológiás körülmények között átmeneti lenne, pikkelysömörben azonban tartósan fennállhat. Ez a krónikus adaptív állapot önmagában még nem elegendő a plakk kialakulásához, ugyanakkor elősegítheti a későbbi gyulladásos folyamatok aktiválódását, ugyanakkor a kompenzáló adaptív mechanizmusokkal együtt hozzájárulhat a szöveti integritás fenntartásához.

Az ECM átalakulása, mint a PS-NL bőr mikrokörnyezetének szervezője

Az ECM a bőr egyik legfontosabb strukturális és funkcionális eleme, amely nemcsak mechanikai támaszt biztosít a sejtek számára, hanem aktív szerepet játszik a sejtek proliferációjának, differenciációjának, migrációjának és túlélésének szabályozásában (40, 41, 52). A bazálmembrán az ECM specializált részét képezi, ugyanakkor a dermális kötőszövet teljes mátrixának összetétele és folyamatos átépülése egyaránt meghatározza a bőr homeosztázisát. Az elmúlt évek kutatásai alapján egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy a pikkelysömörben megfigyelhető strukturális eltérések nem korlátozódnak kizárólag a bazálmembránra, hanem az ECM számos komponensét érintik (53, 54).

A bazális keratinociták aktivációja és az ECM folyamatos átépülése egymást kölcsönösen erősítő folyamatok, amelyekben több mátrixfehérje – köztük a periostin – központi szerepet játszik. A PS-NL bőrben már a klinikai tünetek megjelenése előtt kimutatható az ECM átrendeződésére utaló elváltozások. Ennek során megváltozik több strukturális fehérje szöveti eloszlása, valamint módosul a sejtek és a mátrix közötti kapcsolatok szerveződése. Ezek a változások jelentősen befolyásolják a keratinociták mikrokörnyezetét, ezáltal nemcsak a sejtek fizikai megtámasztását, hanem a mechanikai és biokémiai jelátviteli folyamatokat is módosítják (15, 20, 42, 55). Ennek eredményeként a bazális keratinociták olyan mikrokörnyezetben működhetnek, amely tartós adaptív válasz fenntartására készteti őket a szöveti integritás megőrzése érdekében.

Az ECM átépülése szoros kapcsolatban áll a sebgyógyulási folyamatokkal. Fiziológiás regeneráció során a sérült mátrix lebomlását gyors újraszerveződés követi, amely biztosítja a sejtvándorlást és a szövet helyreállítását (41, 52). Pikkelysömörben azonban több, sebgyógyuláshoz kapcsolódó mátrixkomponens – például a periostin és az EDA-fibronectin – fokozott expressziója figyelhető meg, amelyek fiziológiás körülmények között csupán átmenetileg jelennek meg a sebgyógyulás során. Ez arra utal, hogy a PS-NL bőrben tartós, alacsony intenzitású ECM-remodelling zajlik, amely hosszú távon fenntarthatja a keratinociták regenerációs készenléti állapotát.

Az ECM-remodelling egyik kulcsfehérjéje a periostin, amely a sejtek és a mátrix közötti kölcsönhatások finomhangolásában vesz részt. Bár a periostin szerepét korábban elsősorban a sebgyógyulással és a fibrotikus folyamatokkal kapcsolatban vizsgálták (56), újabb eredmények alapján a pikkelysömör patomechanizmusának is fontos szabályozó eleme lehet (42). A bazálmembrán szerkezeti átépülését követően fokozódik a periostin expressziója, amely korábbi vizsgálatok alapján elősegítheti a keratinociták migrációját, támogatja a sejtek és az ECM kapcsolatának helyreállítását, valamint részt vesz a regenerációhoz szükséges jelátviteli folyamatok szabályozásában (57). Különösen figyelemre méltó, hogy a periostin fokozott expressziója nemcsak a léziós, hanem a PS-NL és a RES bőrben is kimutatható, ami arra utal, hogy ez a fehérje tartósan a pikkelysömörös mikrokörnyezet részévé válhat (42). Az integrineken keresztül közvetített sejt–mátrix kapcsolatok érzékelik az ECM szerkezeti változásait, és ennek megfelelően szabályozzák a keratinociták proliferációját, migrációját és differenciációját. A PS-NL bőrben fokozott az α5β1-integrin kifejeződése, amely COMP fehérjével kialakított interakciója révén a bazális keratinociták proliferációjának visszaszorításában játszik szerepet (15). Emellett a β1-integrin részt vesz a periostin kifejeződésének szabályázásában bazális membrán sérülés esetén (42). Ez a kétirányú kommunikáció biztosítja, hogy a sejtek folyamatosan alkalmazkodni tudjanak a mikrokörnyezet változásaihoz, miközben maguk is aktívan alakítják annak szerkezetét és összetételét. Ugyanakkor a tartós ECM-remodelling következtében ez a szabályozó kör krónikusan aktivált állapotba kerülhet, ami hozzájárulhat a pikkelysömörre jellemző adaptív, ugyanakkor sérülékeny szöveti állapot kialakulásához. Fontos ugyanakkor hangsúlyozni, hogy az ECM átalakulása nem tekinthető kizárólag a gyulladás következményének, hanem az ECM dinamikus átépülése önmagában is aktívan alakítja a PS-NL bőr mikrokörnyezetét, és ezáltal befolyásolhatja a sejtek gyulladásos ingerekre adott válaszkészségét, így aktív jelátviteli platformként is értelmezhető, amely a pikkelysömör patomechanizmusának aktív szabályozó elemeként összekapcsolja a bazálmembrán szerkezeti átépülését, a keratinociták adaptív válaszait és a később kialakuló immunológiai folyamatokat.

