

Az acne patogenezise

Pathogenesis of acne

SZABÓ KORNÉLIA DR.¹ ÉS TÖRŐCSIK DÁNIEL DR.²

MTA- SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged¹
Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen²

ÖSSZEFOGLALÓ

Jelenlegi ismereteink alapján az acne vulgaris a bőr egyik leggyakoribb, krónikus gyulladásozó betegsége, mely a pilosebaceus egységeket érinti a szébum gazdag régiókban. A jól ismert és jellegzetes tünetek a tinédzserkorú lakosság rendkívül nagy százalékánál szinte univerzálisan megfigyelhetők, bár ezek súlyossága széles spektrumon mozog, igen nagy egyéni eltéréseket mutatva. Cikkünkben a rendelkezésre álló klinikai és kutatási eredményeket összefoglalva az acne jellemző tüneteinek kialakulásában szerepet játszó és terápiás konzekvenciával is járó faktorokat, sejt- és molekuláris szintű patogén folyamatokat kívánjuk bemutatni.

Kulcsszavak:

acne, patomechanizmus, gének, keratinocita, sebocita, immunsejt, szébum

SUMMARY

Acne as one of the most common chronic inflammatory skin disorders involves the pilosebaceous units of the sebum rich parts of the body. The typical lesions are observed in the majority of adolescents, however their severity and localization varies greatly among the patients. In the present work we aim to summarize the available results of both clinical as well as basic research and provide a detailed overview on the possible factors of cellular, molecular and genetic origin that could contribute to the pathogenesis and the possible treatment of acne.

Key words:

acne, pathogenesis, genes, keratinocytes, sebocytes, immune cells, sebum

Az acne, a pilosebaceus egység gyulladása, az egyik leggyakoribb bőrbetegség, melynek kialakulásában környezeti és egyéni faktorok is fontos szerepet játszanak (1). Az immunsejtek és az azonosításukra használható markerek alaposabb megismerése az utóbbi évtizedben jelentős előrelépést jelentett, mellyel számos bőrgyógyászati betegséghez hasonlóan ma már az acne is megkapta a „T sejt szerinti besorolását”, ezzel együtt pedig a központi szerepet betöltő citokineket is hozzá tudjuk rendelni a betegséghez (2). Az acne kutatás másik izgalmas kérdése a kor izzó területéből, a mikrobiom analízisből nőtte ki magát feltéve a kérdést, hogy mekkora szerepe lehet a normál baktérium flórának, illetve lehetnek-e patológiás szereppel bíró kórokozók is a patogenezisben. Azok számára pedig, akik az innovációt keresik az acne kutatásban, a nem myeloid és nem lymphoid eredetű bőrsejtek, mint a keratinociták immuntulajdonosságainak megismerése mellett, a faggyúsejtek rejtenek mind kiindulási mind pedig végpontot, egyaránt lefedve a zsírsavcsere megváltozását és ezzel a

faggyú összetételének vizsgálatát csakúgy, mint a mindezt pusztán atavisztikus sejt ként számon tartott sejt típus immunkompetenciájának megismerését. Cikkünk utolsó részében pedig a rendelkezésre álló módszerek hatalmas léptékű bővülésével elért genetikai vizsgálatok eredményeit kívánjuk bemutatni az acne kutatásban, és megpróbáljuk összefoglalni jelen tudásunkat arra vonatkozóan, hogy vajon a géneknek lehet-e szerepe e betegség kialakulásában, súlyosságában.

I. Sejtszintű eltérések az acne kialakulásában

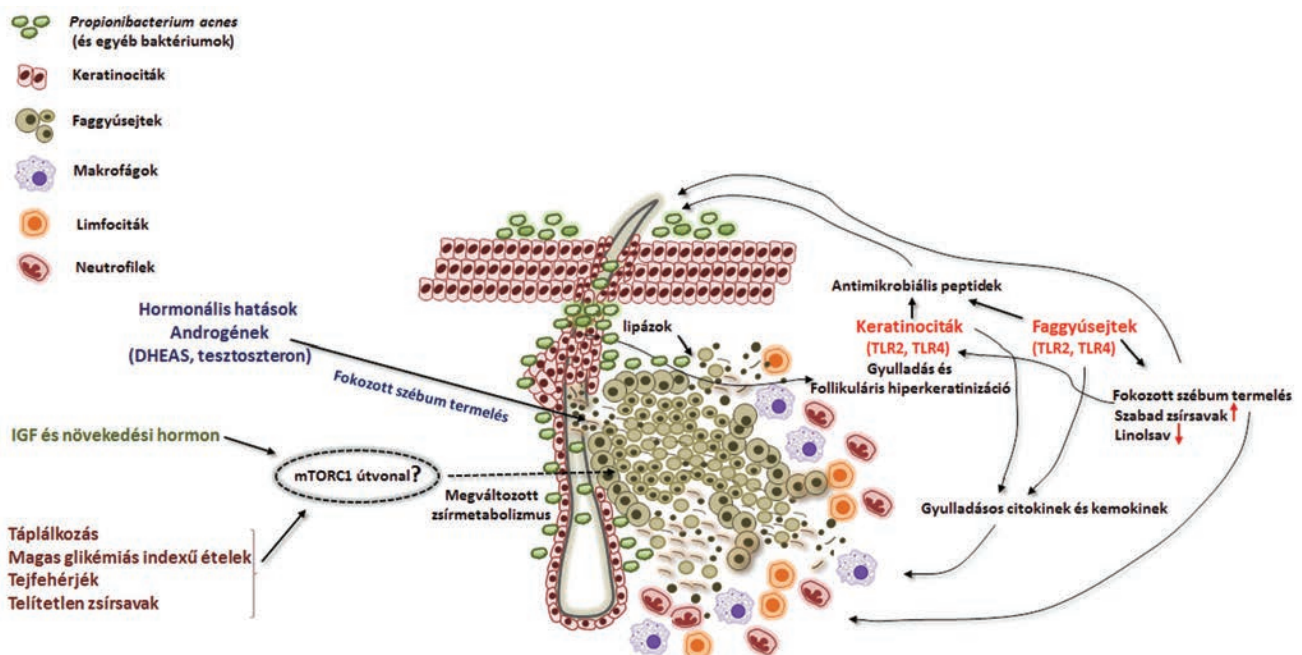
Bőrünkben a keratinociták természetes differenciációs folyamatokon mennek keresztül (3), melynek zavara a follikulus falát alkotó sejtek abnormális proliferációjához és differenciációs folyamataihoz vezetnek, ami végül a keratinociták fokozott elszarusodásával és lemezes leválásával jár együtt. Ezt a folyamatot follikuláris hiperkeratózisnak

