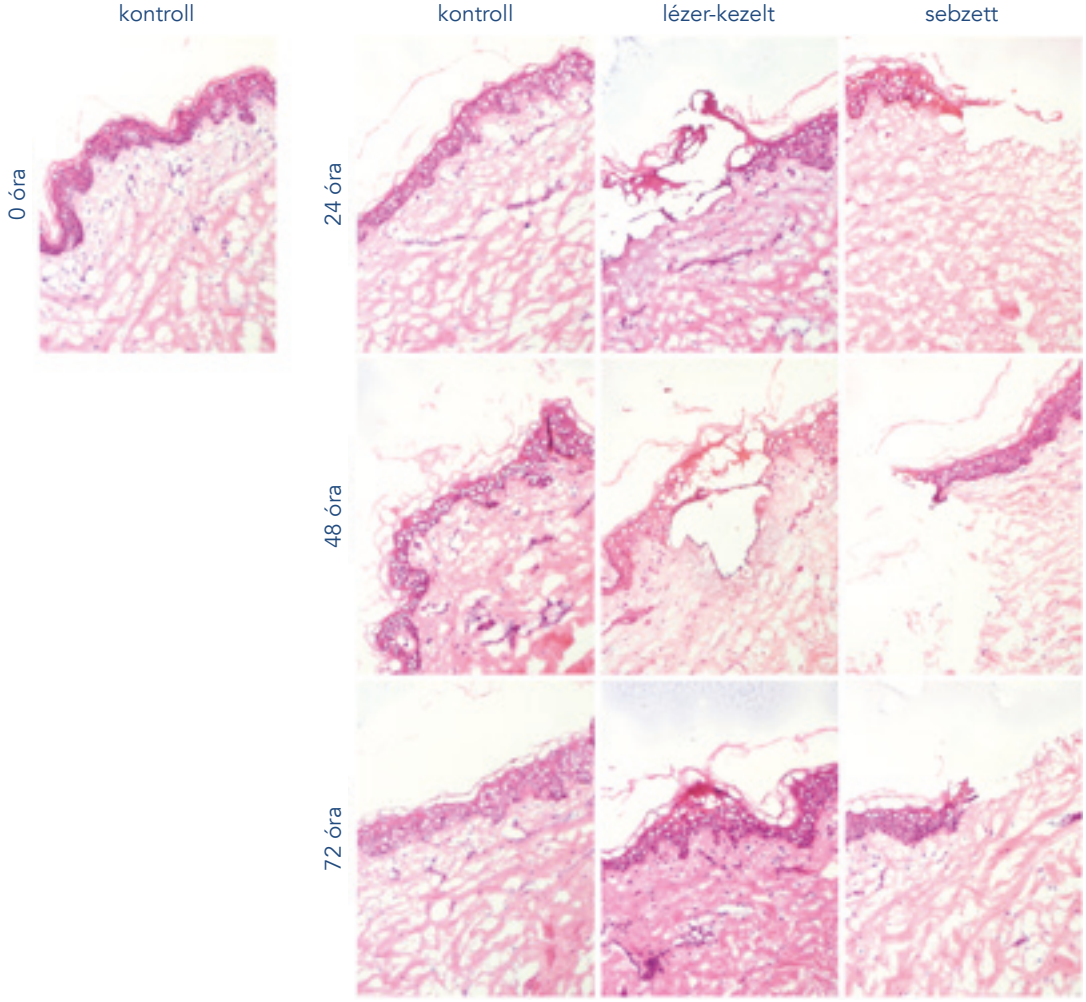
BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

MDT
MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
ALAPÍTVA 1928

102. ÉVFOLYAM • 2026. 5. SZÁM




*2. ábra*
Kezeletlen kontroll, lézer-kezelt és sebzett tenyésztett bőrminták mikroszkópos követése. Hematoxilin-eozin festés, n=3 donor, 20x nagyítás

KISS LAURA DR., VIRÁG NIKOLETT, PILLER MIMI DR., GYULAI ROLLAND DR., KEMÉNY LAJOS DR., BOZÓ RENÁTA DR.

# Frakcionált $CO_2$-lézerkezelés vizsgálata *ex vivo* humán bőrmodellben: egy új preklinikai kísérletes megközelítés

FÓKUSZBAN AZ EXPERIMENTÁLIS DERMATOLÓGIA

197–252 • 2026. OKTÓBER • ISSN 0006-7768 (PRINT) • HU ISSN 2064-261X (ONLINE) HTTPS://DOI.ORG/10.7188/BVSZ.2026.102.5

# BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE
# HUNGARIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

**Szerkesztőbizottság elnöke / President of editorial board**
Kemény Lajos

**Főszerkesztő / Editor – in – chief**
Temesvári Erzsébet

**Főszerkesztő helyettes / Deputy editor – in – chief**
Marschalkó Márta

**Szerkesztő / Editor**
Pónyai Györgyi

**A szerkesztőbizottság tagjai / Editorial board**

Baltás Eszter
Bata-Csörgő Zsuzsanna
Csoma Zsanett
Emri Gabriella
Friedman Cserhalmi Péter
Gaál Magdolna
Gáspár Krisztián
Gyulai Rolland
Hanyecz Anita
Hidvégi Bernadett
Holló Péter
Hunyadi János
Kárpáti Sarolta
Kinyó Ágnes
Lengyel Zsuzsanna
Liszkay Gabriella
Medvecz Márta
Nagy Gabriella
Németh István
Oláh Judit
Papp Ildikó
Remenyik Éva
Szabó Éva
Szakonyi József
Szalai Zsuzsanna
Szegedi Andrea
Széll Márta
Szlávicz Eszter
Szolnoky Győző
Tisza Tímea
Tóth Béla
Törőcsik Dániel
Varga Erika
Varjú Gábor
Vasas Lívia
Wikonkál Norbert

**Korábbi elnök (Past President)**
Dobozy Attila

**Alapító főszerkesztők / Founding Editors**
Egyed Dávid és Lehner Imre

**Tiszteletbeli főszerkesztők**
**(Honorary Editors)**
1923–1948 Lehner Imre és Egyed Dávid
1948–1950 Rajka Ödön
1951–1965 Venkei Tibor
1966–1967 Nékám Lajos
1967–1979 Fülöp Éva
1980–1989 Török Ibolya és Korossy Sándor
1989–1993 Várkonyi Viktória

**Impresszum**
A Magyar Dermatológiai Társulat hivatalos közleménye
Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.
Internet: www.derma.hu
E-mail: huderm.bor@med.semmelweis-univ.hu
Szerkesztőségi munkatárs: Beja Katalin
Tördelés, nyomdai előkészítés és nyomtatás:
WellCom Grafikai Stúdió • www.wellcom.hu

ISSN 0006–7768 (print) • HU ISSN 2064–261X (online)

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között nem vállal felelősséget.

# TARTALOM

**102. ÉVF. 2026. 5. szám**

*Erdei Lilla dr., Danis Judit dr., Bauer Kitti, Magyari Anett dr., Sipavicius Laura, Gyulai Rolland dr., Kemény Lajos dr., Szabó Kornélia dr.:*
A keratinociták szerepe a bőr integrált barriervédelmében . . . . . 201

*Virág Nikolett, Gyulai Rolland dr., Kemény Lajos dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Bozó Renáta dr.:*
A nem-léziós pikkelysömörös bőr: a plakk-képződésre hajlamos mikrokörnyezet molekuláris sajátosságai . . . . . 210

*Hagymási László, Várvölgyi Tünde dr., Janka Eszter Anna dr., Ökrös Fanni, Szegedi Andrea dr., Kapitány Anikó dr.:*
Biomarker-kutatások atópiás dermatitiszben . . . . . 219

*Németh Viktória dr., Oláh Péter dr., Horváth Szabina dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:*
Az UVB-sugárzás hatása a cirkadián óragénekre nikotinamid-kezelés mellett keratinocitákban . . . . . 230

*Kiss Laura dr., Virág Nikolett, Piller Mimi dr., Gyulai Rolland dr., Kemény Lajos dr., Bozó Renáta dr.:*
Frakcionált $CO_2$-lézerkezelés vizsgálata *ex vivo* humán bőrmodellben: egy új preklinikai kísérletes megközelítés . . . . . 235

*Kovács Aliz dr., Bodnár Nóra dr.:*
Gyulladásos mozgásszervi manifesztációk hidradenitis suppurativában: fókuszban az axialis spondyloarthritis . . . . . 241

# CONTENTS

**Vol. 102. No.5. 2026.**

*Lilla Erdei, Judit Danis, Kitti Bauer, Anett Magyari, Laura Sipavicius, Rolland Gyulai, Lajos Kemény, Kornélia Szabó:*
The role of keratinocytes in the integrated barrier defence of the skin . . . . . 201

*Nikolett Virág, Rolland Gyulai., Lajos Kemény, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Renáta Bozó:*
Non-Lesional Psoriatic Skin: Molecular Features of the Microenvironment Predisposing to Plaque Formation . . . . . 210

*László Hagymási, Tünde Várvölgyi, Eszter Anna Janka, Fanni Ökrös, Andrea Szegedi, Anikó Kapitány:*
Biomarker research in atopic dermatitis . . . . . 219

*Viktória Németh, Péter Oláh, Szabina Horváth, Zsuzsanna Lengyel:*
Effect of UVB radiation on circadian clock genes along nicotinamide treatment in keratinocytes . . . . . 230

*Laura Kiss, Nikolett Virág, Mimi Piller, Rolland Gyulai, Lajos Kemény, Renáta Bozó:*
Investigation of Fractional $CO_2$ Laser Treatment in an *Ex Vivo* Human Skin Model:
A Novel Preclinical Experimental Approach . . . . . 235

*Aliz Kovács, Nóra Bodnár:*
Inflammatory musculoskeletal manifestations in hidradenitis suppurativa: focus on axial spondyloarthritis . . . . . 241

# Bevezető

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle ez a száma a Magyar Dermatológiai Társulat Experimentális Dermatológia Szekciójának tagjai által írt közleményeit tartalmazza. Bár a tudományos kutatómunkában és a szekcióban a társulat nem minden tagja érintett, mindannyiunkat büszkeséggel tölthet el az a tény, hogy a magyar kutatóbőrgyógyászat nemzetközi viszonylatban is elismert.

Az MDT-n belül az Experimentális Szekció 1999-ben alakult az ekkor Szegeden rendezett első Experimentális Dermatológiai Kongresszuson, 87 alapító taggal. A létszám azóta változott, hol több, hol kevesebb tagja lett a szekciónak. Az Experimentális Dermatológiai Szekció tagjai az európai kutató bőrgyógyászok társaságának (European Society for Dermatological Research) is igen aktív tagjai, évek óta vezető tisztségviselői az ottani vezetőségnek is. Az MDT felismerve a kutatás jelentőségét, folyamatosan támogatta főleg a fiatal kutatókat abban, hogy az európai társaságban is részt vehessenek, eredményeiket az európai társaság gyűlésein bemutathassák. Az MDT éves Nagygyűlésein a kollégák rangos külföldi előadók részvétele mellett külön szekcióban számolnak be munkájukról. Az elsősorban egyetemi klinikákhoz kapcsolt műhelyekben szerencsére sok fiatal vesz részt a bőrgyógyászati kutatásokban.

Klinikusként az elmúlt évtizedekben megtapasztalhattuk azt az igen jelentős fejlődést, ami a bőrgyógyászati betegségek kezelésével kapcsolatban történt. Az új, jobb terápiák alapját a kutatómunka, a betegségek mechanizmusának jobb megértése tette lehetővé. Számos nyitott kérdés válaszra vár jelenleg is, így a kutatómunkát folytatni kell.

A különböző hazai műhelyekben folyó kutatásokról örömmel adunk hírt és biztosak vagyunk abban, hogy a kutatásban nem közvetlenül érintett kollegák is szívesen olvassák ezeket a cikkeket.

Remélem, ezeket a cikkeket hasznosnak találják, jó olvasást kívánok Mindenkinek.

*Prof. Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna*

# 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.

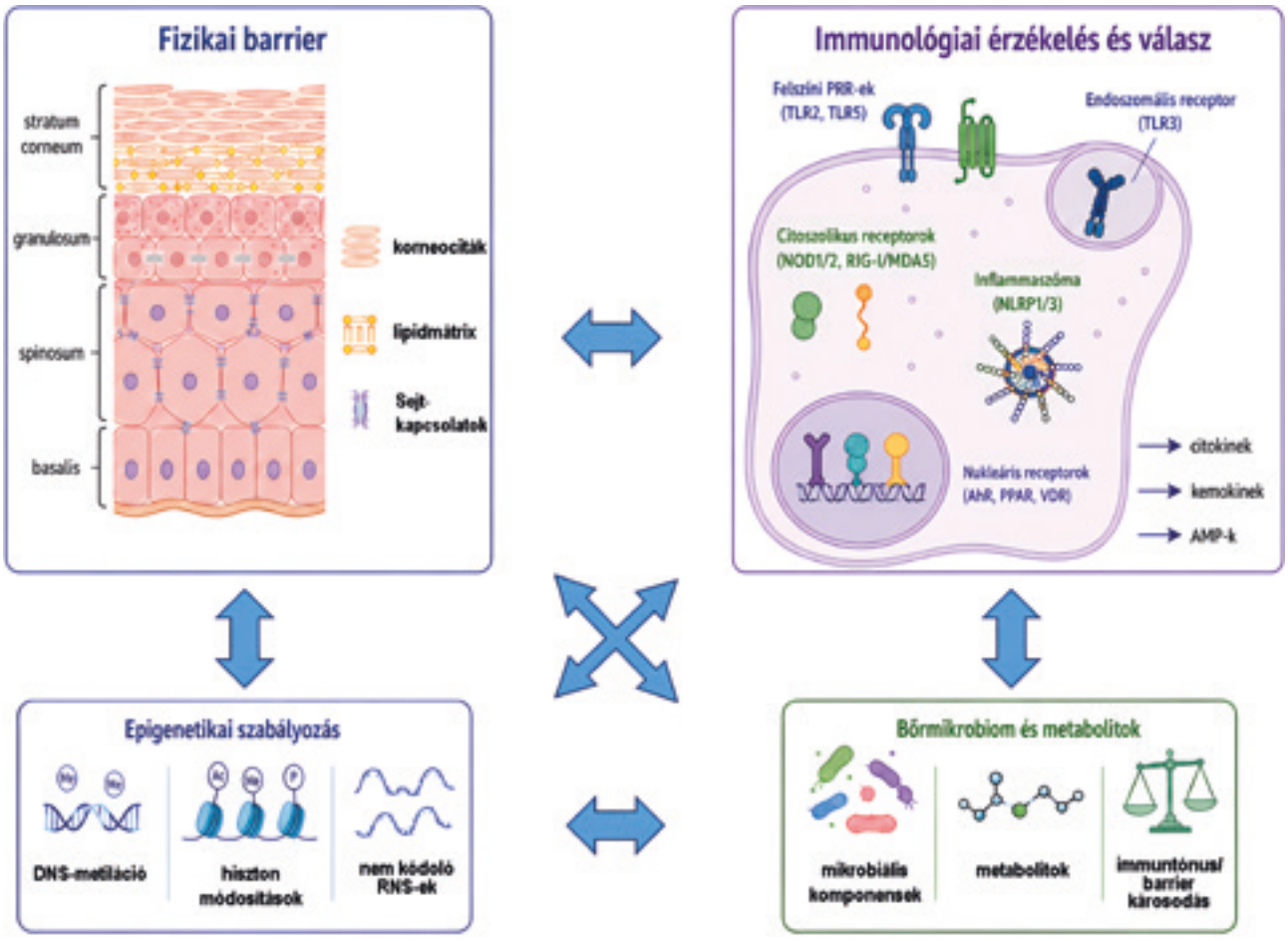
## A bőr mikrobióta tagjainak szerepe a barriervédelemben

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.

# 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.

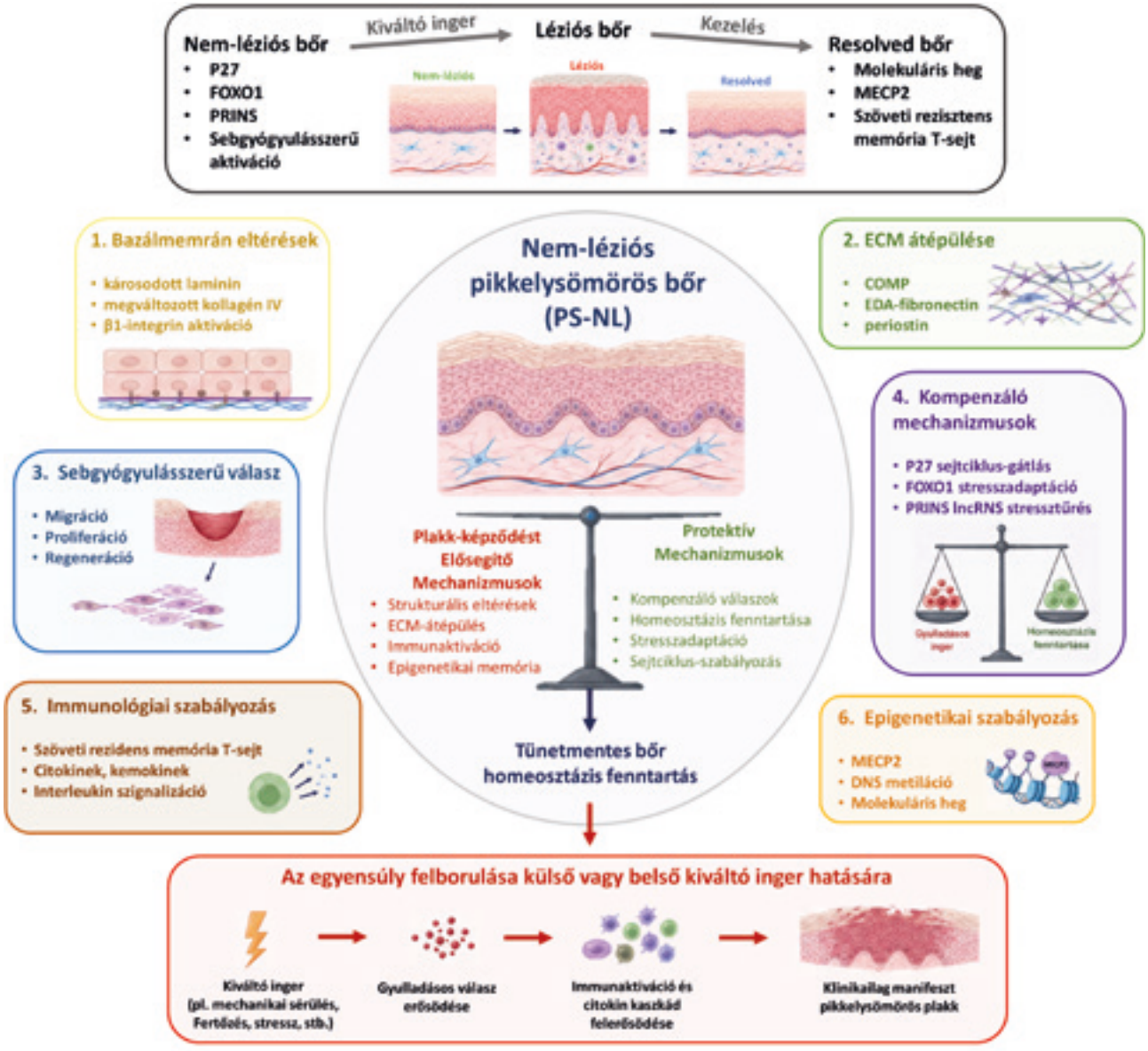
## Összefoglalás

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.

# Biomarker-kutatások atópiás dermatitiszben

# Biomarker research in atopic dermatitis

HAGYMÁSI LÁSZLÓ[1*], VÁRVÖLGYI TÜNDE DR.[1*], JANKA ESZTER ANNA DR.[1,2], ÖKRÖS FANNI[1], SZEGEDI ANDREA PROF. DR.[1,2], KAPITÁNY ANIKÓ DR.[1,2]
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely, Debrecen[1;] HUN-REN-DE Allergológiai Kutatócsoport, Debrecen[2]

## ÖSSZEFOGLALÁS

*Az atópiás dermatitisz (AD) egy igen gyakori, komplex és heterogén gyulladásos bőrbetegség. A kutatások jelenleg is intenzíven keresik azokat a biomarkereket, amelyek segítségével megjósolható lehet a betegség kialakulásának valószínűsége, illetve amelyek a már fennálló tünetek esetén hozzájárulhatnak a nehezen elkülöníthető esetek pontosabb diagnosztizálásához. Emellett a biomarkerek potenciálisan információt szolgáltathatnak a betegség súlyosságáról, valamint előre jelezhetik a terápiás válasz várható mértékét. A közlemény az AD biomarker kutatásának jelenlegi állását tekinti át, célja a kockázati, a diagnosztikus, monitorozási és prediktív, prognosztikus valamint farmakodinámiás/válasz biomarker-jelöltek irodalmi adatokon alapuló áttekintése, értékelése az FDA–NIH BEST-rendszer szerint.*

*Következtetésünk szerint, bár a molekuláris biomarker-kutatások jelentősen hozzájárulnak az AD patomechanizmusának és heterogenitásának megértéséhez, de egyetlen jelölt sem rendelkezik még kellő analitikai és klinikai validációval, így az AD diagnózisa, súlyosságának értékelése, a terápia megválasztása és a kezelés követése 2026-ban továbbra is elsősorban a klinikai vizsgálaton, validált (objektív) orvosi és beteg által jelentett (szubjektív) skálákon, a társbetegségek és a betegpreferenciák figyelembevételén alapul.*

**Kulcsszavak:**
**atópiás dermatitisz – biomarker-jelölt – diagnosztika – betegségaktivitás – prognózis – terápiás válasz – tape stripping**

## SUMMARY

*Atopic dermatitis (AD) is a common, complex, and heterogeneous inflammatory skin disease. Current research is actively focused on identifying biomarkers that could help predict an individual's risk of developing the disease and, in patients with established symptoms, contribute to more accurate diagnosis, particularly in diagnostically challenging or difficult-to-differentiate cases. In addition, biomarkers may potentially provide information on disease severity and help predict the magnitude of the therapeutic response. This review summarizes the current state of biomarker research in AD. Its aim is to review and evaluate the risk-, diagnostic, prognostic, monitoring, and predictive biomarker candidates based on the available literature, according to the FDA–NIH BEST framework.*

*Although molecular biomarker research has significantly contributed to a better understanding of the pathomechanisms and heterogeneity of AD, none of the currently proposed biomarker candidates has yet achieved sufficient analytical and clinical validation for routine clinical use. Therefore, in 2026, the diagnosis of AD, assessment of disease severity, treatment selection, and monitoring of treatment response continue to rely primarily on clinical examination and validated objective physician-assessed and subjective patient-reported outcome measures, with consideration of comorbidities and patient preferences.*

**Key words:**
**atopic dermatitis – biomarker candidate – diagnostics – disease activity – prognosis – therapeutic response – tape stripping**

Az atópiás dermatitisz (AD) gyakori, krónikus, relabáló, intenzív pruritusszal járó gyulladásos bőrbetegség, melynek gyermekkorban a prevalenciája egyes populációkban megközelítheti a 20%-ot, felnőttkorban többnyire 2–10% közötti. Klinikai képét az életkor, a lokalizáció, a betegségfázis és a bőrtónus is befolyásolja. Akut fellángolásban erythema, papulák, vesiculatio, exsudatio és pörkképződés, krónikus szakaszban xerosis, hámlás, excoriatio és lichenificatio dominálhat. Csecsemőkorban gyakori az arc és a fejbőr, gyermekkorban a hajlatok, serdülő- és felnőttkorban pedig többek között a kéz, a fej-nyak régió és a flexurák érintettsége; a fenotípusok jelentősen átfedhetnek (1–3).