Összességében az ECM átépülése a PS-NL bőr egyik alapvető jellemzője, amely túlmutat a bazálmembrán lokális eltérésein. A mátrix folyamatos átrendeződése olyan dinamikus mikrokörnyezetet alakíthat ki, amely egyszerre támogatja a szövet regenerációját és hozzájárulhat a plakkkialakulásra való fokozott hajlam fenntartásához. Az ECM ezért központi szerepet játszhat a strukturális változások és

a sejtes adaptáció közötti kapcsolat megteremtésében, összekötve a sebgyógyulásszerű választ a kompenzáló mechanizmusok komplex szabályozási hálózatával.

Kompenzáló mechanizmusok szerepe a PS-NL bőr homeosztázisának fenntartásában

A PS-NL bőr vizsgálata során kezdetben elsősorban azokat a molekuláris eltéréseket azonosították, amelyek a későbbi plakk-kialakulásra való fokozott hajlamot magyarázhatták. Az elmúlt évek eredményei azonban arra utalnak, hogy a klinikailag tünetmentes állapot fennmaradása nem kizárólag a gyulladásos folyamatok hiányának következménye. A PS-NL bőrben ugyanis számos olyan szabályozó mechanizmus működik, amely aktívan ellensúlyozhatja a keratinociták fokozott proliferációs készségét, valamint mérsékelheti a stresszválasz következményeit. A klinikailag tünetmentes fenotípus ezért inkább egy dinamikus egyensúly eredményének tekinthető, amelyben a plakk-képződést elősegítő és a homeosztázist fenntartó folyamatok egyidejűleg vannak jelen (12, 16, 37).

Az úgynevezett „framework hypothesis” szerint a teljes epidermisz képes lehet plakk kialakítására, amennyiben megfelelő gyulladásos inger éri (58). A legújabb vizsgálatok azonban árnyaltabb képet rajzolnak. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a PS-NL bőrben olyan kompenzáló molekuláris válaszok aktiválódnak, amelyek a fokozott proliferációs hajlam ellensúlyozását szolgálhatják. A kompenzáló mechanizmusok egyik legfontosabb eleme a sejtciklus szabályozásának módosulása. Stresszfehérje-profilok összehasonlítása során kimutatták, hogy a PS-NL epidermiszben fokozott p27/CDKN1B fehérjeexpresszió és nukleáris lokalizáció figyelhető meg, amely a G1/S átmenet gátlásán keresztül lassítja a keratinociták proliferációját. Ezzel párhuzamosan a FOXO-jelátviteli útvonal aktivációjára utaló molekuláris változások figyelhetők meg, ami arra utal, hogy a sejtek stresszadaptációs programot aktiválnak a fokozott proliferációs inger ellensúlyozása érdekében. Reactome-elemzések alapján a FOXO-mediált transzkripció bizonyult a legjelentősebben érintett szabályozási útvonalnak, ami tovább erősíti e mechanizmus központi szerepét. Érdekes összefüggés, hogy mind a p27, mind a FOXO1 nukleáris lokalizációja összefüggést mutatott a betegség súlyosságával. Az enyhébb klinikai tüneteket mutató betegek PS-NL epidermiszében mindkét fehérje nagyobb arányban lokalizálódott a sejtmagban, míg súlyosabb pikkelysömör esetén ez a kompenzáló válasz fokozatosan gyengült. Mindez arra utal, hogy a sejtciklus-gátló mechanizmusok hatékonysága a súlyosabb klinikai fenotípusokban csökkenhet, ami mérsékelheti a keratinociták kompenzációs kapacitását, és ezáltal elősegítheti a gyulladásos folyamatok kialakulását (16).

A sejtciklus szabályozása mellett más protektív folyamatok is hozzájárulhatnak a PS-NL bőr stabilitásának fenntartásához. Korábbi vizsgálatok kimutatták a stresszválaszban szerepet játszó PRINS hosszú nem kódoló RNS fokozott expresszióját, amely feltételezhetően részt vesz a keratinociták stressztűrésének szabályozásában (4, 13). Emellett több ECM fehérje – köztük a cartilage oligomeric matrix protein (COMP) – is hozzájárulhat ahhoz, hogy a bazális keratinociták a megváltozott mikrokörnyezet ellenére is megőrizzék strukturális stabilitásukat és kontrollált proliferációjukat (15). Bár e folyamatok pontos kölcsönhatásai jelenleg még nem teljesen ismertek, az eddigi eredmények összességében arra utalnak, hogy a PS-NL bőr aktív adaptációs mechanizmusok révén őrizheti meg klinikai tünetmentességét.

