

Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban

Perspectives in sebaceous gland research

SZENTKERESZTY-KOVÁCS ZITA DR., LOVÁSZI MARIANNA, ZATIK ZITA DR.,
DURÓ EDINA, KOVÁCS DÓRA DR., TÖRÖCSIK DÁNIEL DR.
Debreceni Egyetem Általános Orvosi Kar, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen

ÖSSZEFOGLALÁS

A bőr többi sejttípusához képest a faggyúsejt viszonylag kevés bőrbetegségben érintett. Hogy ennek oka a figyelmünk hiánya vagy pedig valóban a faggyúmirigy atavisztikus, az emberben funkcióját tekintve jelentősen korlátozott jellege-e, továbbra is megválaszolendő kérdés. Az utóbbi bő évtizedben ugyanakkor számos eredmény látott napvilágot, mely bár döntően alapkutatási, de mégis felveti annak a lehetőségét, hogy a faggyúmirigyek nem csupán mellékes függelékei a bőrnek, de annak homeosztázisához, patológiás működéséhez egyaránt képesek hozzájárulni. Cikkünkkel e kutatási eredményeket kívánjuk összefoglalni és értékelni, mind betegség mind pedig terápiás szempontból, segítve ezáltal elhelyezni a faggyúsejteket nem csak a bőrgyógyászatban, de a gondolkodásunkban is.

Kulcsszavak:
faggyúmirigy – faggyúmirigy asszociált betegségek – faggyúsejtet célzó terápia

SUMMARY

Sebocytes are involved in a relatively few number of skin disorders when compared to other cell types of the skin. Whether this is due to the lack of our attention, or indeed to the atavistic nature of the sebaceous gland, which function is considerably restricted in humans, is still a question to be answered. In the last decade, many results have emerged which, though fundamentally basic, but raise the possibility that sebaceous glands are not only appendices but also active contributors to the homeostasis and pathological changes of the skin. The aim of this article therefore, is to summarize and evaluate these results both from pathologic and therapeutic points of view, and to help to locate sebocytes not only in dermatology but also in our thinking.

Key words:
sebaceous gland – sebaceous gland associated diseases – therapies targeting sebocytes

Faggyúmirigy érintettség a különböző bőrbetegségekben

A faggyúmirigy asszociált betegségek viszonylag alacsony száma, továbbá a bőr többi sejttípusához képest csekély érintettsége a különböző szindrómákban (a több mint 1.000, bőrtünetekkel járó szindrómából mindösszesen 50-ben érintett a faggyúmirigy (1)) felveti a faggyúsejtek sajátos jellegét, ami egyszerre magyarázhatja „elhanyagoltságát” és érdekességét (1. ábra).

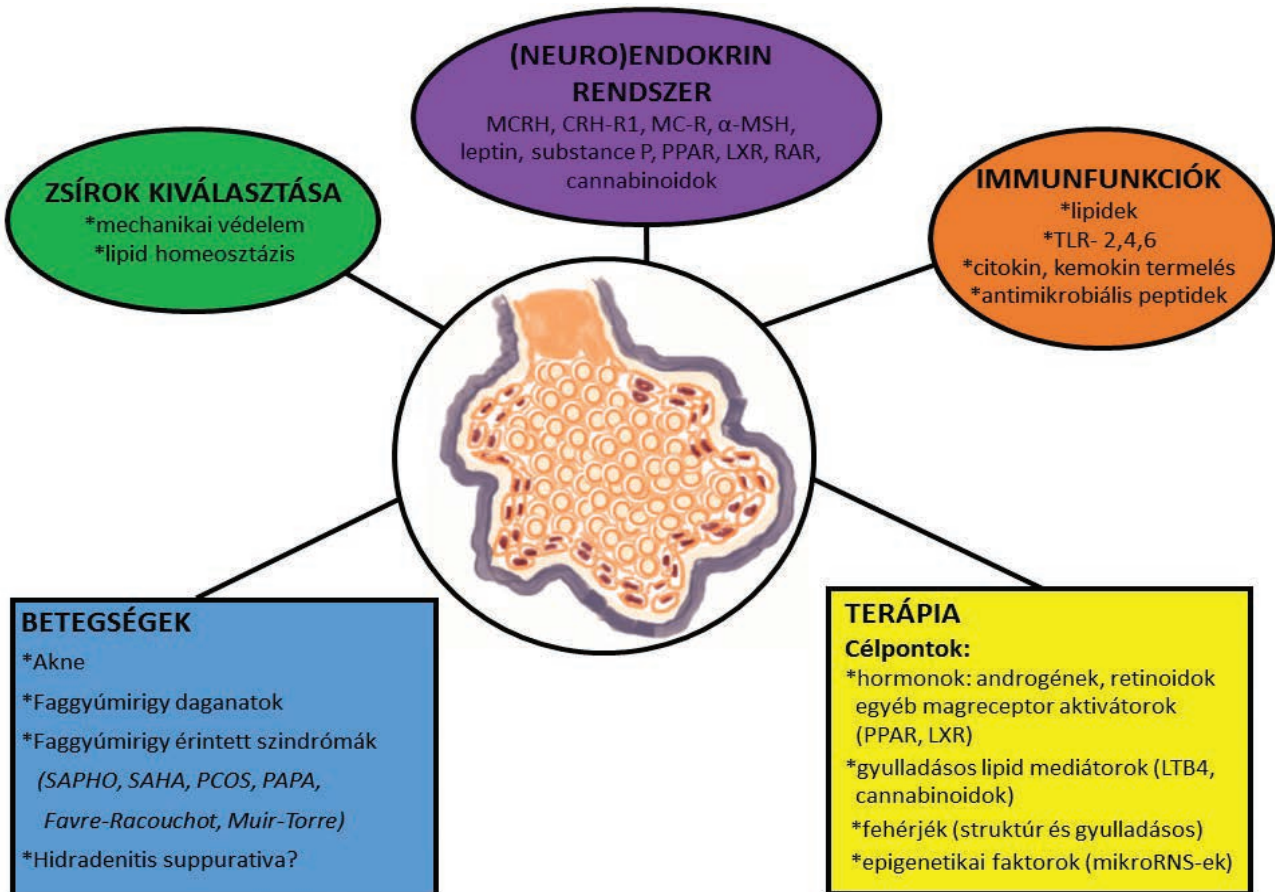
Acne

Az acne vulgaris a pilosebáceus egység típusos, krónikus gyulladásos betegsége. Az egyik leggyakoribb bőrbetegség, mely leginkább a tinédzserkorban jelentkezik, de későbbi életkorban is előfordulhat. A fehér kaukázusi populáció 70-95%-a érintett valamilyen súlyossági fokban (1). Az acne patogenezisében a faggyúmirigy lipid termelése, a

szórtüsző *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) kolonizációja, a folliculus hiperkeratinizációja és különböző gyulladásos mediátorok felszabadulása játszik központi szerepet, de számos genetikai, hormonális és környezeti faktor is részt vesz a betegség kialakulásához vezető folyamatokban (2). Mivel a léziók jellegzetesen a faggyúmirigyekben gazdag bőrtüneteken, mint az arcon, a háton és a mellkason jelentkeznek, felvetődik, hogy a faggyúsejtek nem pusztán végpontjai a gyulladásnak de annak szabályozói/modulátorai is lehetnek (3).

Hidradenitis suppurativa (HS)

Acne inversa néven sokáig a HS-t is az acne, így a faggyúmirigy asszociált betegségek közé sorolták. A háttérben álló szöveti eltérések, a klinikai megjelenés és annak lokalizációja alapján a HS ugyanakkor egyértelműen önálló entitás. A fájdalmas, mélyen ülő, gyulladt léziók (csomók, tályogok, fisztulák) jellegzetes lokalizációjában az apokrin



1. ábra

A faggyúmirigy komplex biológiája

Az utóbbi évtized kutatásainak köszönhetően jelentősen kibővült tudásunk a faggyúmirigy szerepét illetően.

