

Az egészséges bőr regionális eltérései

Regional differences of the healthy skin

KAPITÁNY ANIKÓ DR.^{1,2*}, NAGY VIKTÓRIA^{1,3*}, RENTE ÁGNES¹,
DAJNOKI ZSOLT DR.^{1,2}, SAJTOS LÁSZLÓ^{1,3}, GÁSPÁR KRISZTIÁN DR.^{1,2},
TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.^{1,2}, SZEGEDI ANDREA DR.^{1,2}

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, MTA Kiváló Kutatóhely¹, ELKH-DE Allergológiai Kutatócsoport², Debreceni Egyetem, Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola³, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

Bőrünk, mint az egyik legfontosabb barrier szervünk komplex feladatot lát el. Egyrészt összeköti szervezetünket a külvilággal, másrészt védelmet nyújt annak káros hatásai ellen. Az irodalom a bőr barrieret 4 funkcionális egységre osztja: a mikrobiális, a kémiai, a fizikai és az immunológiai barrierre. A mikrobiális és a kémiai barrierrel már korábban kimutatták, hogy a topográfiaileg eltérő bőrrégiókban eltérő jellegzetességet mutatnak. A Debreceni Egyetem ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék munkacsoportja pedig azt vizsgálta, hogy a fizikai és az immunológiai barrier is mutat-e eltérést a különböző bőrterületeken. Az aktuális cikk a munkacsoport témában megjelent kutatásait foglalja össze, melyek rámutattak arra, hogy a mikrobiális és kémiai barrier mellett a másik két barrier is különbözik az eltérő bőrrégiókban. Ezen fiziológias eltérések megmagyarázhatják bizonyos régióspecifikus bőrbetegségek karakterisztikus lokalizációját.

Kulcsszavak:

**bőr barrier – immunológiai barrier –
bőrrégió – régióspecifikus bőrbetegségek**

SUMMARY

As one of our most important barrier organs, our skin has complex functions, both to connect us with the outside world and to protect us from its harmful effects. According to literature data, skin barrier can be divided into 4 functional units: microbial, chemical, physical and immunological barriers. The microbial and chemical barriers have been previously shown to exhibit different characteristics in topographically distinct skin regions. The research group at the Department of Dermatology, University of Debrecen, Hungary, has investigated whether the physical and immunological barriers also show differences in different skin areas. This article summarises the working group's research on this topic, which demonstrated that, in addition to the microbial and chemical barriers, the other two barriers also differ in distinct skin regions. These differences may explain the characteristic localisation of certain region-specific skin diseases.

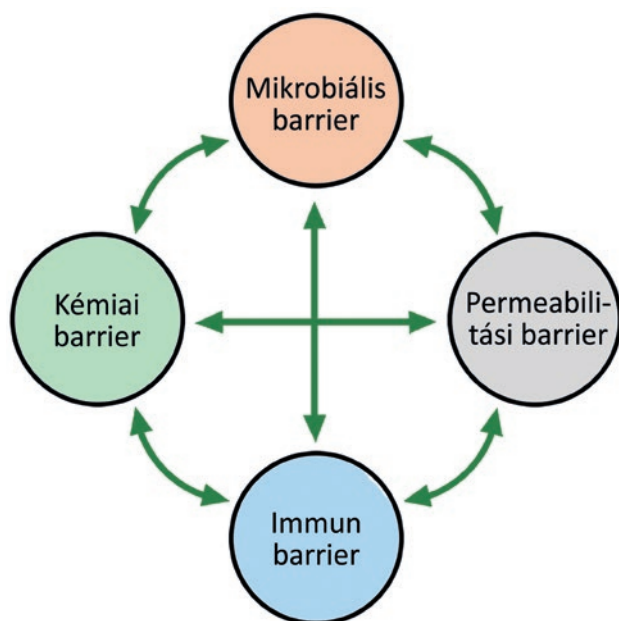
Key words:

**skin barrier – immunological barrier – skin
regions – region-specific skin diseases**

A bőr barrier elemei

Az emberi bőr a legnagyobb szerveink egyike, mely biztosítja a szervezet integritását, összeköti a környezettel, ugyanakkor véd is annak káros hatásai ellen. Részt vesz a test hőmérsékletének és nedvességtartalmának szabályozásában, véd az UV sugárzástól, valamint a szervezet számára veszélyt jelentő mikrobáktól és toxinoktól. Kutatások bizonyítják, hogy a bőr barrier típusú működését 4 funkcionálisan és anatómiaileg is elkülönülő elem biztosítja: a mikrobiális barrier, a kémiai barrier, a fizikai (permeabilitási) barrier és az immunológiai barrier egységei (1. ábra) (1). Ez a 4 barrier komponens egymással szoros kapcsolat-

ban létezik, erősen befolyásolják egymás működését és a bőr egészséges funkciójához mindegyik elem egészséges működése szükséges. Bármelyik egység károsodása a bőr homeosztázisának felbomlásához, gyakoribb fertőzésekhez, és/vagy gyulladásoz bőrbetegségek megjelenéséhez vezethet. Az immun-mediált nem fertőző bőrbetegségek kialakulásának tulajdonképpen egyik fő patogenetikai oka ennek a szigorúan szabályozott 4 komponensű barrier működésnek a meghibásodása. Mai ismereteink szerint ez vezet az atópiás dermatitis, rosacea vagy seborrhoeas dermatitis kialakulásához. Érdekes az is, hogy ezen típusú, úgynevezett barrier károsodás által indított betegségek nagyon jellegzetes lokalizációban szeretnek megjelenni.