A kompenzáló mechanizmusok jelentőségét tovább erősíti, hogy a PS-NL bőrben jelen lévő molekuláris és immunológiai eltérések ellenére sem figyelhető meg a léziós bőrre jellemző kontrollálatlan keratinocita-hiperproliferáció vagy kifejezett immunsejt-infiltráció. Ez arra utal, hogy a tünetmentes állapot fennmaradásához nem elegendő a gyulladás hiánya; sokkal inkább egy olyan aktív szabályozó hálózat működése szükséges, amely folyamatosan ellensúlyozhatja a plakk-képződésre hajlamosító folyamatokat. A pikkelysömör kialakulása ennek megfelelően nem egyetlen molekuláris eltérés következménye, hanem annak a dinamikus egyensúlynak a felborulása, amely a hajlamosító és a protektív mechanizmusok között fennáll (12).

Összességében a jelenlegi adatok alapján a PS-NL bőr olyan adaptív mikrokörnyezetnek tekinthető, amelyben a gyulladásos és regenerációs folyamatok mellett számos kompenzáló mechanizmus is aktiválódhat. Ezek a sejtciklus szabályozásán, a stresszadaptáción és a sejtek–ECM kölcsönhatásain keresztül járulhatnak hozzá a klinikailag tünetmentes állapot fenntartásához. A plakk kialakulása valószínűleg akkor következik be, amikor ezen protektív mechanizmusok kompenzációs kapacitása már nem elegendő a fokozódó gyulladásos és szöveti változások ellensúlyozására.

A PS-NL bőr immunológiai és molekuláris szabályozása

A PS-NL bőr mikrokörnyezetének kialakulását nemcsak strukturális és sejtes adaptációs folyamatok, hanem komplex immunológiai és molekuláris szabályozó hálózatok is meghatározzák. Bár a PS-NL bőrben nem figyelhető meg a léziós plakkokra jellemző kifejezett gyulladás, számos vizsgálat igazolta, hogy több citokin, kemokin és egyéb immunregulációban részt vevő fehérje expressziója már ebben az állapotban is eltér az egészséges bőrétől (28, 31, 37, 45). Ezek az eltérések jól illeszkednek ahhoz a koncepcióhoz, miszerint a PS-NL bőr aktívan szabályozott, ugyanakkor fokozott válaszkészségű mikrokörnyezetet képvisel.

Az elmúlt évek molekuláris vizsgálatai alapján egyértelművé vált, hogy a gyulladásos mediátorok expressziója nem egységes a különböző, klinikailag épnek tűnő pikkelysömörös bőrtípusok között. Az enyhe és súlyos pikkelysömörben szenvedő betegek PS-NL bőréből, valamint RES bőrből származó minták összehasonlítása több citokin, kemokin és proteáz esetében eltérő expressziós mintázatot igazolt. Enyhe PS-NL bőrben a vizsgált citokinek, kemokinek és proteázok többsége csökkent expressziót

mutatott, míg súlyos pikkelysömör esetén ezen fehérjék egy része fokozott expressziót mutatott; a RES bőr citokin- és kemokinprofilja pedig mindkét PS-NL csoportétól elkülönült. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a PS-NL bőr nem tekinthető homogén állapotnak; molekuláris profilját a betegség klinikai súlyossága és a korábbi gyulladásos epizódok egyaránt befolyásolhatják (37).

Különösen figyelemre méltó, hogy a vizsgált pikkelysömör-asszociált citokinek és kemokinek többségének expresszió ja enyhe és súlyos PS-NL bőrben az egészséges bőrhöz képest csökkent vagy változatlan maradt, míg a RES bőrben enyhén fokozott expresszió volt megfigyelhető. A funkcionális útvonalelemzések emellett több, interleukin-jelátvitelhez, immunregulációhoz és szöveti homeosztázishoz kapcsolódó folyamat eltérését jelezték (37). Mindez arra utal, hogy a gyulladásos hálózat elemei a RES bőrben is jelen vannak, működésüket azonban különböző szabályozó és kompenzáló mechanizmusok korlátozhatják. A PS-NL bőr ezért egy aktívan fenntartott „készenléti állapotként" értelmezhető, amely gyorsan képes reagálni külső vagy belső ingerekre, ugyanakkor normál körülmények között még megőrzi homeosztázisát.