Levelező szerző: Kapitány Anikó dr.
e-mail: anikokapitany@gmail.com



[*] A két szerző egyenlően járult hozzá a cikkhez, megosztott első szerzők

Az AD patogenezise a genetikai hajlam, a bőrbarrier károsodás, az immunológiai eltérések, a környezeti expozíciók, a mikrobiom és a neuroimmun kölcsönhatások összjátékából ered. A filaggrin (FLG) loss-of-function variánsok fontos, de nem szükséges és nem elégséges kockázati tényezők; súlyos gyulladás FLG-variáns nélkül is kialakulhat (4–6). A 2-es típusú immunaktiváció általános jellemzője a betegségnek, míg a Th22-, Th17- és Th1-komponens életkor, betegségfázis és populáció szerint változik. A mikrobiális diverzitás csökkenése és a Staphylococcus aureus-dominancia különösen laesionalis bőrben és fellángoláskor gyakori, de nem univerzális (7–9). A korábban feltételezett klasszikus antimikrobiális peptid (AMP) mennyiség csökkenése nem igazolódott a legtöbb AMP esetében AD-ben, az LL-37 (cathelicidin) bizonyult az egyetlen AMP-nek, melynek szintje szignifikánsan csökkent a betegek bőrében (10). Neuroimmun szempontból számos tényező hozzájárul az intenzív pruritus kialakulásához, amelyet főként hisztamin független útvonalak mediálnak, kezdve a betegség korai szakaszában felszabaduló thymic stromal lymphopoietintől (TSLP), a Th2 mediátorokon (IL-4, IL-13) át egészen a fő pruritogén citokinig, az IL-31-ig (1).

Az AD diagnózisa főként a klinikai tünetek megítélésén alapul. A Hanifin-Rajka- és UK Working Party-kritériumok elsősorban epidemiológiai és kutatási klasszifikációs rendszerek, nem kötelező klinikai diagnosztikai tesztek. A korai kezdet támogató, de nem szükséges feltétel; a diagnózis alapja a pruritus és az életkornak megfelelő morfológiájú, illetve disztribúciójú, krónikus vagy relabáló ekcéma, a differenciáldiagnózis mérlegelésével. Jelenleg nincs olyan laboratóriumi, genetikai vagy szöveti biomarker, amely önmagában igazolná vagy kizárná az AD-t. Atípusos, terápiarezisztens, kéz-, tenyéri-talpi vagy fej-nyaki dominanciájú esetben allergiás és irritatív kontakt dermatitisz, dermatophytosis, scabies, psoriasis, seborrhoeás dermatitisz, cutan T-sejtes lymphoma és ritkább kórképek kizárása szükséges; ennek része lehet epicutan teszt, mikológiai vagy mikrobiológiai vizsgálat, illetve bőrbiopszia (11, 12).

Az AD-ra jelenleg nincs kuratív kezelés, ugyanakkor a korszerű gyulladáscsökkentő és célzott terápiák tartós betegségkontrollt tehetnek lehetővé. Az emolliensek alapkezelést, ún. bázisterápiát jelentenek, aktív gyulladásban azonban topikális antiinflammatorikus kezelés szükséges. Első vonalban topikális kortikoszteroidok, érzékeny testtájakon, szteroidspórolásra és proaktív fenntartásra topikális kalcineurin-gátlók, továbbá indikáció szerint más nem szteroid topikális szerek alkalmazhatók. Megfelelő topikális kezelés mellett nem kontrollált középsúlyos–súlyos AD-ben fototerápia vagy szisztémás kezelés mérlegelendő. A ciklosporin gyors hatású konvencionális lehetőség; a metotrexát, az azatioprin és a mikofenolát többnyire offlabel alkalmazható. Ciklosporin UV-kezeléssel a kumulatív bőrdaganat-kockázat miatt nem kombinálható, a tartós szisztémás kortikoszteroid-kezelés kerülendő. A célzott szisztémás lehetőségek között IL-4/IL-13-, IL-13- és IL-31RA-gátló biológiai terápiák, valamint JAK-gátlók szerepelnek; a választást az életkor, a teljes betegségteher, a társbetegségek, a betegpreferencia, a biztonsági profil és a helyi hozzáférés alapján kell individualizálni (13–15).

Jelen publikáció célja az irodalmi adatok alapján AD-ben leírt potenciális biomarkerek áttekintése. A biomarkerek segíthetik a klinikusokat a diagnózis felállításában, a betegség aktivitásának nyomon követésében, a megfelelő terápia kiválasztásában, így intenzív kutatások folynak világszerte újabb és újabb biomarkerek azonosítására. A biomarkereket genomikai, transzkriptomikai és proteomikai (pl. citokinek, kemokinek) alapon is lehet vizsgálni, meghatározásuk különböző mintatípusokban történhet, úgymint vér, nyál, vizelet vagy különböző szövetminták (biopszia vagy tape stripping (TS)- ragasztószalagos szaruréteg-mintavétel). Fontos szempont az is, hogy a mintavétel minél kevésbé invazív módon történjen.

Az FDA–NIH BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) nomenklatúra a biomarkereket felhasználási kontextusuk szerint hajlam-/kockázati, diagnosztikai, monitorozási, prognosztikai, prediktív, farmakodinámiás/válasz- és biztonságossági kategóriákba sorolja. A „súlyossági" és „stratifikációs" jelzők nem önálló BEST-kategóriák: egy keresztmetszeti súlyossági asszociáció legfeljebb betegségaktivitással összefüggő biomarker-jelölt, ismételt mérés esetén pedig monitorozási célú jelölt lehet. A besorolást mindig az előre rögzített felhasználási kontextus – célpopuláció, klinikai kérdés, mérési időpont és döntési következmény – határozza meg (16). Az Eczema Area and Severity Index (EASI), a SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), a Patient Oriented Eczema Measure (POEM) értékek és a Dermatology Life Quality Index (DLQI) klinikai kimeneteli mérőeszközök, nem biomarkerek. A publikációban áttekintésre kerülő molekulák túlnyomó többsége korai validációs fázisú biomarker-jelölt: statisztikailag szignifikáns asszociáció, korreláció vagy egyetlen kohorszban mért klasszifikációs teljesítmény nem azonos az analitikai és klinikai validációval, a klinikai hasznosság igazolásával vagy szabályozói kvalifikációval. Európában és az Egyesült Államokban egyelőre nincs rutinszerűen ajánlott molekuláris biomarker az AD diagnózisára, súlyossági besorolására, terápiaválasztására vagy rutin kezeléskövetésére; kutatási biomarker miatt indokolt kezelést nem szabad késleltetni vagy módosítani (17).

## Diagnosztikai biomarker-jelöltek

Az AD differenciáldiagnosztikáját jelentősen megnehezíthetik az olyan specifikus lokalizációk, mint a palmoplantáris vagy a fej-nyaki érintettség. Ezeken a területeken a klinikai kép gyakran mutat átfedő fenotípust más bőrbetegségekkel, például a pszoriázissal (PS) vagy a kontakt dermatitisszel. Emellett, ha a tünetek enyhék, vagy kisebb területeket érintenek, az szintén megnehezíti a bőrgyógyász szakorvosok feladatát. Így fontos lenne olyan biomarkerek azonosítása, amelyek hatékonyan és objektíven képesek az AD-t ezektől a kórképektől elkülöníteni, és lehetőleg nem invazív mintavételi technikát alkalmazva. A legtöbb kutatás jelenleg az AD és PS elkülönítésére al-

kalmas biomarker azonosítására irányul, így a továbbiakban rájuk fókuszálunk *(1. táblázat)*. Irodalmi adatok alapján az Elafin (PI3) az egyik legígéretesebb fehérjealapú differenciáló marker lehet, mivel a PS és az AD elkülönítésében 0,970-es AUC-értéket mutatott, PS-ben az AD-hez képest kifejezetten erős volt az expressziója nem invazív TS mintavételt alkalmazva is (18). Újabb vizsgálatok alapján a CCL17 (AUC: 0,927) és a CCL18 (AUC: 0,845) is ígéretes biomarker lehet palmoplantáris érintettség differenciálása során, mivel mindkettő szintén vizsgálható tape-stripping mintavételi technikával, és kifejezettebb expressziót mutattak palmoplantáris ekcémában (PPE), mint palmoplantáris pszoriázisban (PP). (19) Az IL-36 család tagjai közül az IL-36α és főként az IL-36γ erős, diffúz festődést mutatott PP biopsziás mintákban, ezzel szemben PPE esetében alig expresszálódtak (20). Ugyanakkor a PPE és a PP elkülönítésében az IL-36γ megbízható differenciáló markernek tűnik TS mintákban is 0,955-ös AUC értékkel (19). Bár mind az elafin/PI3 (AUC 0,97), a CCL17 (AUC 0,927), a CCL18 (AUC 0,845) és az IL-36γ (AUC 0,955) az adott, kiválasztott kohorszokban magas diszkriminációt mutatott (18–20), egyelőre exploratív biomarker-jelöltek. A rutinellátásban a klinikai vizsgálatot és a célzott differenciáldiagnosztikai módszereket – szükség szerint epicutan tesztet, mikológiai/mikrobiológiai vizsgálatot vagy szövettant – egyik felsorolt molekuláris jelölt sem helyettesíti.

További igen ígéretes diagnosztikai klasszifikátorként tartják számon az AD és a PS elkülönítésében az egyik legszéleskörűbben tanulmányozott biomarker kombinációt, a CCL27 és az NOS2/iNOS kombinációját, amelyet mind gén-, mind fehérjeszinten vizsgáltak. A markerek mRNSn szinten RT-PCR módszerrel vizsgálva együttesen 95% fölötti szenzitivitás és specificitás értéket mutattak, míg fehérje szinten immunfluoreszcens festés alkalmazásával 88% feletti teljesítményt értek el a vizsgált kohorszban (21–23). A két marker kombinált vizsgálatára egy diagnosztikai készülék/eljárás is kifejlesztésre került, mely kereskedelmi forgalomban is elérhető. Felmerült még korábban diagnosztikai biomarkerként a két betegség el-

| Exploratív diagnosztikai biomarker-jelöltek | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Biomarker** | **Szint** | **Mintavétel** | **Expresszió** | **Irodalom** |
| Elafin (PI3) | fehérje | Bőr (TS) | PS ↑↑↑<br>AD ↓ | Berekmeri és mtsai (2025) |
| CCL17 (TARC) | fehérje | Bőr (TS) | PPE ↑↑<br>PP ↓ | Mann és mtsai (2025) |
| CCL18 | fehérje | Bőr (TS) | PPE ↑↑<br>PP ↓ | Mann és mtsai (2025) |
| IL-36γ | fehérje | Bőr (Biopszia), Bőr (TS) | PP ↑↑<br>PPE ↓ | Erdem és mtsai (2022)<br>Mann és mtsai (2025) |
| CCL-27/<br>NOS2-iNOS | mRNS, fehérje | Bőr (Biopszia) | PS: NOS2↑, CCL27↓<br>AD: NOS2↓, CCL27↑ | Garzorz-Stark mtsai (2016) |
| hBD-2 | mRNS, fehérje | Szérum, Bőr (Biopszia) | PS ↑↑<br>AD ↓ | Jansen és mtsai (2009) |
| IL-36α | fehérje | Bőr (Biopszia) | PP ↑<br>PPE ↓ | Erdem és mtsai (2022) |
| IL-17A<br>mRNS | mRNS | Bőr (Biopszia) | PP ↑↑<br>HPE ↓ | Chen és mtsai (2023) |
| CA II | mRNS | Bőr (Biopszia) | AD ↑<br>PS ↓ | Kamsteeg és mtsai (2010) |
| NELL2 | mRNS | Bőr (Biopszia) | AD ↑<br>PS ↓ | Kamsteeg és mtsai (2010) |
| Kataláz enzim | enzimaktivitás | Szérum | AD ↑<br>PS ↓ | Klisic és mtsai (2023) |

*1. táblázat*

Exploratív diagnosztikai célú biomarker jelöltek

AD: atópiás dermatitisz; PS: pszoriázis; TS: tape stripping; PP: palmoplantáris pszoriázis; PPE: palmoplantáris ekcéma; HPE: hiperkeratotikus palmoplantáris ekcéma; hBD-2: humán béta-defenzin 2; CA II: Karbonanhidráz 2; NELL2: Nel-like protein 2; ↑: emelkedett szint/expresszió; ↓: csökkent szint vagy hiányzó expresszió

különítéséhez a szérum-hBD-2, ami PS-ban lényegesen magasabb volt, mint AD-ban (24). Az IL17A mRNS in situ hibridizáció (RISH) a PP és hiperkeratotikus PPE, a karbonanhidráz-2 (CAII)/NELL2 expresszió és a kataláz-enzimaktivitás pedig kiválasztott psoriasis–ekcéma kohorszok elkülönítésében mutatott jó eredményeket (25–27). Bár mint látható, igen intenzív kutatások folynak a két betegség átfedő eseteinek elkülönítésére képes biomarker megtalálására, jelenleg azonban még egyetlen diagnosztikai biomarker-jelölt sem került be a rutin klinikai gyakorlatba.

## Betegségaktivitással összefüggő és monitorozási célú biomarker-jelöltek

Az AD súlyosságát és klinikai kontrollját több dimenzióban kell értékelni. Az EASI elsősorban az objektív klinikai jeleket, a POEM és a pruritus Numeric Rating Scale (pruritus-NRS) a beteg által jelzett szubjektív tüneteket, a DLQI/CDLQI/IDQoL az életminőség-terhelést, a RECAP vagy az Atopic Dermatitis Control Tool (ADCT) pedig a hosszabb távú betegségkontrollt méri. A SCORAD objektív klinikai tünetek mellett a pruritust és az alvászavart is tartalmazza. Egyetlen EASI-, SCORAD-érték vagy biomarker önmagában nem elegendő a teljes betegségteher megítéléséhez vagy szisztémás kezelés indikálásához (28).

A kutatások fehérjeszinten több olyan non-invazív tape stripping mintavétellel is vizsgálható biomarker jelöltet azonosítottak, ami összefüggést mutat a betegség aktivitásával *(2. táblázat)*. A CCL17 (TARC) és az IL-18 expressziója egyaránt korrelál a EASI-vel, emellett a CCL17 a lokális tüneti pontszámokkal – Total Sign Score (TSS) is (29), míg az IL-18 a transzepidermális vízvesztéssel (TEWL) is összefüggést mutat (30). Az IL-8 és a TSLP expressziója szintén korrelál a SCORAD-dal, valamint a TSLP a TEWL-el (30), míg az IL-8 az EASI-vel mutat összefüggést (29). Az angiogenezisben szerepet játszó VEGF-A és az Flt-1 egyaránt korrelációt mutat a SCORAD-dal (31). Érdekesség, hogy a makrofágok migrációját gátló Macrophage migration inhibitory factor (MIF) szintje is összefügg a lokális súlyossággal, azonban az eredeti közlemény nem definiálta, hogy vizsgálataiban melyik pontozórendszert alkalmazták (32).

A betegek szérumából is számos, betegségaktivitással összefüggést mutató lehetséges biomarkert azonosítottak *(2. táblázat)*. A szérum CCL17 (TARC) szintjéről leírták, hogy korrelál a SCORAD-dal (33), illetve az EASI-vel is (34). Az SCCA2 (squamous cell carcinoma antigen 2; SERPINB4) a gyermekkori AD SCORAD pontszámával (35), valamint az EASI-vel egyaránt korrelációt mutat (36). A CCL22, az IL-22 és az IL-13 szintén összefügg a SCORAD-dal (37), az IL-13 az EASI-vel is (38). A laktát-dehidrogenáz (LDH) enzim aktivitása a SCORAD-dal (39) és a POEM-mel (36) korrelál. A szérum IL-18 szint a SCORAD-dal mutat összefüggést (40). A periostin esetében szintén igazolták a súlyossággal való korrelációt, amelyhez a Japán AD kritériumrendszerét használták referenciaként (41). A CCL26 (Eotaxin-3) az EASI-vel mutat összefüggést (36). Plazmában a CCL27 (CTACK) a SCORAD-dal és a pruritussal (42), míg a CCL18 (PARC) a SCORAD-dal korrelál (43). A RAB25-fehérje expresszióját AD-s bőrben vizsgálva kimutatták, hogy a festődési intenzitás inverz korrelációt mutat az EASI-vel (44) A szfingozin-1-foszfát egy bioaktív lipid, amely szérummintából kimutatva az EASI-vel, a SCORAD-dal és a BSA-val egyaránt összefüggést mutat (45).

Transzkriptomikai (mRNS) szinten is számos, betegségaktivitással összefüggő biomarkert vizsgáltak TS, illetve bőrbiopsziás mintákban *(2. táblázat)*. TS mintákban az S100A7 elsősorban a TEWL-lel, az S100A12 a SCORAD-dal és nem laesionalis mintában az EASI-val, míg a laesionalis IL33-expresszió a SCORAD-dal és az EASI-val korrelált; a TEWL–IL33 kapcsolat nem volt szignifikáns (46). Az MMP12 (mátrix-metalloproteináz-12), az ICOS (inducible T-cell costimulator) és a FOXP3 expressziója pozitív korrelációt mutat a TSS értékkel (47). Bőrbiopsziás mintákat vizsgálva mRNS-szinten az IL-13 mutatott korrelációt a SCORAD-dal (37), míg a ceramidszintáz-1-et kódoló CERS1 mRNS-expressziója a SCORAD-dal és az EASI-val, továbbá a *Staphylococcus aureus*-abundanciával mutatott pozitív összefüggést. A SOCS3 fehérjeszintjét ugyanebben a vizsgálatban elemezték, de az nem korrelált a súlyossági pontszámokkal, ezért nem tekinthető súlyossági biomarker-jelöltnek (48). A közölt eredmények többsége keresztmetszeti asszociációt mutat. A korreláció nem igazolja, hogy a marker helyettesítheti az EASI- vagy SCORAD-vizsgálatot, érzékeli az egyénen belüli klinikai változást, vagy kiegészítést nyújt a döntéshozatalhoz. Ehhez longitudinális reszponzivitás, ismételhetőség, referencia-változási érték vagy minimálisan jelentős változás, előre rögzített küszöb értékek és független külső validáció szükséges. A felsorolt betegségaktivitással kapcsolatos biomarker-jelöltek közül egyelőre egyik sem alkalmas az AD súlyosságának önálló, rutinszerű meghatározására.

## Hajlam-/kockázati és prognosztikai biomarker-jelöltek

Az a marker, ami a klinikailag még tünetmentes gyermek későbbi AD-kialakulásával hozható kapcsolatba, a BEST nomenklatúra szerint hajlam-/kockázati biomarker; prognosztikai biomarkerről pedig akkor beszélünk, ha a marker már fennálló AD esetén jelez előre perzisztenciát, súlyosbodást, relapszust vagy más klinikai kimenetelt. Ennek megfelelően a következőkben leírt, az újszülött- vagy csecsemőkorban mért TSLP, CCL17, IL-13, S100A8/A9, köldökzsinórvér-IgE, fitoszfingozin, urokánsav (UCA) és TEWL elsősorban kockázati biomarker-jelöltek közé sorolhatóak *(3. táblázat)* (16). Egyes kohorszokban az emelkedett epidermális TSLP szint nagyobb későbbi AD-eséllyel (adjusted odds ratio, aOR 5,3; 95% CI 1,3–21,4), a bőr CCL17-szintje pedig magasabb eseményrátával (adjusted hazard risk, aHR 1,85; 95% CI 1,18–2,89) társult (49,50). Az emelkedett köldökzsinórvér-IgE a kétéves korig diagnosztizált AD nagyobb esé-

| Betegségaktivitási/monitorozási biomarker-jelöltek | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Biomarker** | **Szint** | **Mintavétel** | **Korreláció** | **Irodalom** |
| CCL17 (TARC) | fehérje | Bőr (TS) | EASI, *TSS | Andersson és mtsai (2022) |
| IL-18 | fehérje | Bőr (TS) | EASI, TEWL | Andersson és mtsai (2022); Lyubchenko és mtsai (2021) |
| IL-8 | fehérje | Bőr (TS) | SCORAD, EASI | Lyubchenko és mtsai (2021); Andersson és mtsai (2022) |
| TSLP | fehérje | Bőr (TS) | SCORAD, TEWL | Lyubchenko és mtsai (2021) |
| VEGF-A, Flt-1 | fehérje | Bőr (TS) | SCORAD | McAleer és mtsai (2019) |
| MIF | fehérje | Bőr (TS) | Lokális súlyosság | Yasuda és mtsai (2014) |
| CCL17 (TARC) | fehérje | Szérum | SCORAD, EASI | Kakinuma és mtsai (2001); Mizuno és mtsai (2021) |
| SCCA2 | fehérje | Szérum | SCORAD, EASI | Nagao és mtsai (2018); Nakahara és mtsai (2024) |
| CCL22 (MDC) | fehérje | Szérum | SCORAD | Ungar és mtsai (2017) |
| LDH | fehérje | Szérum | SCORAD, POEM | Kou és mtsai (2012); Nakahara és mtsai (2024) |
| IL-18 | fehérje | Szérum | SCORAD | Aral és mtsai (2006) |
| IL-22 | fehérje | Szérum | SCORAD | Ungar és mtsai (2017) |
| Periostin | fehérje | Szérum | Japán AD kritérium | Kou és mtsai (2014) |
| CCL26 (Eotaxin-3) | fehérje | Szérum | EASI | Nakahara és mtsai (2024) |
| IL-13 | fehérje | Szérum | SCORAD, EASI | Ungar és mtsai (2017); Maintz és mtsai (2023) |
| CCL27 (CTACK) | fehérje | Plazma | SCORAD, pruritus | Wong és mtsai (2016) |
| CCL18 (PARC) | fehérje | Plazma | SCORAD | Hon és mtsai (2011) |
| RAB25 | fehérje | Bőr (Biopszia) | EASI (inverz) | Jeong és mtsai (2023) |
| Szfingozin-1-foszfát | lipid | Szérum | EASI, BSA | Sakai és mtsai (2021) |
| S100A7 | mRNS | Bőr (TS) | TEWL | Guttman-Yassky és mtsai (2019) |
| S100A12 | mRNS | Bőr (TS) | SCORAD (LS), EASI (NLS) | Guttman-Yassky és mtsai (2019) |
| IL-33 | mRNS | Bőr (TS) | SCORAD, EASI | Guttman-Yassky és mtsai (2019) |
| MMP12 | mRNS | Bőr (TS) | TSS | He és mtsai (2021) |
| ICOS | mRNS | Bőr (TS) | TSS | He és mtsai (2021) |
| FOXP3 | mRNS | Bőr (TS) | TSS | He és mtsai (2021) |
| IL-13 | mRNS | Bőr (Biopszia) | SCORAD | Ungar és mtsai (2017) |
| CERS1 | mRNS | Bőr (Biopszia) | SCORAD, EASI, S.aureus abundancia | Kenney és mtsai (2025) |

*2. táblázat*

Betegségaktivitással összefüggő és monitorozási célú biomarker-jelöltek

TS: tape stripping; SCORAD: SCORing Atopic Dermatitis; EASI: Eczema Area and Severity Index; *TSS: Topical Sign Score; local TSS: local Total Sign Score; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; TEWL: transzepidermális vízvesztés; BSA: Body Surface Area; IGA: Investigator's Global Assessment; MIF: macrophage migration inhibitory factor; SCCA2: squamous cell carcinoma antigen 2 (SERPINB4); LDH: laktát-dehidrogenáz; TSLP: thymic stromal lymphopoietin; MMP12: mátrix-metalloproteináz-12; ICOS: inducible T-cell costimulator; FOXP3: forkhead box P3; Flt-1/VEGFR-1: vascular endothelial growth factor receptor 1 fehérje; CERS1: ceramidszintáz-1-et kódoló gén

| Hajlam-/Kockázati és prognosztikai biomarker-jelöltek | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Biomarker** | **Szint** | **Mintavétel** | **Prognózis jellege** | **Irodalom** |
| TSLP (epidermális) | fehérje | Bőr (TS) | Kialakulás | Kim és mtsai (2016) |
| CCL17 (TARC) | fehérje | Bőr (TS) | Kialakulás | Halling és mtsai (2023) |
| IL-13 | fehérje | Bőr (TS) | Kialakulás | Berdyshev és mtsai (2023) |
| S100A8/9 (FLGwt esetén) | fehérje | Bőr (kenet) | Kialakulás, Perzisztencia | Stamatas és mtsai (2024) |
| Köldökzsinór IgE | fehérje | Köldökzsinórvér | Kialakulás | Wen és mtsai (2011) |
| Fitoszfingozin | lipid | Bőr (TS) | Kialakulás | Rinnov és mtsai (2023) |
| UCA | metabolit | Bőr (TS) | Kialakulás | Halling és mtsai (2023) |
| TEWL | fiziológiai marker | Bőr (TEWL mérés) | Kialakulás | Horimukai és mtsai (2016) |
| FLG mutáció | genetikai marker | Vér (DNS) | Kialakulás, Perzisztencia | Barker és mtsai (2007) |
| IL-8 | fehérje | Bőr (TS) | Súlyosabb AD kialakulása | Halling és mtsai (2023) |
| IL-18 | fehérje | Bőr (TS) | Súlyosabb AD kialakulása | Halling és mtsai (2023) |

*3. táblázat*
Hajlam-/kockázati és prognosztikai célú biomarker-jelöltek
TSLP: thymic stromal lymphopoietin TS: tape stripping; UCA: urokánsav; TEWL: transepidermális vízvesztés; FLG: filaggrin

lyével volt összekapcsolható (OR körülbelül 2,2) (51). Csecsemők TS-mintáiban mért magas IL-13-szint 7,7-szeresére fokozta a betegség kialakulásának lehetőségét (52), a bőrkenetmintákból az első életévben kimutatott magas S100A8/A9-szint pedig FLGwt genotípusú csecsemőknél szintén az ekcéma kialakulásának nagyobb esélyét jelezte (53). A fitoszfingozin bioaktív lipid a vizsgált kohorszban 75,6%-os látszólagos klasszifikációs pontosságot mutatott, míg az öt lipidarányból álló modell 89,4%-ot; külső validáció hiányában ezek azonban nem tekinthetők általánosítható kockázati/prognosztikai markernek (54). Egy másik vizsgálatban a bőrbarrier állapotára utaló TEWL magas szintje esetén a kockázat körülbelül kétszeres volt (HR 2,00; 95% CI 1,05–3,80), az alacsony UCA, valamint az emelkedett IL-8 és IL-18 szintje szintén emeli a középsúlyos-súlyos AD kialakulásának kockázatát (50,55). Az FLG loss-of-function variánsok feldúsultak a korán kezdődő, felnőttkorig perzisztáló AD-ban (eset-kontroll OR 7,7; 95% CI 5,3–10,9), de ez nem egy gyermek prospektív, egyéni perzisztenciakockázatának 7,7-szeres növekedését jelenti (56). A hatásbecslések tanulmány-, populáció- és küszöbérték-specifikus asszociációk, nem alkalmazhatók közvetlenül egyéni kockázatbecslésekre. Külső validáció, kalibráció és klinikai hasznossági vizsgálat nélkül egyik jelölt sem ajánlható csecsemők rutinszerű szűrésére vagy az AD-prognózis meghatározására.