Levelező szerző: Dr. Szabó Kornélia és Dr. Törőcsik Dániel
szabo.kornelia@med.u-szeged.hu és dtorocsik@gmail.com

nevezzük, és tekintjük az acne első, már szövettanilag is jól azonosítható lépésének (4). Az elhalt sejtek összekeveredve a termelő szébummal egy dugót alakítanak ki, és a folyamat előrehaladtával a faggyú kiürülése teljesen akadályozottá válik. Az elzáródás alatti régióban a follikulusokban élő mikrobiális flóra tagjai és azok anyagcsere termékei, az elhalt sejtek maradványai és egyes szébum komponensek hatására immun- és gyulladási folyamatok indulnak, valamint a gyulladási sejtgyűlem is egyre jelentősebb lesz. Utolsó lépésként pedig a sejttörmelékek és a megváltozott összetételű faggyú fokozott felhalmozódása a pilosebaceus egység teljes roncsolódásához, és a bőr egészének gyulladásához vezet. Ezek a változások jelennek meg a valamennyiünk által jól ismert klinikai tünetekben is: a comedók a follikuláris hiperkeratózis eredményei, az erősen zsíros bőrt a megváltozott működésű faggyúmirigyek a felelősek, a fokozódó pirosság a gyulladási folyamatok előrehaladásának jelei, míg a papulák, nodusok a gyulladási sejt és esetleges ödéma, gennygyűlem következményei. Bár a bemutatott folyamat lépései csaknem mindenki által elfogadottak, mégis számos kérdés továbbra is válaszra vár a folyamat iniciálásától a résztvevő sejtek szerepén át az azokra ható mechanizmusok tisztázásáig (1. ábra).

Keratinociták szerepe az acne kialakulásában

A keratinocitákról, szervezetünk és a külső környezet közötti határfelületnek fontos alkotóelemeiről korábban azt feltételeztük, hogy csak passzív elhatároló funkcióval rendelkeznek. Az 1980-as évektől kezdve egyre több adat gyűlt azonban arról, hogy ezek a sejtek aktív védő folyamatokat is ellátnak, felismerik a környezetükben lévő mikrobákat és fontos szerepet vállalnak az immunvédekezésben (5). Erre azért képesek, mert a professzionális immunsejtekhez hasonlóan maguk a keratinociták is kifejeznek mintázatfelismerő receptorokat (pattern recognition receptors – PRR), melyek segítségével felismerik és különbséget tesznek a számunkra veszélyeket hordozó és semleges molekulák, valamint mikroorganizmusok között (6). A PRR-ek közül a Toll-like receptor (TLR) család tagjai játszanak kitért szerepet a follikuláris hiperkeratinizációban és az acnés tünetek során megfigyelhető gyulladásban, valamint az aktivációjukkor bekapcsolódó jellegzetes jelátviteli folyamatokon és transzkripciós programon keresztül (7). A 2000-es évek eleje óta azt is tudjuk, hogy a fenti folyamatok aktivációjára nem pusztán a környezetben található patogén mikroorganizmusok és „veszély” molekulák képesek. A keratinociták az egészséges bőrben is megfigyelhető, a bőr mikrobiomjának fontos tagját jelentő baktériumfajok, például



1. ábra

Az acne pathogenezeise

Átfogó ábra, mellyel a gyulladási acnés lézió kialakításában szereplő sejteket, azok kapcsolatát és a rájuk ható faktorokat kívánjuk szemléltetni. A keratinociták gyulladása, melyben kulcsszerepe lehet a *P. acnes* baktériumnak, vezet a follikuláris keratinizációhoz, mely fokozatosan zárja el a pilosebaceus egység kivezetését. Ez a faggyú korlátozott kiürüléséhez, ami az egyéb sejttörmelékkel együtt a baktériumok jelentős elszaporodásához vezet, mely a TLR 2 és 4 útvonalakat bekapcsolva megváltoztatja a faggyúsejtek zsírtermelését, továbbá a keratinocitákhoz hasonlóan antimikrobiális és gyulladási fehérjék termelését indukálja. A megváltozott zsír- és fehérje- összetételű mikrokörnyezet a gyulladási sejtinfiltrátumra is jelentős hatással van, mely hozzájárul a limfociták, makrofágok és neutrofilek baktériumellenes válaszához. A komplex gyulladási folyamatban csaknem valamennyi sejtszintű szereplőre egyaránt hatással vannak a külső (életmód, táplálkozás) és belső (hormonok) tényezők, melynek szabályozásában az mTORC1 az egyik lehetséges útvonal

dául a *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) felismerésére is képesek, melyet a későbbiekben részletezünk és helyezünk az acné kontextusába. A TLR receptor aktiváció eredményeképpen termelődő gyulladási citokinek (többek között interleukin (IL)-1, 6, 18), tumor nekrozis faktor alfa (TNF- α); kemokinek (IL-8); antimikrobiális hatású peptidok (humán béta defensin 2 (hBD2)) fontos szerepet játszanak nem csak a szervezet immunvédekezését biztosító egyéb sejttípusoknak a fertőzések helyére történő irányításában, de a lokális reakciók koordinációjában is.

Faggyúsejtek – sejtszintű összekapcsolói a gyulladásnak és a megváltozott zsírsavanyagcsereének

Az acné jellegzetes megjelenési helyei, az arc, mellkas és a hát, egyaránt faggyúmirigyben gazdag bőrfelületek. Mindez közvetlenül felveti a faggyúsejtek szerepét az acnéra jellemző mikrokörnyezet kialakításában és formálásában, mely alapján, fő funkciójuk, az aktív zsírtermelésük megváltozása került legelőször a vizsgálatok középpontjába. Alkotóit tekintve az emberi szébumra, mely mind az alkotó zsírok minőségében mind pedig arányaiban jelentősen eltér az állatvilágban tapasztaltaktól, ezzel lehetséges magyarázatot adva arra, hogy miért nincs az acnének állatmodellje, elsősorban a zsírsavak, di-, és trigliceridek, viasz-észterek valamint a koleszterin és származékai, mint pl. a szkvalén jellemzők (8). A faggyú szerepére vonatkozóan ugyanakkor ritkán lépünk túl az alapdognán, miszerint a bőrt illetve a szőrszálakat bevonva, a bőr hidrofób védelméhez járul hozzá, pedig jelentős antimikrobiális hatással is bír, továbbá az immunrendszert és a keratinociták működését is egyaránt képes befolyásolni (Lovászi, közlés alatt).

Az acnéval kapcsolatos szébum vizsgálatok csökkent linolsav mennyiséget találtak az érintett betegek bőrén, mely nem csak a faggyúmirigy további zsírtermelésére lehet hatással, de valószínűleg indukálhatja a follikuláris hiperkeratinizációt is (9). A kialakuló tünetek súlyossága a megnövekedett szébum termelés mellett összefüggésben lehet a zsírsavak deszaturációjával is, mely során a telített és telítetlen zsírsavak arányában következik be szignifikáns eltérés specifikus deszaturáz enzimek (pl. zsírsav-deszaturáz –FADS2) hatására. Az acnés betegek bőrfelületén bizonyítottan magasabb a telítetlen trigliceridek és viasz-észterek aránya. Emellett a lipid peroxidoknak is megemelkedett szintjét találták acnés bőrön, melynek szintén a comedók kialakulásában lehet további jelentős szerepe. A peroxidált zsírok káros hatásainak kivédésében pedig a faggyúsejtek által termelt E vitamin vehet részt, mely szintje csökkent az acnés betegek szébumában (8).