Az immunológiai szabályozás mellett egyre nagyobb figyelem irányul az epigenetikai folyamatok szerepére is. A legújabb vizsgálatok szerint a metil-CpG-kötő fehérje 2 (MECP2) expressziója és sejten belüli lokalizációja összefüggést mutat a pikkelysömör súlyosságával, valamint a különböző PS-NL bőrtípusok molekuláris sajátosságaival. Enyhe pikkelysömör esetén a PS-NL epidermisz csökkent MECP2-expressziót mutatott, míg súlyosabb betegségben jellegzetes nukleáris lokalizáció volt megfigyelhető; ezzel párhuzamosan az 5-metilcitozin és az 5-hidroximetilcitozin szintje is súlyosságfüggő változásokat mutatott (37). Az MECP2 a metilált DNS felismerésén és a kromatinszerkezet szabályozásán keresztül befolyásolhatja a génexpressziót (59), így szerepet játszhat a keratinociták tartós molekuláris programjának kialakításában. Az epigenetikai szabályozás ezért lehetséges magyarázatot adhat arra, miként őrizheti meg a PS-NL, illetve a RES bőr hosszú időn keresztül sajátos transzkriptomikai és epigenetikai identitását.

A molekuláris eltérések jelentőségét tovább erősíti, hogy a RES bőr számos vizsgált marker tekintetében nem tér vissza teljes mértékben az egészséges bőr állapotához. A kezelést követően ugyan megszűnnek a klinikai tünetek, azonban a betegség maradványaként transzkriptomikai és epigenomikai eltérések (39), módosult citokin- és kemokinexpresszió (37), valamint szöveti rezidens memória T-sejtek maradhatnak fenn (35, 36). Ez a jelenség jól illeszkedik a „molekuláris heg" (molecular scar) koncepciójához, amely szerint a korábbi gyulladás tartós nyomot hagy a bőr sejtes és molekuláris szabályozó hálózatában (39, 60). A fennmaradó epigenetikai profil és a lokális immunológiai memória hozzájárulhat ahhoz, hogy a RES bőr továbbra is fokozott hajlamot mutasson újabb plakkok kialakulására.

A strukturális eltérések, az ECM folyamatos átépülése, a sebgyógyulásszerű válasz, valamint a molekuláris és immunológiai szabályozó hálózatok együttesen alakítják ki a PS-NL bőr sajátos mikrokörnyezetét. Ezek a folyamatok nem egymástól függetlenül működnek, hanem kölcsönösen befolyásolják egymást, lehetővé téve a klinikai tünetmentesség fenntartását, ugyanakkor fenntartva a gyors gyulladásos válasz kialakulásának lehetőségét megfelelő kiváltó inger hatására.

Összességében a jelenlegi adatok alapján a PS-NL bőr immunológiai sajátosságai nem tekinthetők egyszerűen a léziós gyulladás enyhébb formájának. Sokkal inkább egy komplex, több szinten szabályozott molekuláris hálózat részei, amelyben a gyulladásos, epigenetikai és strukturális folyamatok együttesen járulhatnak hozzá a mikrokörnyezet stabilitásához és egyúttal sérülékenységéhez. Ezen szabályozó rendszer dinamikus egyensúlyának felborulása vezethet végül a klinikailag manifeszt pikkelysömörös plakk kialakulásához.