## Stratifikációs biomarkerek

A stratifikációs biomarkerek olyan markerek, amelyek az AD-ben szenvedő betegeket próbálják osztályozni olyan tényezők alapján, mint például az életkor, az etnikum vagy a betegség altípusa, pathogenetikai útvonalak dominanciája. Az endotipizálás jelenleg elsősorban kutatási célt szolgál, és nem azonos a klinikailag validált betegstratifikációval. Az „extrinzik” és „intrinzik” AD hagyományos kutatási fenotípusok, amelyekhez gyakran emelkedett, illetve életkorhoz igazított normális össz-IgE társul; a határértékek nem egységesek, a csoportok átfedhetnek és időben változhatnak. Az FLG loss-of-function variánsok az extrinzik fenotípusban gyakoribbak lehetnek, de nem definíciós kritériumok. Az etnikum, földrajzi eredet vagy bőrszín nem biomarker, és nem használható egyéni endotípus vagy kezelés megválasztására. A betegség hátterében húzódó pathogenetikai/immunológiai útvonalakat tekintve a 2-es típusú immunaktiváció valamennyi vizsgált ancesztrális csoportban közös; a kiegészítő Th1/Th17/Th22 mintázatok populációszintű átlagkülönbségek, jelentős egyéni átfedéssel. A korábban leírt szérumklaszterek (pl. bőr-homing/IL-1R1; Th1/Th2/Th17; Th2/Th22/PARC; Th2/eozinofil) reprodukálhatósága és terápiás haszna további független validációt igényel; auto-IgE és autoreaktív T-sejt-válaszokat leírtak, de önálló endotípus-státuszuk nem tisztázott (57–59).

## Exploratív prediktív és biztonságossági biomarker-jelöltek

A BEST szerint egy marker akkor prediktív, ha a kezelés kedvező vagy kedvezőtlen hatása a marker státusza szerint különbözik. Ezt rendszerint randomizált kezelési és kontrollcsoportban, előre specifikált kezelés×biomarker interakcióval kell igazolni. Egy kizárólag kezelt kohorszon belül észlelt korreláció vagy válaszarány önmagában nem különíti el a kezelés-specifikus prediktív hatást a kezelésfüggetlen prognosztikai hatástól. Az AD kezelésében elsőként engedélyezett biológiai terápia, a dupilumab esetében már számos szérum- és bőrbiopszia-mintából azonosított prediktív markerjelöltet leírtak, de ezeket kritikus szemmel kell nézni *(4. táblázat)*. A magasabb kiindulási endotelin-1 (ET-1) a Dupilumab-Associated Ocular Surface Disease (DAOSD) lehetséges kockázatával mutatott összefüggést; ez nem hatásossági prediktor, hanem exploratív biztonságossági biomarker-jelölt (60). A bőrbiopsziás transzkriptomadatokon azonosított AP2M1-expresszió exploratív összefüggést mutatott a dupilumab-válasszal (HR 13,45; 95% CI 1,71–105,65; n=54); de a rendkívül széles intervallum és a külső validáció hiánya nagy bizonytalanságot jelez (61). A CXCL2 dupilumab-, a periostin/DPP-4 tralokinumab-, az IL-22 fezakinumab-, valamint a CCL22/CXCL9 több kezeléshez kapcsolt eredményei kis mintás, post hoc vagy egykaros, olykor hipotézisgeneráló elemzések (62–64). A fezakinumab vizsgálati készítmény, AD-ben nem engedélyezett; a primer klinikai végpont nem teljesült. A több különböző terápiával együtt változó CCL22 kezelés-specifikus interakció nélkül inkább általános aktivitási vagy prognosztikai asszociáció lehet, nem robusztus prediktív marker. A felsorolt eredmények többnyire kicsi, retrospektív vagy post hoc elemzések *(4. táblázat)*. Előre rögzített küszöbérték, kezelés-biomarker interakció, reprodukálhatóság, független külső és belső validáció és klinikai hasznosság nélkül egyik jelölt sem ajánlott rutinszerű terápiaválasztásra. A 2026-os szisztematikus áttekintés a terápiaválasz-jelöltek eredményeit összességében inkonzisztensnek találta (65).

## Farmakodinámiás/válasz- és monitorozási biomarker-jelöltek

A farmakodinámiás/válasz biomarker azt jelzi, hogy a gyógyszer biológiai választ váltott ki, de önmagában nem bizonyít klinikai hatásosságot, és nem tekinthető validált szurrogát végpontnak. Monitorozási alkalmazáshoz ismételt mérés, az analitikai és természetes biológiai variabilitást meghaladó változás, valamint a klinikai állapottal való longitudinális, egyénen belüli kapcsolat igazolása szükséges. Dupilumab mellett a szérum CCL17(TARC), periostin, CCL18, IL-22, eotaxin-1/3 és LDH csökkenését, valamint a bőr FLG-expressziójának növekedését írták le; tralokinumab mellett a CCL17, periostin és IgE csökkent (5. Táblázat) (66–70). Ezek önmagukban nem bizonyítják, hogy az adott analit önállóan alkalmas dózismódosításra vagy kezelésváltásra. A CCL17/TARC viselkedése mechanizmusfüggő: IL-4/IL-13-célzott biológiai kezelés alatt gyakran csökken, JAK-gátlók mellett azonban jó klinikai válasz ellenére tartósan magas maradhat vagy emelkedhet; emiatt nem egységes, terápiákon átívelő hatásosság-monitorozó biomarker (71). Upadacitinib mellett Hagino és munkatársai fő jelöltje a teljes eozinofil sejtszám (TEC) csökkenése volt, amely az EASI és a pruritus-NRS javulásával társult; az IgE emelkedése nem igazol kedvező válaszbiomarkert (72). A nemolizumab-csoport 7%-ában megfigyelt CCL17(TARC)-emelkedés exploratív laboratóriumi/biztonságossági jelenség, nem validált terápiásválasz-marker *(5. táblázat)* (73).

| Exploratív prediktív és biztonságossági biomarker-jelöltek | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Biomarker** | **Szint** | **Kezelés** | **Mintavétel** | **Predikció** | **Irodalom** |
| ET-1 | fehérje | Dupilumab | Szérum | DAOSD | Kido-Nakahara és mtsai (2024) |
| CXCL2 | mRNS | Dupilumab | Bőr (Biopszia) | Dupilumab-válasz | Glickman és mtsai (2020) |
| AP2M1 | mRNS | Dupilumab | Bőr (Biopszia) | Szuboptimális válasz | Peng és mtsai (2025) |
| Periostin | fehérje | Tralokinumab | Szérum | Jó válasz | Wollenberg és mtsai (2019) |
| DPP-4 | fehérje | Tralokinumab | Szérum | Jó válasz | Wollenberg és mtsai (2019) |
| IL-22 | mRNS | Fezakinumab | Bőr (Biopszia) | Jó válasz | Brunner és mtsai (2019) |
| CCL22 (MDC) | mRNS | Ciklosporin / Krizaborol / Fezakinumab | Bőr (Biopszia) | Klinikai javulás | Glickman és mtsai (2020) |
| CXCL9 | mRNS | Ciklosporin | Bőr (Biopszia) | Ciklosporin-válasz | Glickman és mtsai (2020) |

*4. táblázat*

Exploratív prediktív és biztonságossági biomarker-jelöltek

ET-1: endotelin-1; DAOSD: dupilumab-asszociált ocularis felszíni betegség; AP2M1: adaptor-related protein complex 2 mu 1 subunit; DPP-4: dipeptidil-peptidáz-4

| Farmakodinámiás/válasz és monitorozási biomarker-jelöltek | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Biomarker** | **Szint** | **Kezelés** | **Mintavétel** | **Változás** | **Irodalom** |
| CCL17 (TARC) | fehérje | Dupilumab | Szérum | Gyors normalizáció | Spekhorst és mtsai (2022) |
| Periostin | fehérje | Dupilumab | Szérum | Csökkenés | Ariëns és mtsai (2020) |
| CCL18 (PARC) | fehérje | Dupilumab | Szérum | Csökkenés | Ariëns és mtsai (2020) |
| IL-22 | fehérje | Dupilumab | Szérum | Csökkenés | Ariëns és mtsai (2020) |
| Eotaxin-1/3 | fehérje | Dupilumab | Szérum | Csökkenés | Ariëns és mtsai (2020) |
| LDH | fehérje | Dupilumab | Szérum | Csökkenés | Olesen és mtsai (2019) |
| FLG expresszió | mRNS | Dupilumab | Bőr (Biopszia) | Növekedés | Guttman-Yassky, Bissonnette, és mtsai (2019) |
| CCL17 (TARC) | fehérje | Tralokinumab | Szérum | Csökkenés | Guttman-Yassky és mtsai (2024) |
| Periostin | fehérje | Tralokinumab | Szérum | Csökkenés | Guttman-Yassky és mtsai (2024) |
| IgE | fehérje | Tralokinumab | Szérum | Csökkenés | Guttman-Yassky és mtsai (2024) |
| CCL17 (TARC) | fehérje | JAK-gátlók | Szérum | Emelkedhet | Boesjes és mtsai (2024) |
| TEC | sejtszám | Upadacitinib | Szérum | Csökkenés | Hagino és mtsai (2024) |
| CCL17 (TARC) | fehérje | Nemolizumab | Szérum | Nem válaszmarker | Kabashima és mtsai (2020) |

*5. táblázat*
Farmakodinámiás/válasz- és monitorozási biomarker-jelöltek
FLG: filaggrin; LDH: laktát-dehidrogenáz; TEC: teljes eozinofilszám

## Összefoglalás

A bemutatott eredmények bizonyító ereje heterogén. A magas AUC, a szignifikáns korreláció vagy egy biomarkerrel definiált alcsoport kedvező kimenetele értékelhető eredmény, de nem klinikai validáció. A különböző vizsgálatok AUC értékei, korrelációi és kockázati arányai eltérő populáció, vizsgálati módszer, küszöb, mintavétel és végpont miatt közvetlenül nem rangsorolhatók. A 2026-os BIOMAP szisztematikus áttekintés 52, szisztémás terápiához kapcsolt biomarkert értékelt; a kezelési válaszra vonatkozó eredmények inkonzisztensek voltak, az IgE és az eozinofil sejtszám prediktív értéke nem bizonyult megbízhatónak, és egyik marker sem volt elég robusztus a rutin szisztémás terápiaválasztáshoz (65). Globálisan nincs szabályozó hatóság által kvalifikált, rutinszerűen alkalmazható AD-diagnosztikai vagy terápiaválasztást meghatározó biomarker. Kivételes regionális példa Japán, ahol a szérum TARC/CCL17 mérése 2008 óta kereskedelmileg hozzáférhető és finanszírozott betegségaktivitási marker; alkalmazása nem dupilumab-specifikus kiegészítő diagnosztikai teszt, nem helyettesíti a klinikai értékelést (74). Klinikai bevezetéshez minden jelöltnél előre rögzített felhasználási kontextus, analitikai validáció, standardizált preanalitika és assay, előre meghatározott küszöb, megfelelő mintanagyság, független többcentrumos prospektív külső validáció, kalibráció, döntést meghatározó alkalmazhatóság és költséghatékonyság szükséges. A validációs populációnak reprezentálnia kell az életkort, nemet, bőrtónust, genetikai hátteret, fenotípust, súlyosságot, társbetegségeket és a kezelési állapotot. A biomarkerek vizsgálatához a tape stripping mintavétel minimálisan invazív, ismételhető és csecsemőkben is csak kisebb traumatizációval járó eljárás. Eredményét azonban a testtáj, a laesionalis vagy non-laesionalis bőrstátusz, a szalag típusa, az alkalmazott nyomás és mintavételi mélység, a feldolgozás, a tárolás jelentősen befolyásolja. Elsősorban a stratum corneumról ad információt, ezért nem mindig helyettesítheti a teljes bőrvastagság sejtes és térbeli vizsgálatát.

## Következtetés

A molekuláris biomarker-kutatások jelentősen hozzájárulnak az AD patomechanizmusának és heterogenitásának megértéséhez, de a vizsgált biomarker-jelöltek többsége még nem érte el a rutinszerű klinikai alkalmazáshoz szükséges analitikai validitást, klinikai validitást és klinikai hasznosságot. Az AD diagnózisa, súlyosságának értékelése, a terápia megválasztása és a kezelés követése 2026-ban továbbra is elsősorban a klinikai vizsgálaton, validált (objektív) orvosi és beteg által jelentett (szubjektív) skálákon, a társbetegségek és a betegpreferenciák figyelembevételén alapul.

*Anyagi támogatás:*
A publikáció a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János Kutatási Ösztöndíj, az NKFIH-K 142348, NKFIH ADVANCED 152759 pályázatok és a HUN-REN támogatásával készült.

IRODALOM


1. *Weidinger, S., Beck, L.A., Bieber, T. és mtsai.:* Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. (2018) *4(1),* 1. DOI: 10.1038/s41572-018-0001-z
2. *Libon, F., Caron, J., Nikkels, A.F.:* Biomarkers in Atopic Dermatitis. Dermatol Ther (Heidelb). (2024) *14(7),* 1729–1738. DOI: 10.1007/s13555-024-01193-1
3. *Pareek, A., Kumari, L., Pareek, A. és mtsai.:* Unraveling Atopic Dermatitis: Insights into Pathophysiology, Therapeutic Advances, and Future Perspectives. Cells. (2024) *13(5),* 425. DOI: 10.3390/cells13050425
4. *Greisenegger, E.K., Novak, N., Maintz, L. és mtsai.:* Analysis of four prevalent filaggrin mutations (R501X, 2282del4, R2447X and S3247X) in Austrian and German patients with atopic dermatitis. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2010) *24(5),* 607–610. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03469.x
5. *Brown, S.J., Kroboth, K., Sandilands, A. és mtsai.:* Intragenic Copy Number Variation within Filaggrin Contributes to the Risk of Atopic Dermatitis with a Dose-Dependent Effect. J Invest Dermatol. (2012) *132(1)*, 98–104. DOI: 10.1038/jid.2011.342
6. *Dajnoki, Z., Béke, G., Mócsai, G. és mtsai.:* Immune-mediated Skin Inflammation is Similar in Severe Atopic Dermatitis Patients With or Without Filaggrin Mutation. Acta Derm Venereol. (2016) *96(5),* 645–650. DOI: 10.2340/00015555-2272
7. *Hrestak, D., Matijašić, M., Čipčić Paljetak, H. és mtsai.:* Skin Microbiota in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. (2022) *23(7),* 3503. DOI: 10.3390/ijms23073503
8. *Kim, J., Kim, B.E., Ahn, K. és mtsai.:* Interactions Between Atopic Dermatitis and Staphylococcus aureus Infection: Clinical Implications. Allergy Asthma Immunol Res. (2019) *11(5),* 593–603. DOI: 10.4168/aair.2019.11.5.593
9. *Gallo, R.L., Horswill, A.R.*: Staphylococcus aureus: The Bug Behind the Itch in Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol. (2024) *144(5),* 950–953. DOI: 10.1016/j.jid.2024.01.001
10. *Szabó, L., Kapitány, A., Somogyi, O. és mtsai.:* Antimicrobial Peptide Loss, Except for LL-37, is not Characteristic of Atopic Dermatitis. Acta Derm Venereol. (2023) 103(adv9413. DOI: 10.2340/actadv.v103.9413
11. *Silvestre Salvador, J.F., Romero-Pérez, D., Encabo-Durán, B.:* Atopic Dermatitis in Adults: A Diagnostic Challenge. J Investig Allergol Clin Immunol. (2017) *27(2),* 78–88. DOI: 10.18176/jiaci.0138
12. *Thyssen, J.P., Andersen, Y., Halling, A.S. és mtsai.:* Strengths and limitations of the United Kingdom Working Party criteria for atopic dermatitis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2020) *34(8),* 1764–1772. DOI: 10.1111/jdv.16364
13. *Drucker, A.M.:* Treatment of Atopic Dermatitis. JAMA. (2025) *334(12),* 1103–1104. DOI: 10.1001/jama.2025.11589
14. *Wollenberg, A., Kinberger, M., Arents, B. és mtsai.:* European Guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: Living update. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2025) *39(9),* 1537–1566. DOI: 10.1111/jdv.20639
15. *Guttman-Yassky, E., Renert-Yuval, Y., Brunner, P.M.:* Atopic dermatitis. The Lancet. (2025) *405(10478),* 583–596. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)02519-4
16. *Food and Drug Administration (US), National Institutes of Health (US):* BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource Glossary. Food and Drug Administration (US) and National Institutes of Health (US). (2025)
17. *Renert-Yuval, Y., Del Duca, E., Pavel, A.B. és mtsai.:* The molecular features of normal and atopic dermatitis skin in infants, children, adolescents, and adults. J Allergy Clin Immunol. (2021) *148(1),* 148–163. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.001
18. *Berekmeri, A., Macleod, T., Hyde, I. és mtsai.:* Epidermal proteomics demonstrates Elafin as a psoriasis-specific biomarker and highlights increased anti-inflammatory activity around psoriatic plaques. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2025) *39(7),* 1324–1335. DOI: 10.1111/jdv.20289
19. *Mann, C., Ojak, G., Hyde, I. és mtsai.:* Epidermal IL-36 and CCL17 Protein Expression Distinguish Palmar Eczema from Palmar Psoriasis. J Invest Dermatol. (2025) *145(12),* 3188–3191. DOI: 10.1016/j.jid.2025.04.040
20. *Erdem, O., Leblebici, C., Koku Aksu, A.E. és mtsai.:* IL-36α and IL-36γ expressions in the differential diagnosis of palmoplantar psoriasis and palmoplantar eczema: A retrospective histopathologic and immunohistochemical study. J Cutan Pathol. (2022) *49(1),* 42–48. DOI: 10.1111/cup.14105
21. *Garzorz-Stark, N., Krause, L., Lauffer, F. és mtsai.:* A novel molecular disease classifier for psoriasis and eczema. Exp Dermatol. (2016) *25(10),* 767–774. DOI: 10.1111/exd.13077
22. *Quaranta, M., Knapp, B., Garzorz, N. és mtsai.:* Intraindividual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema. Sci Transl Med. (2014) *6(244),* 244ra290. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008946
23. *Garzorz, N., Eyerich, K.* NOS2 and CCL27: clinical implications for psoriasis and eczema diagnosis and management. Expert Rev Clin Immunol. (2015) *11(2),* 167–169. DOI: 10.1586/1744666x.2015.996549
24. *Jansen, P.A., Rodijk-Olthuis, D., Hollox, E.J. és mtsai.:* Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. PLoS One. (2009) *4(3),* e4725. DOI: 10.1371/journal.pone.0004725
25. *Chen, J.S., Murphy, M.J., Singh, K. és mtsai.:* IL17A mRNA Staining Distinguishes Palmoplantar Psoriasis from Hyperkeratotic Palmoplantar Eczema in Diagnostic Skin Biopsies. JID Innov. (2023) *3(4),* 100189. DOI: 10.1016/j.xjidi.2023.100189
26. *Kamsteeg, M., Jansen, P.A., van Vlijmen-Willems, I.M. és mtsai.:* Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic contact dermatitis and irritant contact dermatitis. Br J Dermatol. (2010) *162(3),* 568–578. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2009.09547.x
27. *Klisic, A., Bakic, M., Karanikolic, V.:* Comparative Analysis of Redox Homeostasis Biomarkers in Patients with Psoriasis and Atopic Dermatitis. Antioxidants (Basel). (2023) *12(10)*, DOI: 10.3390/antiox12101875
28. *Initiative, H., Williams, H.C., Schmitt, J. és mtsai.:* The HOME Core outcome set for clinical trials of atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2022) *149(6)*, 1899–1911. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.03.017
29. *Andersson, A.M., Sølberg, J., Koch, A. és mtsai.:* Assessment of biomarkers in pediatric atopic dermatitis by tape strips and skin biopsies. Allergy. (2022) *77(5),* 1499–1509. DOI: 10.1111/all.15153
30. *Lyubchenko, T., Collins, H.K., Goleva, E. és mtsai.:* Skin tape sampling technique identifies proinflammatory cytokines in atopic dermatitis skin. Ann Allergy Asthma Immunol. (2021) *126(1),* 46–53.e42. DOI: 10.1016/j.anai.2020.08.397
31. *McAleer, M.A., Jakasa, I., Hurault, G. és mtsai.:* Systemic and stratum corneum biomarkers of severity in infant atopic dermatitis include markers of innate and T helper cell-related immunity and angiogenesis. Br J Dermatol. (2019) *180(3),* 586–596. DOI: 10.1111/bjd.17088
32. *Yasuda, C., Enomoto, A., Ishiwatari, S. és mtsai.:* Macrophage migration inhibitory factor (MIF) in the stratum corneum: a marker of the local severity of atopic dermatitis. Exp Dermatol. (2014) *23(10),* 764–766. DOI: 10.1111/exd.12520
33. *Kakinuma, T., Nakamura, K., Wakugawa, M. és mtsai.:* Thymus and activation-regulated chemokine in atopic dermatitis: Serum thymus and activation-regulated chemokine level is closely related with disease activity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2001) *107(3),* 535–541. DOI: 10.1067/mai.2001.113237
34. *Mizuno, M., Horiguchi, G., Teramukai, S. és mtsai.:* Association study of transition of laboratory marker levels and transition of disease activity of atopic dermatitis patients treated with dupilumab. Australas J Dermatol. (2021) *62(4),* 504–509. DOI: 10.1111/ajd.13719