1. ábra

A bőr barrier funkciójának négy eleme: a mikrobiális barrier, a kémiai barrier, a fizikai (permeabilitási) barrier és az immunológiai barrier

A bőrt első rátekintésre egységes felépítésű szervnek gondolhatnánk, hiszen nem fedezhetők fel olyan szembeötlő anatómiai különbségek az egyes régiók között, mint más barrier szervek, például a béltraktus (gyomor, vékonybél, vastagbél, stb.) vagy a légúti nyálkahártyák (felső és alsó légutak) vonatkozásában. Jobban átgondolva azonban már a bőr vonatkozásában is észlelhetők finomabb anatómiai különbségek régiók között, hiszen a szőrtüszők, valamint a faggyú-, az ekkrin- és az apokrin mirigyek sűrűsége és mérete a különböző bőrterületeken eltérő. Ezek alapján 3 fő régió különböztethető meg: faggyúmirigyekben gazdag (zsíros; sebaceous gland-rich, SGR), apokrin mirigyekben gazdag (nedves; apocrine gland-rich, AGR) és mirigyekben szegény (száraz; gland-poor, GP) területek. Az SGR régióba tartoznak az arc, a fül mögötti területek, a hát és mellkas felső területei, az AGR területek az axilla, az ingvinális redők, a gáttájéék, míg száraz, GP területhez sorolhatóak például a végtagok. Hosszú ideig azonban a tudomány nem gondolta, hogy ezeknek a régióknak bármilyen jelentősége lenne.

A mikrobióta és kémiai barrier regionalitása

Segre és munkacsoportja voltak az elsők, akik nem is olyan régen kimutatták, hogy a mikrobióta barrier eltérést mutat a különböző bőrrégiókban. Közölték, hogy más baktérium, vírus és gomba kolonizáció jellemzi az SGR és az AGR bőrt, és szintén más kommenzális mikrobióta található a GP régiókban. Az SGR területeken a lipofil fajok dominálnak, akik adaptálódtak a lipidekben gazdag, anaerob körülményekhez, ilyen például a *Propionibacteria*. A nedves területekre a *Staphylococcus* és a *Corynebacteria* fajok jellemzőek leginkább, míg a száraz területeket

a *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Corynebacterium* és *Propionibacterium*, *Enhydrobacter* és *Streptococcus* fajok népesítik be (2-7). Az SGR és AGR régiók különböző gomba fajok kolonizációjának is kedvez. Az emberi bőron a *Malassezia* faj a domináns, melynek abszolút gyakorisága az SGR bőron extrém magas, de az AGR régiókban is nagy mennyiségben fordul elő (4, 8, 9). A mikrobióta barrier kialakító közösségeknek fontos szerepe van a patogének inváziójának megakadályozásában, antimikrobiális peptidokat (AMP-k) termelhetnek, megakadályozzák a biofilm kialakítását, és indukálják különböző strukturális permeabilitási barrier fehérjék termelődését a bőrben (10-13).

A következő réteg a kémiai barrier, legfontosabb elemei a különböző mirigyek váladéka, köztük a sebum, és a „natural moisturizing faktorok (NMF)”, melyek együttesen a bőrfelszín savas pH-jának kialakításához is hozzájárulnak (1). A kémiai barrier, köztük a sebum mennyisége, a bőr pH-ja és hőmérséklete is jelentős eltéréseket mutat a három régióban (14). A kémiai barrier szoros kapcsolatban áll a fizikai (permeabilitási) barrier funkcióval, az NMF-ek szintjében bekövetkező változás a stratum corneum (SC) pH-jának és lipidösszetételének megváltozásához vezet (15).

A bőr barrier harmadik eleme a permeabilitási barrier, melynek két fő eleme a SC, és a stratum granulosum (SG) rétegben lévő tight junction (TJ) hálózat (16). Ez a fizikai barrier biztosítja a külső környezeti hatásokkal szembeni védelmet, gátolja a vízvesztést, valamint a többi barrierrel együtt részt vesz a különböző patogének bőrbe való bejutásának megakadályozásában.

A permeabilitási barrier mellett a bőr barrier negyedik elemét, az immunológiai barrier az epidermális és dermális klasszikus immunsejtek (Langerhans sejtek, dermális dendritikus sejtek, T és B limfociták, innate limfoid sejtek, hízósejtek, granulociták, makrofágok stb.) és nem klasszikus immunsejtek (keratinociták (KC), fibroblasztok stb.) által létrehozott bőr immunrendszer (Skin Immune System, SIS) biztosítja. Aktív szerepet játszik a fertőző ágensek elleni védekezésben, a saját mikrobiótával szemben viszont toleranciát mutat, ezzel segítve a bőr homeosztázisának fenntartását (17-19). Sem a permeabilitási, sem az immunológiai barrier vonatkozásában nem volt adat korábban a regionális különbségeket illetően. Mivel a mikrobióta összetétel és a kémiai milió is eltérést mutat a különböző egészséges bőrrégiókban, és szoros összefüggésben működnek a másik két barrier elemmel, évekkal ezelőtt munkacsoportunk vizsgálni kezdte, hogy a bőr barrier másik két eleme, a fizikai barrier és az immunológiai barrier mutat-e regionális eltéréseket.