Az alapvető zsírkiválasztó funkción kívül részben megismertük a bőrpatóológiában, neuro-endokrinológiában és immunitásban betöltött funkcióit

mirigyekben gazdag testtájakon és összefekvő területeken (ágyék, hónalj, perineum, fenék, submammalis/intermammalis régió) jelentkeznek. A betegség részletesebb bemutatására, csak úgy, mint az acne esetében is, a Szemle korábbi számaira utalunk (4, 5). Ugyanakkor itt is ki szeretnénk emelni a folliculáris infundibulum elzáródásának kezdeti kulcsfontosságú szerepét, mely míg aknéban a faggyúmirigy gyulladásához vezet, addig HS-ben a faggyúmirigy atrophijához (6). Ezzel összhangban, *Kamp* és munkatársai úgy találták, hogy a HS betegek faggyúmirigyének nagysága mindössze hetede az egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva (7), a háttérben felvetve a lokalizáció, illetve az azzal járó mikrokörnyezet, mint a nedvesség-, illetve baktérium flóra szerepét. A kérdés így továbbra is/ismét nyitott: a faggyúmirigyek eltűnésének lehet-e szerepe a HS patogenezisében vagy pedig csak velejárója annak.

Faggyúmirigy daganatok

A faggyúmirigy daganatok igen ritkák; elsősorban a fejnnyak régióban fordulnak elő, leginkább periorbitálisán. Egy vizsgálat szerint szemhéj faggyúmirigy karcinóma éves előfordulási gyakorisága a 20 évesnél idősebb fehér populáci-

óban 0,5/millió volt, azonban kínai és indiai vizsgálatok ettől magasabb arányokról is beszámoltak. Relatív kockázati tényezőnek tekintik az idős kort, a női nemet, az ázsiai rasszt, korábbi jelentős napfény expozíciót, hosszan tartó diuretikum használatot és az immunszuppressziót (8). A tumorigenezis háttérében egyaránt szerepelhet a faggyúsejtek viszonylag gyors osztódása, az azokban szerepet játszó útvonalak, de éppúgy fontosak lehetnek azok a máig sem tisztázott érési és sejtelhalási folyamatok, melyek egyediek a faggyúsejtekben.

A sebaceoma a faggyúmirigy jóindulatú daganata. Szöveti képe szabálytalan alakú sejtömegeket mutat, amelyben bár jelentős számban vannak differenciálatlan sejtek, azonban azok nem malignusak (9).

A faggyúmirigy karcinómák, a faggyúsejtek agresszív differenciálódásával, mintegy 75%-bana faggyúmirigyekben gazdag szemkörüli régióban alakulnak ki. A prognózis általában rossz, gyakori a lokális kiújulás és gyors a metasztatizáló képesség is. A faggyúmirigy differenciációjában – és így a daganat kialakulásában – a c-Myc onkogén fokozott kifejeződése játszik fontos szerepet. A Myc aktiváció alacsony szintje elősegíti a faggyúmirigy növekedést és diffe-

renciálódást, míg a magas szintek stimulálják a proliferációt és gátolják a differenciálódást. A p53 aktiválódása szintén befolyásolja a nem differenciált sejtek proliferációját az androgén receptorok (AR) emelkedett szintjén keresztül. Ahogy számos egyéb sejtípus malignus elváltozásának megértéséből, így a faggyúmirigyéből is értékes adatokat kaphatunk az adott sejtre jellemző alapfolyamatokra vonatkozóan, melyben úgy tűnik, hogy a myc-út vonal központi szerepet tölt be (10).

Psoriasis

Hisztopatológusok körében régi megfigyelés, hogy a pikelysömörös bőrléziókban a faggyúmirigyek száma és mérete jelentősen lecsökken, azonban erre az alapjelenségre a tudományos figyelem csak mostanában terelődött. Bár számos teória született a jelenség magyarázatára a psoriasis patogenezisében (11, 12), cikkünkben a találgatások helyett inkább arra a klinikusokat és kutatókat egyaránt érintő paradigmaváltásra kívánjuk felhívni a figyelmet, hogy a faggyúmirigy, mint a bőr dinamikus struktúrája, nem kizárt, hogy nem csak a túlműködésével, de az alulműködésével, hiányával is tölthet be (patho)fiziológiás szerepet a bőrben.

Faggyúmirigy érintettséggel járó szindrómák

A faggyúmirigyek főleg az acne valamely – az enyhétől az egészen súlyos klinikai formáig terjedő - változatának (SAPHO, PASH, SAHA, PASS, PAPASH, PAPA, Favre–Racouchot), illetve különböző sebaceous neopláziák (Muir–Torre szindróma) manifesztálódásával lehetnek érintettek szindrómákban. Ezen szindrómák részletesebb bemutatására utalunk a BVSz korábbi számára (13). Itt csupán, szemléltető példaként, a Schimmelpenning–Feuerstein–Mims szindrómát emelnénk ki, mely bár a legismertebb epidermális nevus-szindróma, kialakulásának oka továbbra is ismeretlen. *Carlson* és munkatársai az anyai humán papilloma vírus DNS-ének a magzati ektodermális őssejtekbe való integrálódását bizonyították, mely epigenomikus mozaikosságot és megváltozott bőrfelődést okozhat (14). A diagnózis a betegség klasszikus triádjának megjelenésén, mint naevus sebaceous, az epilepsziás rohamok és a mentális retardáció alapján állítható fel. Ahogy ennél a szindrómánál úgy a többinél is, mind klinikus mind pedig kutató számára egyaránt izgalmas kérdés azonosítani a háttérben álló genetikai eltéréseket és az azok által befolyásolt fehérjéket, melyek egyszerre képesek nem csak a faggyúsejt, de akár az idegrendszer működését is befolyásolni.

A faggyúmirigy, mint terápiás célpont

Hogy megértsük mennyi lehetőséget is rejt magában a faggyúmirigy működésének modulálása a bőr fiziológiás működésének terápiás helyreállításában, a fentebb bemutatott betegségekből kiinduló megközelítés mellett, a következő részben magából a faggyúsejtből kívánunk kiindulni. Célnk bemutatni azt a számos hormonból és sejt felszíni receptorból, transzkripció faktorból és enzimből álló összetett rendszert, melyek a faggyúmirigyben kifejeződnek és sze-

repet kapnak a sejtosztódásban, differenciálódásban és zsíranyagcserében.

Androgének

Azon klinikai megfigyelések, miszerint az acnés tünetek megjelenése és súlyossága a hormonális változásokra érzékenyen reagál, a legelső kutatásokat a hormon – faggyúsejt kapcsolatra irányította. Nem csak az nyert igazolást, hogy a faggyúsejt csaknem valamennyi funkcióját képesek irányítani a hormonok, de maguk a faggyúsejt is termelnek aktív androgéneket (15). A megnövekedett faggyúmirigy aktivitás egy potens androgén, az 5 α -dihydroteszteszteron (5 α -DHT)–nak tulajdonítható, melynek tesztoszteronból történő szintéziséhez az összes enzim megtalálható a faggyúmirigyben (15). A tesztoszteron hatásával szemben ugyanakkor az ösztrogén gátolja a faggyúmirigy működését (16). Ezen ismereteinkre számos hormon terápia épül, mint a kombinált orális antikoncipiensek (melyek progeszteront és ösztrogént - leggyakrabban etinilösztrodiolt - tartalmaznak), anti-androgének (pl. ciproteron-acetát - CPA), spironolaktont, alacsony dózisu glükokortikoidok, illetve egyes gonadotropint felszabadító hormon (GnRH) agonisták (17).

