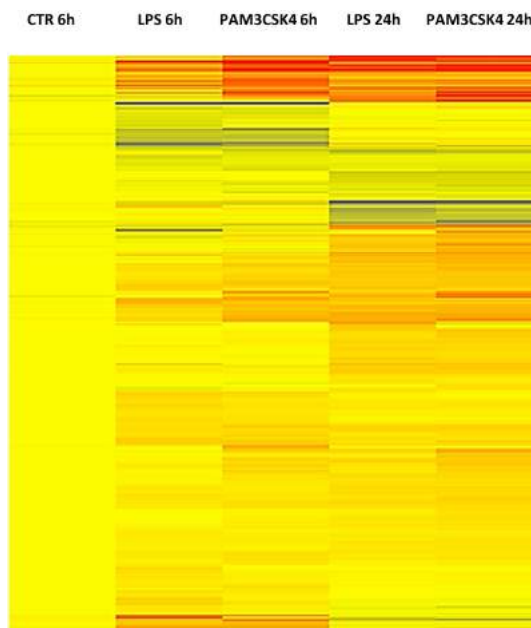


„A faggyúmirigy génextpressziójának szabályozása gyulladásoos bőrbetegségekben” című,
NN117020 azonosítójú Pályázat Szakmai beszámolója
a munkatervben meghatározott és bemutatott pillérek szerinti lebontásban

1. Pillér

„A Toll Like Receptor (TLR) 2 és 4 által mediált gyulladásoos útvonalakról ismert, hogy aktívák a faggyúsejtekben, azonban hatásuknak részletes karakterizálása ezidáig nem történt meg ezen sejttypusban. Mivel a TLR útvonalakról ismert, hogy kapcsolatban állnak a bőrgyógyászatban is terápiásan használt retinsav és D vitamin által szabályozott génextpresszióval, ezért kézenfekvő, hogy a faggyúsejtek esetében is megvizsgáljuk ezt az interakciót.”

Elvégeztük a TLR 2 és 4 útvonalakon keresztül aktivált SZ95 faggyúsejtek, mely a faggyúsejt kutatás legelfogadottabb sejtvonala, génextpressziós (mRNS és mikroRNS [miRNS]) mintázatának vizsgálatát. Eredményeink alapján megállapítottuk, hogy a TLR 2 és 4 útvonalak által szabályozott gének jelentős mértékben átfednek mind mRNS mind pedig miRNS szintekben. Ennek a felismerésnek fontos szerepe lehet a faggyúbiológia területén jelenleg elfogadott gyulladásoos elméletek újraértelmezésében, mely a TLR 2 útvonalnak tulajdonít kulcsszerepet a faggyúmirigy gyulladásoosában. Vizsgálataink alapján a faggyúsejt nem képes jelentős különbséget tenni a TLR 2 és 4 útvonalakat aktiváló stimulusok között, felvetve, hogy (pato)fiziológiásan jelenlevő TLR 4 aktivátorokkal is számolnunk kell a faggyúmirigyet érintő gyulladásoos bőrbetegségek megértésében (1. ábra) (1).



1. ábra: „Heat map”, mely bemutatja az RNAseq mérés eredményei alapján változó mértékben kifejeződő géneket – egy vonal egy génnek felel meg, melynek piros színe a fokozott, míg a kék színe a csökkent kifejeződést jelzi, a szín intenzitása pedig arányos a változás mértékével. Kísérletünkben SZ95 faggyúsejteket kezeltünk TLR 2 és 4 útvonalat aktiváló stimulusokkal (LPS – TLR4 aktivátor, PAM3CSK4 – TLR1/2 aktivátor), majd azonosítottuk a megváltozott kifejeződést mutató géneket. Vizsgálataink során azt tapasztaltuk, hogy a TLR 1/2 és 4 aktivátorok, hasonló változásokat eredményeznek a génextpresszió szintjén mind 6 (6h) mind pedig 24 (24h) órával alkalmazásukat követően az SZ95 faggyúsejteketben.

A mindkét stimulus hatására legnagyobb mértékben megemelkedett miRNS-ként azonosítottuk a miR-146a-t (2. ábra). Szerepének vizsgálatát a faggyúsejteketben elvégeztük, és megállapítottuk, hogy a miR-146a összekapcsolhatja a gyulladást a faggyúsejtek osztódásával, mely eredményeinket közlésre előkészítettük.