Az immunológiai barrier regionális eltérései az epidermiszben

Kutatócsoportunk az immunológiai barrier különböző bőrrégiókra jellemző sajátosságait mind az epidermiszben, mind a dermiszben vizsgálta. Az epidermisz fő sejtje a KC (az epidermiszben található sejtek több mint 90%-a), de a KC-kon kívül egyéb sejtje is hordoznak immunológiai funkciót, mint például a szuprabazális rétegben

		Faggyúmirigyekben gazdag zsíros bőr (SGR)	Apokrin mirigyekben gazdag nedves bőr (AGR)	Mirigyszegény száraz bőr (GP)
Epidermisz	<i>KC citokinek</i>	TSLP, IL-23, IL-17C IL-18 (pro-Th17 milió) ↑	TSLP, IL-25, IL-33, IL-23, IL-18 (kevert milió) ↑	IL-25, IL-33, IL-36RA, IL-38, IL-18 (pro-Th2 milió) ↑
	<i>KC AMP-k</i>	S100A7, S100A8, S100A9, hBD2, LCN2, LACRT, LYZ ↑ emelkedett GP-hez képest	TSLP, LCN2 ↑ emelkedett GP-hez képest	S100A7, S100A8, S100A9, hBD2, LCN2, LACRT, LYZ ↓ alacsony mennyiség SGR vagy AGR-hez képest
	<i>Kemokinek</i>	CCL2, CCL3, CCL19, CCL20, CCL23, CCL24 ↑ emelkedett GP-hez képest	CCL2, CCL20 ↑ emelkedett GP-hez képest	CCL2, CCL3, CCL19, CCL20, CCL23, CCL24 ↓ alacsony mennyiség SGR vagy AGR-hez képest
Dermisz	<i>Sejtes elemek</i>	CD4 ⁺ T sejt CD11c ⁺ DC ↑ emelkedett GP-hez képest	CD4 ⁺ T sejt CD11c ⁺ DC ↑ emelkedett GP-hez képest	CD4 ⁺ T sejt CD11c ⁺ DC ↓ alacsony mennyiség SGR vagy AGR-hez képest
	<i>Transzkripciós faktorok</i>	RORγT és Foxp3 ↑ emelkedett GP-hez képest	nem vizsgáltuk	RORγT és Foxp3 ↓ alacsony mennyiség SGR-hez képest
	<i>Citokinek</i>	IL-17, IL10 ↑ emelkedett GP-hez képest	IL-17, IL10 ↑ emelkedett GP-hez képest	IL-17, IL10 ↓ alacsony mennyiség SGR vagy AGR-hez képest

1. táblázat

Az immunológiai barrier regionális eltérései

A táblázat azokat a molekulákat tartalmazza, melyek egy adott régióban eltérően expresszálódtak fehérje, vagy mRNA szinten. A nyilak a szignifikáns eltérések irányát jelölik. A vizsgálatok mRNA szinten RNA Seq és/vagy qPCR módszerrel történtek, a fehérje alapú vizsgálatok pedig IHC módszerrel kerültek kivitelezésre, vagy tape-stripping mintavételt kombináltunk tömegspektrometriával. Részletes leírás az eredeti publikációkban található.

Rövidítések: AGR, apokrin mirigyekben gazdag/apocrine gland-rich; AMP, antimikrobiális peptid; CCL, chemokine (C-C motif) ligand; CD, Cluster of differentiation; DC, dendritikus sejt; GP, mirigyekben szegény/gland poor; hBD2, human beta-defensin; IHC, immunohisztokémia; IL, Interleukin; KC, keratinocita; LACRT, lakritin; LYZ, lizozim; LCN2, lipokalin; qRT-PCR, quantitative real-time PCR; SGR, faggyúmirigyekben gazdag/sebaceous gland rich; TSLP, thymic stromal lymphopoietin

jelen levő speciális immunsejtek, a Langerhans sejtek és a CD8⁺ T sejtek. A KC-k szenzorként működnek receptoraik révén, és effektor funkciót is végeznek mediátorok termelésén keresztül, melyek közül ki kell emelni az AMP-k, kemokinek és citokin típusú molekulák, ún. epimimmunom mediátorok termelését, melyek révén képesek befolyásolni a bőr immunaktivitását, és hozzájárulnak a bőr homeosztázisának fenntartásához.