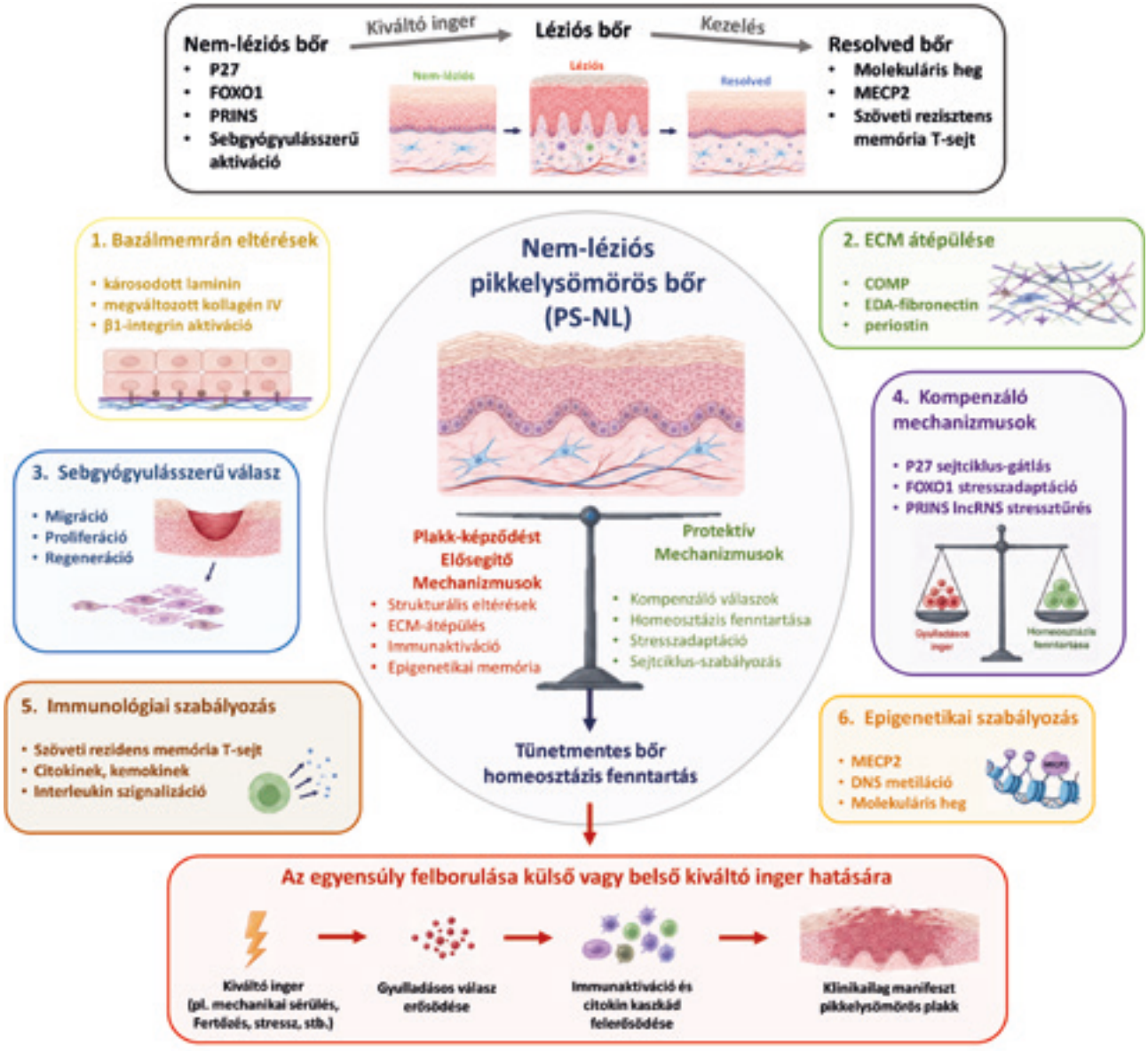
Összefoglalás

A pikkelysömör patomechanizmusának vizsgálata az elmúlt években jelentősen árnyalta a PS-NL bőrről alkotott képet. A jelenlegi eredmények alapján a PS-NL bőr nem tekinthető az egészséges bőr megfelelőjének, hanem egy aktívan fenntartott, dinamikusan szabályozott mikrokörnyezetet képvisel, amely már számos, a pikkelysömörre jellemző strukturális, molekuláris, epigenetikai és immunológiai sajátosságot hordoz. A bazálmembrán szerkezeti átépülése, az ECM folyamatos remodellingje, a sebgyógyulásszerű adaptáció, valamint a kompenzáló molekuláris és immunológiai mechanizmusok egymással szoros kölcsönhatásban járulhatnak hozzá a tünetmentes állapot fenntartásához. Ugyanakkor ezen dinamikus szabályozó hálózat egyensúlyának felborulása elősegítheti a klinikailag manifeszt pikkelysömörös plakk kialakulását.

A RES bőr vizsgálata tovább erősíti azt a szemléletet, hogy a pikkelysömör molekuláris következményei a klinikai tünetek megszűnése után is fennmaradhatnak. A tartós transzkriptomikai és epigenetikai eltérések, a módosult citokin- és kemokinprofil, valamint a szöveti rezidens memória T-sejtek jelenléte arra utal, hogy a kiújuló plakkok hátterében egy tartósan átprogramozott és fokozott válaszkészségű mikrokörnyezet ismételt aktiválódása állhat. A PS-NL és a RES bőr részletes vizsgálata ezért nemcsak a pikkelysömör patomechanizmusának mélyebb megértéséhez járul hozzá, hanem új szemléletet is adhat a betegség kiújulásának molekuláris hátterét célzó jövőbeli kutatások számára *(1. ábra)*.

Köszönetnyilvánítás, támogatók

A projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával (EKÖP-538-SZTE), a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal Starting 150578 azonosítószámú pályázat támogatásával és a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar Posztdoktori Kutatási Pályázat támogatásával készült.



1. ábra

PS-NL bőr dinamikus mikrokörnyezetének sematikus összefoglalása

A PS-NL bőrben a bazálmembrán és az extracelluláris mátrix átépülése, valamint a sebgyógyulásszerű, molekuláris és immunológiai folyamatok dinamikus egyensúlya hozzájárulhat a tünetmentes állapot fenntartásához. Az egyensúly felborulása elősegítheti a pikkelysömörös plakk kialakulását, míg a klinikailag gyógyult (RES) bőrben tartós molekuláris eltérések maradhatnak fenn