A faggyúmirigy ugyanakkor gyulladási válaszra is képes a már a keratinocitáknál ismert TLR receptorokon (TLR2, 4 és 6) keresztül és termel pro-inflammatórikus citokinek (IL-1 β , IL-6, TNF- α , különböző adipokinek), kemokinek (IL-8), antimikrobiális fehérjéket, periglanduláris peptidokat és neuropeptidokat egyaránt. Számos vizsgálat kimutatta, hogy nem csak a TLR receptorok, de az említett célfehérjék is emelkedett szintet mutatnak az acnés bőrmintákban, megerősítve ezen fehérjék és útvonalak *in vivo* relevanciáját (2). Ami még érdekesebb

teszi a faggyúmirigyeket, hogy az intenzív lipid metabolizmusukat is képesek a gyulladási válaszuk kialakítására használni olyan pro-inflammatórikus mediátorok termelésével, mint a különböző leukotriének (LT), prosztaglandinok (PG) vagy a 15-hydroxyeicosatetraenoic sav (10), kialakítva egy olyan rendszert, ahol a zsírsavanyagcsere és a gyulladás sejtszinten kapcsolódik össze, komoly potenciált rejtve patológiai és esetleges terápiás folyamatokban, melyek jelentősége túlmutathat az acné (Törőcsik, közlés alatt).

Immensejtek az acné kialakulásában

Az acnés léziók szövettani mintáiban azonosítható immensejtek, a jelentős számban jelenlevő neutrofilek, makrofágok és limfociták egyaránt a betegség komplexitását jelzik, ugyanakkor sejtspecifikus részvételükre a tünetek kialakulásában csupán az utóbbi években történtek jelentős vizsgálatok. Elemzésük egyrészt a már birtokunkban levő markerek felhasználásával, másrészt pedig acnés minták génexpressziós mintázatának megismerésével történtek (2).

A megfelelő hisztokémiai markerek segítségével már a léziók kialakulása során azonosítható egy perivaszkuláris limfociták infiltrátum megjelenése. A későbbi szakaszokban, a pusztulák képződésekor ezt követi egy jellegzetes polimorfonukleáris leukociták akkumuláció. Egyes adatok szerint az acnés betegeknek már a tünetmentes bőrén is CD3+ és CD4+ T sejteket és makrofágokat figyelhetünk meg a perifollikuláris és a papilláris dermisz területén (11). Saját eredményeink alapján ezek a makrofágok a léziók inflammatórikus centrumában ún. klasszikusan aktiváltak, szemben a gyulladásmentes környezetben jelenlevő alternatíván aktiváltakkal, jelezve mikroorganizmusok szerepét az acnés gyulladásban. *In vitro*, valamint állatkísérletek eredményei alapján ezen aktivációs folyamatok kialakításában a *P. acnes* baktérium is szerepet játszhat, melyről ismert, hogy T helper 1 és 17 (Th1, Th17) irányú T sejt differenciáció, valamint IL-10-mediálta tolerogén adaptív immunfolyamatok kiváltására is képes (12-14). Továbbá a *P. acnes* képes aktiválni nem csak a neutrofileket de a makrofágokat is, az utóbbiakban patogenezis szempontjából kulcsszerepet betöltő IL-1 β -t indukálva (15).

Ahogy számos bőrgyógyászati megbetegedésben, úgy az acnéban is elvégezték a betegségre jellegzetes bőrlézió génexpressziós mintázatának elemzését, mely a betegség hátterében álló jelátviteli utakra és ezzel együtt a kulcsszerepet betöltő sejtekre vonatkozóan fontos adatokat szolgáltatott. Így bizonyítást nyert számos további citokin szerepe a tünetek kialakulásában, mint az IL-1 β , IL-6 vagy a TGF- β , melyek a Th17 differenciációban szerepelnek. Emellett az IL-17 által (is) szabályozott antimikrobiális fehérjék (S100A7, S100A9, lipocalin, hBD2, hBD3, hCAP18) kódoló gének emelkedett kifejeződését is megfigyelték. Ugyanakkor számos egyéb citokin és kemokin (TNF- α , IL-8, CSF2, CCL20, IL12p40, CXCR3, T-bet és IFN- γ), vagy a regulátoros T sejtek markereit (Foxp3, IL-10, TGF- β) kódoló gének is fokozott mértékű kifejeződést mutattak az egészséges bőrmintákban mértékhez képest (2).

II. Az acnéra ható nem sejszintű faktorok

Az életmód szerepe az acne kialakulásában

Számos közlést találunk az irodalomban, ami arra utal, hogy a természetes körülmények között élő népcsoportoknál, mint az eszkimóknál vagy a kitava törzs tagjainál az acne ismeretlen, vagyis a betegség a nyugati típusú társadalmak egyik jellegzetessége lehet (16). Logikus a következtetés hogy a háttérben az eltérő életmód, a részben azzal összefüggésben álló hormonális tényezők, valamint eltérő bőr mikroflóra állhat, melyek lehetséges szerepéről rendelkezésre álló ismereteinket részletesebben is bemutatjuk.

Hormonális faktorok szerepe

Az acne kialakulásában a megváltozott hormonális hatások szerepe megkérdőjelezhetetlen, magyarázatot adva arra, hogy a betegség miért a serdülőkor jellegzetessége. A hormonális hatások sejszintű megismerése mind a termelődésük, mind pedig a célsejtek tekintetében a mai napig folyamatban vannak, és a kutatások egyik fő pillérét képezik.

Az androgének kulcsszerepét az acne patogenezisében klinikai és kísérletes megfigyelések egyaránt alátámasztják. Befolyásolhatják épp úgy a faggyúsejtek, mint a keratinociták gyulladáscsökkentő profilját, a faggyúsejtek zsírtelmesítését, de immunsejtekre kifejtett hatásuknak is lehet mind patológiai mind pedig terápiás konzekvenciája. Fő molekulája egy, a mellékveséből származó hormonnal, a dehidroepiandrosteron-szulfát (DHEAS), mely a tesztoszteron prekursora. Az acne kialakulásában betöltött fontos szerepét az alábbi klinikai megfigyelések támasztják alá: 1) az ún. korai acne a prepubertás időszakban alakul ki, amikor a szérumban DHEAS szintje emelkedett; 2) a tesztoszteron és a DHEAS szisztémás alkalmazása növeli a faggyúmirigyek méretét és az általuk termelt szébumban mennyiségét; 3) a súlyos acnéban szenvedő betegek szérumban gyakran emelkedett DHEAS szint figyelhető meg; 4) a későbbiekben ismertett policisztás ovárium szindrómában (PCOS) is megemelkedett a DHEAS szint, mely betegséggel társultan gyakran acnés tünetek kialakulása is megfigyelhető (17).

Az androgéneknél szemben az ösztrogéneknek is szerepe lehet az acne kialakulásában, elsősorban a szébumban termelésének csökkentésével, bár a folyamat háttérben álló pontos mechanizmusról keveset tudunk. Egyes feltételezések szerint az ösztrogén közvetlenül antagonizálhatja az androgének hatását, negatív visszacsatolás segítségével gátolhatja az ivarmirigyekben történő termelődését, és esetleg közvetlenül szerepe lehet a zsírtelmesítésben szerepet játszó gének szabályozásában (18).