Retinoidok

A retinoidok eredetüket tekintve olyan A vitamin származékok, melyeknek a faggyúsejtekre való hatása régóta ismert; csaknem az első kísérletek is már a retinoidok hatását vizsgálták. A retinoidnak, illetve metabolitjainak és izomerjeinek célreceptorai a retinod X (RXR α , β , γ) és a retinsav (RAR α és γ) magreceptorok, melyek közvetlenül és specifikusan befolyásolják számos gén átíródását, transzkripcióját (18). A specifitást egy adott magreceptorra jellemző DNS szekvencia biztosítja, mely csak az adott ún. célgének szabályozó régiójában van jelen és oda csak az adott magreceptor fajta tud bekötődni. A RAR és RXR természetes ligandjai (all-transz retinsav és 9-cisz retinsav) egyaránt rendelkeznek antiproliferációs hatással, valamint megakadályozzák a faggyúsejt differenciációját és lipid szintézisét (19). Ugyanakkor immunológiai, ezen belül gyulladást befolyásoló hatása is azonosításra került (21, 22). Ezek alapján nem meglepő, hogy az acne lokális kezelésre nem reagáló, súlyosabb formáinak terápiájában az isotretinoin mely az all-transz-retinsav 13-cisz izomere- világszerte alkalmazott hatóanyag (20).

A terápiás kutatások irányvonalában a retinsav továbbra is jelen van: a jelenlegi cél azonban szűkebb célsejt specifitású és a retinsav ismert mellékhatásaitól mentes módosítások kifejlesztése.

PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) aktivátorok

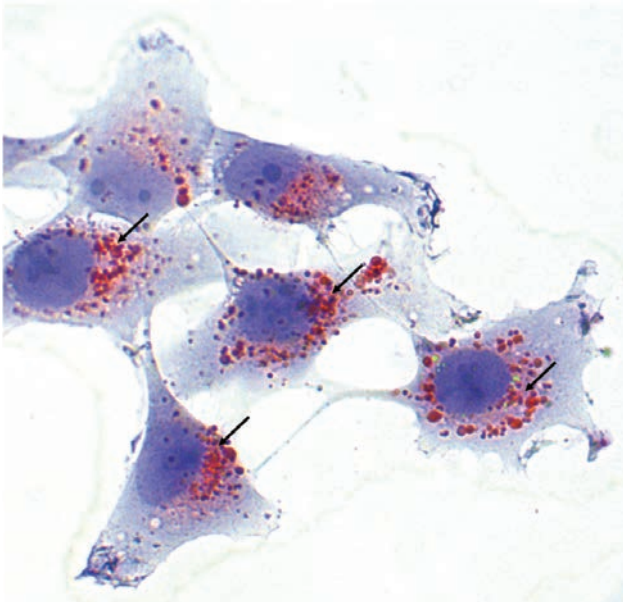
A PPAR-ok a RAR és RXR receptorokhoz hasonlóan a sejt magreceptorok családjába tartoznak. A receptorok közötti lényegi különbség az őket aktiválni képes, lipid természetű molekulákban van, mely receptorspecifitassá teszi a kiváltott sejt szintű hatást is. A PPAR magreceptorok három izotípusa ismert: α , δ , és γ , melyek között további különbségek vannak a szöveti lokalizáció, valamint a

transzkripció aktivitás tekintetében. A humán faggyúmirigyekben mind a három izotípus megtalálható és mindhárom izotípus – bár eltérő hatásokkal –, de potenciális terápiás célponttá vált. A PPAR δ és PPAR γ magreceptorokat linolsavval aktiválva, megnőtt a faggyúsejtek intracelluláris lipid tartalma (23), míg az arachidonsav szintén lipid termelést indukált (24, 25). PPAR γ agonisták hatására megnőtt a szébum termelés és a gyulladásos citokinek termelése (26), a PPAR α agonisták pedig a proinflammatorikus leukotrién aktivitás gátlásán keresztül gátolták a faggyú lipogenezist (27, 28). A PPAR δ -nak elsősorban az anti-apoptotikus hatása került a faggyú kutatás középpontjába.

Ezen kísérleti adatokra épülnek azok a már klinikai jellegű vizsgálatok, melyek célja a PPAR α agonisták és a PPAR γ antagonisták alkalmazása az acné kezelésben (mint faggyú termelést és gyulladást csökkentő ágensek), a PPAR γ agonisták az öregedő bőr kezelésében, továbbá a PPAR δ agonisták a faggyúsejtek malignus transzformációjának megakadályozásában fejthetik ki hatásukat (29). Ezen receptorok széles szöveti kifejeződését tekintve mindenképpen kívánatos lenne faggyúsejtre specifikus hatást elérni ezen ágensek esetében is.

LXR (Liver X Receptor) aktivátorok

Szintén a sejtmagreceptorok családjába tartozó LXR magreceptoroknak (α és β izotípusok) meghatározó szerepük van a sejtszintű koleszterin homeosztázisban, valamint a lipid metabolizmusban (30, 31). A zsírsavcsere hasonló szabályozó szerepe a faggyúsejtekben is feltárára került, ahol az LXR ligandok hatására (pl. 22R-hidroxykoleszterin) az LXR által szabályozott gének kifejeződése, mint például a



2. ábra

A faggyúsejtekben levő lipid cseppek Oil Red O festés (400X) révén láthatóak a terminálisan differenciálódott SZ95 faggyúsejtek lipid termelésének eredményeként létrejött lipid cseppek (nyíllal jelölve). A lipid cseppek kialakulása és szerepe a faggyúsejtekben csaknem teljesen ismeretlen

faggyúsejtek működésében is fontos zsírsav- szintetáz és steroid regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) (32, 33), is megemelkedett. Ezzel párhuzamosan a lipid cseppek akkumulációja is megnőtt a sejtekben, melyek mikroszkóppal jól azonosítható, értelemszerűen erős zsírfestődést mutató organellek a sejtplazmában. Bár a faggyúsejtekben levő zsírcseppek méretbeli és mennyiségi megváltozásának klinikai fontosságát továbbra sem ismerjük, amellet, hogy kísérletekben az egyik legszembetűnőbb morfológiai jele a faggyúsejtek zsírsavcsere megváltozásának, felvetődik, hogy a megnövekedett zsírsavcsere lehetnek a markerei (2. ábra). AZ LXR másik érdekessége, hogy aktiválása atópiás dermatitisben is terápiás relevanciával bírhat, melynek hátterében gyulladáscsökkentő hatása is állhat.

Insulin-like Growth Factor (IGF)

Az étrend szerepéről az acné kialakulásában több, mint 100 éve folynak viták. Az irodalomban leginkább azon hipotézist támogató közleményeket olvashatunk, miszerint a szénhidrát dús étrend - az inzulin és IGF-1 jelátviteli utakat felerősítve - szerepet játszik az acné kialakulásában (34-36). Az, hogy a faggyúmirigyekben kifejeződik az IGF-1 receptor, melynek aktiválója az emelkedett inzulin és IGF szint régóta ismert (37, 38). Azonban ennek az összetett jelátviteli rendszernek számos mozaik darabja hiányzik még. Az ezeket tanulmányozó munkacsoportok közül *Melnik* és munkatársai ismertették azt a hipotézist, miszerint az étrend miatt megemelkedett IGF-1 és inzulin acnéra hajlamosító oka az, hogy a phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt útvonal aktiválásán keresztül a Forkhead box protein O1 (FoxO1) transzkripció faktor sejtmagi koncentrációja lecsökken (39). *Gollnick* és munkacsoportja tudta először *in vivo* bizonyítani, hogy az emelkedett IGF-1 és inzulin koncentráció a FoxO1 aktivitásának csökkenéséhez vezet, mellyel egyidejűleg indukálódnak a PPAR által szabályozott gének (40).