35. *Nagao, M., Inagaki, S., Kawano, T. és mtsai.:* SCCA2 is a reliable biomarker for evaluating pediatric atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2018) *141(5),* 1934–1936. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.01.021
36. *Nakahara, T., Onozuka, D., Nunomura, S. és mtsai.:* The ability of biomarkers to assess the severity of atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol Glob. (2024) *3(1),* 100175. DOI: 10.1016/j.jacig.2023.100175
37. *Ungar, B., Garcet, S., Gonzalez, J. és mtsai.:* An Integrated Model of Atopic Dermatitis Biomarkers Highlights the Systemic Nature of the Disease. J Invest Dermatol. (2017) *137(3),* 603–613. DOI: 10.1016/j.jid.2016.09.037
38. *Maintz, L., Welchowski, T., Herrmann, N. és mtsai.:* IL-13, periostin and dipeptidyl-peptidase-4 reveal endotype-phenotype associations in atopic dermatitis. Allergy. (2023) DOI: 10.1111/all.15647
39. *Kou, K., Aihara, M., Matsunaga, T. és mtsai.:* Association of serum interleukin-18 and other biomarkers with disease severity in adults with atopic dermatitis. Arch Dermatol Res. (2012) *304(4),* 305–312. DOI: 10.1007/s00403-011-1198-9
40. *Aral, M., Arican, O., Gul, M. és mtsai.:* The relationship between serum levels of total IgE, IL-18, IL-12, IFN-gamma and disease severity in children with atopic dermatitis. Mediators Inflamm. (2006) *2006(4),* 73098. DOI: 10.1155/mi/2006/73098
41. *Kou, K., Okawa, T., Yamaguchi, Y. és mtsai.:* Periostin levels correlate with disease severity and chronicity in patients with atopic dermatitis. Br J Dermatol. (2014) *171(2),* 283–291. DOI: 10.1111/bjd.12943
42. *Wong, C.-K., Chu, I.M., Hon, K.-L. és mtsai.:* Aberrant Expression of Bacterial Pattern Recognition Receptor NOD2 of Basophils and Microbicidal Peptides in Atopic Dermatitis. Molecules. (2016) *21(4),* 471. DOI: 10.3390/molecules21040471
43. *Hon, K.L., Ching, G.K., Ng, P.C. és mtsai.:* Exploring CCL18, eczema severity and atopy. Pediatr Allergy Immunol. (2011) *22(7),* 704–707. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01174.x
44. *Jeong, H., Lee, N., Uhm, C. és mtsai.:* RAB25 coordinates filaggrin-containing keratohyalin granule maturation and affects atopic dermatitis severity. Allergy. (2023) *78(4),* 1007–1019. DOI: 10.1111/all.15582
45. *Sakai, T., Herrmann, N., Maintz, L. és mtsai.:* Serum sphingosine-1-phosphate is elevated in atopic dermatitis and associated with severity. Allergy. (2021) *76(8),* 2592–2595. DOI: 10.1111/all.14826
46. *Guttman-Yassky, E., Diaz, A., Pavel, A.B. és mtsai.:* Use of Tape Strips to Detect Immune and Barrier Abnormalities in the Skin of Children With Early-Onset Atopic Dermatitis. JAMA Dermatology. (2019) *155(12),* 1358–1370. DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.2983
47. *He, H., Bissonnette, R., Wu, J. és mtsai.:* Tape strips detect distinct immune and barrier profiles in atopic dermatitis and psoriasis. J Allergy Clin Immunol. (2021) *147(1),* 199–212. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.05.048
48. *Kenney, H.M., Yoshida, T., Berdyshev, E. és mtsai.:* CERS1 is a biomarker of Staphylococcus aureus abundance and atopic dermatitis severity. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2025) *155(2),* 479–490. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.09.017
49. *Kim, J., Kim, B.E., Lee, J. és mtsai.:* Epidermal thymic stromal lymphopoietin predicts the development of atopic dermatitis during infancy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2016) *137(4),* 1282–1285.e1284. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.12.1306
50. *Halling, A.-S., Rinnov, M.R., Ruge, I.F. és mtsai.:* Skin TARC/CCL17 increase precedes the development of childhood atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2023) *151(6),* 1550–1557.e1556. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.11.023
51. *Wen, H.J., Wang, Y.J., Lin, Y.C. és mtsai.:* Prediction of atopic dermatitis in 2-yr-old children by cord blood IgE, genetic polymorphisms in cytokine genes, and maternal mentality during pregnancy. Pediatr Allergy Immunol. (2011) *22(7),* 695–703. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2011.01177.x
52. *Berdyshev, E., Kim, J., Kim, B.E. és mtsai.:* Stratum corneum lipid and cytokine biomarkers at age 2 months predict the future onset of atopic dermatitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2023) *151(5),* 1307–1316. DOI: 10.1016/j.jaci.2023.02.013
53. *Stamatas, G.N., Sato, T., Chaoimh, C.N. és mtsai.:* Early skin inflammatory biomarker is predictive of development and persistence of atopic dermatitis in infants. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2024) *153(6),* 1597–1603.e1594. DOI: 10.1016/j.jaci.2024.02.018
54. *Rinnov, M.R., Halling, A.S., Gerner, T. és mtsai.:* Skin biomarkers predict development of atopic dermatitis in infancy. Allergy. (2023) *78(3),* 791–802. DOI: 10.1111/all.15518
55. *Horimukai, K., Morita, K., Narita, M. és mtsai.:* Transepidermal water loss measurement during infancy can predict the subsequent development of atopic dermatitis regardless of filaggrin mutations. Allergology International. (2016) *65(1),* 103–108. DOI: 10.1016/j.alit.2015.09.004
56. *Barker, J.N.W.N., Palmer, C.N.A., Zhao, Y. és mtsai.:* Null Mutations in the Filaggrin Gene (FLG) Determine Major Susceptibility to Early-Onset Atopic Dermatitis that Persists into Adulthood. J Invest Dermatol. (2007) *127(3),* 564–567. DOI: 10.1038/sj.jid.5700587
57. *Bakker, D.S., Nierkens, S., Knol, E.F. és mtsai.:* Confirmation of multiple endotypes in atopic dermatitis based on serum biomarkers. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2021) *147(1),* 189–198. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.062
58. *Badloe, F.M.S., De Vriese, S., Coolens, K. és mtsai.:* IgE autoantibodies and autoreactive T cells and their role in children and adults with atopic dermatitis. Clinical and Translational Allergy. (2020) *10(1),* 34. DOI: 10.1186/s13601-020-00338-7
59. *Renert-Yuval, Y., Thyssen, J.P., Bissonnette, R. és mtsai.:* Biomarkers in atopic dermatitis – a review on behalf of the International Eczema Council. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2021) *147(4),* 1174–1190.e1171. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.013
60. *Kido-Nakahara, M., Onozuka, D., Izuhara, K. és mtsai.:* Exploring patient background and biomarkers associated with the development of dupilumab-associated conjunctivitis and blepharitis. Allergology International. (2024) *73(2),* 332–334. DOI: 10.1016/j.alit.2023.12.001
61. *Peng, S., Yan, W., Yan, Y. és mtsai.:* AP2M1 as the potential biomarker for prediction of the response of atopic dermatitis to Dupilumab therapy: Multi-omics analysis and evidence. Int J Biol Macromol. (2025) *297,* 139757. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.139757
62. *Glickman, J.W., Han, J., Garcet, S. és mtsai.:* Improving evaluation of drugs in atopic dermatitis by combining clinical and molecular measures. J Allergy Clin Immunol Pract. (2020) *8(10),* 3622–3625.e3619. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.07.015
63. *Wollenberg, A., Howell, M.D., Guttman-Yassky, E. és mtsai.:* Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti–IL-13 mAb. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2019) *143(1),* 135–141. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.05.029
64. *Brunner, P.M., Pavel, A.B., Khattri, S. és mtsai.:* Baseline IL-22 expression in patients with atopic dermatitis stratifies tissue responses to fezakinumab. Journal of Allergy and Clinical Immunology. (2019) *143(1)*, 142–154. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.07.028
65. *Hilger, E., Chan, K., Yip, A. és mtsai.:* Biomarkers for therapeutic response and adverse outcomes in atopic dermatitis: A systematic review. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2026) *40(7),* 1173–1184. DOI: 10.1111/jdv.70330
66. *Spekhorst, L.S., Bakker, D., Drylewicz, J. és mtsai.:* Patient-centered dupilumab dosing regimen leads to successful dose reduction in persistently controlled atopic dermatitis. Allergy. (2022) *77(11),* 3398–3407. DOI: 10.1111/all.15439
67. *Ariëns, L.F.M., van der Schaft, J., Bakker, D.S. és mtsai.:* Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-treat adult

atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the BioDay registry. Allergy. (2020) *75(1),* 116–126. DOI: 10.1111/all.14080

68. *Olesen, C.M., Holm, J.G., Nørreslet, L.B. és mtsai.:* Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: experience from a tertiary referral centre. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2019) *33(8),* 1562–1568. DOI: 10.1111/jdv.15609
69. *Guttman-Yassky, E., Bissonnette, R., Ungar, B. és mtsai.:* Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. (2019) *143(1),* 155–172. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
70. *Guttman-Yassky, E., Kabashima, K., Staumont-Salle, D. és mtsai.:* Targeting IL-13 with tralokinumab normalizes type 2 inflammation in atopic dermatitis both early and at 2 years. Allergy. (2024) *79(6),* 1560–1572. DOI: 10.1111/all.16108
71. *Boesjes, C.M., Bakker, D.S., Knol, E.F. és mtsai.:* Differential dynamics of TARC during JAK-inhibitor therapy compared to biological therapies targeting type 2 inflammation. Clin Exp Allergy. (2024) *54(4),* 294–296. DOI: 10.1111/cea.14442
72. *Hagino, T., Hamada, R., Yoshida, M. és mtsai.:* Total eosinophil count as a biomarker for therapeutic effects of upadacitinib in atopic dermatitis over 48 weeks. Front Immunol. (2024) *15,* 1365544. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1365544
73. *Kabashima, K., Matsumura, T., Komazaki, H. és mtsai.:* Trial of Nemolizumab and Topical Agents for Atopic Dermatitis with Pruritus. N Engl J Med. (2020) *383(2),* 141–150. DOI: 10.1056/NEJMoa1917006
74. *Kataoka, Y.* Thymus and activation-regulated chemokine (CCL17) as a clinical biomarker in atopic dermatitis: significance and limitations in the new treatment era. Frontiers in Allergy. (2025) 5 DOI: 10.3389/falgy.2024.1473902

Érkezett: 2026.08.23.
Közlésre elfogadva: 2026.09.27.

# Az UVB-sugárzás hatása a cirkadián óragénekre nikotinamid-kezelés mellett keratinocitákban

# Effect of UVB radiation on circadian clock genes along nicotinamide treatment in keratinocytes

NÉMETH VIKTÓRIA DR.[1], OLÁH PÉTER DR.[2], HORVÁTH SZABINA DR.[1], LENGYEL ZSUZSANNA DR.[1]

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika[1]

Department of Dermatology, Medical Faculty, University Hospital Düsseldorf, Heinrich Heine University Düsseldorf[2]

## ÖSSZEFOGLALÁS

*A bőr cirkadián órája fontos szerepet játszik az UV-indukált DNS-károsodásra adott válasz szabályozásában. Vizsgálatunk célja annak meghatározása volt, hogy az UVB-besugárzás és a nikotinamid (NAM) miként befolyásolja a fő cirkadián óragének expresszióját HaCaT humán keratinocitákban. A sejteket alacsony dózisú UVB-vel két eltérő cirkadián időpontban sugároztuk be, majd qRT-PCR és cosinor analízis segítségével elemeztük a génexpressziót. Az UVB-kezelés átmeneti, időpontfüggő változásokat idézett elő az óragének expressziójában, miközben a legtöbb gén cirkadián ritmusa fennmaradt. A nikotinamid önmagában nem módosította számottevően az óragének expresszióját, UVB-kezelést követően azonban fokozta elsősorban a Cry1 és az Xpa expresszióját. Eredményeink arra utalnak, hogy az UVB által kiváltott molekuláris válasz cirkadián fázisfüggő, míg a nikotinamid mérsékelten befolyásolja ezt a folyamatot.*

**Kulcsszavak:**
**cirkadián ritmus – UVB sugárzás – nikotinamid**

## SUMMARY

*The cutaneous circadian clock plays an important role in regulating the response to UV-induced DNA damage. This study investigated the effects of UVB irradiation and nicotinamide (NAM) on the expression of core circadian clock genes in HaCaT human keratinocytes. Cells were exposed to low-dose UVB at two different circadian time points, and gene expression was analyzed by qRT-PCR and cosinor analysis. UVB induced transient, time-dependent changes in clock gene expression while preserving the circadian rhythmicity of most genes. NAM alone had little effect on clock gene expression; however, following UVB exposure, it enhanced the expression of Cry1 and Xpa. These findings suggest that the molecular response to UVB is influenced by circadian phase, whereas nicotinamide exerts a moderate modulatory effect on this response.*

**Key words:**
**circadian rhythm – UVB radiation – nicotinamide**

A cirkadián rendszer egy közel 24 órás biológiai ritmus, amely a szervezet számos élettani folyamatának időbeli szabályozásáért felelős. Ennek molekuláris alapját az úgynevezett cirkadián óra gének (pl. Clock, Bmal1, Per, Cry és Rev-erb) alkotják, amelyek egymást szabályozó visszacsatolási körök révén ritmikus génexpressziót hoznak létre. A bőrben ez a rendszer többek között a sejtosztódás, a DNS-javítás, az oxidatív stresszre adott válasz és a barrierfunkció napszaki változásait is befolyásolja (1). Számos UV által kiváltott molekuláris folyamat cirkadián szabályozás alatt áll. Az UV-fotótermékek eltávolításáért felelős nukleotid excíziós repair (NER) órafehérjék által is szabályozott folyamat, működése napszaki ingadozást mutat. A folyamat egyik kulcseleme az XPA javítófehérje, aminek szintje egérbőrben napi ritmust mutat, és korrelál a NER aktivitásával (2, 3). Egérbőrben kimutatták még, hogy a reggeli UV-expozíció fokozza a karcinogenezist a délutáni sugárzáshoz képest. Az UV által kiváltott apoptózis, a gyulladásos citokinek termelődése és a bőrpír ugyancsak kifejezettebb volt a reggeli UV-sugárzást követően, míg a délutáni kezelés után minimális értéket mutatott. A P53 tumor-szuppresszor fehérje felhalmozódása szintén szignifikáns volt a reggeli UV-sugárzás esetén (4). Az órafehérjék közül különösen a CRY1 és a REV-ERB fehérjék

Levelező szerző: Németh Viktória dr.
e-mail: nemeth.viktoria@pte.hu

szabályozzák az XPA expresszióját; fokozott expressziójuk csökkentette az XPA szintjét (2, 5). Mivel az egerek éjszakai életmódot folytatnak, feltételezhető, hogy ezek a folyamatok az emberben ellenkező fázisban zajlanak.

A nikotinamid (niacinamid, B3-vitamin) széles körben alkalmazott dermatológiai hatóanyag; bőröregedést mérséklő tulajdonságokkal rendelkezik, csökkenti a ráncokat, a hiperpigmentációt és a melasmát (6–10). A NAM fokozta a DNS-javító mechanizmust, és csökkentette a ciklobután-pirimidin dimerek (CPD), valamint a 8-oxo-7,8-dihidro-2′-deoxiguanozin (8oxoG) képződését humán keratinocitákban (11). A NAM lokális és orális alkalmazása emellett csökkentheti az UV által kiváltott immunszupresszió kialakulását, amely szerepet játszik a bőrrák kialakulásában (12–15). Jelenlegi ismereteink szerint nem áll rendelkezésre információ a nikotinamidnak a bőr cirkadián rendszerére gyakorolt hatásáról.

Munkánk során in vitro vizsgáltuk a fő cirkadián gének (Clock, Bmal1, Cry1–2, Per1–3, Rev-erbα) expressziós mintázatát UVB-besugárzást követően, nikotinamid-kezelés mellett. Célunk annak meghatározása volt, hogy a nikotinamid befolyásolja-e a cirkadián génexpressziót, illetve az UVB-expozíció időzítése módosítja-e ezt a választ.

## Anyagok és módszerek

*Sejttenyésztés, toxicitás vizsgálatok*

A HaCaT humán keratinocita sejtvonal (Ams Biotechnology) tenyésztése 12 üregű lemezekben, 10% FBS-t (Gibco) és 1% antibiotikum/antimikotikum keveréket tartalmazó Earle-féle minimális esszenciális médiumban (Capricorn) történt. A sejtciklus szinkronizálását 24 órás széruméheztetéssel értük el, 70%-os konfluenciánál. A szinkronizálás után, 15 órán keresztül előkezeltük a sejteket 50 µM végső koncentrációjú NAM-mal (Merck). Kontrollként kezeletlen sejteket használtunk. A sejteket 6 órás időközönként gyűjtöttük be a kezelés megkezdését követő 48 óráig. A NAM- és UVB-kezelések sejtvitalitásra gyakorolt hatását MTT-assay segítségével vizsgáltuk.

*UVB-besugárzás*

Az UVB-besugárzáshoz a médiumot PBS oldatra cseréltük. A sejteket 20 mJ/cm² UVB-vel sugároztuk be keskenysávú (311 nm) lámpával (PL-S 9W/01/2P, Philips). Ezt követően a PBS-t eltávolítottuk, és a sejteket 2% FBS-sel kiegészített friss médiumban tenyésztettük tovább. Az UVB dózisát digitális radiométerrel (UV-500, Voltcraft) ellenőriztük. Két kísérleti elrendezést alkalmaztunk, amelyekben a sejteket 12 órás eltéréssel sugároztuk be.

*Kvantitatív RT-PCR*

Az RNS izolálásához Direct-zol RNA Miniprep kitet (Zymo Research) használtunk. A reverz transzkripciót 200 ng teljes RNS-ből végeztük MultiScribe™ reverz transzkriptáz és random hexamer primerekkel (Thermo Fisher Scientific). A Clock (TaqMan assay ID Hs04546767_m1), Bmal1 (Hs00154147_m1), Per1 (Hs00242988_m1), Per2 (Hs00256143_m1), Per3 (Hs00213466_m1), Rev-erbα (Hs00253876_m1), Cry1 (Hs00172734_m1), Cry2 (Hs00901393_m1) és Xpa (Hs00166045_m1) expressziós szintjeit valós idejű kvantitatív PCR-rel határoztuk meg QuantStudio 1 készüléken (Applied Biosystems). A génexpressziós szinteket a Hprt1 (Hs99999909_m1) vagy β-actin (Hs99999903_m1) mRNS-szintekhez viszonyított normalizálással számítottuk ki. Az óragének mRNS-tartalmában mutatkozó különbségek kvantifikálására a ddCt módszert alkalmaztuk.

*Adatelemzés*

A dCt-értékek longitudinális periodicitásának összehasonlítására a *cosinoRmixedeffects* R-csomagot használtuk. A dCt-adatok 34 vizualizálását GraphPad Prism v8 szoftverben végeztük a következő nem-lineáris egyenlet segítségével:

$$Y = \text{Mesor} + \text{Amplitúdó} \cdot \cos\left(\frac{2 \cdot \pi \cdot (X - \text{Akrofázis})}{24}\right)$$

A kiindulási értékek a következők voltak: a Mesor az összes érték átlaga, az Amplitúdó a MESOR és a görbe legmagasabb értéke közötti távolság, az Akrofázis pedig a ritmus csúcsideje az egyes ciklusokban. A génexpressziós adatok statisztikai elemzését GraphPad Prism v8 szoftverrel végeztük. Az értékek közötti különbségek szignifikanciáját kétutas ANOVA-val határoztuk meg, és a $p < 0{,}05$ értékkel rendelkező különbségeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

## Eredmények

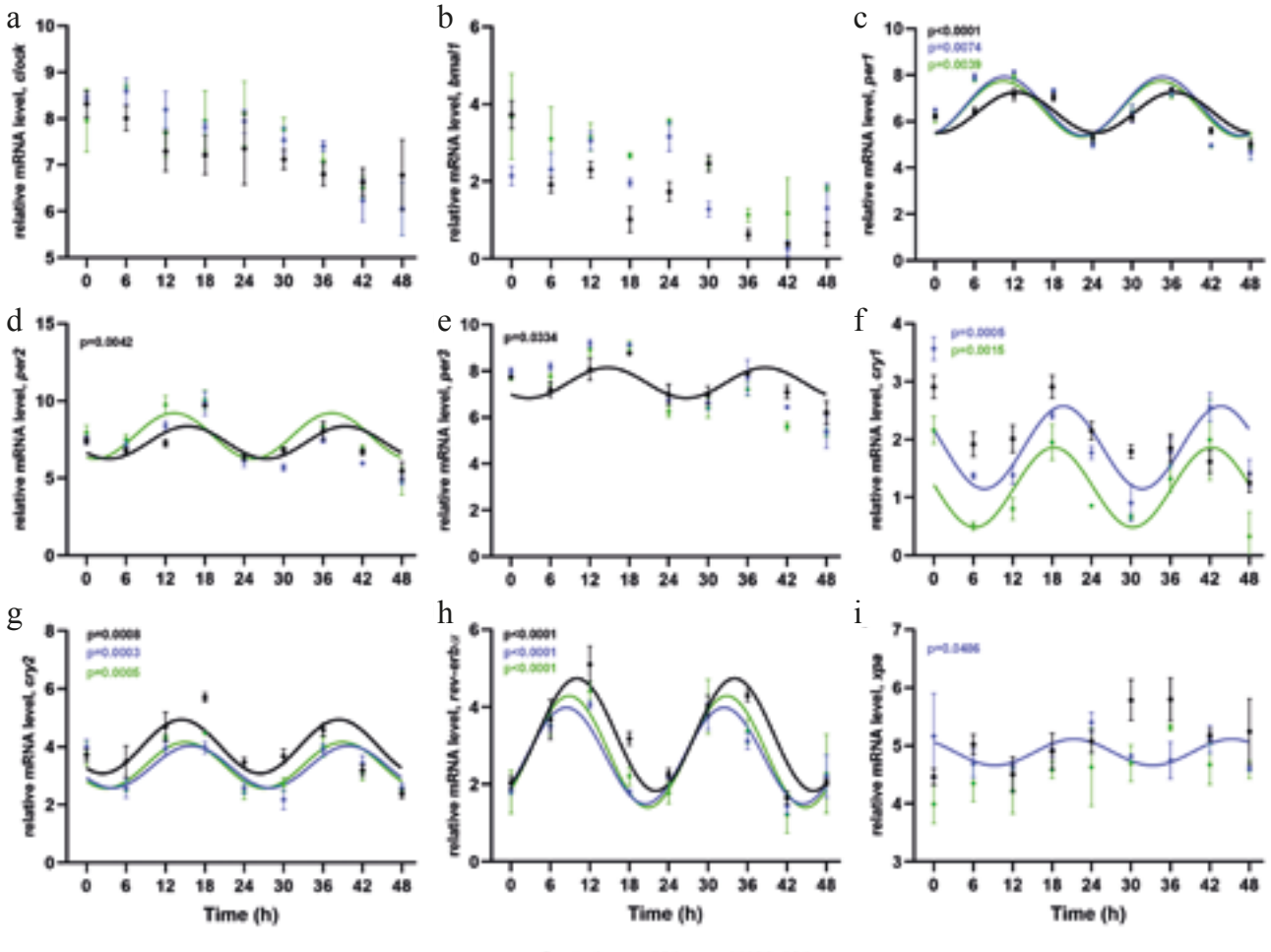
### A fő óragének cirkadián oszcillációja UVB-besugárzás után

Toxicitás vizsgálataink során az UVB dózisfüggően csökkentette a HaCaT sejtek életképességét, míg a NAM önmagában nem volt citotoxikus. A további vizsgálatokhoz 20 mJ/cm² UVB-dózist és 50 µM NAM-koncentrációt alkalmaztunk.