Szintén a lipid természetű hormonok közé tartoznak a számos gyulladáscsökkentő sajátossággal rendelkező D vitamin, a peroxiszóma proliferátor aktivált receptor gamma (peroxisome proliferator activated receptor gamma – PPAR γ) receptort aktiválni képes zsírok, valamint a retinsav is, melynek számos metabolitjáról ismert, hogy képes az acne kialakulásában szereplő valamennyi sejttípus működését befolyásolni (19). A retinsav terápi-

ás felhasználására Remenyik professzornő cikkére utalunk.

Az acné kialakulásával az inzulin-szerű növekedési faktor (insulin-like growth factor – IGF) és a növekedési hormon is összefüggésbe hozható, szérumban szintjeik emelkedtek serdülőkorban, amikor a tünetek kialakulásának esélye a legnagyobb. Az IGF nem csak a faggyúsejtek zsírtelmesítését képes befolyásolni, de képes azok gyulladáscsökkentő válaszát is érzékenyíteni a TLR útvonal aktivációjával. Hatásának középpontjában a faggyúsejtekben és számos immunsejtben egyaránt aktív ún. mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) útvonal állhat. Ennek szerepe nem csak acnéban, de számos más ún. nyugati típusú életmóddal kapcsolatba hozott betegségek esetében is felmerült, mint pl. az elhízás, 2-es típusú cukorbetegség vagy a prosztata daganat (9). Ezen elmélet megerősítése, illetve erre építve az acnés betegek lehetséges komorbiditásainak azonosítása érdekes eredményeket hozhat a közeljövőben.

A táplálkozás szerepe az acne kialakulásában

Az étrendi tényezők szerepe egyaránt az érintett betegek és a tudományos érdeklődés középpontjában áll, ugyanakkor a mai napig nem született olyan átfogó tanulmány, mely egyértelmű irányt mutatna a laikus megfigyelések és a tudományos tények világában. A populáció szintű vizsgálatok (a természeti népek étrendje, mely jelentősen eltér a modern társadalmak táplálkozási szokásaitól), a hormon-hatású anyagok jelenléte az ételekben (mint például A és D vitamin) csakúgy, mint a szervezetünk szisztémás válasza a különböző ételekre egyaránt szereppel bírhat. A molekuláris kapcsolat szintjén pedig a fentebbi bevezetésben már említett mTORC1 útvonal került a fókuszba, melyet az IGF mellett a magas glikémiás indexű ételek, az inzulin, a telítetlen zsírsavak illetve számos tejfehérje is képes bekapcsolni (9). Ezen faktorok szerepét számos, bár döntően kis esetszámú vizsgálat is felveti, mely közül az egyik legérdekesebb az a tanulmány, mely az acnés tünetek javulását tapasztalta a vizsgálatban résztvevő azon betegek esetében, akik alacsony glikémiás terhelést eredményező (low glycaemic load – LGL) étrendet követtek. A javuló tüneteket mutató betegek arcán levő faggyúban a telítetlen zsírsavak mennyisége is lecsökkent a testtömeg mellett a kontroll csoporthoz képest, konkrétan rámutatva az LGL diéta szerepére a szébumban összetételének megváltoztatására, és ezzel együtt az acnés tünetek súlyosságára is. Saját eredményeink alapján ebbe a folyamatba illeszkehet be a „jóllakottság hormon” leptin is, mint pro-acne ágens, mely hasonlóan az acnés betegek faggyújában ismertettekhez, kísérleteinkben megnövelte a telítetlen zsírsavak arányát a faggyúban. Továbbá a szébumban megtalálható legfőbb antioxidáns az E vitamin leptin kezelés hatására történő csökkenése is felveti annak a lehetőségét, hogy komoly szereppel bírhat a gyulladáscsökkentő acnés bőrtünetek esetében tapasztalt megváltozott faggyúösszetétel kialakításában, példát mutatva arra, hogy molekuláris szinten hogyan kapcsolódhat össze a táplálkozás és a betegség (20).

A kután mikroflóra szerepe

Bőrünk jellegzetes mikrobiális flórával rendelkezik, mely közösséget kután mikrobiótának vagy mikroflórának is nevezünk: ez baktériumok, gombák és ma még kevésbé ismert és azonosított vírusok közössége (21–23). Tagjai a humán sejtekkel szoros kapcsolatban egy komplex ökoszisztémát alkotnak, aminek pontos összetétele hosszú ko-evolúciós folyamatok eredményeképpen alakult ki (24). Feladatuk jóval összetettebb, mint azt korábban gondoltuk. Nem pusztán megakadályozzák más, esetleg patogén fajok megtelepedését a szervezetünkben, de a Human Microbiome Projekt (HMP) napjainkban is folyó, összehangolt vizsgálatai alapján körvonalazódni látszik aktív és rendkívül fontos szerepük a szervezetünkben zajló biológiai folyamatok szabályozásában is (21). A bőr mikrobiótájában eddig mintegy 1000 különféle baktériumfaj jelenlétét sikerült igazolni, melyek 19 különböző törzsbe tartoznak. Leggyakoribbak az *Actinobacteria* (*Propionibacterium* és *Corynebacterium* fajok), *Proteobacteria*, *Firmicutes* (*Staphylococcus* fajok) és a *Bacteroidetes*-ek. Bár a kután mikrobióta összetétele testtájanként és az életkorral jelentős eltéréseket mutat, a serdülőkort követően a szébum gazdag területeken a domináns mikroba a *P. acnes* baktérium (22, 23). A HMP kutatói által a közelmúltban végzett összehasonlító vizsgálatok, melyek során a már korábban bemutatott, természeti népek és fejlett társadalmak tagjainak mikroflóráját hasonlították össze szintén meglepő eredményeket adtak; a természeti népek mikroflórája jóval sokszínűbb és fajgazdagabb, a *P. acnes* dominanciája jóval kevésbé jellemző (25, 26). Ezek alapján felmerül annak a lehetősége, hogy főként az ipari forradalom utáni szocioekonomiai változások eredményeképpen a csökkenő mikrobiális sokféleség hozzájárulhat a lipidgazdag területeken a *P. acnes* fokozott jelenlétéhez. Ez a serdülőkori átmeneti időszakban a humán sejtek és a baktérium közötti egyensúly felbomlásához, és az acnés tünetek kialakulásához vezethet (Szabó, közlés alatt).