Leptin

Az *obes* (*ob*) gén által termelt leptin mint az ún. „jóllakottság érzet hormonja” lett azonosítva, mely azonban nem csak az anyagcsere és a testtömeget képes szabályozni, de számos immunsejt (pl. T-és B-limfociták, monociták, makrofágok és dendritikus sejtek) működésére is hatással van (41). *In vitro* kísérletes eredményeink bebizonyították, hogy a bőrben (a keratinocita és fibroblaszt sejteken kívül), a faggyúsejtek is képesek leptint termelni, melynek szintje megemelkedik különböző gyulladásos stimulusok (Toll Like Receptor (TLR) 1/2 és 4 aktivátorok valamint retinsav) hatására. Továbbá a faggyúmirigy által termelt leptin autoregulatórikus módon visszahat önmagára a faggyúsejtekre is, képes megemelni a különböző inflammatorikus citokinek szintjét, megváltoztatni a sejtek lipidösszetételét, és ezáltal egy ún. „acné-szerű” gyulladásos környezetet hoz létre (42). Kísérletes eredményeink relevanciája mellett szólnak azok a klinikai kutatások is, ahol összefüggést találtak a szérum leptin szintek és az acné között. *Obes* acnés betegek szérumban szignifikánsan magasabb volt a leptin szintje azokhoz a betegekhez képest, akik *obes*ek voltak ugyan, de

nem volt acnéjük (43). Ugyanakkor, a nem obez betegek esetében már nem volt tapasztalható szignifikáns különbség a szérumban leptin szintjében attól függetlenül, hogy volt-e a betegeknek acnés tünete vagy sem (44). Ezen eredmények is megerősítik az acne kialakulásának komplex hátterét, melynek megértéséhez számos faktort és azok együttállását kell vizsgálni.

Zileuton

A Zileuton az 5-lipoxygenáz blokkolásán keresztül gátolja az Leukotrién B₄ (LTB₄) gyulladási mediátor termelését. A Zileuton hatásmechanizmusát arachidonsavval előkezelt SZ95 faggyúsejteken vizsgálva viszont nem volt megfigyelhető változás egyik PPAR (PPAR α , PPAR δ , PPAR γ) mRNS szint kifejeződésében sem. Hatásmechanizmusának lényegét ezáltal a direkt gyulladáscsökkentés jelentheti. Ezt erősíti meg az a pilot vizsgálat is, melyben 3 hónapon át napi 4x600mg dózisban orálisan adott Zileuton papulopustulosus acneban idő arányosan csökkentette az acne súlyossági indexet (45).

Cannabinoid rendszer

A hazai faggyúbiológiai kutatások egyik legizgalmasabb eredménye a Bíró és munkatársai által a faggyúmirigyben azonosított cannabinoid receptor-2 (46) illetve a receptort aktiválni képes cannabidiol komplex hatás leírása, mely egyszerűen képes befolyásolni a faggyúsejtek osztódását, zsírtermelését és gyulladást (47). Ezen eredmények nagyban hozzájárulhatnak további új terápiás szerekek kifejlesztéséhez.

Hisztamin 1 (H1) receptor

Adatok utalnak arra, hogy a faggyútermelés hisztaminnal és antihisztaminokkal is jelentősen befolyásolható lehet (30). Faggyúmirigyek feldolgozását követően a fagyasztott metszeteken immunhisztokémiai analízis H1 receptorok jelenlétét igazolta, alátámasztva ezzel aknéban a hisztamin receptorokban rejlő terápiás potenciált (48). Ugyanebben a vizsgálatban írták le, hogy a diphenhydramine, egy H1 receptor antagonist, szignifikánsan megváltoztatta a faggyútermelést.

Struktúrfehérjék

A struktúrfehérjék közül elsősorban azoknak a fehérjéknek az azonosítása és kifejeződésének módosítása vetődik fel terápiás szempontból, melyek a korábban már említett lipid cseppeket határolják. A lipid cseppecskéket határoló membrán felépítésében a foszfolipidek mellett számos fehérje vesz részt. A legmeghatározóbb membrán protein ezek közül a perilipin (PLIN) család, melynek strukturális és szabályozó szerepe is van. A PLIN2 – mely a differenciációs folyamat során a leginkább expresszálódik – meghatározza a mirigy méretét *in vivo* és szabályozza a lipid akkumulációt (49). Egy tanulmányban a PLIN2 szintjének csökkentése a zsírcseppek méretének és neutrális lipidösszetételének szignifikáns csökkenését eredményezte (50). Természetesen annak azonosítása, hogy hogyan lehet célzottan egy adott fehérjét sejtspecifikusan csökkenteni, szűk keresztmetsze-

tét képezik ezen eredmények terápiás hasznosíthatóságának.

Epigenetikai faktorok – microRNS-ek

A faggyúsejtek osztódásának, differenciációjának és zsírtermelésének szabályozásában, bár kevés adat áll ez idáig rendelkezésünkre, de a mikroRNS-ek is részt vesznek. A mikroRNS-ek rövid (kb. 21 nukleotidból álló), nem kódoló RNS-ek, melyek egy jól meghatározott célszekvenciát hordozó messenger RNS-ekhez kötődve képesek beavatkozni a génkifejeződés és a tényleges funkcióval rendelkező fehérje létrejötte között. A miR-203, miR-574-3p, és a miR-7 szerepe figyelhető meg a sebaceus lipogenezis során (51), míg a sebaceus karcinóma és adenoma összehasonlítás során sikerült kimutatni, hogy a miR-486-5p és a miR-184 serkenteni a miR-211-et és a miR-518 pedig képes csökkenteni a nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B) és a phosphatase and tensin homolog (PTEN) valamint a transforming growth factor beta (TGF- β) szignalizációs útvonalakban szereplő fehérjéket kódoló mRNS-ek transzlációját és így befolyásolni a faggyúsejtek gyulladást és osztódását (52). A mikroRNS-ek terápiás alkalmazása magában rejti annak lehetőségét, hogy szelektíven, a genom módosítása nélkül tudjuk a fentebb felsorolt kulcsfehérjék szintjét modulálni. A mikroRNS-ek bőrbe való bejuttatásához szükséges módszerek kidolgozása és továbbfejlesztése nyithatja majd meg az utat a tényleges alkalmazás előtt.

Új megközelítések a faggyúbiológiai kutatásokban

Párhuzamok azonosítása a faggyúsejtek és a zsíresejtek között

A faggyúmirigy működésének talán egyik legérdekesebb kérdése, hogy mennyire állítható párhuzamba a szintén elsődlegesen zsírszövetet előidéző zsíresejtekkel, és ezáltal implantálhatóak-e azok a sejtszintű folyamatok és szabályozó mechanizmusok, valamint terápiás célpontok a faggyúsejtekre, melyeknek a zsírszövet esetében már bizonyítottan szerepük van. Ugyanakkor nem szabad elfelejteni azt a lényegi különbséget sem, hogy míg a zsírszövet elsődleges feladata a raktározás, addig a faggyúsejtek feladata a faggyútermelés.

A két sejttípus közötti összehasonlítás alapjait azok a vizsgálatok képezik, melyekben bemutatták a RAR, RXR, PPAR és LXR magreceptorokról és általuk szabályozott génekről, hogy nem csak a zsíresejtek, de a faggyúsejtek differenciálódásának és anyagcseréjének is kulcsszabályozói (53, 54, 55, 56). A hasonlóságot további fehérjék azonosítása is megerősítette, mint például a galektin-12, rezisztin, és stearyl-CoA deszaturáz (SCD) (57).