Megvizsgáltuk, hogy az alacsony dózisú UVB-besugárzás módosítja-e a fő óragének cirkadián expresszióját, illetve, hogy a NAM előkezelés befolyásolja-e ezeket a változásokat. A génexpressziós mintázatok ritmicitását cosinor-görbeillesztéssel elemeztük *(1. A–I. ábra),* majd összehasonlítottuk a cosinor-paramétereket (mesor, amplitúdó, akrofázis) a kontroll-, UVB- és NAM+UVB-csoportok között (az adatok nincsnek feltűntetve).

A kezeletlen HaCaT keratinocitákban a Per1-3, Cry2 és Rev-erbα gének szignifikáns cirkadián ritmust mutattak, míg a Clock, Bmal1 és Cry1 expresszió nem volt ritmikus *(1. A–H. ábra)*. UVB- és/vagy NAM-kezelést követően a Per1, Cry2 és Rev-erbα ritmikus expressziója fennmaradt, míg a Per2 és Per3 esetében a szignifikáns ritmus megszűnt, bár enyhe napszaki ingadozás továbbra is megfigyelhető volt. Ezzel szemben a Cry1 mRNS-expressziója kizárólag a kezelt sejtekben vált szignifikánsan ritmikussá. A Clock és Bmal1 expresszió egyik kezelési csoportban sem mutatott cirkadián oszcillációt *(1. A–H. ábra)*.

A három kísérleti csoport összehasonlítását a cosinoRmixedeffects R-csomag segítségével végeztük. A cosinor-paraméterek közül több gén esetében a mesor és az akrofázis szignifikánsan eltért a csoportok között, míg az amplitúdó egyik vizsgált génnél sem változott. A bmal1




*1. a, b, c, d, e, f, g, h, i ábra*
Cosinor analízis
(A–H) Cirkadián óra gének, (I) Xpa gén. A dCt adatok cosinor illesztését a következő egyenlet alapján végeztük: Y=Mesor+Amplitúdó*cos(2*Π*(X-Akrofázis)/24. Az illesztés p-értékeit a nemlineáris regressziós cosinor illesztés és egy egyenesre történő illesztés összehasonlításával határoztuk meg

mesor értéke csökkent a NAM-mal előkezelt sejtekben, míg a Cry1, Cry2 és Rev-erbα gének esetében szignifikáns mesor-változásokat figyeltünk meg. Emellett a Per1 és a Rev-erbα akrofázisa is szignifikánsan módosult a kezelések hatására (az adatok nincsnek feltűntetve).

A fő óragének mellett megvizsgáltuk a NER kulcsgén Xpa expresszióját is. A kontroll és a NAM kezelt sejtekben nem találtunk szignifikáns cirkadián ritmust, míg az UVB-kezelt HaCaT sejtekben az Xpa mRNS-expressziója szignifikáns 24 órás oszcillációt mutatott *(1. I. ábra)*.

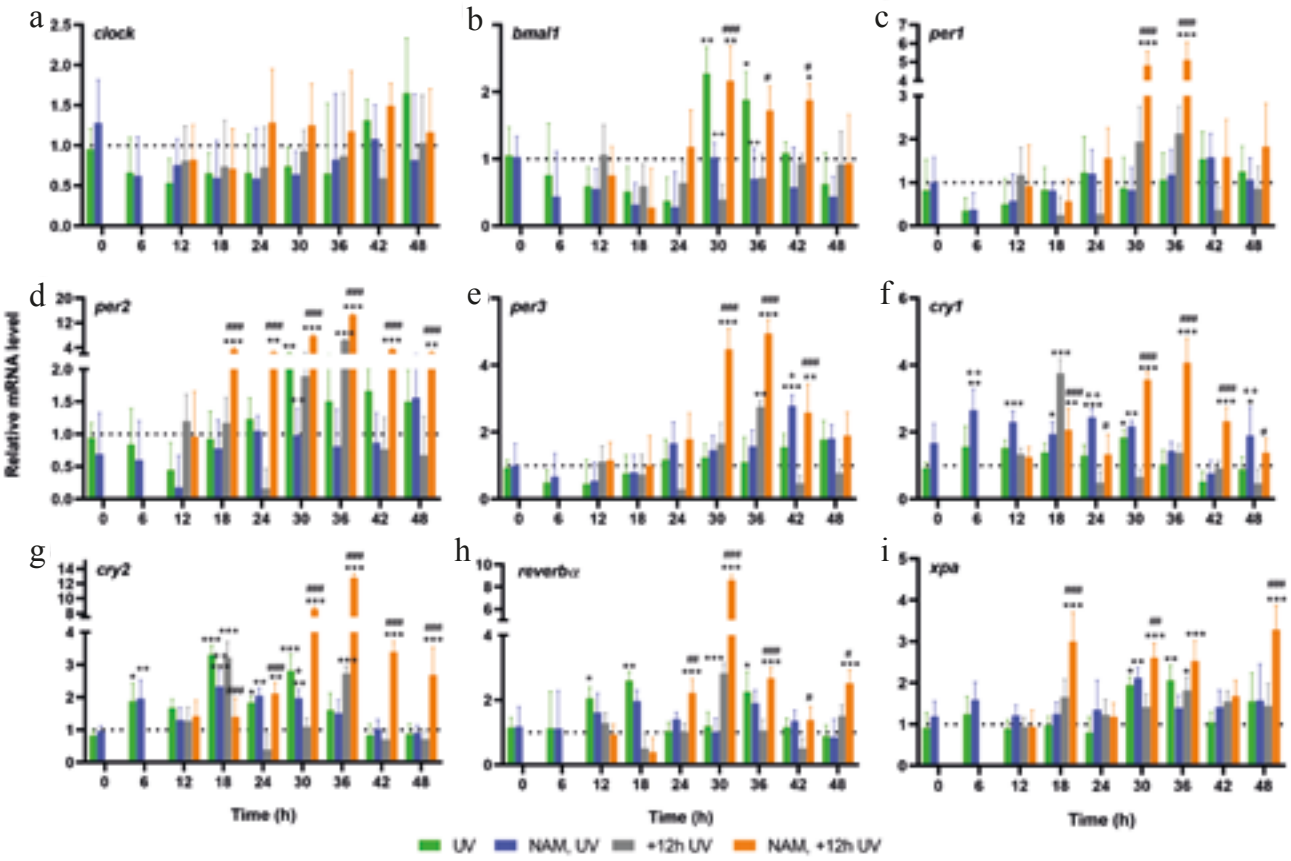
## A cirkadián óragének mRNS-expressziójának változása HaCaT keratinocitákban alacsony dózisú UVB hatására

A HaCaT sejteket a 0. vagy a 12. órában sugároztuk be UVB-vel. Az UVB-kezelés mindkét kísérleti elrendezésben gyorsan megváltoztatta a cirkadián gének expresszióját, ugyanakkor a válasz mértéke a besugárzás időpontjától is függött *(2. A–I. ábra)*.

A 0. órában végzett besugárzás csökkentette a Clock, Bmal1 és Per1–3 gének expresszióját, míg növelte a Cry1, Cry2 és Rev-erbα mRNS-szintjét *(2. A–H. ábra)*. A legtöbb gén expressziója 24–42 órán belül visszatért a kontrollszint közelébe. A NAM-előkezelés csak mérsékelt hatást fejtett ki: tartósan fokozta a Cry1 expresszióját, míg a Bmal1 és Per2 esetében mérsékelte az UVB által kiváltott expresszi növekedést *(2. B., D., F. ábra)*.

A 12. órában végzett UVB-kezelés szintén csökkentette a Clock, Bmal1 és Per1–3 expresszióját, azonban a Rev-erbα expressziója – a korai besugárzással ellentétben – csökkent, míg a Cry1 és Cry2 átmeneti emelkedést követően 12–18 órával később visszaesett *(2. F–H. ábra)*. Ebben a kísérleti elrendezésben a NAM valamennyi vizsgált gén transzkripcióját fokozta.

Az Xpa expresszióját a korai UVB-kezelés az első 24 órában nem befolyásolta, majd a 30–36. órában szignifikánsan megemelte. A késői UVB-besugárzás magasabb Xpa expressziót eredményezett, amelyet a NAM-előkezelés tovább fokozott *(2. I. ábra)*.




*2. a, b, c, d, e, f, g, h, i ábra*
Relatív mRNS expresszió
(A–H) Cirkadián óra gének, (I) Xpa gén. Az adatokat átlag ± SD formában mutatjuk be. A kezelést megelőző értékeket szaggatott vonalak jelölik, amelyek 1 relatív mRNS-expressziós egységet reprezentálnak. A különbségek statisztikai szignifikanciáját kétutas ANOVA-val, majd Tukey-féle post hoc teszttel végeztük. $p < 0,05$; $p < 0,005$; *$p < 0,0005$: kezelt sejtek az kezeletlen kontrollhoz viszonyítva. +$p < 0,05$; ++$p < 0,005$: NAM-mal előkezelt sejtek UVB-kezelést követően a csak UVB-kezelt sejtekhez viszonyítva (0 órakor besugározva). #$p < 0,05$; ##$p < 0,005$; ###$p < 0,0005$: NAM-mal előkezelt sejtek UVB-kezelést követően a csak UVB-kezelt sejtekhez viszonyítva (12 órakor besugározva)

## Megbeszélés

Ebben a tanulmányban a fő cirkadián óragének mRNS-expresszióját vizsgáltuk HaCaT keratinocitákban 20 mJ/cm² dózisú keskenysávú UVB-besugárzást követően, valamint elemeztük a nikotinamid (NAM) előkezelés hatását. Az UVB-kezelést két, 12 órával eltérő időpontban alkalmaztuk annak vizsgálatára, hogy a cirkadián fázis befolyásolja-e a génexpressziós választ.

Korábbi vizsgálatok szerint az UV-sugárzás átmenetileg módosítja az óragének expresszióját humán keratinocitákban (16–19). Eredményeink összhangban vannak ezekkel a megfigyelésekkel: a Clock, Bmal1 és per1–3 expresszió mindkét besugárzási időpontban gyorsan csökkent, majd fokozatosan helyreállt. Ezzel szemben a Cry1, cry2 és Rev-erbα válasza a besugárzás időpontjától függött. A kiinduláskor végzett UVB-kezelés fokozta, míg a 12 órával későbbi besugárzás eltérő mintázatban módosította a gének expresszióját. Ez arra utal, hogy az UVB-re adott molekuláris válasz részben a cirkadián fázistól függhet.

A Cry és a Rev-erbα gének nemcsak a cirkadián óra szabályozásában, hanem a DNS-károsodásra adott sejtválaszban is szerepet játszanak. A nukleotid excíziós javítás (NER) kulcsfehérjéje, az XPA cirkadián szabályozás alatt áll, és expressziója, illetve aktivitása összefüggést mutat a CRY fehérjék működésével (2, 5, 20). Vizsgálatunkban az Xpa gén expressziója elsősorban a későbbi időpontban végzett UVB-kezelést követően emelkedett, ami összhangban áll a DNS-helyreállítás napszakfüggő szabályozásának lehetőségével. Mivel azonban funkcionális DNS-javítási vizsgálatokat nem végeztünk, ennek biológiai jelentősége további kutatásokat igényel.

A nikotinamid a $NAD^+$ prekurzora, amely ismerten elősegíti az UV-indukált DNS-károsodás helyreállítását az ATP-szint fenntartásával és a PARP aktivitás szabályozásával (11, 21), valamint kapcsolatban áll a $NAD^+$-függő SIRT1 útvonallal (22, 23), amely a cirkadián óra és a NER szabályozásában egyaránt részt vesz (24, 25). Ennek ellenére a NAM önmagában nem módosította szignifikánsan a vizsgált óragének expresszióját. UVB-kezelést követően

hatása mérsékelt volt: a korai besugárzás után elsősorban a cry1 expresszióját fokozta, míg a későbbi besugárzás során több gén, valamint az xpa expresszióját növelte. Mivel a Cry1-2 és az Xpa mRNS-szintje egyaránt emelkedett, eredményeink arra utalnak, hogy a NAM hatása nem kizárólag a CRY–XPA tengelyen keresztül valósul meg, hanem további szabályozó mechanizmusok is szerepet játszhatnak.

*Összefoglalva*, az alacsony dózisú UVB-besugárzás nem szüntette meg a fő óragének cirkadián ritmusát, ugyanakkor időpontfüggő, átmeneti génexpressziós változásokat idézett elő. A cosinor-analízis alapján a ritmikus expresszió több gén esetében megmaradt, azonban a mesor és az akrofázis több esetben módosult. A nikotinamid önmagában nem befolyásolta számottevően az óragének expresszióját, UVB-kezelést követően azonban egyes gének – különösen a Cry1 és az Xpa – esetében fokozó hatást mutatott. Vizsgálatunk korlátja, hogy kizárólag mRNS-szinten, in vitro modellben elemeztük a változásokat, ezért a fehérjeszintű és funkcionális következmények tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

IRODALOM


1. *Takahashi J. S.*: Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nature Publishing Group. (2017).
2. *Kang T. H., Lindsey-Boltz L. A., Reardon J. T., Sancar A.*: Circadian control of XPA and excision repair of cisplatin-DNA damage by cryptochrome and HERC2 ubiquitin ligase. Proc Natl Acad Sci U S A. (2010) *107(11)*, 4890–4895. DOI: 10.1073/pnas.0915085107
3. *Gaddameedhi S., Selby C. P., Kaufmann W. K., Smart R. C., Sancar A.*: Control of skin cancer by the circadian rhythm. Proc Natl Acad Sci U S A. (2011) *108(46)*, 18790–18795. DOI: 10.1073/pnas.1115249108
4. *Gaddameedhi S., Selby C. P., Kemp M. G., Ye R., Sancar A.*: The Circadian Clock Controls Sunburn Apoptosis and Erythema in Mouse Skin. Journal of Investigative Dermatology. (2015) *135(4)*, 1119–1127. DOI: 10.1038/jid.2014.508
5. *Anabtawi N., Cvammen W., Kemp M. G.*: Pharmacological inhibition of cryptochrome and REV-ERB promotes DNA repair and cell cycle arrest in cisplatin-treated human cells. Sci Rep. (2021) *11(1)*, 1–9. DOI: 10.1038/s41598-021-97603-x
6. *Bissett D. L., Oblong J. E., Berge C. A.*: Niacinamide: A B vitamin that improves aging facial skin appearance. Dermatol Surg. (2005) *31(7 Pt 2)*, 860–866. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2005.31732
7. *Bissett D. L., Miyamoto K., Sun P., Li J., Berge C. A.*: Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. Int J Cosmet Sci. (2004) *26(5)*, 231–238. DOI: 10.1111/j.1467-2494.2004.00228.x
8. *Navarrete-Solís J., Castanedo-Cázares J. P., Torres-Álvarez B. és mtsai.*: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial of Niacinamide 4% versus Hydroquinone 4% in the Treatment of Melasma. Dermatol Res Pract. (2011) *2011*, 1–5. DOI: 10.1155/2011/379173
9. *Soma M., Lalam S. K.*: The role of nicotinamide mononucleotide (NMN) in anti-aging, longevity, and its potential for treating chronic conditions. Mol Biol Rep. (2022) *49(10)*, 9737–9748. DOI: 10.1007/s11033-022-07459-1
10. *Nadeeshani H., Li J., Ying T., Zhang B., Lu J.*: Nicotinamide mononucleotide (NMN) as an anti-aging health product – Promises and safety concerns. J Adv Res. (2022) *37*, 267–278. DOI: 10.1016/j.jare.2021.08.003
11. *Surjana D., Halliday G. M., Damian D. L.*: Nicotinamide enhances repair of ultraviolet radiation-induced DNA damage in human keratinocytes and ex vivo skin. Carcinogenesis. (2013) *34(5)*, 1144–1149. DOI: 10.1093/carcin/bgt017
12. *Gensler H. L.*: Prevention of photoimmunosuppression and photocarcinogenesis by topical nicotinamide. Nutr Cancer. (1997) *29(2)*, 157–162. DOI: 10.1080/01635589709514618
13. *Yiasemides E., Sivapirabu G., Halliday G. M., Park J., Damian D. L.*: Oral nicotinamide protects against ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. Carcinogenesis. (2009) *30(1)*, 101–105. DOI: 10.1093/carcin/bgn248
14. *Allen N. C., Martin A. J., Snaidr V. A. és mtsai.*: Nicotinamide for Skin-Cancer Chemoprevention in Transplant Recipients. New England Journal of Medicine. (2023) *388(9)*, 804–812. DOI: 10.1056/nejmoa2203086
15. *Damian D. L., Patterson C. R. S., Stapelberg M., Park J., Barnetson R. S. C., Halliday G. M.*: UV radiation-induced immunosuppression is greater in men and prevented by topical nicotinamide. Journal of Investigative Dermatology. (2008) *128(2)*, 447–454. DOI: 10.1038/sj.jid.5701058
16. *Kawara S., Mydlarski R., Mamelak A. J. és mtsai.*: Low-dose ultraviolet B rays alter the mRNA expression of the circadian clock genes in cultured human keratinocytes. Journal of Investigative Dermatology. (2002) *119(6)*, 1220–1223. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.19619.x
17. *Sun Y., Wang P., Li H., Dai J.*: BMAL1 and CLOCK proteins in regulating UVB-induced apoptosis and DNA damage responses in human keratinocytes. J Cell Physiol. (2018) *233(12)*, 9563–9574. DOI: 10.1002/jcp.26859
18. *Joo J. H., Hong I. K., Kim N. K., Choi E.*: Trichosanthes kirilowii extract enhances repair of UVB radiation-induced DNA damage by regulating BMAL1 and miR-142-3p in human keratinocytes. Mol Med Rep. (2018) *17(1)*, 877–883. DOI: 10.3892/mmr.2017.7932
19. *Park S., Kim K., Bae I. H. és mtsai.*: TIMP3 is a CLOCK-dependent diurnal gene that inhibits the expression of UVB-induced inflammatory cytokines in human keratinocytes. FASEB Journal. (2018) *32(3)*, 1510–1523. DOI: 10.1096/fj.201700693R
20. *Kang T. H., Leem S. H.*: Modulation of ATR-mediated DNA damage checkpoint response by cryptochrome 1. Nucleic Acids Res. (2014) *42(7)*, 4427–4434. DOI: 10.1093/nar/gku094
21. *Park J., Halliday G. M., Surjana D., Damian D. L.*: Nicotinamide prevents ultraviolet radiation-induced cellular energy loss. Photochem Photobiol. (2010) *86(4)*, 942–948. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2010.00746.x
22. *Imai S., Armstrong C. M., Kaeberlein M., Guarente L.*: Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. Nature. (2002) *2(6771)*, 795–800.
23. *Bellet M. M., Nakahata Y., Boudjelal M. és mtsai.*: Pharmacological modulation of circadian rhythms by synthetic activators of the deacetylase SIRT1. Proc Natl Acad Sci U S A. (2013) *110(9)*, 3333–3338. DOI: 10.1073/pnas.1214266110
24. *Fan W., Luo J.*: SIRT1 regulates UV-induced DNA repair through deacetylating XPA. Mol Cell. (2010) *39(2)*, 247–258. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.07.006
25. *Bitterman K. J., Anderson R. M., Cohen H. Y., Latorre-Esteves M., Sinclair D. A.*: Inhibition of silencing and accelerated aging by nicotinamide, a putative negative regulator of yeast Sir2 and human SIRT1. Journal of Biological Chemistry. (2002) *277(47)*, 45099–45107. DOI: 10.1074/jbc.M205670200


Érkezett: 2026.08.14.
Közlésre elfogadva: 2026.08.28.

# Frakcionált $CO_2$-lézerkezelés vizsgálata *ex vivo* humán bőrmodellben: egy új preklinikai kísérletes megközelítés

# Investigation of Fractional $CO_2$ Laser Treatment in an *Ex Vivo* Human Skin Model: A Novel Preclinical Experimental Approach

KISS LAURA DR.[1], VIRÁG NIKOLETT[1], PILLER MIMI DR.[1], GYULAI ROLLAND DR.[1], KEMÉNY LAJOS DR.[2,1], 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 frakcionált szén-dioxid ($CO_2$) lézerrel végzett bőrmegújító kezeléseket az elmúlt két évtized egyik legjelentősebb technológiai innovációjaként tartjuk számon a klinikai bőrgyógyászat és az esztétikai medicina területén. A hagyományos ablatív lézertechnikával szemben a frakcionált technológia a lézersugarat mikroszkopikus oszlopokra bontja, ennek eredményeként kontrollált mikrosérülések keletkeznek, elősegítve a gyorsabb regenerációt és a hatékonyabb sebgyógyulást hegesedés nélkül. A frakcionált $CO_2$-lézer által kiváltott molekuláris és sejtszintű folyamatok feltérképezése még nem teljes. A lézerkezelés által indukált biológiai válaszreakciók részletesebb megismerése hozzájárulhat a hatásmechanizmus pontosabb értelmezéséhez, ezáltal új terápiás indikációk azonosításához, valamint a kezelési protokollok további optimalizálásához. Vizsgálatunk célja egy olyan humán bőrmodell kialakítása volt, amely alkalmas az ex vivo frakcionált $CO_2$-lézerkezelés biológiai hatásainak vizsgálatára, miközben lehetőséget biztosít a páciensektől az invazív mintavétel kiváltására.*

**Kulcsszavak:**
**frakcionált $CO_2$ lézer – *ex vivo* kezelés – tenyésztett bőrmodellek – sebzáródás – hematoxilin-eozin festés**

## SUMMARY

*Fractional carbon dioxide ($CO_2$) laser skin resurfacing treatments are considered one of the most significant technological innovations of the past two decades in the fields of clinical dermatology and aesthetic medicine. Unlike traditional ablative laser techniques, fractional technology splits the laser beam into microscopic columns, which results in controlled micro-injuries (microthermal zones) that promote faster regeneration and more effective wound healing without scarring. The molecular and cellular mechanisms triggered by the fractional $CO_2$ laser remain incompletely understood. A better understanding of the biological responses induced by laser treatment may contribute to a more accurate interpretation of the mechanism of action, thereby allowing the identification of new therapeutic indications and the further optimization of treatment protocols. We aimed to develop a human skin model suitable for studying the biological effects of ex vivo fractional $CO_2$ laser treatment, while also providing an alternative to invasive sampling from patients.*

**Key words:**
**fractional $CO_2$ laser – *ex vivo* treatment – cultured skin models – wound closure – hematoxylin and eosin staining**

A lézertechnológia dinamikus fejlődése az utóbbi évtizedekben jelentősen kibővítette a bőrgyógyászat terápiás eszköztárát. A klinikai gyakorlatban alkalmazott lézerek működési elvük alapján két fő kategóriába sorolhatók: megkülönböztetünk ablatív és non-ablatív lézereket, amelyek hagyományos, illetve frakcionált formában egyaránt alkalmazhatók. A nem sebészi bőrmegújítás hatékony alternatívájaként a lézeres bőrfelszín-megújítás az 1980-as években, a folyamatos üzemmódú (continuous wave) $CO_2$-lézer klinikai bevezetésével jelent meg, amely mérföldkövet jelentett a bőrfiatalító kezelések fejlődésében. Bár a módszer jó klinikai eredményeket biztosított, a hosszan tartó gyógyulási idő, a jelentős fájdalom és a kedvezőtlen mellékhatás profil egyaránt ösztönözte a tech-

Levelező szerző: Kiss Laura dr.
e-mail: kiss.laura@med.u-szeged.hu

nológia továbbfejlesztését. A 2000-es évek elején a frakcionált lézerek megjelenése jelentősen megváltoztatta a lézeres bőrmegújítás szemléletét. A frakcionált $CO_2$-lézer 10 600 nm hullámhosszúságú, infravörös tartományba eső sugárzást bocsát ki, amely elsősorban a bőrben található vízmolekulákban nyelődik el. A hagyományos ablatív lézertechnikákkal szemben, amelyek a teljes kezelt bőrfelszínt érintik, a frakcionált technológia a lézersugarat mikroszkopikus oszlopokra (mikrotermális zónák) bontja. Ennek eredményeként kontrollált mikrosérülések keletkeznek, miközben a környező szövetek jelentős része intakt marad, elősegítve a gyorsabb regenerációt és a hatékonyabb sebgyógyulást hegesedés nélkül (1, 2).