A bőr immunrendszer tanulmányozását célzó kutatásaink során SGR, AGR és GP régiók epidermiszében vizsgáltuk a különböző epimimmunomok, AMP-k és kemokinek expresszióját gén (RNA Seq és/vagy qPCR) valamint fehérje szinten (immunhisztokémia (IHC) vagy tape stripping és tömegspektrometria). Kimutattuk, hogy a zsíros, a nedves és a száraz bőrrégiók más epimimmunom készlettel rendelkeznek. A korábban csak atópiás dermatitisben (AD) szenvedő betegek bőrében azonosított epimimmunom, a thymic stromal lymphopietin (TSLP) az egészséges SGR és AGR mintákban magas mennyiségben fejeződik ki, míg a GP mintákban nem kimutatható a jelenléte, és a régiók közötti eltérés szignifikáns (20–22). Az irodalmi adatokból ismert többi epimimmunom molekulát (interleukin (IL)-25, IL-33, IL-23A, IL-17C, IL-36RA, IL-37, IL-38, IL-18, IL-1B, IL-24, IL-6, IL-1A, chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL)8, IL36A) tanulmányozva a különböző egészséges bőrrégiókon azt találtuk, hogy az SGR régióra pro-Th17 millió (magas IL-23, IL-17C és IL-18 szint) jellemző, míg a GP régióban a pro-Th2 (IL-25, IL-33, IL-36RA, IL-38 és IL-18) citokinek karakterisztikusak. Az AGR régió mind az SGR, mind a GP régiók epimimmunom jellegzetességeivel rendelkezik, melyet egy kevert (IL-25, IL-33, IL-23, IL-18) citokin mintázat jellemez (1. táblázat) (22).

Munkacsoportunk az alarmin molekulákként is szolgáló AMP-k expresszióját, valamint különböző kemokinek jelenlétét is vizsgálta. Azt találtuk, hogy a vizsgált AMP-k többsége (S100A7, S100A8, S100A9 a human-β-defensin2 (hBD2 (DEFB4B), lacritin (LACRT), lysosim (LZ)) és a lipocalin (LCN2)) magas expressziót mutatott SGR bőrben, és szintjük szignifikánsan magasabb volt a GP régióhoz képest, ahol alig expresszáldtak (22, 23). Az összes vizsgált kemokin (CCL2, CCL3, CCL19, CCL20, CCL23 és CCL24) is szignifikánsan magasabb expressziót mutatott SGR bőrben a GP régióhoz képest mRNS és/vagy fehérje szinten (24). Az AGR bőrrégiót hasonlítva a GP régióhoz azt találtuk, hogy bár mRNS szinten nem volt különbség a 2 régió AMP és kemokin expressziójában, fehérje szinten az IL-17 kapcsolt AMP-k (TSLP, LCN2) és kemokinek (CCL2, CCL20) szignifikánsan magasabb szinten voltak detektálhatóak AGR régiókban a GP régióhoz képest, hasonlóan az SGR bőrben korábban detektáltakhoz (1. táblázat) (21).

Az immunológiai barrier regionális eltérései a dermiszben

Az epidermisz alatt található a dermisz laza-rostos kötőszövetes rétege, melyet főként kötőszöveti rostok, extracelluláris mátrix molekulák, és az ezeket termelő fib-

roblasztok alkotnak. Ebben a rétegben az epidermiszhez képest több professzionális immunsejt található, főként a DC-k különböző populációi, mint a dermális DC-k és a plazmacitoid DC-k, a CD4⁺ T-helper (Th) sejtek, a γδ-T sejtek, a természetes öló (NK) sejtek, valamint a makrofágok és a hízósejtek.

Kutatócsoportunk az SGR, AGR és GP bőrrégiókról származó minták dermiszében is vizsgálta az immunbarrier szereplőit; a különböző immunsejtek jelenlétét, transzkripciós faktorokat, valamint bizonyos citokinek expresszióját tanulmányoztuk mRNS (RNASeq és qRT-PCR) és/vagy fehérje (IHC) szinten (1. táblázat). Szignifikánsan magasabb számú CD4⁺ T-sejtet és CD11c⁺ DC-t detektáltuk az SGR és AGR bőrben GP régiókhöz képest, de a DC-k nem mutattak jelentős aktivitást (20, 21). A különböző Th altípusok jellegzetes citokinjeit immunfestésnek alávetve azt találtuk, hogy IL-17⁺ (Th17) és IL-10⁺ (T_{reg}) sejtek az SGR és AGR bőrben jelentős számban és szignifikánsan nagyobb mennyiségben vannak jelen, mint a GP régióban (21, 24). Transzkripciós faktorok esetében szintén a Th17 kialakulásáért felelős RORγt, valamint a T_{reg} sejtekre jellemző Foxp3 jelentősen magasabb expressziót mutatott SGR bőrben a GP régiókhöz képest (20). A makrofágok, a neutrofil és eozinofil granulociták, valamint a hízósejtek mennyiségében nem mutattunk ki számottevő különbséget a három bőrrégió között, csakúgy mint az epidermiszben jellemző Langerhans sejtek számában sem (20, 21).

A fenti eredmények igazolják, hogy az egészséges bőr nem egységes, az immunológiai barrier összetétele és aktivitása regionális eltéréseket mutat, hasonlóan a mikrobióta és a kémiai barrierhez. Eredményeink összességében arra utalnak, hogy az SGR és AGR régiókat egy nem gyulladássos IL-17⁺/IL-10⁺ millió jellemzi szemben az GP területekkel (20–24).