Ugyanakkor a *P. acnes* szerepét az acne vulgaris kialakulásában, immun- és gyulladási folyamatok indításában a különböző bőrsejtekben sokan megkérdőjelezzik, az elmúlt évek jelentős *in vitro* kísérletes adatai ellenére. A legfontosabb ellenérv, amit az elmélet bírálói felvetnek az az, hogy hogyan is lehetne a bőr mikroflórájának egyik legfontosabb és legelterjedtebb tagja patogén (27)? Továbbá ha tényleg betegség az acne akkor miért nem követi az egyéb fertőző betegségeknél megszokott kontagiozitást, megjelentést és lefolyást? Azáltal hogy kontaktusba kerül valaki bőre egy acnés bőrrrel miért nem lesz neki is acnéja, és miért csak bizonyos korban képes a *P. acnes* gyulladást kiváltani? Ezeknek a kérdésnek a megválaszolása még várat magára. Jelenlegi elképzelések alapján a szervezet, és ezen belül a bőr homeosztázisának fenntartásához elengedhetetlen a bőr mikroflóra jelenléte, valamint a humán sejtekkel való harmonikus egyensúly kialakítása. Ennek felborulása, az úgynevezett diszbiózis állapot eredményezheti azt, hogy egyes, egyébként ártalmatlan mikrobák opportunista patogénné válhatnak. Ez történhet az acne vulgaris patogenezise kapcsán, amikor a serdülőkori hormonális

változások következtében nagy átalakulások figyelhetőek meg a mikrobióta összetételében is, különösen a szébum gazdag területeken (28). A faggyúmirigyek fokozott működése miatt az egyébként lipofil *P. acnes* válik a domináns fajjává, ami bakteriális kompetíció eredményeképpen visszaszoríthatja más fajok jelenlétét. A serdülőkori átmeneti időszakban a baktérium fokozott jelenlétére sem a bőr, sem az immunrendszer nincs még megfelelően felkészülve, a kialakuló diszbiózis pedig patogén folyamatok indulását eredményezheti. Közlés alatt álló kutatási eredményeink alapján ugyanakkor a faggyúsejtek jelentős hatással lehetnek a *P. acnes* gyulladáskeltő hatására is. Mind a termelt fehérjék, mind pedig zsírsavak, azaz a faggyú összetételének megváltoztatásán keresztül azt találtuk, hogy a faggyúsejtek szelektíven képesek befolyásolni a *P. acnes* hatását makrofágokon és limfocitákon egyaránt (Lovászi, közlés alatt). Természetesen ezen elméletek feltételezik azt is, hogy idővel olyan folyamatok indukálódhatnak, melyek képesek újra kontroll alatt tartani a megváltozott összetételű mikrobiótát és a faggyúmirigy működését egyaránt. Ez lehet az oka annak, hogy a 20-as évek elejére a fiatalok legnagyobb részénél az acnés tünetek megszűnnek.

III. Genetikai tényezők szerepe az acnéban

Az örökletes faktorok szerepét az acne vulgaris kialakulásában Veiel és Wolff elismert dermatológusok vetették fel a XIX. század második felében (29). Néhány évvel később, a XX. század elején Hermann Werner Siemens német bőrgyógyász kezdett szisztematikus vizsgálatokat, melyben különböző bőrbetegségek, többek között az acne örökletes háttérét elemezte. Vizsgálatait a világon elsőként egy- és kétpetűjű ikrek bevonásával végezte, és nevéhez fűződik az ikervizsgálatok alap módszertanának kidolgozása (30, 31). A II. világháborút követően újraindultak a genetikai vizsgálatok, ekkor szisztematikus kérdőíves családvizsgálatok alapján Hugo Hecht vetette fel az acne öröklődő jellegét (29). Ezt követően a világ számos országában folyt az iker, populációgenetikai és egyéb felmérések, melyek a betegség számos jellegzetességét írták le (32–34), olykor talán túlzó következtetéseket is levonva. A betegség örökletes formáját leginkább azon esetekben találták, ahol az anyánál is ismert volt súlyos acne kialakulása, így Ghodsi és munkatársai felvetették, hogy az X kromoszómán lévő gének között is érdemes keresni a betegségért felelős géneket (35). De tényleg a gének hatása képezi a megfigyelés alapját, vagy az életforma az, ami hasonló egy adott családon belül? Érdemes elgondolkodni ezen, főleg annak tükrében, hogy a nyugati típusú fejlett társadalmakban a betegség prevalenciája eléri a 80–90%-ot a tinédzserkorú lakosság körében.

A lehetséges örökletes faktorok megfelelő molekuláris analízise és statisztikai értékelése csak egészen későn, az 1990-es években indultak, az érthető technikai korlátok miatt. A kutatók az acne patogenezisérről alkotott modell alapján először főként olyan gének polimorfizmusait kezdték eset-kontroll genetikai vizsgálatokban elemezni, me-

lyek a hormonális és a sebocita funkciók szabályozásában, valamint a veleszületett immun- és gyulladási folyamatokban játszhatnak szerepet. Az elmúlt években ezek kiegészültek a szervezet és a sejtek energiaháztartásának szabályozóival, a sebgyógyulási folyamatok és az extracelluláris mátrix kialakulását, valamint a jelenlegi terápiás modalitások hatékonyságát esetlegesen befolyásoló genetikai variánsok analízisével (36) (1. táblázat). Számos polimorfizmus vizsgálata már több populációban is megtörtént, sokszor egymásnak ellentmondó eredményekkel. Ennek oka összetett. Ezek a vizsgálatok sokszor relatíve kis számú kontroll és beteg egyén bevonásával készülnek. Populációs különbségek is magyarázhatják a megfigyelhető eltéréseket, valamint jelenleg nem áll rendelkezésre egy jól definiált beválogatási és kizárási kritérium rendszer sem, ami egységesítené a különböző országokban végzett tanulmányokat – a bőrgyógyászok jelentős része a mai napig nem tesz különbséget az acne különböző formái között. Meg kell említeni azt is, hogy bár technikailag az ilyen vizsgálatok ugyan elég egyszerűnek tekinthetők, ezek helyes tervezése és az eredmények megfelelő értelmezése a genetika tudományában való jártasságot igényel.

Az elmúlt években az izolált eset-kontroll vizsgálatok mellett nagyskálájú, úgynevezett teljes genomasszociációs

analízisek (genome-wide association study, GWAS) is készültek, melyek előzetes hipotézis nélkül hasonlítják a kontroll és beteg egyéneket (37). Olyan polimorfizmusokat keresnek, melyek előfordulási gyakorisága eltér a két csoportban, és ez alapján jelenlétük vagy hiányuk összefüggésbe hozható a betegségre való hajlam kialakulásával. A tudományos közvélemény nagy érdeklődéssel várta ezeket a vizsgálatokat, de egyelőre igazán átütő eredményt más betegségekkel ellentétben nem sikerült mutatniuk. Ennek oka egyelőre nem ismert. Kanadában végzett, európai eredetű populációt elemző tanulmányban a 8q24-es régióban található polimorfizmusok (rs4133274, rs13248513) és a serdülőkorú acne között találtak összefüggést (38, 39). Az azonosított SNP-k génszegény régióban, 72kb távolságban találhatóak a Myc proto-onkogéntől, és feltételezhetően az androgén receptor (AR) Myc által történő szabályozásán keresztül fejthetik ki hatásukat (40). Kínai populációban végzett vizsgálatokban szintén az androgén metabolizmus folyamatában szerepet játszó gének polimorfizmusait azonosították (39). Ezzel szemben brit tanulmányban Navarini és munkatársai acnéval összefüggésben eddig kevésbé vizsgált útvonal, a transzformáló növekedési faktor béta (transforming growth factor beta - TGF- β) szerepét vetették fel (41).