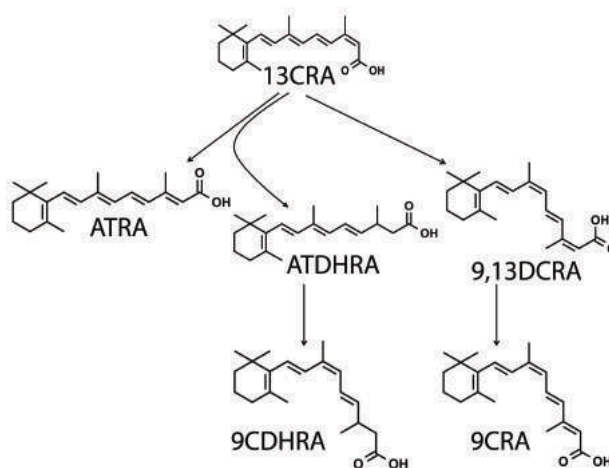


2. ábra: „Heat map”, mely bemutatja az RNAseq mérés során leginkább indukálódottak bizonyult miRNS-eket az SZ95 faggyúsejteketben TLR 2 és 4 ligandok (LPS – TLR4 aktivátor és PAM3CSK4 – TLR1/2 aktivátor) hatására 6 illetve 24 órával az alkalmazott stimulust követően. A piros szín intenzitása arányos az indukció mértékével. A legmarkánsabban változó miRNS-nek 24 órával a stimulust követően a hsa-miR-146a-5p bizonyult (az ábrán a 10 legnagyobb változást mutató miRNS-t tüntettük fel).

Elvégeztük a faggyúsejtek génextpressziós mintázatának vizsgálatát retinsav (13-*cis* retinsav [13cRA]) illetve D vitamin kezelést követően. Nem várt eredményként, szemben a TLR 2 és TLR 4 stimulusokkal, melyre közel 1.000 gén indukálódott, D vitamin hatására kevesebb mint 100 gén kifejeződése változott meg a faggyúsejteketben. Ezen gének funkcionális rendszerezését elvégezve nem találtunk arra utaló változást, hogy a D vitamin lényeges szerepet töltené be az SZ95 faggyúsejtek osztódásában vagy zsírsavcserejében.

Bár a 13cRA képes volt befolyásolni számos gyulladáshoz vezető mediátor termelődését és felszabadulását a faggyúsejteketben, azonban kísérleteink alapján ezen változások nem adnak

kellő magyarázatot az ismert, sikeres terápiás alkalmazására/hatására. Eredményeink alapján feltételezhető, hogy valójában nem is a 13cRA, hanem az eddig nem vizsgált különböző metabolitjai azok, amik biológiai és így esetleges terápiás hatásukat tekintve is jelentősek lehetnek a faggyúsejtekben (3. ábra) (2).