A permeabilitási barrier eltérései a bőrrégiókban

Munkacsoportunk a bőr barrier negyedik elemének, a fizikai (permeabilitási) barriernek a funkcionális és molekuláris biológiai vizsgálatát is elvégezte; mRNS és fehérje alapú módszerekkel vizsgáltuk a permeabilitási barrier két legfontosabb elemét: a SC réteget és a TJ hálózatot (2. táblázat) (25). A SC alábbi csoportokba sorolható elemeket vizsgáltuk: a cornified envelope (CE) intracelluláris struktúrmolekulákat, a korneocita deszkvamációban és az intercelluláris lipid lamellák kialakításában szerepet játszó molekulákat és a korneodezmoszómák szerveződésében szerepet játszó komponenseket. Emellett funkcionális vizsgálatokat is végeztünk a transzepidermális vízvesztés (TEWL) mérésével, majd konfokális mikroszkópiával tanulmányoztuk a korneodezmoszómák és a TJ-ök szupramolekuláris szerveződését és eloszlását. Kutatásunk eredményeként gyengébb permeabilitási barrier funkciót azonosítottunk a mirigyekben gazdag (SGR és AGR) területeken, mivel szignifikánsan magasabb TEWL-t mértünk ezekben a régiókban. A CE ele-

meinek kifejeződését tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a három bőrrégió között, míg az extracelluláris sejtkapcsolatokat (korneodezmoszóma és tight junction) alkotó fehérjék csökkent expresszióját detektáltuk az SGR és AGR területeken. A sejtkapcsoló struktúrák alkotóelemeinek csökkent expressziójáért valószínűleg nem csökkent fehérjetermelés, hanem fokozott lebontásuk lehet a felelős, mivel a korneociták hámlásában fontos szerepet játszó kallikrein proteázok (KLK5, KLK7) fokozott jelenlétét detektáltuk a mirigyekben gazdag ré-

giókban (25). Ezek az enzimek képesek hasítani a dezmoszóma fehérjéket, így felelősek lehetnek az SGR és AGR bőr dezmoszómainak nagyobb mértékű bontásáért, és részben ezek okozhatják a TJ barrier gyengülését is. Ezt támasztja alá az is, hogy konfokális mikroszkóp alkalmazásával detektálni lehetett az egészséges bőr GP régiójában a rendezett, az AGR és SGR területeken a rendezetlenül elhelyezkedő sejtkapcsoló TJ és dezmoszóma struktúrákat. Összegezve tehát elmondható, hogy a permeabilitási barrier sem egységes a különböző bőrrégiók-

	Faggyúmirigyekben gazdag zsíros bőr (SGR)	Apokrin mirigyekben gazdag nedves bőr (AGR)	Mirigyszegény száraz bőr (GP)
Transzepidermális vízvesztés (TEWL)	magasabb a GP bőrhöz hasonlóan ↑	magasabb a GP bőrhöz hasonlóan ↑	alacsony az SGR és AGR bőrhöz hasonlóan ↓
Cornified envelope (CE) intracelluláris struktúrfehérjéi	nincs különbség	nincs különbség	nincs különbség
Korneocita deszkvamációban szerepet játszó molekulák	KLK5, KLK7 ↑ emelkedett GP-hez képest	KLK5, KLK7 ↑ emelkedett GP-hez képest	KLK5, KLK7 ↓ csökkent SGR-hez és AGR-hez képest
Intercelluláris lipid lamellák kialakításában szerepet játszó molekulák	ABCA12 ↑ emelkedett GP-hez képest	ABCA12 ↑ emelkedett GP-hez képest	ABCA12 ↓ csökkent SGR-hez és AGR-hez képest
Korneodezmoszóma szerkezetében szerepet játszó komponensek	CDSN, DSG1 ↓ csökkent GP-hez képest	DSG1 ↓ csökkent GP-hez képest	CDSN, DSGN1 ↑ emelkedett SGR-hez és/vagy AGR-hez képest
Tight junction komponensek	OCLN ↓ csökkent GP-hez képest	CLDN1, OCLN ↓ csökkent GP-hez képest	CLDN1, OCLN ↑ emelkedett SGR-hez és/vagy AGR-hez képest
Sejtkapcsoló struktúrák szupramolekuláris szerveződése	szabálytalan	szabálytalan	szabályos

2. táblázat

A permeabilitási barrier regionális eltérései

A táblázat azokat a molekulákat tartalmazza, melyek egy adott régióban eltérően fejeződtek ki fehérje vagy mRNS szinten. A nyíl a szignifikáns eltérések irányát jelöli. A vizsgálatok mRNS szinten RNA Seq és/vagy qPCR módszerrel történtek, a fehérje alapú vizsgálatok pedig IHC/IF módszerrel kerültek kivitelezésre, vagy IF módszert kombináltunk konfokális mikroszkópiával. Részletes leírás az eredeti publikációkban található.