1. táblázat

Az acne kialakulásában feltételezeten szerepet játszó, molekuláris genetikai vizsgálatok során elemzett örökletes faktorok (egynukleotidos- és méretpolimorfizmusok)

Immun- és gyulladási folyamatok szabályozása							
Gén	rs szám	Polimorfizmus	Referencia	Gén	rs szám	Polimorfizmus	Referencia
TNF	rs361525	-238 G>A	(36, 49-51)	IL-4	rs2243250	-590 C>T	(52)
TNF	rs1800629	-308 G>A	(36, 49-51, 53-55)	IL-4R	rs1801275	A>G (Gln576Arg)	(52)
TNF	rs1800750	-376 G>A	(50)	IL-6	rs1800796	-572 G>C	(56)
TNF	rs1799724	-857 C>T	(36)	IL-8	rs4073	-251 A>T	(57, 58)
TNF	rs1800630	-863 C>A	(36)	IL-10	rs1800896	-1082	(54)
TNF	rs1799964	-1031 T>C	(36)	TLR2	rs5743708	+2258 G>A Arg753Gly	(59) (60)
TNFRSF1B (TNFR2)	rs1061622	+676T>G M169R	(59)	TLR4	rs4986790	+896 A>G Asp299Gly	(61) (60)
IL-1A	rs1800587	-889 C>T	(56, 58)	TLR4	rs4986791	+116 C>T Thr399Ile	(61) (60)
IL-1A	rs17561	+4845 C>A (Ala114Ser)	(62)	GMCSF		-677	(63)
				MUC1	tandem ismétlődés		(64)
Hormonális szabályozás							
CYP1A1	rs743572	-34 C/T	(59, 65)	CYP17	rs2066479, rs8190557, rs913580, rs2257157, rs7039978, rs2476923, rs11788785, rs10990258, rs11788083, rs8190504, rs4743709, rs2066476		(66)
CYP1A1	rs4646903	+6235 T>C	(65)				
CYP1A1	rs1048943	+4889 A>G	(65)				
HSD3B1 HSD17B3	rs6203, rs6201, rs6428829		(66)				
Energiaháztartás							
AR	CAG ismétlődés		(67, 68)	PPAR γ	rs1801282	+34 C>G (Pro12Ala)	(69)
IGF-1	CA ismétlődés		(70)	RETN	rs1862513	-420 C>G	(57)
Extracelluláris mátrix remodelling							
MMP2	rs243865	-1306 C>T	(71)	TIMP2	rs8179090	-418 G>C	(71)

Az acne mint komorbiditás

Az acne társbetegségként is előfordulhat szindrómák részeként, melyek klinikai jellemzőit Károlyi főorvosnő részletesen ismerteti a BVSZ ezen számában. E betegségek genetikai vizsgálatának előnye hogy a diagnózis és a klaszszifikáció (ezáltal a betegek beválogatása) egy nemzetközileg is elfogadott kritériumrendszer alapján történik. A legklasszikusabb példa a PCOS, mely kialakulásának összefüggésében álló genetikai faktorok vizsgálata során a klinikailag megfigyelhető bőrtünetek (acne, hirsutismus, seborrhea) gyakoriságát is elemzik. Ezek a vizsgálatok egyértelműen alátámasztják, hogy az endokrin és a metabolikus folyamatok zavarai fontos szerepet játszanak a jellegzetes bőrtünetek kialakulásában.

A PCOS mellett az acne más betegségekkel egyidejűleg is előfordulhat. CAH (congenital adrenal hyperplasia) SAHA (seborrhea, acne, hirsutismus, alopecia) HAIR-AN (hyper androgenism, insulin resistance, acanthosis nigricans) betegségek az endokrin rendszer hibás működésének eredményeképpen alakulnak ki egyes esetekben magas androgén szintek, míg máskor a perifériás szövetek androgén érzékenysége fokozott (1, 42).

Ezzel szemben SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) és PAPA (pyogenic arthritis, pioderma gangrenosum acne) szindrómák esetében a szervezet fokozott gyulladáshoz való hajlandósága és az immunfolyamatok nem megfelelő szabályozása figyelhető meg (43). Előbbi esetben egy nem receptor típusú protein foszfatáz (PTPN22), míg PAPA szindrómás egyénekben a prolin-szerin-threonin foszfatáz interakciós protein 1 (PSTPIP1) mutációinak szerepét feltételezik (44, 45).

Régóta ismert, hogy Apert szindrómás betegeknél általában fokozott faggyútermelés figyelhető meg, és gyakran igen súlyos acnétól is szenvednek. Ez egy autoszómális domináns kongenitális betegség, melyre jellemzőek a koponya és az arc, valamint a kezek és a lábak jellegzetes malformációi. A betegek genetikai analízise a fibroblaszt növekedési faktor receptor 2 (FGFR2) génben azonosított mutációkat, melynek hatására a receptor abnormális aktivitása folliculáris hiperkeratinizációt és faggyúmirigy hipertrófiát, valamint végső soron súlyos acnés tünetek kialakulását eredményezi (43). FGFR2 mutáció szomatikus előfordulásánál unilaterális, atipusosan megjelenő, a Blaschko vonalakat követő acnés tüneteket is leírtak, ahol az S252W mutáció jelenlétét csak a tünetes területeken sikerült igazolni. Ezen betegek esetében a többi, jellegzetes csontfejlődési malformáció sem volt jelen (46, 47).

Mindezek alapján bár az acnéra való hajlam öröklődő jellege régóta ismert, az elmúlt évek kutatási eredményei még nem hozták meg a várt áttörést abban a tekintetben, hogy konkrétan melyek, azok a kulcsfontosságú gének és alléljaik, amelyek izolált vagy együttes állása a betegség kialakulásában fontos szerepet játszanak. Az azonban biztos, hogy a metabolikus, az endokrin és az immunrendszer komplex egyensúlya szükséges a bőr homeosztázisának kialakításához és fenntartásához, és az ezt befolyásoló genetikai tényezők szerepe jelentős lehet.

IV. Az eredményekben rejlő terápiás perspektívák

A jelenleg alkalmazott terápiás protokollokra e kiadvány további cikkeire utalunk. Jelen írásunkban inkább a kutatási eredményekre épülő lehetséges irányokat kívánjuk bemutatni, melyek közül az immunmoduláció a többi gyulladáshoz vezető bőrgyógyászati megbetegedéshez hasonlóan talán a legkeveset ismert lehetőséget rejti az acne esetében is, melyben a célzott terápiák jelenthetnek áttörést. Ezen terápiák kifejlesztésében fontos szerepet kaphatnak a már azonosított citokinek, mint például az IL-1, valamint sejt típusok, például a Th17 sejtek.

A keratinociták és a faggyúsejtek immunsajátságainak topikális és/vagy szisztémás módosítása is fontos irányvonal csakúgy, mint a proliferációjuk befolyásolása. Ugyanakkor, ahogy azt bemutattuk, elsősorban a betegség megelőzésében és kezdeti stádiumában gondoljuk ezeket relevánsnak. Működésük alaposabb megismerése fiziológiás mind pedig patofiziológiás körülmények között kétségtelenül további terápiás lehetőségeket rejt magukban, és például a különböző antimikrobiális fehérjék, vagy a faggyúsejtek által termelt zsírok szelektív szabályozása jelenhet meg mint terápiás célpont, nem csak az acne, de egyéb bőrgyógyászati megbetegedések ellátásában is.