IRODALOM

1. *Nestle, F., Kaplan, D., Barker, J.:* Psoriasis. N Engl J Med. (2009) *361(5),* 496-509. DOI: 10.1056/NEJMra0804595
2. *Griffiths, C., Armstrong, A., Gudjonsson, J., és mtsai.:* Psoriasis. Lancet. (2021) *397(10281),* 1301-1315. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6
3. *Széll, M., Bata-Csörgő, Zs., 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(3),* 537-546. DOI: 10.1111/j.0022-202X.2004.23224.x
4. *Sonkoly, E., Bata-Csörgő, Zs., Pivarcsi, A., és mtsai.:* Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. J Biol Chem. (2005) *280(25),* 24159-24167. DOI: 10.1074/jbc.M501704200
5. *Szabó, K., Bata-Csörgő, Zs., Dallos, A., és mtsai.:* Regulatory networks contributing to psoriasis susceptibility. Acta Derm Venereol. (2014) *94(4),* 380-385. DOI: 10.2340/00015555-1708
6. *Szél, E., Bozó, R., Hunyadi-Gulyás, É., és mtsai.:* Comprehensive proteomic analysis reveals intermediate stage of non-lesional psoriatic skin and points out the importance of proteins outside this trend. Sci Rep. (2019) *9(1),* 11382. DOI: 10.1038/s41598-019-47774-5.
7. *Gudjonsson, J., Ding, J., Li, X., és mtsai.:* Global gene expression analysis reveals evidence for decreased lipid biosynthesis and increased innate immunity in uninvolved psoriatic skin. J Invest Dermatol. (2009) *129(12),* 2795-2804. DOI: 10.1038/jid.2009.173