Rövidítések: ABCA12, ATP Binding Cassette Subfamily A Member 12; AGR, apokrin mirigyekben gazdag/apocrine gland-rich; CDSN, corneodesmosin; CE, cornified envelope; CLDN, claudin; DSG, desmoglein; GP, mirigyekben szegény/gland poor; IHC, immunohisztokémia; KLK, kallikrein; OCLN, occludin; qRT-PCR, quantitative real-time PCR; SGR, faggyúmirigyekben gazdag/sebaceous gland rich

ban, hisz az AGR és SGR régióiban magasabb a TEWL, a KLK enzimek szintje emelkedett, a dezmoszómák és TJ stukturák fehérjéinek expressziója pedig csökkent (2. táblázat). Ezzel párhuzamosan a sejtkapcsoló struktúrák szabálytalan eloszlása jellemző, összehasonlítva a GP területekkel. Ebből arra lehet következtetni, hogy a mirigyekben gazdag régiók bőrünk gyenge láncszemei a permeabilitási barrier tekintetében (25).

A regionális barrier eltérések jelentősége bőrbetegségekben

Mint korábban már említettük az immun-mediált nem fertőző bőrbetegségek egy csoportjának kialakulásában ennek a szigorúan szabályozott 4 komponensű barrier működésnek a meghibásodása jelenti a betegség iniciáló lépését. Ezen betegségek közül a rosacea és az atópiás dermatitis (AD) kiemelkedőek előfordulási gyakoriságuk révén. Ezekben a betegségekben tanulmányoztuk, hogy az egészséges bőr fentebb leírt regionális immun és permeabilitási barrier eltérései hogyan befolyásolják a betegség kialakulását, patomechanizmusát (20, 22, 26).

Korábban a bőrgyógyászok az AD és a rosacea összehasonlításakor elsősorban a klinikai és immunológiai jellemzőik közötti különbségeket hangsúlyozták, azonban e két bőrbetegségnek közös jellemzője is van, mindkettő súlyos permeabilitási barrier károsodással indul. AD-ban ez a tény már régóta ismert volt, míg rosaceában csak a közelmúltban, munkacsoportunknak sikerült ezt molekuláris szinten bizonyítani, miszerint a permeabilitási barrier mindkét fő komponense, a SC és a TJ réteg is károsodott (26). Azt is kimutattuk, hogy a rosaceára jellemző barrier károsodás nagyon hasonló az AD-ban már korábban detektáltakhoz (26). Véleményünk szerint az, hogy a két betegség eltérő bőrrégiókon alakul ki, és hogy az SGR és GP bőrrégiók (ahova ezek a betegségek előszeretettel lokalizálódnak) markánsan különböző homeosztatikusan immun- és permeabilitási barrier jellegzetességgel rendelkeznek, ezáltal eltérő módon befolyásolják a barrier károsodás okozta gyulladást, magyarázatot ad az AD és a rosacea közötti jelentős különbségekre a klinikai kép és az immunológiai jellegzetességek tekintetében. Azt, hogy a különböző régiókon kialakuló, hasonló etiológiájú (barrier károsodás) gyulladások eltérő immunológiai és klinikai formában jelennek meg, magyarázza a régiók eltérő keratinocita citokin (epimmunom) mintázata is. Kimutattuk, hogy eltérő epimmunom készlettel rendelkező bőrrégiókon kialakuló barrier károsodás iniciálta betegségeknél a betegség során megjelenő epimmunomok a kiindulási régió epimmunom sajátosságait tükrözik, ez pedig a kialakuló betegség immunológiáját és így a klinikai képét is meghatározza (22). Vagyis a régió jellemzője meghatározza a barrier károsodásra adott válaszképességét, a betegség típusát, ami kialakul gyulladás során.

Azokban az immun-mediált bőrbetegségekben, ahol nem a barrier károsodás tekinthető a betegség fő iniciáló faktorának, úgy tűnik, hogy a barrier fentebb leírt regionális különbségei nem játszanak jelentős szerepet. Psoriasis-

ban, amit mai tudásunk szerint valamely autoantigén kóros prezentációja indít el, nem pedig barrier károsodás, a gyulladásra jellemző citokin mintázat és immunsejt összetétel független a lokalizációtól, ugyanazon Th1/Th17 gyulladás alakul ki, bármilyen régió is alakul ki a betegség (22, 27).

Két folliculáris betegségben, az SGR bőrre lokalizálódó acnéban és az AGR bőrre lokalizálódó hidradenitis suppurativában (HS) is végeztünk permeabilitási barrier vizsgálatokat (21, 28-31). A permeabilitási barrier tekintetében úgy tűnt, hogy az AD-val és rosaceával ellentétben, melyek főleg az interfolliculáris epidermisz permeabilitási barrier károsodása által induló kórképek, a folliculáris betegségekben nincs jelentős permeabilitási barrier elváltozás, a talált kismértékű eltérés pedig valószínűleg nem a betegség elindításában játszik szerepet, hanem a gyulladás következményeként jön létre (25, 29). Ugyanakkor HS-ben az immun barrier-t vizsgálva megállapítottuk, hogy a betegség iniciációjában a KC-knak van fontos szerepe, és hogy első lépésben az epidermális keratinocita aktiválódás, AMP és citokin termelés (IL-1 β , TNF- α és IL-23) indul el, ezt követi a dermális immunmilió megváltozása és a nedves bőrre jellemző homeosztatikusan IL-17/IL-10 környezet gyulladással IL-17/IFN γ milióvé alakulása (21, 28).