Az utóbbi évek eredményei az acne kezelésében is felvették a mikrobiom modulálásának lehetőségét, mellyel az egészséges homeosztázist lehetne visszaállítani a baktériumok és a bőr sejtei között. Ez a megközelítés nem csak terápiás szempontból lenne komoly paradigmaváltás, de az antibiotikumok egyre szélesebb körű alkalmazásában is alternatívaként jelenhet meg. A baktériumok arányainak megváltoztatása túllép azon a szemléleten, hogy csak azok elpusztításával érhető el a terápiás cél.

Összefoglalva, ahogy azt megpróbáltuk szemléltetni, az acne patogenezisének megértéséhez nem csak külön-külön, de együttesen is értelmezni kell mind az örökletes hajlamosító és védő faktorokat, a hormonális változásokat, a környezeti tényezőket, a bőr mikrobiomjának szerepét. Számolni kell emellett a táplálkozás és esetleges egyéb betegségek hatásával is, melyek szisztémás és sejtspecifikus hatásainak megismerése csak most kezdődött el az acne kontextusában (16, 48). Ez a komplexitás és az igazolt „kulcsfaktorok” hiánya jelenik meg és okoz nehézséget a megfelelő terápiás stratégiák kialakításában is, és (egyenlőre) irányvonalak vannak mintsem célzott terápia, szemben például a pikkelysömörrel. Ugyanakkor joggal bízhatunk abban, hogy az utóbbi évek tudományos érdeklődése még tovább fokozódik és eredményez terápiás megoldást az acnés betegek számára is.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Az ábra elkészítésében dr. Kovács Dóra, a cikkben szereplő eredményeinkhez és a cikk megírásához az NK105369 (SzK), NN117020 (TD) pályázatok és a Bolyai János Kutatási Ösztöndíj SZK, TD nyújtottak segítséget.

IRODALOM

1. Zouboulis C. C.: Acne as a chronic systemic disease. *Clin Dermatol* (2014) 32, 389-396.
2. Kelhala H. L., Palatsi R., Fyhrquist N. és mtsai.: IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions. *PLoS One* (2014) 9, e105238.
3. Fuchs E.: Epidermal differentiation: the bare essentials. *J Cell Biol* (1990) 111, 2807-2814.
4. Kurokawa I., Danby F W., Ju Q., és mtsai.: New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol* (2009) 18, 821-832.
5. Csato M., Kenderessy A. S., Dobozy A.: Enhancement of *Candida albicans* killing activity of separated human epidermal cells by ultraviolet radiation. *Br J Dermatol* (1987) 116, 469-475.
6. 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, 931-938.
7. Pivarcsi A., Bodai L., Rethi B., és mtsai.: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol* (2003) 15, 721-730.
8. Ottaviani M., Camera E., Picardo M.: Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* (2010) 2010, pii: 858176.
9. Melnik B. C.: Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* (2015) 8, 371-388.
10. Zhang Q., Seltmann H., Zouboulis C. C. és mtsai.: Involvement of PPARgamma in oxidative stress-mediated prostaglandin E(2) production in SZ95 human sebaceous gland cells. *J Invest Dermatol* (2006) 126, 42-48.
11. Norris J. F., Cunliffe W. J.: A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol* (1988) 118, 651-659.
12. Sugisaki H., Yamanaka K., Kakeda M. és mtsai.: Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in *Propionibacterium acnes*-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci* (2009) 55, 47-52.
13. Caillon F., O'Connell M., Eady E. A. és mtsai.: Interleukin-10 secretion from CD14+ peripheral blood mononuclear cells is downregulated in patients with acne vulgaris. *Br J Dermatol* (2010) 162, 296-303.
14. Agak G. W., Qin M., Nobe J. és mtsai.: *Propionibacterium acnes* Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol* (2014) 134, 366-373.
15. Qin M., Pirouz A., Kim M. H. és mtsai.: *Propionibacterium acnes* Induces IL-1beta secretion via the NLRP3 inflammasome in human monocytes. *J Invest Dermatol* (2014) 134, 381-388.
16. Szabo K., Kemeny L.: Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Hum Immunol* (2011) 72, 766-773.
17. Zouboulis C. C., Chen W. C., Thornton M. J. és mtsai.: Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res* (2007) 39, 85-95.
18. Makrantonaki E., Ganceviciene R., Zouboulis C.: An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* (2011) 3, 41-49.
19. Zouboulis C. C.: The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)* (2004) 3, 9-26.
20. Torocsik D., Kovacs D., Camera E. és mtsai.: Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol* (2014) 171, 1326-1335.
21. Ottman N., Smidt H., de Vos W M. és mtsai.: The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol* (2012) 2, 104.
22. Grice E. A., Kong H. H., Conlan S. és mtsai.: Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science* (2009) 324, 1190-1192.
23. Grice E. A., Segre J. A.: The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol* (2011) 9, 244-253.
24. Blaser M. J., Falkow S.: What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol* (2009) 7, 887-894.
25. Clemente J. C., Pehrsson E. C., Blaser M. J. és mtsai.: The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv* (2015) 1.
26. Leung M. H., Wilkins D., Lee P. K.: Insights into the pan-microbiome: skin microbial communities of Chinese individuals differ from other racial groups. *Sci Rep* (2016) 6, 21355.
27. Shaheen B., Gonzalez M.: A microbial aetiology of acne: what is the evidence? *Br J Dermatol* (2011) 165, 474-485.
28. Oh J., Conlan S., Polley E. C. és mtsai.: Shifts in human skin and nares microbiota of healthy children and adults. *Genome Med* (2012) 4, 77.
29. Hecht H.: Hereditary trends in acne vulgaris. *Prevention of acne. Dermatologica* (1960) 121, 297-307.
30. Siemens H. W.: Die Zwillingspathologie, Ihre Bedeutung, Ihre Methodik, Ihre Bisherigen Ergebnisse. Berlin: J. Springer (1924).
31. Siemens H. W.: Die Vererbung in der Aetiologie der Hautkrankheiten. Jadassohn J: J Springer (1929).
32. Walton S., Wyatt E. H., Cunliffe W. J.: Genetic control of sebum excretion and acne—a twin study. *Br J Dermatol* (1988) 118, 393-396.
33. Downing D. T., Wertz P. W., Stewart M. E.: The role of sebum and epidermal lipids in the cosmetic properties of skin. *Int J Cosmet Sci* (1986) 8, 115-123.
34. Evans D. M., Kirk K. M., Nyholt D. R. és mtsai.: Teenage acne is influenced by genetic factors. *Br J Dermatol* (2005) 152, 579-581.
35. Ghodsi S. Z., Orawa H., Zouboulis C. C.: Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study. *J Invest Dermatol* (2009) 129, 2136-2141.
36. Szabo K., Tax G., Teodorescu-Brinzeu D. és mtsai.: TNFalpha gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* (2011) 303, 19-27.
37. Falus A. L. V., Tóth S., Oberfrank F. és mtsai.: Genetika és genomika: Typotex Kiadó (2014).
38. Zhang M., Qureshi A. A., Hunter D. J. és mtsai.: A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Hum Genet* (2014) 133, 259-264.
39. He L., Wu W. J., Yang J. K. és mtsai.: Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne. *Nat Commun* (2014) 5, 2870.
40. Grad J. M., Dai J. L., Wu S. és mtsai.: Multiple androgen response elements and a Myc consensus site in the androgen receptor (AR) coding region are involved in androgen-mediated up-regulation of AR messenger RNA. *Mol Endocrinol* (1999) 13, 1896-1911.
41. Navarini A. A., Simpson M. A., Weale M. és mtsai.: Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris. *Nat Commun* (2014) 5, 4020.
42. Lolis M. S., Bowe W. P., Shalita A. R.: Acne and systemic disease. *Med Clin North Am* (2009) 93, 1161-1181.
43. Chen W., Obermayer-Pietsch B., Hong J. B. és mtsai.: Acne-associated syndromes: models for better understanding of acne pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2011) 25, 637-646.
44. Veillette A., Rhee I., Souza C. M. és mtsai.: PEST family phosphatases in immunity, autoimmunity, and autoinflammatory disorders. *Immunol Rev* (2009) 228, 312-324.
45. Colina M., Pippucci T., Moro M. A. és mtsai.: Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome: is PTPN22 involved? *Clin Exp Rheumatol* (2012) 30, 451.
46. Melnik B. C., Vakilzadeh F., Aslanidis C. és mtsai.: Unilateral segmental acneiform naevus: a model disorder towards understanding fibroblast growth factor receptor 2 function in acne? *Br J Dermatol* (2008) 158, 1397-1399.
47. Munro C. S., Wilkie A. O.: Epidermal mosaicism producing localised acne: somatic mutation in FGFR2. *Lancet* (1998) 352, 704-705.
48. Koreck A., Pivarcsi A., Dobozy A. és mtsai.: The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* (2003) 206, 96-105.