8. *Xie, S., Chen, Z., Wang, Q., és mtsai.:* Comparisons of gene expression in normal, lesional, and non-lesional psoriatic skin using DNA microarray techniques. Int J Dermatol. (2014) *53(10),* 1213-1220. DOI: 10.1111/ijd.12476
9. *Chiricozzi, A., Suárez-Farinas, M., Fuentes-Duculan, J., és mtsai.:* Increased expression of interleukin-17 pathway genes in nonlesional skin of moderate-to-severe psoriasis vulgaris. Br J Dermatol. (2016) *174(1),* 136-145. DOI: 10.1111/bjd.14034
10. *Farber, E., Nall, L., Strefling, A.:* Psoriasis: a disease of the total skin. J Am Acad Dermatol. (1985) *12(1),* 150-156. DOI: 10.1016/s0190-9622(85)70019-9
11. *Nosbaum, A., Dahel, K., Goujon, C., és mtsai.:* Psoriasis is a disease of the entire skin: non-lesional skin displays a prepsoriasis phenotype. Eur J Dermatol. (2021) *31(2),* 143-154. DOI: 10.1684/ejd.2021.4015
12. *Kelemen, E., Bozó, R., Groma, G., és mtsai.:* The psoriatic nonlesional skin: a battlefield between susceptibility and protective factors. J Invest Dermatol. (2021) *141(12),* 2785-2790. DOI: 10.1016/j.jid.2021.05.020
13. *Danis, J., Göblös, A., Bata-Csörgő, Zs., és mtsai.:* PRINS noncoding RNA regulates nucleic acid-induced innate immune responses of human keratinocytes. Front Immunol. (2017) *29(8),* 1053. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01053
14. *Danis, J., Széll, M.:* Long non-coding RNAs in psoriasis: a comprehensive review of expression profiles, mechanistic insights, genetic associations, and their clinical implications. Noncoding RNA. (2025) *11(5),* 69. DOI: 10.3390/ncrna11050069
15. *Bozó, R., Szél, E., Danis, J., és mtsai.:* Cartilage oligomeric matrix protein negatively influences keratinocyte proliferation via α5β1-integrin: potential relevance of altered cartilage oligomeric matrix protein expression in psoriasis. J Invest Dermatol. (2020) *140(9),* 1733-1742. DOI: 10.1016/j.jid.2019.12.037
16. *Bozó, R., Danis, J., Flink, LB., és mtsai.:* Stress-related regulation is abnormal in the psoriatic uninvolved skin. Life. (2021) *11(7),* 599. DOI: 10.3390/life11070599
17. *Bozó, R., Flink, LB., Belső, N., és mtsai.:* Could basement membrane alterations, resembling micro-wounds at the dermo-epidermal junction in psoriatic non-lesional skin, make the skin susceptible to lesion formation? Exp Dermatol. (2021) *30(6),* 765-772. DOI: 10.1111/exd.14267
18. *Jean, J., Leroy, M., Dugue-Fernandez, A., és mtsai.:* Characterization of a psoriatic skin model produced with involved or uninvolved cells. J Tissue Eng Regen Med. (2015) *9(7),* 789-798. DOI: 10.1002/term.1666
19. *Rioux, G., Pouliot-Bérubé, C., Simard, M., és mtsai.:* The tissue-engineered human psoriatic skin substitute: a valuable in vitro model to identify genes with altered expression in lesional psoriasis. Int J Mol Sci. (2018) *19(10),* 2923. DOI: 10.3390/ijms19102923
20. *Bata-Csörgő, Zs., Cooper, KD., Ting, KM., és mtsai.:* Fibronectin and alpha5 integrin regulate keratinocyte cell cycling. A mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis. J Clin Invest. (1998) *101(7),* 1509-1518. DOI: 10.1172/JCI171
21. *Bata-Csörgő, Zs., Hammerberg, C., Voorhees, 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(1),* 317-327. DOI: 10.1172/JCI117659
22. *Kim, B., Howell, M., Guttman-Yassky, E., és mtsai.:* TNF-α downregulates filaggrin and loricrin through c-Jun N-terminal kinase: role for TNF-α antagonists to improve skin barrier. J Invest Dermatol. (2011) *131(6),* 1272-1279. DOI: 10.1038/jid.2011.24
23. *Ting, KM., Rothaupt, D., McCormick, TS., és mtsai.:* Overexpression of the oncofetal Fn variant containing the EDA splice-in segment in the dermal-epidermal junction of psoriatic uninvolved skin. J Invest Dermatol. (2000) *114(4),* 706-711. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00871.x
24. *Mondello, MR., Magaudda, L., Pergolizzi, S., és mtsai.:* Behaviour of laminin 1 and type IV collagen in uninvolved psoriatic skin. Immunohistochemical study using confocal laser scanning microscopy. Arch Dermatol Res. (1996) *288(9),* 527-531. DOI: 10.1007/BF02505249
25. *Fleischmajer, R., Kuroda, K., Utani, A., és mtsai.:* Differential expression of laminin alpha chains during proliferative and differentiation stages in a model for skin morphogenesis. Matrix Biol. (2000) *19(7),* 637-647. DOI: 10.1016/s0945-053x(00)00092-5
26. *Baker, BS., Swain, AF., Fry, L., és mtsai.:* Epidermal T lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. Br J Dermatol. (1984) *110(5),* 555-564. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1984.tb04678.x
27. *Prens, EP., Benne, K., Joost, T., és mtsai.:* The autologous mixed epidermal cell-T lymphocyte reaction is elevated in psoriasis: a crucial role for epidermal HLA-DR+/CD1a- antigen-presenting cells. J Invest Dermatol. (1991) *96(6),* 880-887. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12475275
28. *Uyemura, K., Yamamura, M., Fivenson, DF., és mtsai.:* The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. J Invest Dermatol. (1993) *101(5),* 701-705. DOI: 10.1111/1523-1747.ep12371679
29. *Yoshinaga, Y., Higaki, M., Terajima, S., és mtsai.:* Detection of inflammatory cytokines in psoriatic skin. Arch Dermatol Res. (1995) *287(2),* 158-164. DOI: 10.1007/BF01262325
30. *Johnson-Huang, L., Suárez-Farinas, M., Pierson, K., és mtsai.:* A single intradermal injection of IFN-γ induces an inflammatory state in both non-lesional psoriatic and healthy skin. J Invest Dermatol. (2012) *132(4),* 1177-1187. DOI: 10.1038/jid.2011.458
31. *Chiricozzi, A., Suárez-Farinas, M., Fuentes-Duculan, J., és mtsai.:* Increased expression of interleukin-17 pathway genes in nonlesional skin of moderate-to-severe psoriasis vulgaris. Br J Dermatol. (2016) *174(1),* 136-145. DOI: 10.1111/bjd.14034
32. *Gao, Z., Tseng, C., Strober, B., és mtsai.:* Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. PLoS One. (2008) *3(7),* e2719. DOI: 10.1371/journal.pone.0002719
33. *Chang, HW., Yan, D., Singh, R., és mtsai.:* Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. Microbiome. (2018) *6(1),* 154. DOI: 10.1186/s40168-018-0533-1
34. *Raychaudhuri, SP., Farber, EM.:* Neuroimmunologic aspects of psoriasis. Cutis. (2000) *66(5),* 357-362.
35. *Sérézal, IG., Hoffer, E., Ignatov, B., és mtsai.:* A skewed pool of resident T cells triggers psoriasis-associated tissue responses in never-lesional skin from patients with psoriasis. J Allergy Clin Immunol. (2019) *143(4),* 1444-1454. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.048
36. *Cheuk, S., Wikén, M., Blomgvist, L., és mtsai.:* Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. J Immunol. (2014) *192(7),* 3111-3120. DOI: 10.4049/jimmunol.1302313
37. *Bozó, R., Flink, LB., Ambrus, B., és mtsai.:* The expression of cytokines and chemokines potentially distinguishes mild and severe psoriatic non-lesional and resolved skin from healthy skin and indicates different stages of inflammation. Int J Mol Sci. (2024) *25(20),* 11292. DOI: 10.3390/ijms252011292
38. *Benezeder, T., Wolf, P.:* Resolution of plaque-type psoriasis: what is left behind (and reinitiates the disease). Semin Immunopathol. (2019) *41(6),* 633-644. DOI: 10.1007/s00281-019-00766-z
39. *Ghaffarinia, A., Ayaydin, F., Póliska, Sz., 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
40. *Yurchenco, P.:* Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. Cold Spring Harb Perspect Biol. (2011) *3(2),* a004911. DOI: 10.1101/cshperspect.a004911