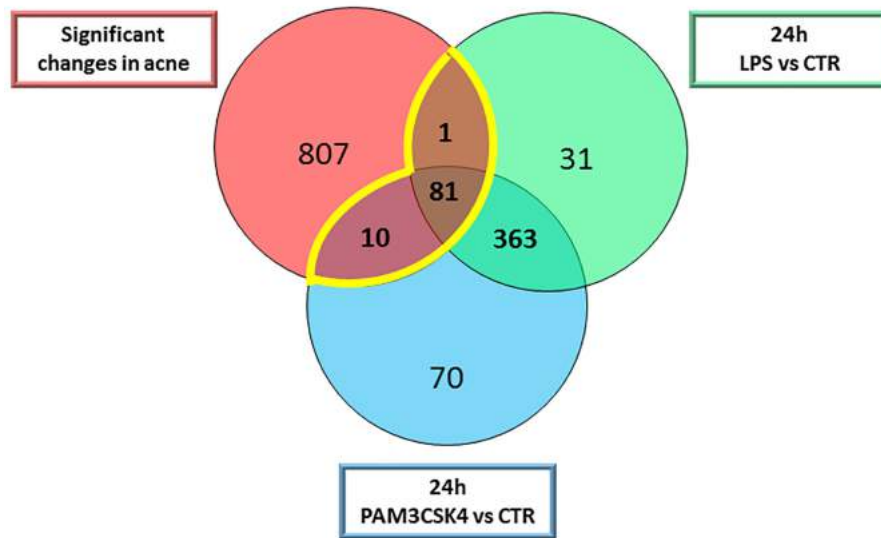


3. ábra: A 13cRA metabolikus útvonala valamint a potenciálisan keletkező metabolitok, melyek terápiás hatása ezidáig nem azonosított (ATRA, all-trans-retinsav; ATDHRA, all-trans-13,14-dihydroretinsav; DCRA, di-cis-retinsav; 9CDHRA, 9-cis-13,14-dihydroretinsav; 9CRA, 9 cis-retinsav).

2. pillér

„A faggyúmirigyek megváltozott lipid anyagcserét és gyulladást mutatnak különböző stimulusok hatására. Ennek ellenére a faggyúmirigyek betegség specifikus génexpressziós profiljának feltérképezése, valamint az akne, atópiás dermatitisz (AD) és pikkelysömör patogenezisében szerepet játszó faggyúsejt-specifikus genetikai folyamatok vizsgálata mindezidáig nem történt meg.”

Elvégezve a TLR 2 és 4 aktivált faggyúsejtek génexpressziós mintázatának összehasonlító meta-analízisét aknés betegek teljes szöveti mintáinak génexpressziójával (Kelhala HL et al. PLoS One. 2014 25;9(8):e105238), megállapítottuk, hogy a faggyúmirigyek jelentős mértékben hozzájárulhatnak a leggyakoribb faggyúmirigy asszociált megbetegedés, az akne gyulladást génexpressziós mintázatához. A résztvevő gének funkcionális elemzése rávilágított arra, hogy a faggyúsejteknek szerepe lehet a gyulladást szövetkörnyezet kialakításában, különös hangsúllyal a gyulladást sejtek aktiválására, melyhez szükséges génexpressziós mintázat csaknem a gyulladást stimulus megjelenését követően azonnal detektálható (4. ábra) (1).