Az összehasonlító munka másik érdekes eredménye a zsíresejtek által termelt biológiailag aktív fehérjék (ún. adipokinek) jelentős részének jelenléte a faggyúsejtekben, melyeket stimulusoktól függően kiválasztani is képesek. Ezek a fehérjék nemcsak a zsírszövet által indukált és szabályozott gyulladási betegségek fő mediátorai (58), de a bőr gyulla-

dásos folyamatainak is aktív szabályozó elemei. Számos bőrgyógyászati betegségekben, mint pl. a pikkelysömör vagy az atópiás dermatitisz, találtak összefüggést a vérben lévő gyulladáshoz vezető adipokinek szintje és a betegség kialakulása, valamint a tünetek súlyossága között (59, 60). Munkacsoportunk kísérletes eredményei rávilágítottak arra, hogy a faggyúsejtek az adipokineken keresztül egyszerre képesek pro-inflammatórikus (interleukin-6, leptin, rezisztin, szerpine1 és viszfatin) és/vagy anti-inflammatórikus (adiponektin) szerepet is betölteni a bőrben, feltételezhetően befolyásolva a dermális mikrokörnyezetet (5). Ugyanakkor, ha figyelembe vesszük a faggyúmirigyek igen nagy számát, felvetődik az egyik talán legérdekesebb kérdés is: vajon képes-e a faggyúmirigy (a zsírszövethez hasonlóan), az általa termelt adipokineken keresztül nemcsak lokálisan, de szisztémásan (a vérkeringés útján) távoli szöveteken is kifejteni hatását.

A faggyúmirigy, mint immunkompetens struktúra

A faggyúmirigy szerepére vonatkozóan korábban elterjedt nézet, miszerint pusztán a lipid barrier kialakításában vesz részt, a bőrt, illetve a szőrszalakot szébummal bevonva (61), az utóbbi évek kutatásai során jelentősen megváltozott. Ma már teljesen elfogadott, hogy immunológiai szerepük is van, melyben nem csak végpontjai a gyulladásnak, de annak befolyásolói is lehetnek, ahogy arra az adipokin termelésükön keresztül is már utaltunk.

Az elsők között volt az a fontos megfigyelés, mely szerint a faggyúsejtek kifejezik a legtöbb „veszély jel” felismerésére alkalmas receptort, többek között a TLR 2-t, 4-et és 6-ot valamint a CD14 receptort is (62, 63). Továbbá, ezen receptorok, valamely patogén hatására történő aktivációjakor jelentős mennyiségben képesek kemokinek és citokinek termelésére. Míg nyugalmi állapotban főként IL-1 α -t, tumor necrosis factor (TNF) α -t IL-6-ot és C-X-C motívumú chemokine ligand (CXCL) 8-at szabadítanak fel (23), addig gyulladáshoz stressz válaszában a TNF α , IL-1 β , IL-10, IL-12 valamint CXCL8 megjelenése a jellemző (64-66).

A citokin és kemokin termelés mellett kimutatták, hogy a faggyúmirigyek képesek nagyszámú antimikrobiális peptid kibocsátására is. Ide tartoznak többek között a humán β -defenzin-2 (hBD2), pszoriazin (S100A7), katelicidin, hiszton H-4 és az újabban felfedezett dermcidin, melyek visszacsatolás révén tovább fokozzák a citokinek és kemokinek termelődését patogén jelenlétében (67-70).

Mindezek mellett a faggyúsejtek képesek olyan C természetű gyulladáshoz vezető mediátorok LTB₄, prosztaglandin-E₂ (PGE₂) termelésére is, melyek révén képesek egy olyan rendszert kialakítani, ahol a zsírsavcseré és a gyulladáshoz sejtszinten kapcsolódik össze (23).

A kutatások során egyre nagyobb hangsúlyt kapott a szébum összetétele és annak megváltozása patológias folyamatokban. Míg korábban aknés megbetegedések során csak a faggyú túlzott termelődését tartották negatív faktornak, mára világossá vált, hogy központi szerepe van a zsírsavak deszaturációjának, melynek következtében megváltozik az egyszerűen telítetlen zsírsavak mennyisége és aránya

(71). Az aknés betegek bőrfelszínén elsősorban a C16:0/C16:1 trigliceridek és viasz-észterek aránya magasabb, emellett kimutatták a linolsav mennyiségének lecsökkenését is, melyeknek immunrendszerre kifejtett hatását jelenleg is karakterizálja munkacsoportunk (71-73). Ugyanakkor, egyes lipidek jelentős antimikrobiális hatással is bírnak, mint például a laurinsav (C12:0) vagy a szaponinsav (62, 74).

A fent említett gyulladáshoz vezető mediátorok, fehérjék, peptidok és lipidek termelésén túl a faggyúmirigy különböző neuroendokrin folyamatokban is részt vesz a neuropeptidok révén. Normál és aknés bőr faggyúmirigyében egyaránt megfigyelhető a kortikotropin felszabadító hormon (CRH) valamint receptorának (CRH-R1) jelenléte, melyek többek között a lipid- és citokintermelés fokozásáért felelősek (75), ezzel szemben az α -melanocita stimuláló hormon (α -MSH) csökkenti azt (76). A faggyúsejt *in vitro* és *in vivo* egyaránt képes melanokortin peptidok előállítására, melyek a melanokortin receptorokon (MC-R) keresztül fejtik ki immunmoduláló hatásukat (77). További érdekesség, a substance P neuropeptid jelenléte gyulladt faggyúmirigy körül lévő idegrostokban, felvetve ezzel, hogy az idegi eredetű gyulladáshoz vezető folyamatok és a faggyúmirigy működése is összekapcsolódhat (78).

A felsorolt megfigyelések alapján joggal vetődik fel annak a lehetősége, hogy ne csak „faggyúbiológiáról” de „faggyú-immunbiológiáról” is beszélhessünk.

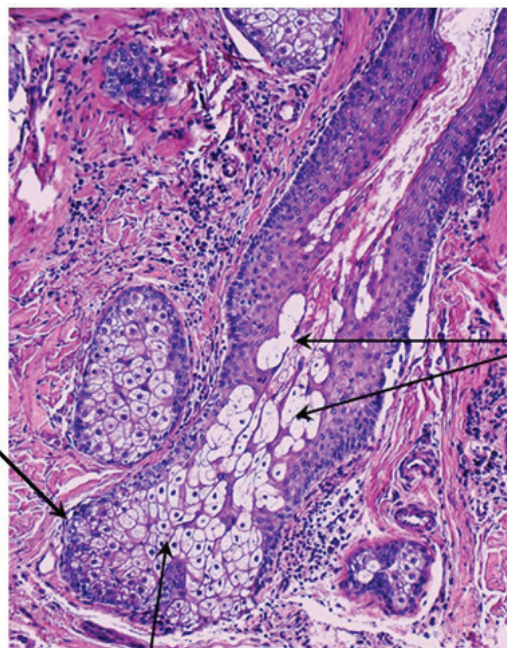
Megválaszolatlan kérdések a faggyúmirigy kutatás körében

Melyek a faggyúsejtek progenitor sejtjei?

A faggyúsejtek csakúgy, mint az epidermisz és annak függelékei, amilyen például a szőrtüsző is, állandó regenerálódáson mennek keresztül a rezidens epiteliális őssejtek aktivitásának köszönhetően. Ezek elhelyezkedésüket tekintve a bulge régióban találhatóak, mely nem csak morfológiailag, de funkcionálisan is kitüntetett szereppel bír (79). A szőrtüsző kitüremkedésénél lévő őssejtek többféle bőrstruktúrát (a szőrtüszők között elhelyezkedő hámszövet sejtjeit, a szőrtüsző és a faggyúmirigy sejtjeit) képesek újra formálni (80). Az őssejtpopuláció heterogenitásának megértésére irányuló kísérletek során kiderült, hogy az több, önállóan működő és jól elkülöníthető alpopulációból áll, azonban egyelőre az elkülönítésükhöz szükséges markerek nem teljesen tisztázottak (81).