Napjainkra a frakcionált $CO_2$-lézert a nem sebészi bőrmegújítás gold standardjának tekintjük (3). A bőrgyógyászati esztétikai kezeléseken belül az egyik legszélesebb körben alkalmazott kollagénindukciós eljárás. A kezelés klinikai hatékonyságát számos vizsgálat igazolta: javítja a bőr textúráját, feszességét, valamint csökkenti a foto- és kronológiai bőröregedés látható jeleit. Esztétikai szempontból mind a ráncok mélységében, pigmentációs eltérésekben és a bőr tónusában javulás várható a kezeléssorozatot követően. A frakcionált $CO_2$-lézer indikációja nem korlátozódik az általános bőrfiatalításra, számos bőrgyógyászati kórképhez társuló strukturális és esztétikai eltérés kezelésében is eredményesen alkalmazható. A kezeléssel járó fájdalom, kellemetlenség lokális érzéstelenítő használata mellett jól tolerálható. Az alábbiakban szeretnénk felsorolni néhány esztétikai jelentőséggel bíró indikációs területet**.** Atrófiás hegeket gyakran gyulladásos bőrbetegségek, mint például akne szövődményeként tapasztalunk. Az aknés hegek kezelésében az optimális eredmény eléréséhez általában 6-10 kezelési alkalomra van szükség. A kezelést követően átmeneti erythema, oedema, pörkképződés és hámlás jelentkezhet, amely rendszerint egykét héten belül megszűnik (4). Egyes klinikai eredmények alapján az autológ thrombocytadús plazma (platelet-rich plasma, PRP) alkalmazása a kezelést követően hozzájárulhat a felépülési idő rövidítéséhez a lézerkezelést követően (2). Hypertrophiás hegek elsősorban bőrt érő trauma hatására keletkeznek (pl. égés, sérülés, fekély, műtét). Ebben az esetben a sebgyógyulás gyulladásos fázisa elhúzódik, a fibroblasztok túlzott aktivációjához, fokozott fibrózishoz vezet. A frakcionált $CO_2$-lézer hatékonyan csökkenti a hegek vastagságát, a felszíni egyenetlenségeket, fokozza a bőrterület rugalmasságát, ezáltal az esztétikai javulás mellett a bőrterület mobilitása/funkcionalitása is javul (5,6). További esztétikai jelentőségű alkalmazási területként a rhinophyma illetve a bőrfelszín hyperpigmentációval járó eltéréseinek kezelése is megemlíthető (2). Fontos kiemelni, hogy a frakcionált $CO_2$-lézer indikációs köre túlmutat az esztétikai bőrgyógyászaton. Irodalmi adatok alapján a frakcionált $CO_2$-lézer hosszú távú preventív hatással rendelkezhet a nem-melanoma bőrdaganatok kialakulásával szemben. A 60 év feletti populációban a fotokarcinogenezis következtében kialakuló nem-melanoma bőrtumorok előfordulása folyamatosan emelkedik. Biztató klinikai eredmények szerint már egyetlen frakcionált $CO_2$-lézerkezelés is jelentősen csökkentheti az aktinikus keratózisok – a laphámrák prekancerózus lézióinak – számát, valamint mérsékelheti az új elváltozások kialakulásának gyakoriságát (7). Továbbá az elmúlt években egyre nagyobb figyelmet kap a frakcionált lézerrel támogatott hatóanyagbevitel (fractional laser-assisted drug delivery, LADD), amely során a lézer által létrehozott mikroszkopikus csatornákat használják ki a topikálisan alkalmazott készítmények hatékonyabb penetrációjához és biohasznosulásához (8). Ezen az elven alapul például a frakcionált $CO_2$-lézerrel támogatott fotodinámiás terápia (laser-assisted photodynamic therapy, LA-PDT), mely ígéretes eredményeket mutat például folliculitis decalvans kezelésében (9).

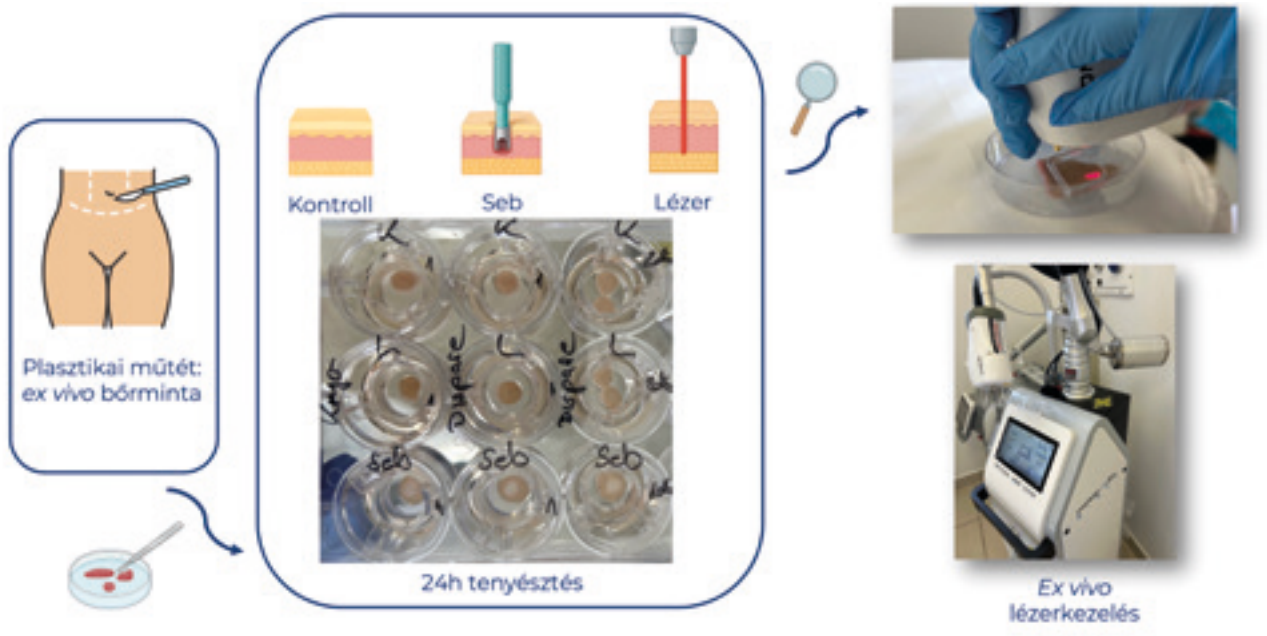
Megemlítendő, hogy a frakcionált $CO_2$-lézerkezelés ritkább szövődményei közé tartozik a vérzés, herpes simplex vírus reaktiváció, pigmentációs zavar (elsősorban sötétebb bőrtípusú pácienseknél) vagy hegesedés. Körültekintő beállításmód mellett ezen szövődmények minimalizálhatók (10).

Bár a frakcionált $CO_2$-lézert egyelőre elsősorban az esztétikai bőrgyógyászatban alkalmazzák, a kezelés által kiváltott sejtszintű és molekuláris folyamatok részletes megismerése további terápiás indikációk megalapozását tehetné lehetővé. Munkánk során célunk egy olyan *ex vivo* bőrmodell létrehozása volt, mely alkalmas a frakcionált $CO_2$-lézer hatásának *in vitro* tesztelésére, egyúttal kiváltva a páciensektől az invazív mintavétel szükségességét.

## Anyag és módszer

*Bőrminták előkészítése, kezelése, tenyésztése*

Klinikánk Plasztikai Sebészeti osztályán elektív hasplasztikai műtéten átesett donorok bőrmintáiból *ex vivo* punch biopsziás mintákat vettünk. Célunk egy olyan sebmodell kialakítása volt, mely lehetővé teszi a normál sebgyógyulás és a frakcionált $CO_2$-lézer által indukált sebgyógyulás összehasonlítását. A kutatási elrendezésünkben donoronként 3 csoportot alakítottunk ki. Az első csoporthoz a bőrminta egy részén *ex vivo* frakcionált $CO_2$-lézerkezelést végeztünk (Fire-Xel, Bison Medical, South-Korea, beállítás: pulse width: 560 µs, repeat delay: single, overlap 2 times, energy: 18,8 mJ) majd a kezelt területről punch biopsziákat (6 mm) vettünk. A második csoporthoz 8 mm-es punch biopsziák közepén egy 4 mm-es punch koronggal ún. kimetszéses módszerrel sebzést ejtettünk, ez a fiziológiás sebgyógyulás modelljeként szolgált. Kontrollként a bőrminta kezeletlen területéről vett punch biopsziás (6 mm) mintákat használtunk. Ezt követően első lépésben a három csoportban készített punch biopsziás mintákat folyadék-levegő határfelületen sejttenyésztő inserten tenyésztettük (Corning Inc., Corning, NY, USA) standardizált körülmények között (37°C, 5 % $CO_2$, Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) F12 (Biosera, Cholet, France) 10 % magzati borjúszérummal (fetal bovine serum, FBS, Euroclone, Pero, Italy) kiegészítve) 24, 48 és 72 óráig *(1.ábra)*. Csoportonként, illetve tenyésztést megelőzően egy-egy teljes punch biopsziás mintát fagyasztó mátrixba ágyazva lefagyasztottunk, hogy ezen mintákból később kiolvasztást követően szövettani metszeteket készítsünk.




*1. ábra*
A mintavételt követő folyamatok: ex vivo frakcionált $CO_2$-lézerkezelés, valamint a kialakított vizsgálati csoportok egyes punch biopsziás mintái a szövettenyésztő inserten (kontroll, lézer-kezelt és sebzett)
(BioRender.com segítségével készült ábra)

*Hematoxilin-eozin festés és mikroszkópos elemzés*

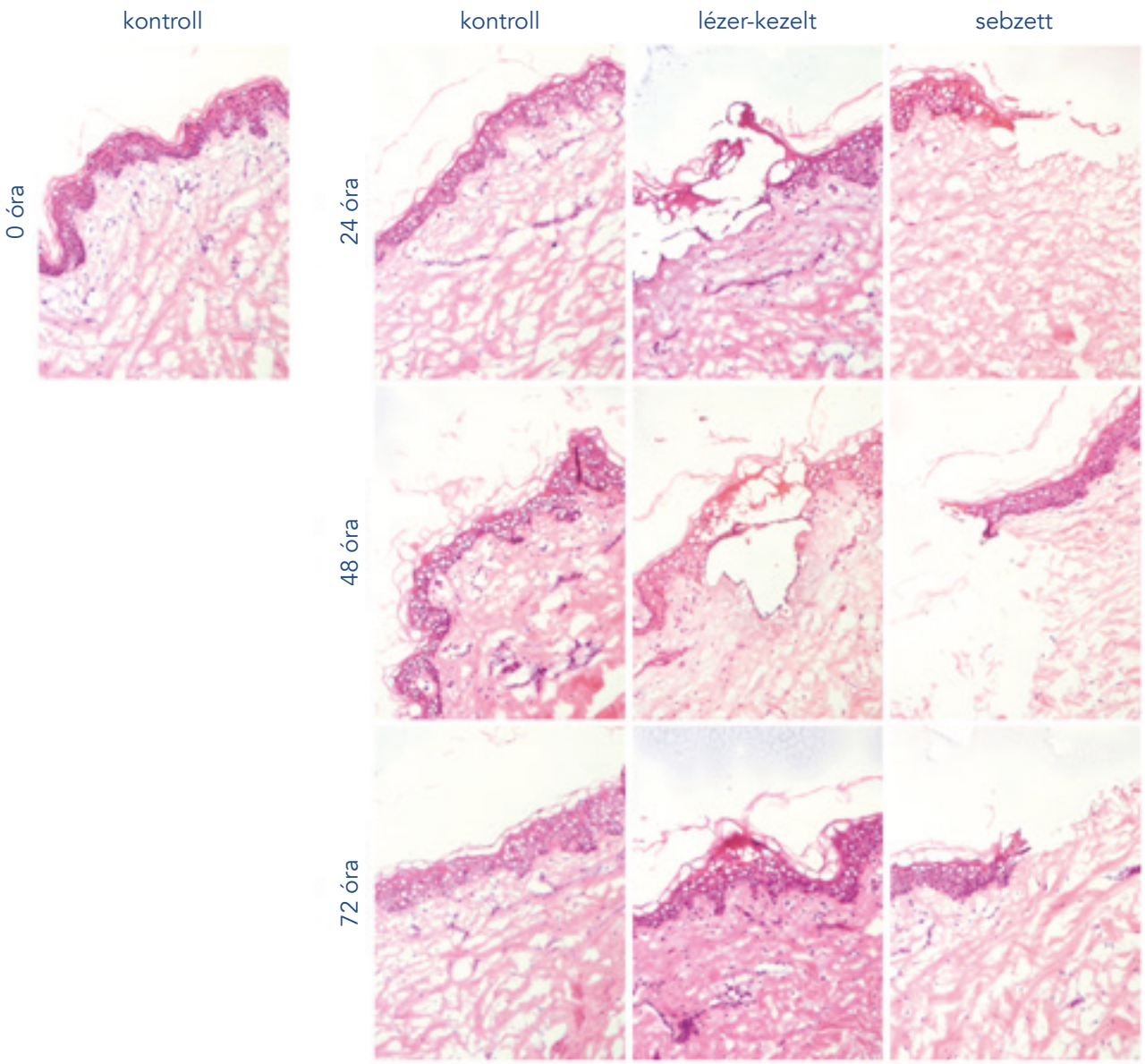
A szövettani metszeteket (vastagság: 5 µm) automatizáltan hematoxilin-eozinnal (HE) festettük (Leica ST5020, Nussloch, Németország), majd a szöveti struktúrát a Zeiss AxioImager Z1 mikroszkóp (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Németország) fénymikroszkópos platformjával vizsgáltuk. A mikroszkópos felvételek készítésére és elemzésére a Zen2012 programot használtuk (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Németország).

## Eredmények

A HE festéssel végzett szövettani analízis alapján a tenyésztett, kezeletlen kontroll punch biopsziás mintákban 24, 48 és 72 óra elteltével nem volt kimutatható strukturális eltérés a 0 órás, nem tenyésztett kontroll mintákhoz képest, ami arra utal, hogy a tenyésztés önmagában nem indukált proliferatív vagy morfológiai változásokat az epidermiszben. A kontroll és a normál sebgyógyulási modell mintáiban a papilláris dermisz megtartott, normális szövettani szerkezetet mutatott, és a két csoport között érdemi különbség nem volt megfigyelhető. Ellenben a frakcionált $CO_2$-lézerrel kezelt minták esetén a papilláris dermisz kissé tömöttebb szerkezetű, HE festéssel fokozottabb eozinofil festődés volt megfigyelhető. A lézer-kezelt mintáknál a kezelés hatására kialakult mikrosebek jól azonosíthatók voltak a metszeteken. A lézerkezelés következtében kialakuló mikrosebek szélein, illetve a normál sebgyógyulás modell sebszélein is megfigyelhető volt a re-epitelizáció már 24 órás tenyésztést követően. A folyamat 48 és 72 óránál mindkét modellben tovább folytatódott, azonban a re-epitelizáció mértéke a lézer-kezelt mintákban kifejezettebbnek bizonyult. A lézer-kezelt mintákban továbbá már 48 órát követően megfigyelhető volt, hogy a mikrosebek széleiről kiinduló, előrehaladó keratinocita-frontok úgynevezett epitheliális hidat képeznek, ami a sebzáródás előrehaladottabb stádiumára utalt. 72 óra elteltével ezen hídképződési folyamat mellett akár a mikrosebek záródását is megfigyelhettük a lézer-kezelt minták epidermiszében *(2. ábra)*.

## Megbeszélés

Az irodalomban egyelőre limitált eredmény áll rendelkezésre a frakcionált $CO_2$-lézerkezelés által bőrben indukált molekuláris szintű folyamatokról, különös tekintettel az *ex vivo* bőrmintákban létrejövő epidermális változásokra. Eredményeink hozzájárulhatnak, hogy a keratinocitákban ezen változásokat feltárjuk, valamint a fiziológiás sebgyógyulási folyamattal összehasonlítsuk. Bár korábbi tanulmányokban már beszámoltak a frakcionált $CO_2$-lézerkezelés szöveti hatásainak *in vivo* konfokális mikroszkópos értékeléséről, valamint 3D rekonstruált bőrmodellen az *ex vivo* lézerkezelés által indukált molekuláris és szövettani változásokról (11, 12), ezzel szemben az ismertetett bőrmodellünk újszerű megközelítést képvisel. Vizsgálatunk valós időben, műtéti beavatkozások során nyert humán bőrminták azonnali feldolgozására, *ex vivo* frakcionált $CO_2$-lézerkezelésére, majd ezt követő szövettenyésztésére épül. Jelen ismereteink szerint ez az első olyan kísérleti modell, amely a humán bőrszöveten végzett azonnali *ex vivo* lézerkezelést majd kontrollált tenyésztést ötvöz, lehetővé téve a lézer által indukált korai szövettani és molekuláris folyamatok fiziológiás állapothoz közelítő vizsgálatát, valamint alkalmas lehet egyéb funkcionális teszek elvégzésére, széles spekt-




*2. ábra*
Kezeletlen kontroll, lézer-kezelt és sebzett tenyésztett bőrminták mikroszkópos követése. Hematoxilin-eozin festés, n=3 donor, 20x nagyítás

rumú vizsgálatokra is. Modellünk segítségével az időbeli követés eredményei nemcsak a sebgyógyulási folyamat dinamikájának jellemzésére alkalmasak, hanem iránymutatást nyújthatnak a jövőbeli kísérletek/vizsgálatok optimális időpontjának megválasztásához is. Eredményeink továbbá hozzájárulhatnak a frakcionált $CO_2$-lézer alkalmazási területének bővítéséhez, amely új terápiás indikációk megalapozásával hosszú távon befolyásolná a betegek életminőségét, valamint a bőrgyógyászati ellátás színvonalának növelését.

*Köszönetnyilvánítás, támogatók*
A projekt a Kulturális és Innovációs Minisztérium Egyetemi Kutatói Ösztöndíj Programjának a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból finanszírozott szakmai támogatásával készült (EKÖP-309-SZTE).

IRODALOM

1. *Alexiades-Armenakas, MR., Dover, JS., Arndt, KA.:* The spectrum of laser skin resurfacing: nonablative, fractional, and ablative laser resurfacing. J Am Acad Dermatol. (2008) *58(5),* 719-737. DOI: 10.1016/j.jaad.2008.01.003
2. *Goldberg, DJ.:* Ablative laser resurfacing for skin rejuvenation. [Internet] UpToDate; 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/ablative-laser-resurfacing-for-skin-rejuvenation?
3. *Levy, T., Lerman, I., Waibel, J., és mtsai.:* Expert consensus on clinical recommendations for fractional ablative CO(2) laser, in facial skin rejuvenation treatment. Lasers Surg Med. (2025) *57(1),* 15-26. DOI: 10.1002/lsm.23850
4. *Baranyai, F., Czirbesz, K., Ugur, C., és mtsai.:* Aknés hegek sikeres kezelése. BVSZ. (2022) *98(1),* 12-23. DOI: 10.7188/bvsz.2022.98.1.2
5. *Keshk, ZS., Salah, MM., Samy, NA.:* Fractional carbon dioxide laser treatment of hypertrophic scar clinical and histopatho-

logical evaluation. Lasers Med Sci. (2025) *40(1),* 137. DOI: 10.1007/s10103-025-04371-5
6. *Zhang, L., Liu, C., Li, L.:* An overview of the mechanisms of fractional CO(2) laser in scar treatment. Lasers Med Sci, (2026) *41(1),* 42. DOI: 10.1007/s10103-026-04846-z
7. *Spandau, DF., Chen, R., Wargo, J., és mtsai.:* Randomized controlled trial of fractionated laser resurfacing on aged skin as prophylaxis against actinic neoplasia. J Clin Invest. (2021) *131(19),* e150972. DOI: 10.1172/JCI150972
8. *Haedersdal, M., Sakamoto, F., Farinelli, W., és mtsai.:* Fractional CO(2) laser-assisted drug delivery. Lasers Surg Med. (2010) *42(2),* 113-22. DOI: 10.1002/lsm.20860
9. *Rozsa, P., Varga, E., Gyulai, R., és mtsai.:* Carbon-dioxide laser-associated PDT treatment of folliculitis decalvans. Int J Dermatol. (2024) *63(9),* 1256-1257. DOI: 10.1111/ijd.17136
10. *Ramsdell, WM.:* Fractional CO2 laser resurfacing complications. Semin Plast Surg, (2012) *26(3),* 137-140. DOI: 10.1055/s-0032-1329415
11. *Schmitt, L., Huth, S., Amann, P., és mtsai.:* Direct biological effects of fractional ultrapulsed CO(2) laser irradiation on keratinocytes and fibroblasts in human organotypic full-thickness 3D skin models. Lasers Med Sci. (2018) *33(4),* 765-772. DOI: 10.1007/s10103-017-2409-1
12. *Sattler, E.C., Poloczek, K., Kastle, R., és mtsai.:* Confocal laser scanning microscopy and optical coherence tomography for the evaluation of the kinetics and quantification of wound healing after fractional laser therapy. J Am Acad Dermatol. (2013) *69(4),* e165-73. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.04.052

Érkezett: 2026.08.14.
Közlésre elfogadva: 2026.08.17.