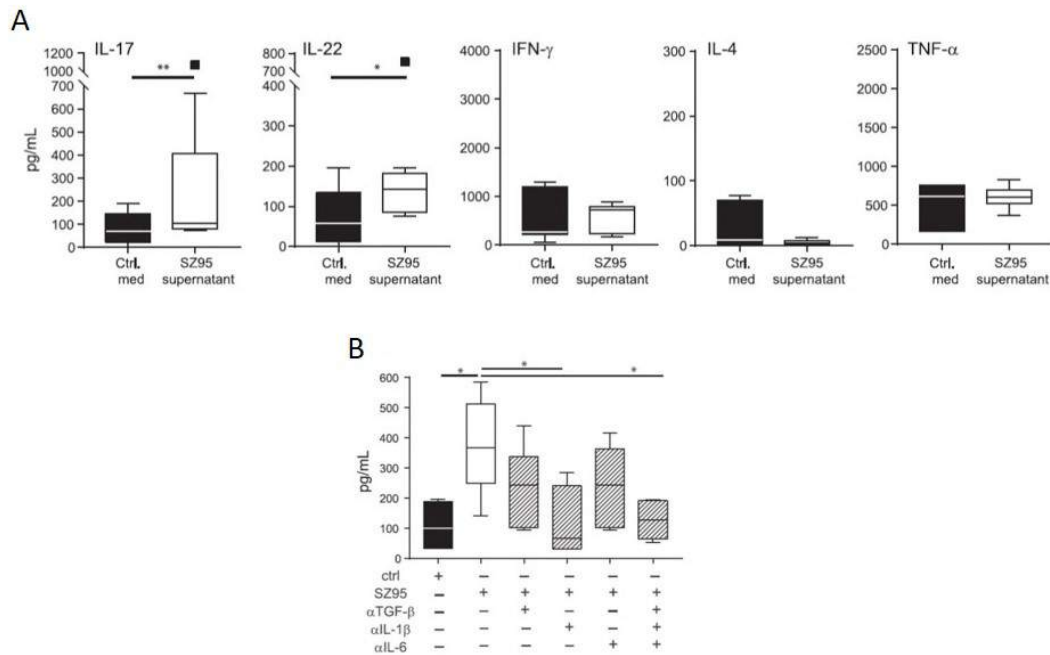


GO-ID	p-value	corr p-value	Description	Genes in test set
6955	5.29E-24	2.90E-21	immune response	IFITM3 C1R CXCL1 CXCL3 SAMHD1 CXCL2 CTSS FYB ICAM1 C3 KYNU UBD CCL2 APOL1 SERPINB4 IL4R RSAD2 CCL20 TNFRSF1B CXCL10 IL6 VNN1 IL8 OAS2 IL1B BCL3 LCN2 PTX3 LCP1 LTB IL7R CFB LTF
6952	5.86E-24	2.90E-21	defense response	SERPINA3 TNFAIP6 C1R SERPINE1 CXCL1 CXCL3 SAMHD1 CXCL2 C3 IRAK2 KYNU UBD CCL2 APOL1 RSAD2 CCL20 MX2 MX1 CXCL10 IL6 VNN1 IL8 IL1B BCL3 LCN2 SAA1 SAA2 PTX3 S100A9 CFB S100A8 IDO1 LTF
9611	1.09E-18	4.04E-16	response to wounding	SERPINA3 TNFAIP6 C1R SERPINE1 CXCL1 CXCL3 CXCL2 C3 THBD PLAU IRAK2 CCL2 CCL20 SOD2 CXCL10 PLSCR1 IL6 VNN1 IL8 IL1B SAA1 SAA2 PTX3 S100A9 CFB S100A8 IDO1
6935	1.64E-15	2.03E-13	chemotaxis	CCL20 FPR1 CXCL1 CXCL3 CXCL2 TYMP CXCL10 IL6 IL8 PLAU IL1B SAA1 CCL2 SAA2 S100A9 S100A8

4. ábra: Venn diagram, mely bemutatja azon gének számát, mely szignifikánsan megváltozott az aknés bőrmintákban összehasonlítva az egészséggel (*Kelhälä HL et al. PLoS One. 2014 25;9(8):e105238*), illetve TLR 2 és 4 ligandok (LPS – TLR4 aktivátor , PAM3CSK4 – TLR1/2 aktivátor) hatására 24 órával a stimulust követően SZ95 faggyúsejtekben a kezeletlen sejtekhez képest (CTR) RNAseq méréseink alapján. Sárgával jelölve az átfedés, mely a valamennyi vizsgált kondícióban szignifikánsan megemelkedett gének számát mutatja. Ezen gének funkcionális rendezésekor kapott eredményt mutatja be a táblázat, mely felveti a faggyúsejtek immunkompetens szerepét az akne patogenezisében.

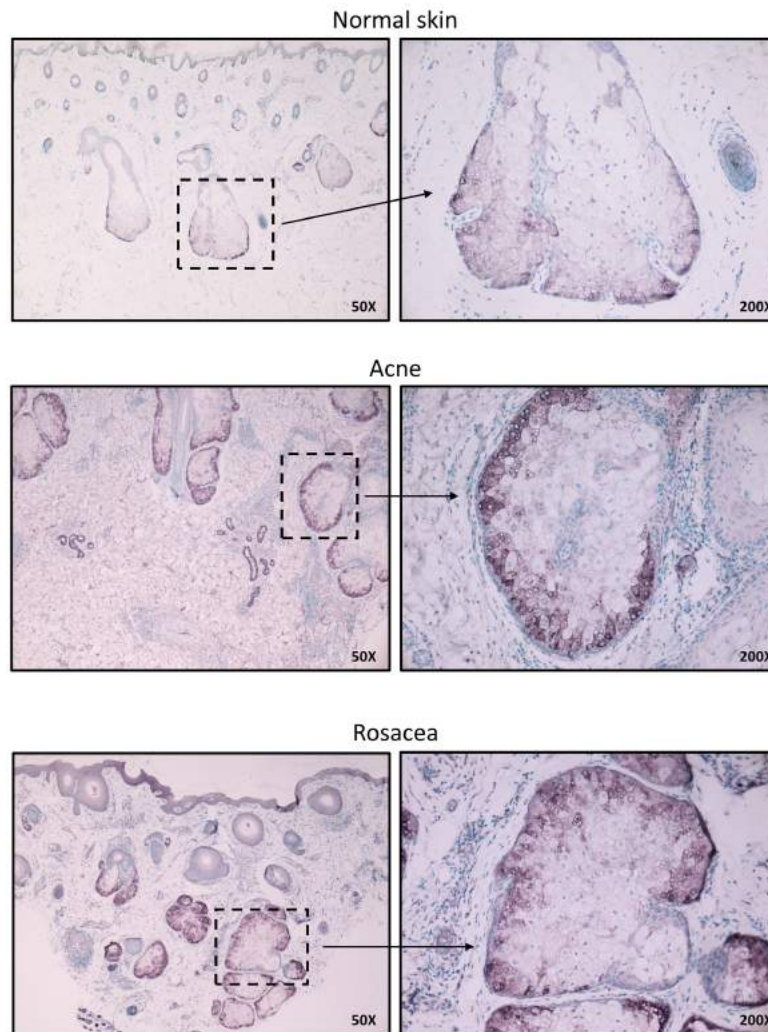
Megvizsgálva, hogy a faggyúsejtek gyulladási génexpressziós mintázata valóban kódol-e olyan változásokat, mellyel képes hatással lenni az immunsejtek viselkedésére, bemutattuk, hogy a faggyúsejtek az általuk termelt fehérjéken keresztül befolyásolhatják a T sejtek