A mirigyekben gazdag területek (SGR és AGR) általunk kimutatott homeosztatikusan permeabilitási barrier gyengeségének szerepe lehet bizonyos akantolitikus bőrbetegségek, mint például a pemphigus foliaceus, a Darier-kór vagy a Hailey-Hailey jellegzetes lokalizációjában. (25). Ezen betegségek háttérben ismeretes, hogy autoantitestek vagy mutációk okozzák a KC-k csökkent adhézióját, valamint a sejtkapcsoló korneodezmoszómák károsodását, viszont a klinikai tünetek szinte mindig csak serdülőkor után jelentkeznek, és döntően a mirigyekben gazdag területeken, annak ellenére, hogy minden KC-ban jelen vannak a genetikai eltérések, illetve lekötődnek az antitestek (32-35). A kutatócsoportunk hipotézise szerint ennek háttérben az AGR és SGR régiók általunk kimutatott gyengébb permeabilitási barrier funkciója állhat, mely azonban nem születésünk után jön létre, hanem csak a serdülő kor után a hormonális változások hatására.

Összefoglalás

A kutatócsoport eredményeinek összessége arra utal, hogy a bőrünknek sem az immunológiai, sem a permeabilitási barrierje nem egységes, hasonlóan a mikrobiológiai és kémiai barrierhez. A mirigyekben gazdag területek sajátos, nem gyulladással IL-17 milióval, fokozott keratinocita immun aktivitással, de gyengébb permeabilitási barrier funkcióval rendelkeznek a mirigyekben szegény területekhez képest. Ezek az eredmények magyarázhatják bizonyos régió-specifikus gyulladással és akantolitikus bőrbetegségek karakterisztikus lokalizációját. Úgy tűnik, hogy nem a bőrbetegségek szeretnek lokalizálódni bizonyos régiókra, hanem a bőr régióknak van „hajlama” bizonyos típusú immun-mediált gyulladás kialakítására barrier károsodások esetén. A száraz GP régióban inkább Th2 típusú, a zsíros és nedves régiók inkább Th17 típusú gyulladással vála-

szolnak barrier károsodásra. Ugyanakkor nem barrier károsodás által iniciált betegségek, mint psoriasis esetén az általunk talált regionális immun és permeabilitási barrier eltéréseknek valószínűleg nincs jelentős szerepe. Ennél a betegségnél különböző régiókban való lokalizációja esetén is ugyanazokat az epidermális és dermális eltéréseket tudtuk kimutatni. A follikuláris betegségek esetében bár immunbarrier eltérések kimutathatók, a permeabilitási barrier eltérések nem jelentősek, így ezek nem játszanak fontos szerepet a betegség kialakulásában, míg az akantolitikus betegségek megjelenésének helye a permeabilitási barrier mirigyekben gazdag területeken detektált meggyengüléséhez köthető. Az egészséges bőrregiók barrier sajátosságai tehát nagymértékben befolyásolják a különböző bőrbetegségek lokalizációját, iniciációját és patogenezisét. A fenti eredményeket figyelembe kell venni mind tudományos megközelítéseknél, a betegségek patomechanizmusának megértésénél, mind az egészséges kontroll minták korrekt lokalizálásánál, illetve a betegségek kezelése során barrier helyreállító- vagy specifikus terápiák alkalmazásakor.