A faggyúsejtek progenitorjai a bazális keratinocitákból kialakuló unipotens sejtek, melyek érett faggyúsejttekké képesek átalakulni, és benépesíteni a faggyúmirigyet. Sokáig e sejteket a B-lymphocyte-induced nuclear maturation protein-1 (BLIMP-1) fehérje elleni reakcióval azonosították, melyről azonban kiderült, hogy a többi szövethez hasonlóan, ahol szintén megtalálható, a faggyúsejtek esetében is a sejtek terminális differenciációjának mintsem pluripotens voltának a markere (82) (83), így ez a kérdés továbbra is nyitva áll.

Mik a progenitor
sejtek?



Hogyan történik a
terminális
differenciáció?

**A zsírtelítés modulálása vagy a sejtosztódás szabályozása
a kulcsfolyamat a terápiás megoldásban?**

3.ábra

Megválaszolatlan kérdések a faggyúmirigy kutatásban

Valóban a zsírcserét befolyásoló útvonalak/ transzkripciós faktorok jelentik a terápiás kulcsot?

A korábbi részben már bemutattuk a sejtmagreceptorok (RAR, RXR, LXR és PPAR-ok) hatását a faggyúsejtekre, elsősorban azok zsírcseréjének szabályozására. Ugyanakkor továbbra sem tisztázott, hogy ezek a fehérjék milyen stimulusok hatására jelennek meg a faggyúsejtekben, aktivitásukat milyen egyéb tényezők tudják befolyásolni, illetve milyen mellékhatásokkal jár(na) terápiás módosításuk.

Tényleg olyan fontos az mTOR útvonal?

A faggyúsejtek zsírtelítésében központi szerepet tölt be a mechanistic target of rapamycin (mTOR) útvonal. Az elmúlt években egyre több tudományos közlemény jelent meg, mely felhívja a figyelmet az ún. nyugati-típusú étrend (Western-diet) és a gyulladásos bőrbetegségek (elsősorban az akné) kapcsolatára. Ennek során a tápanyaggal a szervezetbe bevitt magas glikémiás indexű szénhidrátok, tej és tejtermékek, valamint telített zsírsavak hatására megemelkedik a szérum inzulin és IGF-1 szintje, az mTORC1 útvonal aktivitása fokozódik, mely eredményeként megemelkedik a szébum termelés és egy „komedogén” lipidösszetételű szébum alakul ki. Ahogy arra már az IGF-1 ismertetésekor kitértünk, e láncolat számos pillérje ez idáig pusztán elméleti, mely további kísérletek szükségességét veti fel.

Hogyan történik a faggyú kiválasztása?

A faggyúmirigy elsődleges feladata a neutrális lipidekben gazdag, összetételében jelentős fajspecifitást mutató faggyú termelése mely mechanizmust korlátozottan ismerjük. Legyszerűsített ismereteinkben a faggyútermelés folyamatát a fiziológiás sejthalálnak egy sajátos formájának tartjuk, mely során a sejtek méretüket jelentősen megnövelve lipideket halmoznak fel a citoplazmájukban, majd membránjaik széttöredezésével apoptotizálnak. Az így végbemenő ún. holokrin szekréció eredményeként a lipidekben gazdag sejtörmelék a bőrfelszínre ürül (84), a szétesett sejteket pedig a folyamatosan osztódó alapi sejtek pótolják. Legújabb kutatások ugyanakkor arra engednek következtetni, hogy a faggyúsejtek holokrin szekréciója mögött nem a sejttérfogat növekedése, hanem egy jól programozott DNS fragmentáció és sejthalál áll, mely nem azonos az apoptózis folyamatával. A folyamat mélyebb megértése érdekében Fischer és munkatársai kísérleteik során inaktiválták a DNS degradációjáért felelős DNáz2 enzimet, mely hatására a reziduális DNS mennyisége jelentősen megemelkedett a sejtekben, mialatt a DNS metabolitok száma, a húgysav (mely antioxidánsként a szébum részeként kerül a testfelszínre) és a szekretált lipidek mennyisége egyaránt csökkent. Ezáltal rávilágítottak arra, hogy a faggyúsejtek több lépésből álló holokrin szekréciója különbözik az apoptózistól, a nekrozistól, illetve az elszarusodás folyamatától, és az egy sejt-specifikus lizoszómális DNáz által mediált programozott sejthalál eredménye (85).

A faggyútermelés további részleteinek megismerése vitathatatlanul az egyik legizgalmasabb területe lesz a faggyúsejt kutatásnak.

Összefoglalva, bár a bemutatott útvonalak szerepét mind *in vitro* kísérletek, mind pedig egészséges és kóros szöveti minták elemzése is megerősítette, azonban továbbra is nyitott kérdés, hogy milyen faktorok játszanak szerepet abban, hogy egy faggyúsejt a bazális sejtsorban való osztódását hátrahagyva elindul a differenciálódás útján, a differenciálódott sejtek elkezdnek zsírokat felvenni, majd milyen külső és belső hatások vezetnek a sejtek elhalásához és így a sebum termeléséhez (3. ábra).

Köszönetnyilvánítás

A cikkben szereplő eredményeink és a cikk megírása az OTKA NN117020 pályázat és az Emberi Erőforrások Minisztériuma Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