differenciációját az ún. Th17 alcsoport irányba (5. ábra), mely mind az aknéban mind pedig a psoriasisban kulcsszerepet tölt be (3).



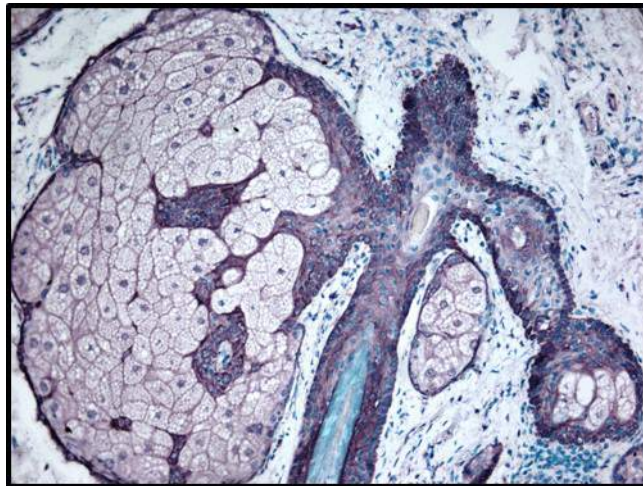
5. ábra: A faggyúsejtek az általuk termelt fehérjéken keresztül képesek a naiv, CD4⁺ CD45RA⁺ T-sejtek Th17 irányba történő differenciációjára. Az ábrákon az „SZ95” illetve „SZ95 supernatant” az SZ95 faggyúsejt kultúrák felülúszójának használatát jelöli, mely jelenlétében differenciáltattuk a naiv T sejteket. Az 'A' ábra az SZ95 faggyúsejtek felülúszójának jelenlétében differenciáltott T sejtek által termelt citokinek szintjeit mutatja, mely közül kiemelendő az IL-17 ami a Th17 irányba történő differenciálódás markere. A 'B' ábrán az SZ95 sejtekről nyert felülúszókhöz adott neutralizáló antitestek célfehérjéit tüntettük fel, melyek jelenlétében vizsgáltuk az IL-17 termelődésének megváltozását, bemutattva, hogy elsősorban az SZ95 faggyúsejtek által termelt IL-1 β és a TGF- β áll a T sejtek Th17 irányú polarizációja mögött.

A génexpressziós vizsgálatok eredményeként került azonosításra, majd fehérje szinten megerősítésre, a serum amyloid A (SAA) használhatósága a gyulladt faggyúsejtek detektálásában. A SAA-t markerként használva bemutattuk, hogy a faggyúmirigyek gyulladására elsősorban aknéban illetve rosaceában jellemző – AD-ben és pikkelysömörben nem (6. ábra) (1).