41. *Chen, G., McCormick, TS., Hammerberg, C., és mtsai.:* Basal keratinocytes from uninvolved psoriatic skin exhibit accelerated spreading and focal adhesion kinase responsiveness to fibronectin. J Invest Dermatol. (2001) *117(6),* 1538-1545. DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.01535.x
42. *Flink, LB., Ghaffarinia, A., Papp, BT., és mtsai.:* Abnormal basement membrane results in increased keratinocyte-derived periostin expression in psoriasis similar to wound healing. Sci Rep. (2023) *13(1),* 16386. DOI: 10.1038/s41598-023-43396-0
43. *Fleischmajer, R., Kuroda, K., Hazan, R., és mtsai.:* Basement membrane alterations in psoriasis are accompanied by epidermal overexpression of MMP-2 and its inhibitor TIMP-2. J Invest Dermatol. (2000) *115(5),* 771-777. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00138.x
44. *Hatta, N., Takata, M., Kawara, S., és mtsai.:* Tape stripping induces marked epidermal proliferation and altered TGF-alpha expression in non-lesional psoriatic skin. J Dermatol Sci. (1997) *14(2),* 154-161. DOI: 10.1016/s0923-1811(96)00567-1
45. *Quiao, P., Guo, W., Ke, Y., és mtsai.:* Mechanical stretch exacerbates psoriasis by stimulating keratinocyte proliferation and cytokine production. J Invest Dermatol. (2019) *139(7),* 1470-1479. DOI: 10.1016/j.jid.2018.12.019
46. *Pellegrini, G., De Luca, M., Orecchia, G., és mtsai.:* Expression, topography, and function of integrin receptors are severely altered in keratinocytes from involved and uninvolved psoriatic skin. J Clin Invest. (1992) *89(6),* 1783-1795. DOI: 10.1172/JCI115782
47. *Morhenn, VB., Nelson, TE., Gruol, DL.:* The rate of wound healing is increased in psoriasis. J Dermatol Sci. (2013) *72(2),* 87-92. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.06.001
48. *Lai, Y., Li, D., Li, C., és mtsai.:* The antimicrobial protein REG3A regulates keratinocyte proliferation and differentiation after skin injury. Immunity. (2012) *37(1),* 74-84. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.04.010
49. *Nickoloff, B., Bonish, B., Marble, D., és mtsai.:* Lessons learned from psoriatic plaques concerning mechanisms of tissue repair, remodeling, and inflammation. I Investig Dermatol Symp Proc. (2006) *11(1),* 16-29. DOI: 10.1038/sj.jidsymp.5650010
50. *Nishiyama, T., Kii, I., Kashima, T., és mtsai.:* Delayed re-epithelialization in periostin-deficient mice during cutaneous wound healing. PLoS One. (2011) *6(4),* 18410. DOI: 10.1371/journal.pone.0018410
51. *Elliott, C., Forbes, T., Leask, A., és mtsai.:* Inflammatory microenvironment and tumor necrosis factor alpha as modulators of periostin and CCN2 expression in human non-healing skin wounds and dermal fibroblasts. Matrix Biol. (2015) *43,* 71-84. DOI: 10.1016/j.matbio.2015.03.003
52. *Okamura, Y., Watari, M., Jerud, ES., és mtsai.:* The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. J Biol Chem. (2001) *276(13),* 10229-10233. DOI: 10.1074/jbc.M100099200
53. *McFadden, J., Fry, L., Powles, AV., és mtsai.:* Concepts in psoriasis: psoriasis and the extracellular matrix. Br J Dermatol. (2012) *167(5),* 980-986. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.11149.x
54. *McFadden, J., Kimber, I.:* A review on the potential role of basement membrane laminin in the pathogenesis of psoriasis. Scand J Immunol. (2016) *83(1),* 3-9. DOI: 10.1111/sji.12384
55. *Gubán, B., Vas, K., Balog, Z., és mtsai.:* Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. Br J Dermatol. (2016) *174(3),* 533-541. DOI: 10.1111/bjd.14219
56. *Zhou, HM., Wang, J., Elliott, C., és mtsai.:* Spatiotemporal expression of periostin during skin development and incisional wound healing: lessons for human fibrotic scar formation. J Cell Commun Signal. (2010) *4(2),* 99-107. DOI: 10.1007/s12079-010-0090-2
57. *Jackson-Boeters, L., Wen, W., Hamilton, D.:* Periostin localizes to cells in normal skin, but is associated with the extracellular matrix during wound repair. J Cell Commun Signal. (2009) *3(2),* 125-133. DOI: 10.1007/s12079-009-0057-3
58. *Kadunce, DP., Krueger, GG.:* Pathogenesis of psoriasis. Dermatol Clin. (1995) *13(4),* 723-737.
59. *Wang, C., Wang, F., Li, Z., és mtsai.:* MeCP2-mediated epigenetic regulation in senescent endothelial progenitor cells. Stem Cell Res Ther. (2018) *9(1),* 87. DOI: 10.1186/s13287-018-0828-y
60. *Kasprowicz-Furmanczyk, M., Narbutt, J., Borzecki, A., és mtsai.:* Does molecular scarring in psoriasis exist? A review of the literature. Postepy Dermatol Alergol. (2023) *40(4),* 473-480. DOI: 10.5114/ada.2023.129322

Érkezett: 2026.08.14.
Közlésre elfogadva: 2026.08.28.