IRODALOM

- Zouboulis C. C., Picardo M., Reichrath J.: Letter from the Editors: Endocrine aspects of acne and related diseases. *Dermatoendocrinol* (2009) 1(3), 123-124.
- Smith K. R., Thiboutot D. M.: Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? *J Lipid Res* (2008) 49(2), 271-281.
- Szabó K., Töröcsik D.: Az acne patogenezise. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2016) 93(3), 112-120.
- Gáspár K., Remenyik É., Szegedi A.: A hidradenitis suppurativa pathofiziológiája. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2016) 92(5), 215-219.
- Töröcsik D., Kinyó Á., Kovács R. és mtsai: Hidradenitis suppurativa: miért nem tartozik az acne csoportba? *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2016) 92(3): 129-138.
- Karagiannidis I., Nikolakis G., Sabat R. és mtsai: Hidradenitis suppurativa/Acne inversa: an endocrine skin disorder? *Rev Endocr Metab Disord* (2016) 17(3), 335-341.
- Kamp S., Fiehn A. M., Stenderup K. és mtsai: Hidradenitis suppurativa: a disease of the absent sebaceous gland? Sebaceous gland number and volume are significantly reduced in uninvolved hair follicles from patients with hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* (2011) 164(5), 1017-1022.
- Shields J. A., Demirci H., Marr B. P. és mtsai: Sebaceous carcinoma of the ocular region: a review. *Surv Ophthalmol* (2005) 50(2), 103-122.
- Khanna L., El-Khoury G. Y.: SAPHO syndrome—a pictorial essay. *Iowa Orthop J* (2012) 32, 189-195.
- Cottle D. L., Kretschmar K., Schweiger P. J. és mtsai: c-MYC-induced sebaceous gland differentiation is controlled by an androgen receptor/p53 axis. *Cell Rep* (2013) 3(2), 427-441.
- Rittie L., Tejasvi T., Harms P. W. és mtsai: Sebaceous Gland Atrophy in Psoriasis: An Explanation for Psoriatic Alopecia? *J. Invest. Dermatol.* (2016) 136(9), 1792-1800.
- Liakou A. I., Nyengaard J. R., Bonovas S. és mtsai: Marked Reduction of the Number and Individual Volume of Sebaceous Glands in Psoriatic Lesions. *Dermatology* (2016) 232(4), 415-424.
- Türke B., Preisz K.: Acne szindrómák. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2015) 91(5), 167-172.
- Wang S. M., Hsieh Y. J., Chang K. M. és mtsai: Schimmelpenning syndrome: a case report and literature review. *Pediatr Neonatol* (2014) 55(6), 487-490.
- Fritsch M., Orfanos C. E., Zouboulis C. C.: Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J. Invest. Dermatol.* (2001) 116(5), 793-800.
- Heemers H. V., Tindall D. J.: Androgen receptor (AR) coregulators: a diversity of functions converging on and regulating the AR transcriptional complex. *Endocr Rev* (2007) 28(7), 778-808.
- Nast A., Dreno B., Bettoli V. és mtsai: European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26 Suppl 1, 1-29.
- Remenyik É., Töröcsik D., Paragh Gy. és mtsai: Magreceptorok. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* (2007) 83(3), 105-108.
- Tsukada M., Schroder M., Roos T. C. és mtsai: 13-cis retinoic acid exerts its specific activity on human sebocytes through selective intracellular isomerization to all-trans retinoic acid and binding to retinoid acid receptors. *J. Invest. Dermatol.* (2000) 115(2), 321-327.
- Zouboulis C. C., Korge B., Akamatsu H. és mtsai: Effects of 13-cis-retinoic acid, all-trans-retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro. *J Invest Dermatol* (1991) 96(5), 792-797.
- Becherel P. A., Mossalayi M. D., LeGoff L. és mtsai: Mechanism of anti-inflammatory action of retinoids on keratinocytes. *Lancet* (1994) 344(8936), 1570-1571.
- Plewig G., Wagner A.: Anti-inflammatory effects of 13-Cis-retinoic acid. An in vivo study. *Arch Dermatol Res* (1981) 270(1), 89-94.
- Alesta T., Ganceviciene R., Fimmel S. és mtsai: Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. *J. Mol. Med. (Berl)* (2006) 84(1), 75-87.
- Dozsa A., Dezso B., Toth B. I. és mtsai: PPARgamma-mediated and arachidonic acid-dependent signaling is involved in differentiation and lipid production of human sebocytes. *J Invest Dermatol* (2014) 134(4), 910-920.
- Wrobel A., Seltmann H., Fimmel S. és mtsai: Differentiation and apoptosis in human immortalized sebocytes. *J Invest Dermatol* (2003) 120(2), 175-181.
- Trivedi N. R., Cong Z., Nelson A. M. és mtsai: Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. *J Invest Dermatol* (2006) 126(9), 2002-2009.
- Zouboulis C. C., Nestoris S., Adler Y. D. és mtsai: A new concept for acne therapy: a pilot study with zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor. *Arch Dermatol* (2003) 139(5), 668-670.
- Zouboulis C. C., Seltmann H., Alesta T.: Zileuton prevents the activation of the leukotriene pathway and reduces sebaceous lipogenesis. *Exp Dermatol* (2010) 19(2), 148-150.
- Zouboulis C. C., Picardo M., Ju Q. és mtsai.: Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev Endocr Metab Disord* (2016) 17(3), 319-334.
- Zouboulis C. C.: The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)* (2004) 3(1), 9-26.
- Zouboulis C. C.: Sebaceous gland receptors. *Dermatoendocrinol* (2009) 1(2), 77-80.
- Hong I., Lee M. H., Na T. Y. és mtsai: LXRalpha enhances lipid synthesis in SZ95 sebocytes. *J Invest Dermatol* (2008) 128(5), 1266-1272.
- Russell L. E., Harrison W. J., Bahta A. W. és mtsai: Characterization of liver X receptor expression and function in human skin and the pilosebaceous unit. *Exp Dermatol* (2007) 16(10), 844-852.
- Vora S., Ovhall A., Jerajani H. és mtsai: Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol* (2008) 159(4), 990-991.
- Melnik B. C., Schmitz G.: Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Exp Dermatol* (2009) 18(10), 833-841.
- Cappel M., Mauger D., Thiboutot D.: Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol* (2005) 141(3), 333-338.
- Makrantonaki E., Adjaye J., Herwig R. és mtsai: Age-specific hormonal decline is accompanied by transcriptional changes in human sebocytes in vitro. *Aging Cell* (2006) 5(4), 331-344.
- Hodak E., Gottlieb A. B., Anzilotti M. és mtsai: The insulin-like