# Gyulladásos mozgásszervi manifesztációk hidradenitis suppurativában: fókuszban az axialis spondyloarthritis*

# Inflammatory musculoskeletal manifestations in hidradenitis suppurativa: focus on axial spondyloarthritis*

KOVÁCS ALIZ DR.[1], BODNÁR NÓRA DR.[2]
Somogy Vármegyei Kaposi Mór Oktató Kórház Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár[1]
Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika[2]

## ÖSSZEFOGLALÁS

*Az axiális spondyloarthritis (axSpA) krónikus, progresszív immunmediált gyulladásos reumatológiai megbetegedés, amelynek korai felismerése továbbra is jelentős kihívást jelent a gyakran nem specifikus kezdeti tünetek és a diagnosztikus késedelem miatt. Az elmúlt évek epidemiológiai, genetikai és immunológiai kutatásai egyre szorosabb kapcsolatot tártak fel az axSpA és több immunmediált gyulladásos bőrbetegség, újabban a hidradenitis suppurativa (HS) között. A közös patogenetikai mechanizmusok, beleértve a HLA-asszociációkat, valamint a TNF-α- és IL-17-mediált gyulladásos útvonalak szerepét, arra utalnak, hogy e két kórkép részben átfedő immunpatológiai spektrumot alkothat. Ennek következtében a bőrgyógyászok szerepe felértékelődik az axSpA-ra utaló mozgásszervi tünetek felismerésében. Jelen közlemény áttekinti az axSpA patogenezisét, klinikai altípusait, diagnosztikai sajátosságait és a korai felismerést segítő klinikai jeleket, különös hangsúlyt helyezve a bőrgyógyászati gyakorlat szempontjából releváns vonatkozásokra.*

**Kulcsszavak:**
**axialis spondyloarthritis (axSpA) – hidradenitis suppurativa (HS) – immun-mediált gyulladásos megbetegedések – gyulladásos derékfájdalom – korai diagnosis – bőrgyógyász-reumatológus együttműködés**

## SUMMARY

*Axial spondyloarthritis (axSpA) is a chronic, progressive immune-mediated inflammatory rheumatic disease whose early recognition remains a major challenge due to its often non-specific initial manifestations and frequent diagnostic delays. Over recent years, epidemiological, genetic, and immunological research has revealed an increasingly close association between axSpA and several immune-mediated inflammatory skin diseases, most notably hidradenitis suppurativa (HS). Shared pathogenetic mechanisms, including HLA-associated genetic susceptibility and the involvement of TNF-α- and IL-17-mediated inflammatory pathways, suggest that these two conditions may represent partially overlapping entities within the same immunopathological spectrum. Consequently, dermatologists are assuming an increasingly important role in recognizing musculoskeletal symptoms suggestive of axSpA. This review provides an overview of the pathogenesis, clinical subtypes, and diagnostic characteristics of axSpA, with particular emphasis on the clinical features that may facilitate early recognition and are of particular relevance to dermatological practice.*

**Key words:**
**axial spondyloarthritis (axSpA) – hidradenitis suppurativa (HS) – immune-mediated inflammatory diseases – inflammatory low back pain (IBP) – early diagnosis – dermatologist–rheumatologist collaboration**

A hidradenitis suppurativát az utóbbi évek egyik legnagyobb szakmai figyelmét kiérdemlő krónikus bőrgyógyászati betegségként ismerhettük meg. Ennek a fókusznak köszönhetően lehetővé vált a betegség klinikai tüneteinek és kialakulásának szélesebb körű megértése. A betegség rizikófaktorai jól ismertek, azonban a kialakulásának mozzanatai további vizsgálatokat tesznek szükségessé, melyek a hatékony terápiás lehetőségek várható bővülését fogják

Levelező szerző: Bodnár Nóra dr.
e-mail cím: drbodnarnora@gmail.com



* Szponzorált közlemény

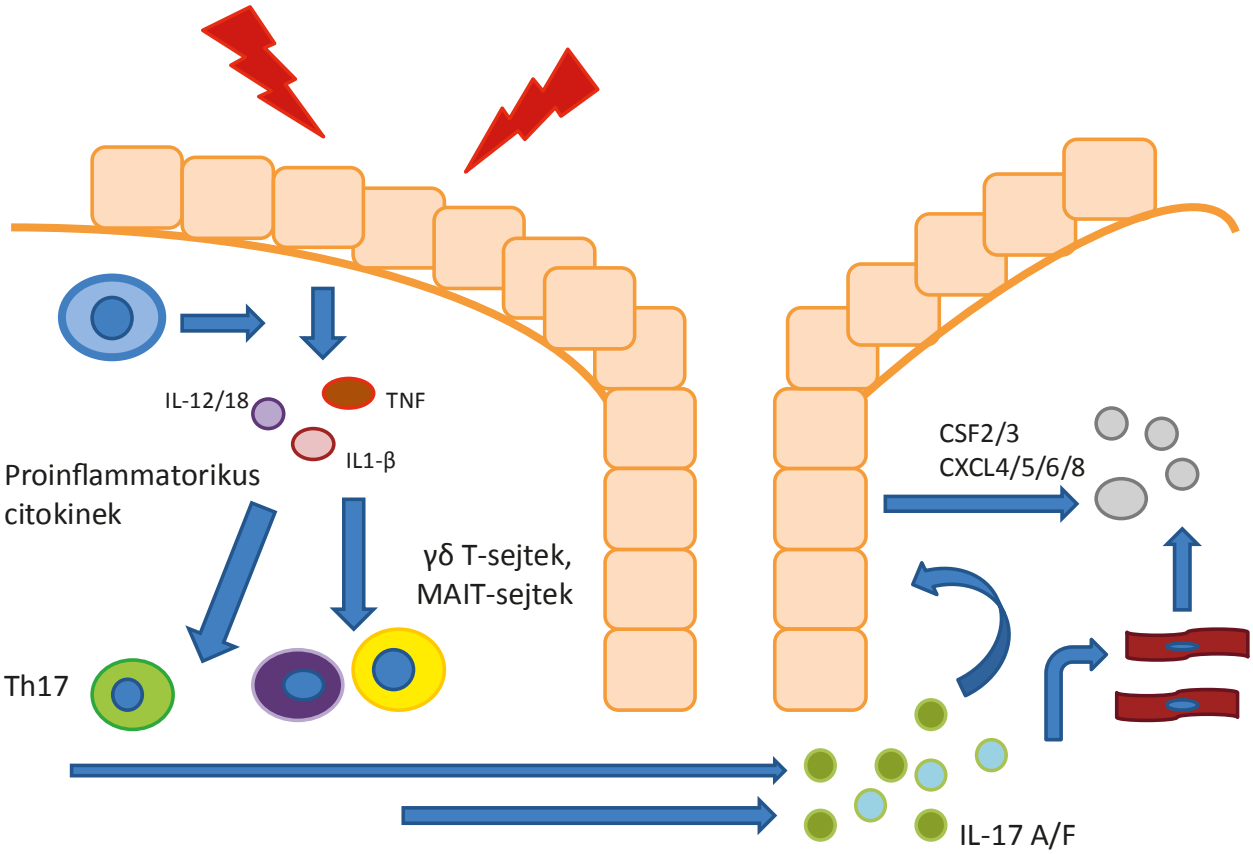
eredményezni. Napjainkban egyre több evidencia támasztja alá, hogy a hidradenitis suppurativa (HS) nem csupán izolált dermatológiai kórkép, hanem szisztémás gyulladásos megbetegedés (1), amely a közös immunpatogenetikai és gyulladásos mechanizmusok révén számos egyéb immunmediált kórállapottal mutat társulást.

HS-ben gyakoribb előfordulását figyelték meg a gyulladásos bélbetegségeknek, szeronegatív spondyloarthritiseknek, valamint az acne és egyéb follicularis hyperkeratózissal járó kórképeknek (2). A reumatológia és a bőrgyógyászat metszéspontját jól szemlélteti a spondyloarthritisek fokozott előfordulása hidradenitis suppurativában. Egy multicentrikus prospektív vizsgálatban a HS-ben szenvedő betegek 3,7%-a felelt meg a spondyloarthritis ASAS klasszifikációs kritériumainak, amely érték számottevően magasabb a teljes populációban becsült 0,3-1%-os SpA-prevalenciánál (3). A vizsgálatban HS-betegek 28,7%-nál észleltek mozgásszervi tüneteket, miközben a bőr- és az ízületi panaszok megjelenése között átlagosan 3,6 év telt el, amely tovább hangsúlyozza a bőrgyógyászok szerepét a korai felismerésben (3).

Jelen közlemény a hidradenitis suppurativa és az axialis spondyloarthritis közötti epidemiológiai, klinikai és immunpatológiai összefüggéseket tekinti át, amelyek a két betegség gyakoribb együttes előfordulását magyarázhatják. Külön hangsúlyt helyezünk azon klinikai tünetek ismertetésére, amelyek alapján a bőrgyógyász felismerheti a társuló gyulladásos mozgásszervi érintettséget és kezdeményezheti a páciens reumatológiai kivizsgálását.

## A hidradenitis suppurativa epidemiológiája és patogenezise

A hidradenitis suppurativa jelentős életminőség-romlással járó, krónikus, szisztémás, relapszusokkal-remissziókkal jellemezhető immunmediált bőrgyógyászati kórkép. Epidemiológiai vizsgálatok alapján a hidradenitis suppurativa prevalenciája a teljes populációban megközelítőleg 0,4-1,0% közé tehető (4). A kaukázusi populációban a HS női predominanciát mutat. A betegség lefolyását hormonális tényezők is befolyásolhatják, amit alátámaszt, hogy számos beteg esetében a menopausát követően a betegség aktivitása csökken, illetve remisszió alakul ki (5). A betegség első tünetei rendszerint fiatal felnőttkorban (19 éves kor körül) jelentkeznek, azonban minden harmadik HS beteg esetén már 19 éves kor előtt megjelennek a bőrtü-




*1. ábra*

Az aktivált keratinociták (narancs téglalap) és makrofágok (kék kör) által termelt proinflammatorikus citokinek (TNF-α, IL-1-β, IL-12/18) a dermisben kétféle T-sejt populációra hatnak (Th17, innate-like limfociták – γδ T-sejtek, MAIT-sejtek), melyek nagy mennyiségben IL-17 A/F molekulákat fognak szekretálni. Az IL-17 A/F molekulák hatására a keratinociták és fibroblasztok (barna téglalap) a neutrofil granulociták migrációjáért és aktivációjáért felelős citokinek (CSF 2/3, CXCL4/5/6/8) termelésébe kezdenek

netek (5). A hidradenitis suppurativa diagnózisa továbbra is számottevő késéssel történik, a tünetek megjelenése és a diagnózis felállítása között átlagosan hét év telik el (6). Az elmúlt években tapasztalható betegség iránti növekvő szakmai érdeklődés, valamint a diagnosztikus kritériumok és terápiás lehetőségek fejlődése várhatóan hozzájárulnak majd a diagnosztikus késedelem csökkenéséhez.

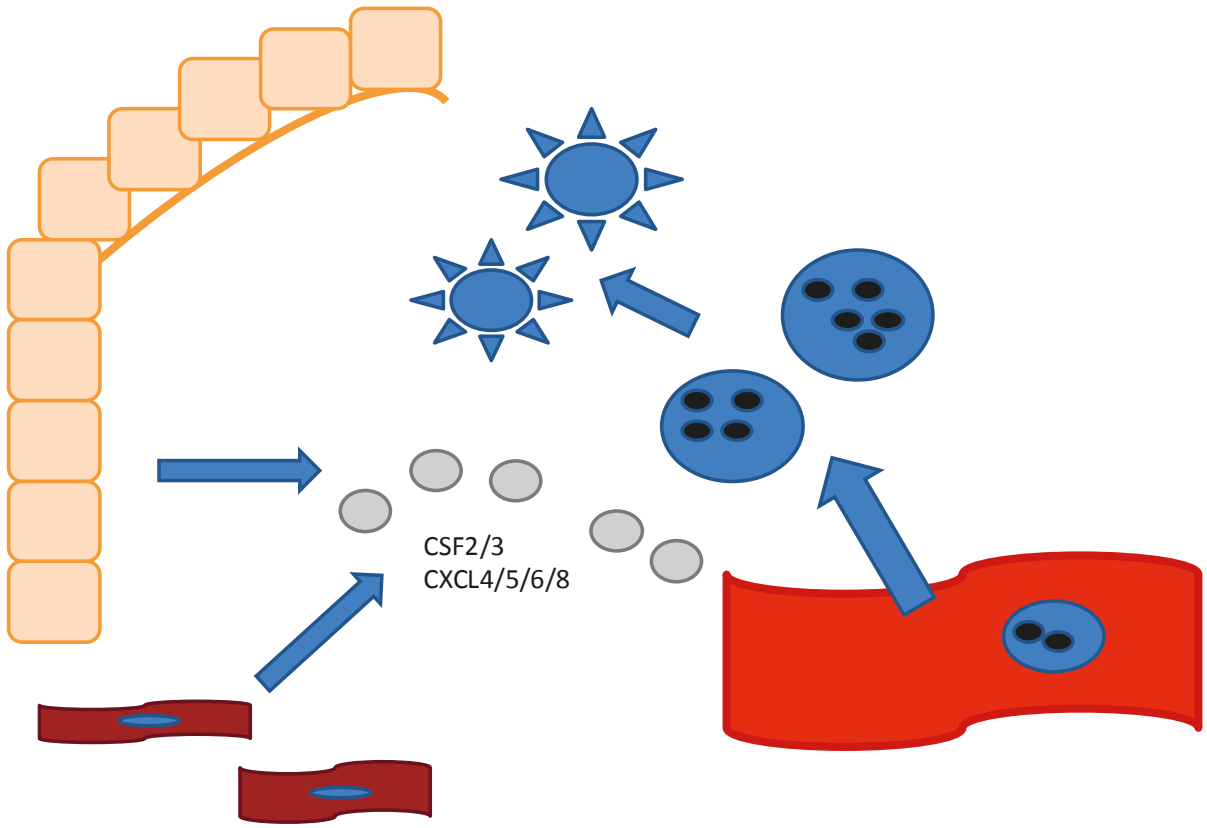
A hidradenitis suppurativa patogenezise összetett és mindmáig nem teljesen tisztázott. A jelenlegi modell szerint a betegség kialakulásában genetikai hajlamosító tényezők, hormonális hatások, az innate és adaptív immunválasz eltérései, valamint környezeti faktorok egyaránt szerepet játszanak. Az ismert rizikófaktorok közül kiemelendő a dohányzás és az obesitas, amelyek nemcsak a betegség kialakulásával, hanem annak súlyosságával és progressziójával is összefüggést mutatnak. A folyamatban lévő és jövőbeli klinikai, valamint transzlációs kutatások várhatóan tovább bővítik ismereteinket a HS patogeneziséről, ami alapot teremthet új terápiás célpontok azonosításához és innovatív kezelési stratégiák kidolgozásához.

A HS kialakulásában a fent nevezett etiológiai faktorok révén központi patogenetikai esemény a follicularis hiperkeratózis kialakulása. A szőrtüszők külső gyökérhüvelyét képező keratinociták nem csak passzív résztvevői a gyulladásos folyamatnak, hanem aktív immunológiai funkciót töltenek be, a bőr veleszületett immunrendszerének sejtes elemeit képezik. A keratinociták, valamint a bőrben lévő makrofágok részben ismert, de inkább ismeretlen stimulusok hatására aktiválódnak és proinflammatorikus citokinek termelésébe kezdenek (TNF-α, IL-1-β, IL-12/18). Ezen proinflammatorikus citokinek hatására a dermisben további két T-sejt populáció fog aktiválódni: egyrészt az adaptív immunrendszer részéről a helper T-sejtek TH17-irányú differenciálódása fog végbemenni, másrészt egy ún. veleszületett-szerű (innate-like) limfocita populáció (γδ T-sejtek, MAIT-sejtek) is aktiválódni fog. A leírt immunológiai folyamatok és az IL-17 által vezérelt gyulladásos kaszkád sematikus ábrázolását az *1. ábra* mutatja be (7).

Ezek a T-sejtek nagy mennyiségű IL-17A/F molekulákat fognak termelni, melyek visszahatnak az aktivált keratinocitákra, valamint a dermisben lévő IL-17 receptor pozitív fibroblasztokra. IL-17 hatására ezek a sejtek a neutrofil granulociták migrációjáért és aktivációjáért felelős citokinek termelésébe kezdenek (CSF-2/3, CXCL 1/5/6/8)

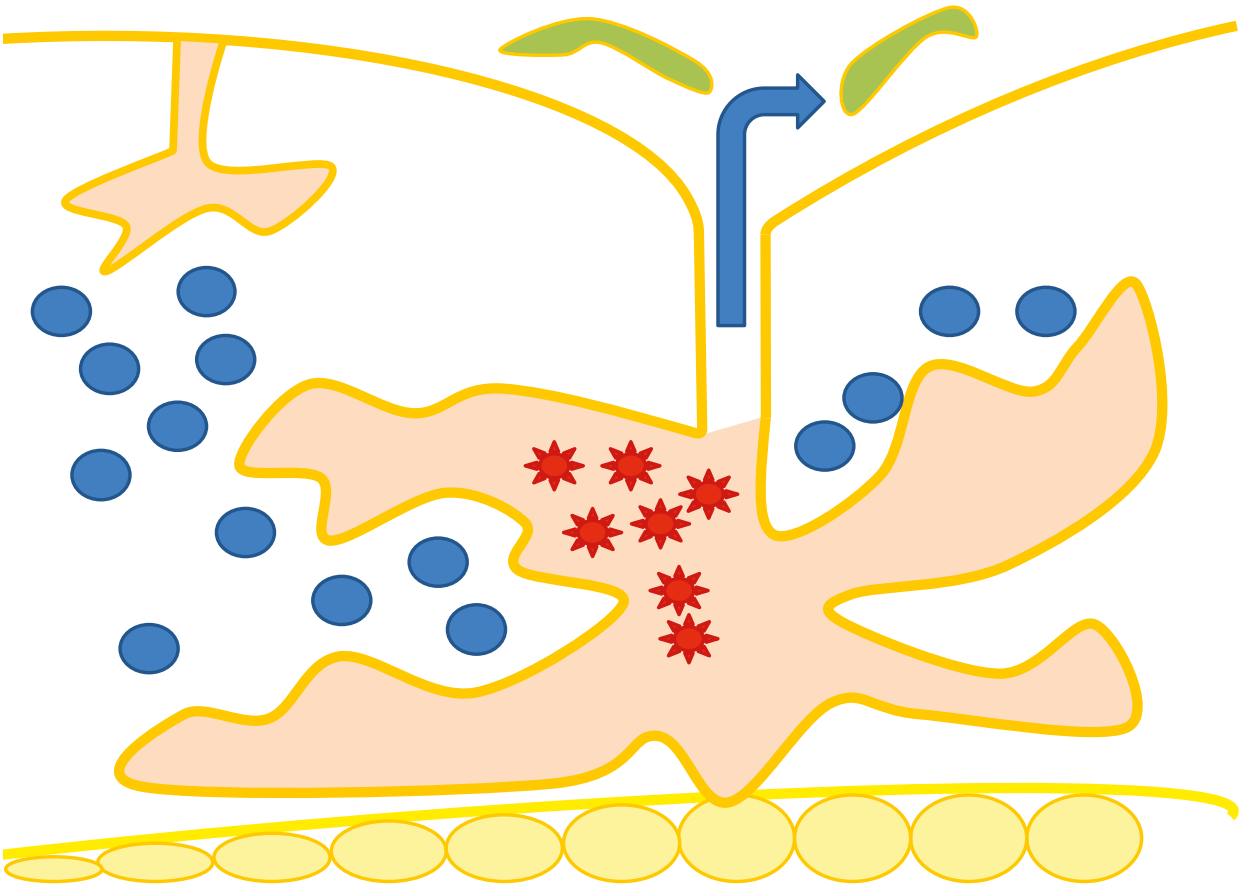
A gyulladás helyén tehát nagy mennyiségű neutrofil granulocita halmozódik fel (a folyamatot a *2. ábra* szemlélteti) (8), melyek aktivációja hozzájárul a szöveti destrukció kialakulásához, a follicularis hiperkeratozis kapcsán létrejött ciszta falának károsítása révén pedig a gyulladásos folyamat további progressziójához: deepitelizált járatok jönnek létre, valamint lehetővé válik a gyulladás subkután zsírszöveti infiltrációja is.

Egy előrehaladott, akár teljes régiót érintő gyulladásos folyamatban egymással kommunikáló üregrendszerek (szi-




*2. ábra*

Neutrofil granulociták migrációja és aktivációja: az IL-17 A/F hatására a keratinociták és fibroblasztok CSF2/3 és CXCL –t termelnek, melyek felelősek a neutrofil granulociták a gyulladás helyszínére történő toborzásáért és aktiválódásáért



*3. ábra*
Előrehaladott gyulladásos lézióban egymással kommunikáló üregrendszerek láthatók, melyek biofilmmel béleltek, kiváló táptalajt biztosítva anaerob baktériumok (piros csillagok) kolonizációjának. Ezek a járatok tartalmukat (nyíl) fistulákon keresztül a bőr felszínére ürítik

nusz járatok) jöhetnek létre, melyek tartalmukat többszörös fisztulák révén a bőr felszínére üríthetik. A szinuszjáratok és fisztulák kialakulásának ábrázolását a *3. ábra* mutatja be.

Az ezekhez társuló perzisztáló váladékozás és kifejezett odor jelentős betegterhet és számottevő életminőségromlást eredményez.

## Hidradenitis suppurativa és az axialis spondyloarthritis

Az elmúlt években egyre több kutatás, adat irányította rá a figyelmet a HS és a spondyloarthritisek kapcsolatára (3, 9, 10). A fent részletezett patogenetikai útvonalak (TNF-α, IL-17 útvonal) nemcsak a HS patogenezisében, hanem az axiális spondyloarthritis kialakulásában is szerepet játszanak. Az IL-17A/F a keratinociták és a szinoviális sejtek gyulladásos válaszát is fokozza, hozzájárulva a neutrofil sejtek aktivációjához, szöveti destrukcióhoz.

A spondyloarthritisek olyan krónikus immunmediált gyulladásos reumatológiai kórképek csoportját alkotják, amelyek közös klinikai, genetikai és patogenetikai sajátosságokkal rendelkeznek. Közülük az axiális spondyloarthritis (axSpA) a sacroiliacalis ízületeket, gerinc kisízületeit- illetve szalagrendszerét érintő forma. A gyulladásos folyamat többségében progresszív, megfelelő kezelés hiányában strukturális károsodáshoz vezethet. Bár pontos kiváltó oka ma sem ismert, kialakulása genetikai hajlam, környezeti tényezők és az immunrendszer kóros aktivációjának összetett kölcsönhatásának eredménye. A betegség genetikai hátterében kiemelkedő szerepe van a HLA-B27 génnek, amely az axSpA legerősebb ismert genetikai rizikófaktora (11). Ugyanakkor a HLA-B27 jelenléte önmagában nem elegendő a betegség kialakulásához, mivel a hordozók többsége soha nem lesz beteg. Az elmúlt évek genetikai kutatásai számos további fogékonysági gént is azonosítottak (például az ERAP1, IL23R és más, az IL-23/IL-17 jelátviteli útvonalhoz kapcsolódó gének), amelyek tovább erősítették a betegség immunológiai hátterének megértését. A jelenlegi ismeretek szerint az axSpA központi patogenetikai eleme az enthesis, vagyis az inak, szalagok és ízületi tokok csontba történő tapadási helyének gyulladása. A mechanikai mikrotraumák és a genetikai fogékonyság következtében aktiválódik a veleszületett és az adaptív immunválasz, amelynek során gyulladásos citokinek – elsősorban a TNF-α, az IL-17 és az IL-23 – szabadulnak fel. Ezek a mediátorok fenntartják a gyulladást, a csontvelőödéma kialakulását, valamint hosszabb távon paradox módon csontújdonképződést is indukálhatnak. Az axSpA egyik sajátossága, hogy a gyulladás

és a strukturális átépülés részben egymástól független folyamatok. A tartós gyulladást követően fokozódhat az osteoblast-aktivitás, amely syndesmophyták kialakulásához és végső soron ankylosishoz vezethet. Ez magyarázza, hogy a betegség nemcsak fájdalmat és funkcióromlást okoz, hanem megfelelő kezelés hiányában maradandó strukturális károsodást is eredményezhet (11). Az axiális spondyloarthritis (axSpA) napjainkban spektrumbetegségként értelmezhető, amely a nem rtg axiális spondyloarthritistől (nr-axSpA) a röntgennel kimutatható eltérésekkel jellemezhető axiális spondyloarthritisig, azaz a klasszikus spondylitis ankylopoeticáig terjedő kórforma-együttest foglalja magában. A mozgásszervi tünetek mellett a betegséghez számos extra-musculoskeletalis manifesztáció is társulhat. A leggyakoribb manifesztáció az akut anterior uveitis (betegek kb. 23%-át érinti), mely szignifikánsabb gyakrabban fordul elő a HLA-B27 pozitív betegek körében. A spondyloarthritises páciensek egy részében gyulladásos bélbetegség (IBD), mint pl. Crohn-betegség, colitis ulcerosa is társulhat a mozgásszervi tünetekhez (prevalenciája 4-6%), illetve psoriasis (kb. 10-11%) is előfordulhat (11). Mindezen manifesztációk jelentősen befolyásolják a betegség kimenetelét, megnövekedett terhet jelentenek a betegeknek.

A HS és az axSpA közötti kapcsolat gyakorlati jelentőségét az adja, hogy a bőrtünetek az esetek többségében évekkel megelőzik a mozgásszervi manifesztációk kialakulását (3). A bőrgyógyász ezért akár olyan időszakban is találkozhat a beteggel, amikor a spondyloarthritis már jelen vagy kialakulóban van, de még nem került felismerésre.

## Az axialis spondyloarthritis felismerésének szempontjai a bőrgyógyászati ellátás során

Ahogyan fentebb leírásra került, az axialis spondyloarthritis krónikus, gyulladásos mozgásszervi betegség, amely elsősorban a sacroiliacalis ízületeket és a gerincet érinti. A tünetek jellemzően fiatal felnőttkorban kezdődnek, többnyire 45 éves kor előtt (11,12).

Az axSpA betegség ellátásának egyik legjelentősebb kihívását a diagnózis felállításának késedelme jelenti. Nemzetközi adatok alapján a diagnosztikus késés gyakran eléri, illetve meghaladja az 5–8 évet, ami részben annak tulajdonítható, hogy a kórkép vezető tünete, a krónikus derékfájdalom, a teljes populációban rendkívül gyakori és többnyire nem specifikus panasz (11).

A bőrgyógyászati gyakorlatban a gyulladásos derékfájdalom felismerése a legfontosabb. A gyulladásos eredetű derékfájdalom jellemzői:

- alattomosan, fokozatosan kezdődik,
- legalább három hónapja fennáll,
- mozgásra javul,
- pihenésre fokozódik
- gyakran reggeli merevséggel jár,
- éjszaka vagy hajnalban is jelentkezhet.