IRODALOM

- Eyerich S., Eyerich K., Traidl-Hoffmann C., és mtsai.: Cutaneous Barriers and Skin Immunity: Differentiating A Connected Network. *Trends Immunol.* (2018) 39 (4), 315-27.
- Belkaid Y., Segre J.A.: Dialogue between skin microbiota and immunity. *Science.* (2014) 346 (6212), 954-9.
- Costello E.K., Lauber C.L., Hamady M., és mtsai.: Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science.* (2009) 326 (5960), 1694-7.
- Findley K., Oh J., Yang J., és mtsai.: Topographic diversity of fungal and bacterial communities in human skin. *Nature.* (2013) 498 (7454), 367-70.
- Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., és mtsai.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science.* (2009) 324 (5931), 1190-2.
- Rosenthal M., Goldberg D., Aiello A., és mtsai.: Skin microbiota: microbial community structure and its potential association with health and disease. *Infect Genet Evol.* (2011) 11 (5), 839-48.
- Zeeuwen P.L., Boekhorst J., van den Bogaard E.H., és mtsai.: Microbiome dynamics of human epidermis following skin barrier disruption. *Genome Biol.* (2012) 13 (11), R101.
- Byrd A.L., Belkaid Y., Segre J.A.: The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* (2018) 16 (3), 143-55.
- Leeming J.P., Notman F.H., Holland K.T.: The distribution and ecology of *Malassezia furfur* and cutaneous bacteria on human skin. *J Appl Bacteriol.* (1989) 67 (1), 47-52.
- Iwase T., Uehara Y., Shinji H., és mtsai.: Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization. *Nature.* (2010) 465 (7296), 346-9.
- Nakatsuji T., Chen T.H., Narala S., és mtsai.: Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. *Sci Transl Med.* (2017) 9 (378).
- Wanke I., Steffen H., Christ C., és mtsai.: Skin commensals amplify the innate immune response to pathogens by activation of distinct signaling pathways. *J Invest Dermatol.* (2011) 131 (2), 382-90.
- Zipperer A., Konnerth M.C., Laux C., és mtsai.: Human commensals producing a novel antibiotic impair pathogen colonization. *Nature.* (2016) 535 (7613), 511-6.
- Bouslimani A., Porto C., Rath C.M., és mtsai.: Molecular cartography of the human skin surface in 3D. *Proc Natl Acad Sci U S A.* (2015) 112 (17), E2120-9.
- Papoiu A.D., Nattkemper L.A., Sanders K.M., és mtsai.: Brain's reward circuits mediate itch relief: a functional MRI study of active scratching. *PLoS One.* (2013) 8 (12), e82389.
- Yoshida K., Yokouchi M., Nagao K., és mtsai.: Functional tight junction barrier localizes in the second layer of the stratum granulosum of human epidermis. *J Dermatol Sci.* (2013) 71 (2), 89-99.
- Hanel K.H., Cornelissen C., Luscher B., és mtsai.: Cytokines and the skin barrier. *Int J Mol Sci.* (2013) 14 (4), 6720-45.
- Nestle F.O., Di Meglio P., Qin J.Z., és mtsai.: Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* (2009) 9 (10), 679-91.
- Quaresma J.A.S.: Organization of the Skin Immune System and Compartmentalized Immune Responses in Infectious Diseases. *Clin Microbiol Rev.* (2019) 32 (4).
- Dajnoki Z., Beke G., Kapitany A., és mtsai.: Sebaceous Gland-Rich Skin Is Characterized by TSLP Expression and Distinct Immune Surveillance Which Is Disturbed in Rosacea. *J Invest Dermatol.* (2017) 137 (5), 1114-25.
- Jenei A., Dajnoki Z., Medgyesi B., és mtsai.: Apocrine Gland-Rich Skin Has a Non-Inflammatory IL-17-Related Immune Milieu, that Turns to Inflammatory IL-17-Mediated Disease in Hidradenitis Suppurativa. *J Invest Dermatol.* (2019) 139 (4), 964-8.
- Szabo L., Dajnoki Z., Somogyi O., és mtsai.: Cytokine profile of the epidermis is region specific and may determine the characteristics of inflammation. *Exp Dermatol.* (2023).
- Jenei A., Kallo G., Dajnoki Z., és mtsai.: Detection of Antimicrobial Peptides in Stratum Corneum by Mass Spectrometry. *Int J Mol Sci.* (2021) 22 (8).
- Beke G., Dajnoki Z., Kapitany A., és mtsai.: Immunotopographical Differences of Human Skin. *Front Immunol.* (2018) 9, 424.
- Kapitany A., Medgyesi B., Jenei A., és mtsai.: Regional Differences in the Permeability Barrier of the Skin-Implications in Acantholytic Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* (2021) 22 (19).
- Medgyesi B., Dajnoki Z., Beke G., és mtsai.: Rosacea Is Characterized by a Profoundly Diminished Skin Barrier. *J Invest Dermatol.* (2020) 140 (10), 1938-50 e5.
- Gaspar K., Jenei A., Khasawneh A., és mtsai.: Comparison of Immune and Barrier Characteristics in Scalp and Skin Psoriasis. *Acta Derm Venereol.* (2020) 100 (14), adv00203.
- Dajnoki Z., Somogyi O., Medgyesi B., és mtsai.: Primary alterations during the development of hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2022) 36 (3), 462-71.
- Dull K., Lenart K., Dajnoki Z., és mtsai.: Barrier function-related genes and proteins have an altered expression in acne-involved skin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2023) 37 (7), 1415-25.
- Somogyi O., Dajnoki Z., Szabo L., és mtsai.: New Data on the Features of Skin Barrier in Hidradenitis Suppurativa. *Biomedicines.* (2023) 11 (1).
- Szegedi A., Dajnoki Z., Biro T., és mtsai.: Acne: Transient Arrest in the Homeostatic Host-Microbiota Dialog? *Trends Immunol.* (2019) 40 (10), 873-6.
- Kasperkiewicz M., Ellebrecht C.T., Takahashi H., és mtsai.: Pemphigus. *Nat Rev Dis Primers.* (2017) 3, 17026.
- Savignac M., Edir A., Simon M., és mtsai.: Darier disease: a disease model of impaired calcium homeostasis in the skin. *Biochim Biophys Acta.* (2011) 1813 (5), 1111-7.
- Schmidt E., Kasperkiewicz M., Joly P.: Pemphigus. *Lancet.* (2019) 394 (10201), 882-94.
- Sudbrak R., Brown J., Dobson-Stone C., és mtsai.: Hailey-Hailey disease is caused by mutations in ATP2C1 encoding a novel Ca(2+) pump. *Hum Mol Genet.* (2000) 9 (7), 1131-40.

Érkezett: 2023.07.04.

Közlésre elfogadva: 2023.07.14.