49. *Aisha N. M., Haroon J., Hussain S. és mtsai.*: Association between tumour necrosis-alpha gene polymorphisms and acne vulgaris in a Pakistani population. *Clin Exp Dermatol* (2016) *41*, 297-301.
50. *Grech I., Giatrakos S., Damoraki G. és mtsai.*: Impact of TNF haplotypes in the physical course of acne vulgaris. *Dermatology* (2014) *228*, 152-157.
51. *Sobjanek M., Zablotna M., Nedoszytko B. és mtsai.*: Lack of association between the promoter polymorphisms at positions -238 and -308 of the tumour necrosis factor alpha gene and acne vulgaris in Polish patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2009) *23*, 331-332.
52. *Al Robaee A. A., Alzolibani A., Al Shobaili H. és mtsai.*: Association of interleukin 4 (-590 T/C) and interleukin 4 receptor (Q551R A/G) gene polymorphisms with acne vulgaris. *Ann Saudi Med* (2012) *32*, 349-354.
53. *Agodi A., Barchitta M., Valenti G. és mtsai.*: Role of the TNFA -308G > A polymorphism in the genetic susceptibility to acne vulgaris in a Sicilian population. *Ann Ig* (2012) *24*, 351-357.
54. *Al-Shobaili H. A., Salem T. A., Alzolibani A. A. és mtsai.*: Tumor necrosis factor-alpha -308 G/A and interleukin 10 -1082 A/G gene polymorphisms in patients with acne vulgaris. *J Dermatol Sci* (2012) *68*, 52-55.
55. *Baz K., Emin Erdal M., Yazici A. C. és mtsai.*: Association between tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism at position -308 and acne in Turkish patients. *Arch Dermatol Res* (2008) *300*, 371-376.
56. *Younis S., Javed Q.*: The interleukin-6 and interleukin-1A gene promoter polymorphism is associated with the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res* (2015) *307*, 365-370.
57. *Hussain S., Iqbal T., Sadiq I. és mtsai.*: Polymorphism in the IL-8 Gene Promoter and the Risk of Acne Vulgaris in a Pakistani Population. *Iran J Allergy Asthma Immunol* (2015) *14*, 443-449.
58. *Sobjanek M., Zablotna M., Glen J. és mtsai.*: Polymorphism in interleukin 1A but not in interleukin 8 gene predisposes to acne vulgaris in Polish population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) *27*, 259-260.
59. *Tian L. M., Xie H. F., Yang T. és mtsai.*: Association study of tumor necrosis factor receptor type 2 M196R and toll-like receptor 2 Arg753Gln polymorphisms with acne vulgaris in a Chinese Han ethnic group. *Dermatology* (2010) *221*, 276-284.
60. *Koreck A., Kis K., Szegedi K. és mtsai.*: TLR2 and TLR4 polymorphisms are not associated with acne vulgaris. *Dermatology* (2006) *213*, 267-269.
61. *Grech I., Giatrakou S., Damoraki G. és mtsai.*: Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptor-4 protect against acne conglobata. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) *26*, 1538-1543.
62. *Szabo K., Tax G., Kis K. és mtsai.*: Interleukin-1A +4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. *Tissue Antigens* (2010) *76*, 411-415.
63. *Sobjanek M., Glen J., Zablotna M. és mtsai.*: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-677C/a promoter gene polymorphism is not associated with acne vulgaris in Polish population. *Acta Dermatovenerol Croat* (2012) *20*, 213-214.
64. *Ando I., Kukita A., Soma G. és mtsai.*: A large number of tandem repeats in the polymorphic epithelial mucin gene is associated with severe acne. *J Dermatol* (1998) *25*, 150-152.
65. *Sobjanek M., Zablotna M., Dobosz-Kawalko M. és mtsai.*: Polymorphisms in the cytochrome P-450 (CYP) 1A1 and 17 genes are not associated with acne vulgaris in the Polish population. *Postepy Dermatol Alergol* (2015) *32*, 323-326.
66. *Yang X. Y., Wu W. J., Yang C. és mtsai.*: Association of HSD17B3 and HSD3B1 polymorphisms with acne vulgaris in Southwestern Han Chinese. *Dermatology* (2013) *227*, 202-208.
67. *Pang Y., He C. D., Liu Y. és mtsai.*: Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2008) *22*, 1445-1451.
68. *Sawaya M. E., Shalita A. R.*: Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg* (1998) *3*, 9-15.
69. *Amr K., Abdel-Hameed M., Sayed K. és mtsai.*: The Pro12Ala polymorphism of the gene for peroxisome proliferator activated receptor-gamma is associated with a lower Global Acne Grading System score in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* (2014) *39*, 741-745.
70. *Tasli L., Turgut S., Kacar N. és mtsai.*: Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2013) *27*, 254-257.
71. *Yaykasli K. O., Turan H., Kaya E. és mtsai.*: Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris. *Int J Clin Exp Med* (2013) *6*, 967-972.

Érkezett: 2016. 05. 11.

Közlésre elfogadva: 2016. 05. 18.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS LAPJA

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Nyílt hozzáférés | Internet: www.derma.hu

Iroda vezetője: Seress Jánosné

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Tel.: 267-4685

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Address of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu | Open access

Leader of the office: Jánosné Seress

E-mail: huderm@bor.sote.hu | Phone: 267-4685