A betegek sokszor úgy fogalmaznak, hogy akár több mint 1 óra, mire „bejáratódnak”, illetve mozgás után érzik jobban magukat. Ez a tünettan jelentősen eltér a degeneratív gerincbetegségek során megfigyelhető mechanikus derékfájástól, amely terhelést követően fokozódik, idős életkorban fordul elő és pihenésre javul.

A gyulladásos és a mechanikus derékfájás legfontosabb jellemzőit az *1. táblázat* foglalja össze.

Az axialis spondyloarthritis felismerésének késedelme nemcsak a betegek életminőségét rontja, hanem visszafordíthatatlan strukturális károsodások kialakulásához is vezethet. A hosszan fennálló gyulladás következtében a gerinc mozgékonysága fokozatosan beszűkül, a fiziológiás görbületek megváltoznak, és kialakulhat a betegségre jellemző előrehajló testtartás (11). E kórforma korai felismerése ezért különösen fontos azoknál a HS-betegeknél, akik gyulladásos derékfájásról vagy egyéb mozgásszervi panaszokról számolnak be.

Az axiális tünetek mellett fontos figyelmeztető jel lehet az enthesitis. Az enthesisek az inak és szalagok csonttapadási helyei, amelyek gyulladása a spondyloarthritisek egyik alapvető patológiai jelensége. A klinikai gyakorlatban ez leggyakrabban Achilles-ín környéki duzzanattal, illetve talpi feszínen sarokfájdalommal jelentkezik (11). A betegek rendszerint mély, lokalizált nyomásérzékenységről, terheléskor fokozódó, ugyanakkor nyugalomban sem feltétlenül szűnő fájdalomról számolnak be, amelyhez reggeli indítási nehezítettség vagy merevség is társulhat. Az enthesitis tünetei gyakran hónapokon vagy akár éveken keresztül fennállhatnak, és könnyen félreértelmezhetők túlterheléses

| Gyulladásos derékfájdalom | Mechanikus derékfájdalom |
|---|---|
| Általában 45 éves kor előtt kezdődik | Gyakrabban idősebb életkorban jelentkezik |
| Fokozatos, alattomos kezdet jellemzi | Gyakran akut vagy hirtelen kezdetű |
| Fizikai aktivitásra, mozgásra javul | Terhelésre fokozódik |
| Nyugalomra, pihenésre nem enyhül, akár romolhat is | Pihenésre általában javul |
| Éjszakai fájdalom jelentkezhet, amely felébresztheti a beteget | Éjszakai fájdalom kevésbé jellemző |
| Kifejezett, gyakran 30 percnél hosszabb reggeli merevség társulhat hozzá | Reggeli merevség általában hiányzik vagy rövid ideig tart |

*1. táblázat*
A gyulladásos és mechanikus derékfájás elkülönítését segítő klinikai jellemzők

vagy degeneratív elváltozásként. Nem ritka, hogy a betegek először ortopédiai szakrendelésen jelennek meg lokális mozgásszervi panaszok miatt, miközben valójában egy szisztémás gyulladásos betegség részjelenségéről van szó. Emiatt a kizárólag lokális kezelések, mint fizioterápia, talpbetét vagy ismételt lokális, legtöbbször steroid injekciók átmeneti javulást eredményezhetnek, de a háttérben álló gyulladásos kórkép felismerése késlekedhet.

Szintén jellegzetes tünet lehet a dactylitis, az ujj vagy lábujj kolbászujjszerű megvastagodása, duzzanata. A betegek ezt gyakran úgy írják le, hogy az érintett ujjuk „megdagadt", „befeszült", „nem hajlik rendesen", illetve fájdalmas a markolás, a járás vagy akár az egyszerű hétköznapi tevékenységek is. A fájdalom rendszerint nem egyetlen ízületre lokalizálódik, hanem az egész ujjat érinti, amely nyomásérzékennyé válhat és melegebb tapintatú lehet. A tünetek hetekig vagy akár hónapokig is fennállhatnak, és gyakran hullámzó lefolyásúak. Ennél a kórképnél sem ritka, hogy a betegek először traumatológiai, ortopédiai vagy kézsebészeti szakrendelésen jelennek meg, mivel a panaszokat sérülésnek, ínhüvelygyulladásnak, degeneratív elváltozásnak vagy fertőzésnek vélik. Ennek következtében a háttérben álló gyulladásos reumatológiai betegség felismerése késedelmet szenvedhet. HS-ben szenvedő beteg esetében a dactylitis különösen fontos figyelmeztető jel lehet a társuló spondyloarthritis irányába. Amennyiben a bőrgyógyász diffúz ujj- vagy lábujjduzzanatot észlel, vagy a beteg ilyen panaszokról számol be, indokolt a célzott reumatológiai kivizsgálás kezdeményezése.

Perifériás érintettség esetén még jellegzetes az alsóvégtagi aszimmetrikus oligoarthritis jelentkezése (11).

Az axialis spondyloarthritis (axSpA) fogalma ma már egységes betegségspektrumként foglalja magában a röntgen (r-axSpA, klasszikus spondylitis ankylopoetica) és a nem-röntgen (nr-axSpA) formákat. Az ASAS által kidolgozott klasszifikációs kritériumok lehetővé tették azoknak a betegeknek az azonosítását is, akiknél a hagyományos röntgenvizsgálattal még nem mutathatók ki strukturális eltérések, ugyanakkor a klinikai kép és/vagy az MRI-leletek már axialis gyulladásos betegséget jeleznek. Az ASAS és a SPARTAN együttműködésében kialakított, újonnan validált klasszifikációs rendszer tovább erősíti ezt a szemléletet, elősegítve a betegek korábbi felismerését és egységesebb besorolását a strukturális károsodások kialakulását megelőző szakaszban (12, 13).

HS-ben szenvedő betegekben fontos tehát a mozgásszervi panaszok időben történő felismerése és reumatológus szakorvoshoz való irányítás, így az axiális spondyloarthritis korai diagnózisa felállítható, mely hozzájárul a betegség progressziójának lassításához, közös terápiás stratégiák kialakításához. Ebben szeretnénk a bőrgyógyász kollégáknak segítséget nyújtani egy check-point lista kidolgozásával.

## Mit javasolt megkérdezni a HS-betegtől?

Mivel a bőrtünetek gyakran évekkel megelőzik a reumatológiai manifesztációk megjelenését, már a bőrgyógyászati szakrendelésen lehetőség nyílik a betegek azonosítására. Néhány célzott kérdés rutinszerű alkalmazásával rövid idő alatt kiszűrhetők azok a betegek, akiknél felmerül az axialis spondyloarthritis vagy más spondyloarthritis-forma gyanúja.

A következő kérdések néhány perc alatt feltehetők a rendelés során:

- Fennáll-e legalább három hónapja tartó derék- vagy farpofatáji fájdalom?
- A panaszok 45 éves kor előtt kezdődtek?
- Tapasztal-e reggeli merevséget a derék- vagy a hát területén?
- Javulnak-e a tünetei mozgás vagy testmozgás hatására?
- Felébreszti-e a fájdalom éjszaka vagy a hajnali órákban?
- Volt-e valaha tartós vagy visszatérő sarokfájdalma (Achilles-ín vagy talpi tapadás területén)?
- Jelentkezett-e korábban egy egész ujjat vagy lábujjat érintő, diffúz duzzanat („kolbászujj")?
- Kezelték-e valaha vagy visszatérő szemgyulladás, különösen iritis vagy uveitis miatt?
- Fordult-e elő a családban spondyloarthritis, Bechterew-kór vagy más gyulladásos gerincbetegség?
- Ismert-e a betegnél gyulladásos bélbetegség (Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa)?
- Előfordult-e psoriasis a családban vagy az elsőfokú rokonok között?

Amennyiben a beteg több kérdésre is pozitív választ ad, különösen gyulladásos derékfájás, enthesitisre utaló sarokfájdalom, dactylitis vagy korábbi uveitis esetén, reumatológiai konzultáció és célzott kivizsgálás javasolt.

## Mire figyeljen a bőrgyógyász a HS-beteg fizikális vizsgálatakor?

A HS-ben szenvedő beteg fizikális vizsgálata során érdemes a bőrtüneteken túl a mozgásszervi státuszt is röviden áttekinteni. Már a rendelőbe történő belépéskor feltűnhet az előrehajló testtartás, a fokozott thoracalis kyphosis vagy a gerinc merevsége, amelyek előrehaladott axialis érintettség jelei lehetnek. Különösen figyelemfelkeltő, ha a beteg nehezen hajol előre, mereven, egész felső testével fordul meg, vagy felálláskor mindkét alkarját támasztékul használja vagy átmozgatja magát.

A kéz és a láb vizsgálata során célszerű keresni a dactylitis jellegzetes tüneteit. A teljes ujjat vagy lábujjat érintő diffúz duzzanat („kolbászujj") még akkor is fontos jel lehet, ha a beteg éppen nem panaszkodik aktív fájdalomra. Érdemes rákérdezni arra is, hogy előfordult-e korábban átmeneti vagy visszatérő ujjduzzanat, amelyet esetleg sérülésnek vagy ínhüvelygyulladásnak tulajdonítottak.

A sarok régiójának megtekintése és tapintása szintén hasznos lehet. Az Achilles-ín tapadási helyének érzékenysége, valamint a talpi fascia eredésének fájdalmassága enthesitisre utalhat. A betegek gyakran „makacs sarokfájdalomként", „reggeli rálépési fájdalomként" vagy „hosszas ülés utáni bejáratódási nehézségként" írják le panaszaikat. Nem ritka, hogy ilyen tünetek miatt korábban ortopédiai ellátásban részesültek.

Érdemes figyelmet fordítani arra is, hogy a beteg rendszeresen szed-e nem szteroid gyulladáscsökkentőt (NSAID). Sok beteg nem mozgásszervi diagnózis miatt, hanem „derékfájásra”, „sarokfájásra” vagy „ízületi panaszokra” alkalmaz tartósan ilyen készítményeket. Az NSAID-használat elfedheti a gyulladásos tünetek egy részét, ugyanakkor fontos indirekt jelzés lehet egy fennálló, még fel nem ismert spondyloarthritis irányába.

A fizikális vizsgálat során a gerinc mobilitásának durva megítélése is értékes információt nyújthat. A beszűkült előrehajlás, a csökkent mellkaskitérés vagy a tragus-fal távolság növekedése előrehaladottabb betegségre utalhat. Bár ezek a vizsgálatok nem helyettesítik a reumatológiai kivizsgálást, segíthetnek azonosítani azokat a betegeket, akik további szakvizsgálatot igényelnek.

## Terápiás vonatkozások

A hidradenitis suppurativa és az axiális spondyloarthritis közötti kapcsolat felismerése nemcsak diagnosztikai, hanem terápiás szempontból is kiemelt jelentőséggel bír. A két kórkép patomechanizmusában számos közös gyulladásos útvonal azonosítható, ami a célzott biológiai terápiák alkalmazásában is tükröződik. A TNF-α-gátló adalimumab mind HS-ben, mind axSpA-ban bizonyított hatékonyságú kezelési lehetőség (14, 15). Emellett az IL-17-tengely szerepének egyre szélesebb körű felismerésével az IL-17-gátló terápiák jelentősége is felértékelődött.

Az IL-17A-gátló secukinumab mind axiális spondyloarthritisben, mind hidradenitis suppurativában kedvező klinikai eredményeket mutatott (16, 17). Az IL-17A és IL-17F kettős gátlását biztosító bimekizumab hatékonyságát HS-ben a hármas fázisú BE HEARD I és BE HEARD II vizsgálatok igazolták, amelyekben a készítmény szignifikánsan magasabb klinikai válaszarányt eredményezett a placebóhoz képest, és a terápiás hatás 48 héten keresztül fenntarthatónak bizonyult (18).

A bimekizumab axiális spondyloarthritisben is kedvező klinikai bizonyítékokkal rendelkezik. A teljes axSpA-spektrumot lefedő, párhuzamosan zajló hármas fázisú BE MOBILE 1 és BE MOBILE 2 vizsgálatokban, amelyek nem röntgen, illetve r-axiális spondyloarthritisben szenvedő betegek bevonásával zajlottak, a bimekizumab szignifikánsan javította az ASAS40 válaszarányt, csökkentette a betegségaktivitást, valamint mérsékelte az MRI-vel igazolható gyulladásos aktivitást a placebóhoz viszonyítva. A kedvező klinikai és képalkotó eredmények a kétéves utánkövetés során is fennmaradtak (19, 20).

A HS és az axSpA együttes előfordulása esetén a társbetegség korai felismerése jelentősen befolyásolhatja a terápiás döntéshozatalt, és lehetőséget teremthet olyan biológiai kezelés választására, amely mindkét gyulladásos kórkép aktivitását kedvezően befolyásolja. Ennek érdekében kiemelten fontos a bőrgyógyászok és reumatológusok közötti szoros multidiszciplináris együttműködés, amely elősegítheti a betegek időben történő diagnózisát, komplex ellátását és hosszú távú kimenetelének javítását.

## Összefoglalás

A hidradenitis suppurativa (HS) és az axiális spondyloarthritis (axSpA) közötti kapcsolat az elmúlt években egyre nagyobb figyelmet kapott, mivel a két, krónikus immunmediált gyulladásos betegség között epidemiológiai, klinikai és patogenetikai összefüggések egyaránt igazolhatók. Bár a HS jelenleg nem szerepel az axSpA klasszikus extra-musculoskeletalis manifesztációi között, egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a spondyloarthritis-spektrumhoz társuló, klinikailag releváns komorbiditásnak tekinthető, amely jelentős hatással lehet a páciensek betegségterhére, életminőségére és terápiás menedzsmentjére.

A rendelkezésre álló epidemiológiai adatok alapján a spondyloarthritis előfordulása HS-ben többszörösen meghaladja az általános populációban megfigyelhető gyakoriságot. Különösen fontos megfigyelés, hogy a bőrtünetek számos esetben évekkel megelőzik a mozgásszervi manifesztációk megjelenését, így a HS gyakran a spondyloarthritis kialakulásának első klinikai indikátora lehet. Ennek következtében a bőrgyógyász kiemelt szerepet tölthet be a korai felismerésben és a diagnosztikus késés csökkentésében, amely továbbra is az axSpA ellátásának egyik legjelentősebb kihívása.

A mindennapi dermatológiai gyakorlatban ezért célszerű fokozott figyelmet fordítani a gyulladásos derékfájás, a reggeli ízületi merevség, az enthesitisre vagy perifériás ízületi érintettségre utaló panaszok célzott szűrésére. A megfelelő anamnézisfelvétel, a gyulladásos derékfájás jellegzetességeinek ismerete, valamint a gyanús esetek időben történő reumatológiai továbbirányítása elősegítheti az axSpA korai diagnózisát és a célzott kezelés mielőbbi megkezdését.

A HS és az axSpA közötti kapcsolat felismerésének terápiás jelentősége is kiemelendő. A két betegség közös gyulladásos útvonalai olyan biológiai készítmények alkalmazását teszik lehetővé, amelyek mindkét kórképben igazolt hatékonysággal rendelkeznek. Ennek megfelelően a társbetegségek azonosítása a terápiaválasztást is befolyásolhatja, támogatva a személyre szabott betegellátás megvalósítását.

Mindezek alapján a HS-ben szenvedő betegek ellátásában a bőrgyógyász és a reumatológus közötti szoros multidiszciplináris együttműködés alapvető jelentőségű. Ez a megközelítés nemcsak a gyulladásos mozgásszervi érintettség korai felismerését segítheti elő, hanem hozzájárulhat a megfelelő terápiás stratégia kialakításához, a strukturális károsodások megelőzéséhez, valamint a betegek hosszú távú életminőségének és funkcionális állapotának javításához.

A publikáció az UCB Magyarország Kft. támogatásával jelent meg. A cikk teljes tartalma, a közölt információk a szerzők személyes nézeteit tükrözik.
Jóváhagyási szám: HU-DA-2600022
Lezárás dátuma: 2026. augusztus 12.

IRODALOM


1. *Dessinioti C, Katsambas A, Antoniou C:* Hidradenitis suppurativa (acne inversa) as a systemic disease. Clin Dermatol (2014) *32*, 397-408.
2. *Tzellos T, Zouboulis CC:* Review of Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. Implications for Daily Clinical Practice Dermatol Ther (Heidelb) (2020) *10*, 63–71.
3. *Richette P, Molto A, Viguier M és mtsai*.: Hidradenitis suppurativa associated with spondyloarthritis – results from a multicenter national prospective study. J Rheumatol. (2014) *41, 3*, 490–494.
4. *Nguyen TV, Damiani G, Orenstein LAV és mtsai*.: Hidradenitis suppurativa: an update on epidemiology, phenotypes, diagnosis, pathogenesis, comorbidities and quality of life. J Eur Acad Der matol Venereol (2021) *35*, 50-61.
5. *Gáspár K, Remenyik É, Szegedi A*.: A hidradenitis suppurativa pathofiziológiája BVSZ (2016) 215-219.
6. *Saunte DM, Boer J, Stratigos A és mtsai.:* Diagnostic delay in hidradenitis suppurativa is a global problem. Br J Dermatol (2015) Dec. *173(6),* 1546-9.
7. *Rastrick J, Edwards H, Ferecskó AS és mtsai.*: The roles of interleukin (IL)-17A and IL-17F in hidradenitis suppurativa pathogenesis: evidence from human in vitro preclinical experiments and clinical samples. Br J Dermatol (2024) *00*, 1–12.
8. *Page M, Edwards H, Okoye R és mtsai.:* Neutrophils and the IL-17 axis play a key pathological role in hidradenitis suppurativa. 12th EHSF Conference 2023 Extended Abstracts. Exp Dermatol (2023) 32, 9–156.
9. *Rondags A, Arends S, Wink FR és mtsai.:* High prevalence of hidradenitis suppurativa symptoms in axial spondyloarthritis patients. Semin Arthritis Rheum. (2019) *48*, 611–617.
10. *Juhász P, Bánvölgyi A.* Hidradenitis suppurativa és axiális spondyloarthritis: a bőrgyógyászat és a reumatológia találkozása. Magyar Reumatológia. (2025) *66*, 223–227.
11. *Sieper J, Poddubnyy D*. Axial spondyloarthritis. Lancet. (2017) *390*, 73–84.
12. *Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R és mtsai.:* ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. (2009) *68*, 770–776.
13. *Maksymowych WP, van der Heijde D, Caplan L és mtsai.:* The Assessments in SpondyloArthritis International Society (ASAS) and Spondyloarthritis Research and Treatment Network (SPARTAN) Revised Classification Criteria for Axial Spondyloarthritis: Development and Validation in the CLASSIC Cohort Study. ACR Convergence 2025 Abstract No. 0854.
14. *Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A és mtsai.:* ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Ann Rheum Dis. (2023) *82(1)*, 19–34.
15. *Kimball AB, Okun MM, Williams DAC és mtsai.:* Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa. N Engl J Med. (2016) *375(5)*, 422–434.
16. *Baeten D, Sieper J, Braun J és mtsai.:* Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. N Engl J Med. (2015) *373(26)*, 2534–2548.
17. *Kimball AB, Jemec GBE, Alavi A és mtsai.:* Secukinumab in moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (SUNSHINE and SUNRISE): week 16 and week 52 results of two identical, multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 trials. Lancet. (2023) *401(10378)*, 747–761.
18. *Kimball AB, Jemec GBE, Sayed C és mtsai.:* Efficacy and safety of bimekizumab in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa (BE HEARD I and BE HEARD II): two 48-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre phase 3 trials. The Lancet, (2024) *403*, 2504-2519.
19. *van der Heijde D, Deodhar A, Baraliakos X és mtsai*.: Efficacy and safety of bimekizumab in axial spondyloarthritis: results of two parallel phase 3 randomised controlled trials. Annals of the Rheumatic Diseases (2023) *82*, 515-526.
20. *Baraliakos X, Deodhar A, van der Heijde D és mtsai.:* Long-term safety and efficacy of bimekizumab in axial spondyloarthritis: 2-year results from two phase 3 studies, Rheumatology, (2025) *64(6),* 3534–3546.


Érkezett: 2026.08.06.
Közlésre elfogadva: 2026.08.27.

# Hazai hírek



*Forrás: Sándor Palota*

*Prof. Dr. Szegedi Andrea*, a Magyar Tudományos Akadémia levelező tagja, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának igazgatója, tanszékvezető egyetemi tanár a bőrgyógyászati allergológia és immunológia területén végzett kimagasló tudományos munkája, valamint iskolateremtő oktatói és eredményes vezetői tevékenysége elismeréseként a Magyar Érdemrend parancsnoki keresztje polgári tagozat kitüntetést kapta .

*A kitüntetéshez a Magyar Dermatológiai Társulat nevében szeretettel gratulál*
*a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle szerkesztősége*

# Hazai Hírek



2026. szeptember 4-én a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikáján a ***„Dr. Földvári Ferenc Alapítvány”*** kuratóriuma, az Alapítvány korábbi díjazottjai, a klinika munkatársai *Dr. Földvári Ferenc professzor* emlékére ünnepséget tartottak.

Az 1981-től 1993-ig, majd 2005-től ismételten – és jelenleg is – folyamatosan működő Alapítvány célja a Bőr-, Nemikótani és Bőronkológiai klinikán dolgozó, az Alapítvány követelményeinek megfelelő fiatal klinikai szakorvos díjazása. A díjat a Klinikavezetője és a Kuratórium döntése alapján évente, a névadó születésnapjára emlékezve adják át.

Az ünnepség során az Alapítvány képviselője méltatta *Földvári Ferenc professzor* munkásságát, ismertette a díj megítélésének szempontjait.

Az Alapítvány díját 2026-ban ***dr. Lőrincz Kende Kálmán*** adjunktus vehette át.

**Díjazottak 1982–1993**
Dr. Abloncy Éva
Prof. Dr. Baló-Banga Mátyás
Dr. Berecz Margit
Dr. Bíró Judit
Dr. Hársing Judit
Dr. Jakab Éva
Prof. Dr. Marschalkó Márta
Dr. Molnár László
Dr. Simon Gyula
Dr. Somlai Beáta
Prof. Dr. Soós Gyöngyvér
Prof. Dr. Temesvári Erzsébet
Prof. Dr. Török Ibolya
Dr. Takácsi Terézia
Dr. Várkonyi Viktória

**Díjazottak 2005–2026**
Prof. Dr. Wikonkál Norbert
Dr. Holló Péter
Dr. Preisz Klaudia
Dr. Bottlik Gyula
Dr. Pónyai Györgyi
Dr. Hidvégi Bernadett
Dr. Ostorházi Eszter
Dr. Kuzmanovszki Daniella
Dr. Szakonyi József
Dr. Tóth Béla
Dr. Medvecz Márta
Dr. Bánvölgyi András
Dr. Tóth Vera
Dr. Tamási Béla
Dr. Becker Krisztina
Dr. Szalai Klára
Dr. Kuroli Enikő
Dr. Lukács Andrea
Dr. Kovács Anikó
Dr. Lőrincz Kende Kálmán

2026. szeptember 4.

*Prof. emer. Temesvári Erzsébet*
*az Alapítvány képviselője*

# Hazai Hírek

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztőbizottsága a folyóirat
**2025. évi Nívódíját**
az alábbi közleményeknek ítélte:

**Legjobb összefoglaló munka**:
Steuer-Hajdu Krisztina dr., Tósaki Ágnes dr., Hagymási László, Ökrös Fanni, Szegedi Andrea dr.:
*JAK gátlás immunológiai és farmakológiai jellemzői*
101. évf. 2025. 2. szám 58. oldal

**Legjobb kazuisztika**:
Bognár Máté dr., Gyömörei Csaba dr., Pozsgai Melánia dr., Németh Csongor dr., Battyáni Zita dr., Lengyel Zsuzsanna dr.:
*Lymphomatoid papulosis*
101. évf. 2025. 5. szám 256. oldal

**Legjobb terápiás közlemény**:
Tajti Zsanett dr., Kemény Lajos dr., Gyulai Rolland Péter dr., Csoma Zsanett Renáta dr.:
*A súlyos acne kezelése: terápiás eredmények a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika öt éves beteganyagában*
101. évf. 2025. 1. szám 37. oldal

**Legjobb kísérletes közlemény** díjára a szerkesztőbizottság 2025. évre nem adott javaslatot.