- growth factor 1 receptor is expressed by epithelial cells with proliferative potential in human epidermis and skin appendages: correlation of increased expression with epidermal hyperplasia. *J Invest Dermatol* (1996) *106*(3), 564-570.
39. *Mirdamadi Y., Thielitz A., Wiede A. és mtsai:* Insulin and insulin-like growth factor-1 can modulate the phosphoinositide-3-kinase/Akt/FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro. *Mol Cell Endocrinol* (2015) *415*, 32-44.
 40. *Fan W., Yanase T., Morinaga H. és mtsai:* Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. *J Biol Chem* (2007) *282*(10), 7329-7338.
 41. *Bjorbaek C., Kahn B. B.:* Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* (2004) *59*, 305-331.
 42. *Torocsik D., Kovacs D., Camera E. és mtsai:* Leptin promotes a pro-inflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes. *Br J Dermatol* (2014).
 43. *Abulnaja K. O.:* Changes in the hormone and lipid profile of obese adolescent Saudi females with acne vulgaris. *Braz J Med Biol Res* (2009) *42*(6), 501-505.
 44. *Kaymak Y., Adisen E., Ilter N. és mtsai:* Dietary glycemic index and glucose, insulin, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein 3, and leptin levels in patients with acne. *J Am Acad Dermatol* (2007) *57*(5), 819-823.
 45. *Zouboulis C. C.:* Zileuton, a new efficient and safe systemic anti-acne drug. *Dermatoendocrinol* (2009) *1*(3): 188-192.
 46. *Stander S., Schmelz M., Metz D. és mtsai.:* Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. *J Dermatol Sci* (2005) *38*(3), 177-188.
 47. *Olah A., Toth B. I., Borbiri I. és mtsai.:* Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes. *J Clin Invest* (2014) *124*(9), 3713-3724.
 48. *Pelle E., McCarthy J., Seltmann H. és mtsai:* Identification of histamine receptors and reduction of squalene levels by an anti-histamine in sebocytes. *J Invest Dermatol* (2008) *128*(5), 1280-1285.
 49. *Dahlhoff M., Camera E., Picardo M. és mtsai:* LIN2, the major perilipin regulated during sebocyte differentiation, controls sebaceous lipid accumulation in vitro and sebaceous gland size in vivo. *Biochim Biophys Acta* (2013) *1830*(10), 4642-4649.
 50. *Camera E., Dahlhoff M., Ludovici M. és mtsai:* Perilipin 3 modulates specific lipogenic pathways in SZ95 sebocytes. *Exp Dermatol* (2014) *23*(10), 759-761.
 51. *Schneider M. R., Samborski A., Bauersachs S. és mtsai:* Differentially regulated microRNAs during human sebaceous lipogenesis. *J. Dermatol. Sci.* (2013) *70*(2), 88-93.
 52. *Tetzlaff M. T., Curry J. L., Yin V. és mtsai.:* Distinct pathways in the pathogenesis of sebaceous carcinomas implicated by differentially expressed microRNAs. *JAMA Ophthalmol* (2015) *133*(10), 1109-1116.
 53. *MacDougald O. A., Lane M. D.:* Adipocyte differentiation. When precursors are also regulators. *Curr Biol* (1995) *5*(6), 618-621.
 54. *MacDougald O. A., Lane M. D.:* Transcriptional regulation of gene expression during adipocyte differentiation. *Annu Rev Biochem* (1995) *64*, 345-373.
 55. *Bull J. J., Muller-Rover S., Chronnell C. M. és mtsai:* Contrasting expression patterns of CCAAT/enhancer-binding protein transcription factors in the hair follicle and at different stages of the hair growth cycle. *J Invest Dermatol* (2002) *118*(1), 17-24.
 56. *Rosenfield R. L., Deplewski D., Greene M. E.:* Peroxisome proliferator-activated receptors and skin development. *Horm Res* (2000) *54*(5-6), 269-274.
 57. *Harrison W. J., Bull J. J., Seltmann H. és mtsai:* Expression of lipogenic factors galectin-12, resistin, SREBP-1, and SCD in human sebaceous glands and cultured sebocytes. *J Invest Dermatol* (2007) *127*(6), 1309-1317.
 58. *Berg A. H., Scherer P. E.:* Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* (2005) *96*(9), 939-949.
 59. *Gerdes S., Rostami-Yazdi M., Mrowietz U.:* Adipokines and psoriasis. *Exp. Dermatol.* (2011) *20*(2), 81-87.
 60. *Balato N., Nino M., Patrino C. és mtsai:* "Eczemas" and leptin. *Dermatitis* (2011) *22*(6), 320-323.
 61. *Pochi P. E., Strauss J. S.:* Studies on the sebaceous glands in acne and endocrine disorders. *Bull N Y Acad Med* (1977) *53*(4), 359-367.
 62. *Georgel P., Crozat K., Lauth X. és mtsai:* A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. *Infect Immun* (2005) *73*(8), 4512-4521.
 63. *Oeff M. K., Seltmann H., Hiroi N. és mtsai:* Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by retinoids and corticosteroids in human sebocytes. *Dermatology* (2006) *213*(3), 266.
 64. *Kang S., Cho S., Chung J. H. és mtsai:* Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Pathol* (2005) *166*(6), 1691-1699.
 65. *Nagy I., Pivarsci A., Kis K. és mtsai:* Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* (2006) *8*(8), 2195-2205.
 66. *Norris J. F., Cunliffe W. J.:* A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br. J. Dermatol.* (1988) *118*(5), 651-659.
 67. *Dahlhoff M., Frohlich T., Arnold G. J. és mtsai:* Characterization of the sebocyte lipid droplet proteome reveals novel potential regulators of sebaceous lipogenesis. *Exp. Cell. Res.* (2015) *332*(1), 146-155.
 68. *Glaser R., Harder J., Lange H. és mtsai:* Antimicrobial psoriasis (S100A7) protects human skin from *Escherichia coli* infection. *Nat Immunol* (2005) *6*(1), 57-64.
 69. *Lee D. Y., Huang C. M., Nakatsuji T. és mtsai:* Histone H4 is a major component of the antimicrobial action of human sebocytes. *J Invest Dermatol* (2009) *129*(10), 2489-2496.
 70. *Lee D. Y., Yamasaki K., Rudisil J. és mtsai:* Sebocytes express functional cathelicidin antimicrobial peptides and can act to kill propionibacterium acnes. *J. Invest. Dermatol* (2008) *128*(7), 1863-1866.
 71. *Ottaviani M., Camera E., Picardo M.:* Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm* (2010) 2010.
 72. *Kendall A. C., Nicolaou A.:* Bioactive lipid mediators in skin inflammation and immunity. *Prog Lipid Res* (2013) *52*(1): 141-164.
 73. *Kutlubay Z., Tuzun Y., Wolf R. és mtsai:* Inflammatory Lipid Mediators in Common Skin Diseases. *Skinmed* (2016) *14*(1), 23-27.
 74. *Nakatsuji T., Kao M. C., Fang J. Y. és mtsai.:* Antimicrobial property of lauric acid against *Propionibacterium acnes*: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol* (2009) *129*(10), 2480-2488.
 75. *Ganceviciene R., Bohm M., Fimmel S. és mtsai.:* The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol* (2009) *1*(3), 170-176.
 76. *Mastrofrancesco A., Kokot A., Eberle A. és mtsai:* KdPT, a tripeptide derivative of alpha-melanocyte-stimulating hormone, suppresses IL-1 beta-mediated cytokine expression and signaling in human sebocytes. *J Immunol* (2010) *185*(3), 1903-1911.
 77. *Bohm M., Schiller M., Stander S. és mtsai:* Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes in vitro and in situ. *J Invest Dermatol* (2002) *118*(3), 533-539.
 78. *Toyoda M., Nakamura M., Makino T. és mtsai:* Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase. *Exp. Dermatol.* (2002) *11*(3), 241-247.
 79. *Andl T., Reddy S. T., Gaddapara T. és mtsai:* WNT signals are required for the initiation of hair follicle development. *Dev Cell* (2002) *2*(5), 643-653.
 80. *Zsuzsanna B.:* Össejtek: A hámképzés össejtjei. *Magyar Tudomány* (2004) *3*, 364.
 81. *Goldstein J., Horsley V.:* Home sweet home: skin stem cell niches. *Cell Mol Life Sci* (2012) *69*(15), 2573-2582.
 82. *Bikoff E. K., Morgan M. A., Robertson E. J.:* An expanding job

- description for Blimp-1/PRDM1. *Curr Opin Genet Dev* (2009) 19(4), 379-385.
83. *Kretzschmar K., Cottle D. L., Donati G. és mtsai*: BLIMP1 is required for postnatal epidermal homeostasis but does not define a sebaceous gland progenitor under steady-state conditions. *Stem Cell Reports* (2014) 3(4), 620-633.
84. *Thody A. J., Shuster S.*: Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev* (1989) 69(2), 383-416.
85. *Fischer H., Fumicz J., Rossiter H. és mtsai*: Holocrine Secretion of Sebum Is a Unique DNase2-Dependent Mode of Programmed Cell Death. *J Invest Dermatol* (2017) 137(3), 587-594.
- Érkezett: 2017. 05. 22.
Közlésre elfogadva: 2017. 05. 29.

A Nékám Alapítvány 2016. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási tevékenység feltételeinek javítása
- a betegellátás korszerűsítése, minőségének javítása
- új kezelési módok bevezetése, ehhez a technikai feltételek megteremtése.

2016. évben a Bőrklubon a Genetikai Labor kialakítását, berendezését támogattuk. Országos hatáskörű allergológiai továbbképzést szerveztünk. Betegellátáshoz műszereket, reagenseket, ellenanyagokat, berendezéseket biztosítottunk. Betegedukációs programokat támogattunk.

2016. évi eredmény (adatok e Ft-ban)

Összes közhasznú tevékenység bevétele: 43559

Összes közhasznú tevékenység ráfordításai: 30626

Az Alapítványnak köztartozása nincs. Az Alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány Kuratóriuma

A Nékám Alapítvány köszöni mindazok segítségét, akik személyi jövedelmadójuk 1%-át felajánlották számára

Az Alapítvány a befolyt összeget (2016. évben 248.287 Ft, amely a 2015. évi SZJA 1%-a) az Alapító Okiratban meghatározott, közhasznú célokra fordította:

- a Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán zajló gyógyítási, kutatási, oktatási és innovációs tevékenység feltételeinek javítására
- a Bőrklub ingó és ingatlan eszközállományának felújítására, modernizálására
- a betegellátás korszerűsítésére, minőségének javítására
- új kezelési módok bevezetésére, ill. az ehhez szükséges technikai feltételek megteremtésére

Az Alapítvány kuratóriuma