6. ábra: A SAA immunhisztokémiai festése normál humán bőr faggyúmirigyében, valamint aknéval és rosaceával érintett faggyúmirigyekben 50 illetve 200x-os nagyítású felvételeken. A SAA fehérje jellegzetes festődést és intenzív expressziót mutat a gyulladással érintett faggyúsejtekben az aknés és rosaceás mintákban szemben az egészséges „normál”, valamint AD-s és pikkelysömörös (nincs feltüntetve) bőrrel.

A faggyúmirigyek (kórosan) fokozott osztódásának markereként leírásra került a transzglutamináz aktivitással rendelkező Factor XIII-A (FXIII-A) fehérje (*Clark LN et al. J Cutan Pathol. 2016 43(6):657-62*). Ugyanakkor az általunk vizsgált faggyúsejtekben és szöveti minták faggyúmirigyekben a FXIII-A gént és fehérjét nem tudtuk detektálni (4). Keresve, hogy egyéb, szintén transzglutamináz aktivitással rendelkező fehérje esetleg kifejeződik-e a faggyúsejtekben/mirigyekben azonosítottuk a transzglutamináz 2-t (TG2) mely a faggyúsejtek érése során csökkenő expressziót mutatott *in vivo* és *in vitro* egyaránt (7. ábra).



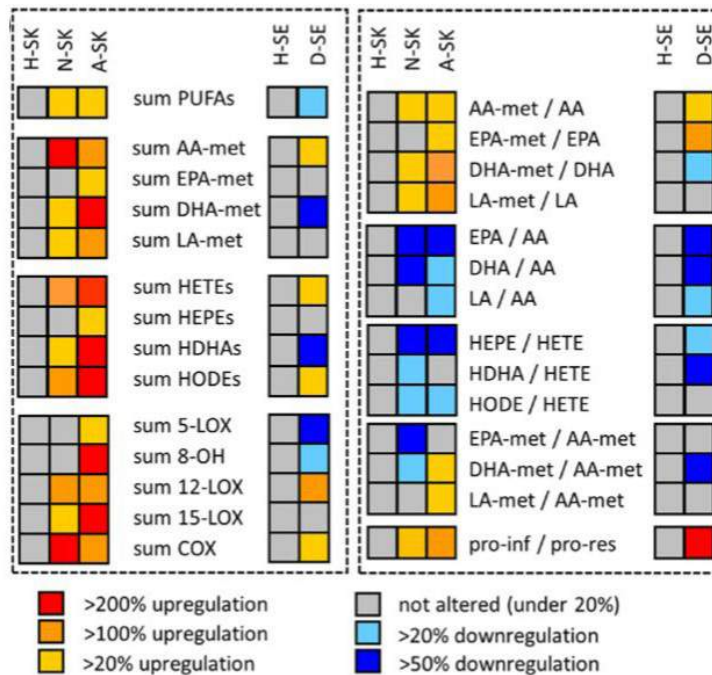
7. ábra: A TG2 immunhisztokémiai festése egészséges humán bőr faggyúmirigyében, mely elsősorban a bazális sejtsorban lévő sejtekben adott erős jelet.

A további vizsgálatokhoz, CRISPR/Cas9 módszerrel létrehoztuk a TG2 knock out (KO) SZ95 faggyúsejtvonalat (8. ábra), melyet használva jelenleg is folynak kísérleteink a TG2 faggyúsejtek zsírtermelésében betöltött szerepének tisztázására a génexpresszió, fehérje, illetve lipidanalízis szintjén.



8. ábra: A TG2 hiányának fehérje szinten történő megerősítése western blottal a CRISPR/Cas9 módszerrel létrehozott TG2 KO SZ95 faggyúsejtekben.

Hogy közelebb kerüljünk a faggyúsejtek lehetséges szerepének tisztázásához az AD-ben, transzkriptomikai vizsgálatokat végeztünk teljes szöveti mintákon. Az mRNS szinten azonosított, különböző gyulladásos zsírok termelésében szerepet játszó útvonalakban szereplő fehérjéket szöveti mintákon is megerősítettük, továbbá meghatároztuk az AD-s bőrben jelenlevő különböző gyulladásos zsírok (eikozanoidok, docozanoidok) szintjét (9. ábra) (5). A szöveti szinten kapott eredmények sejtspecifikus beazonosítása, abban a faggyúsejtek szerepének tisztázása, a további kísérleteink része lesz.



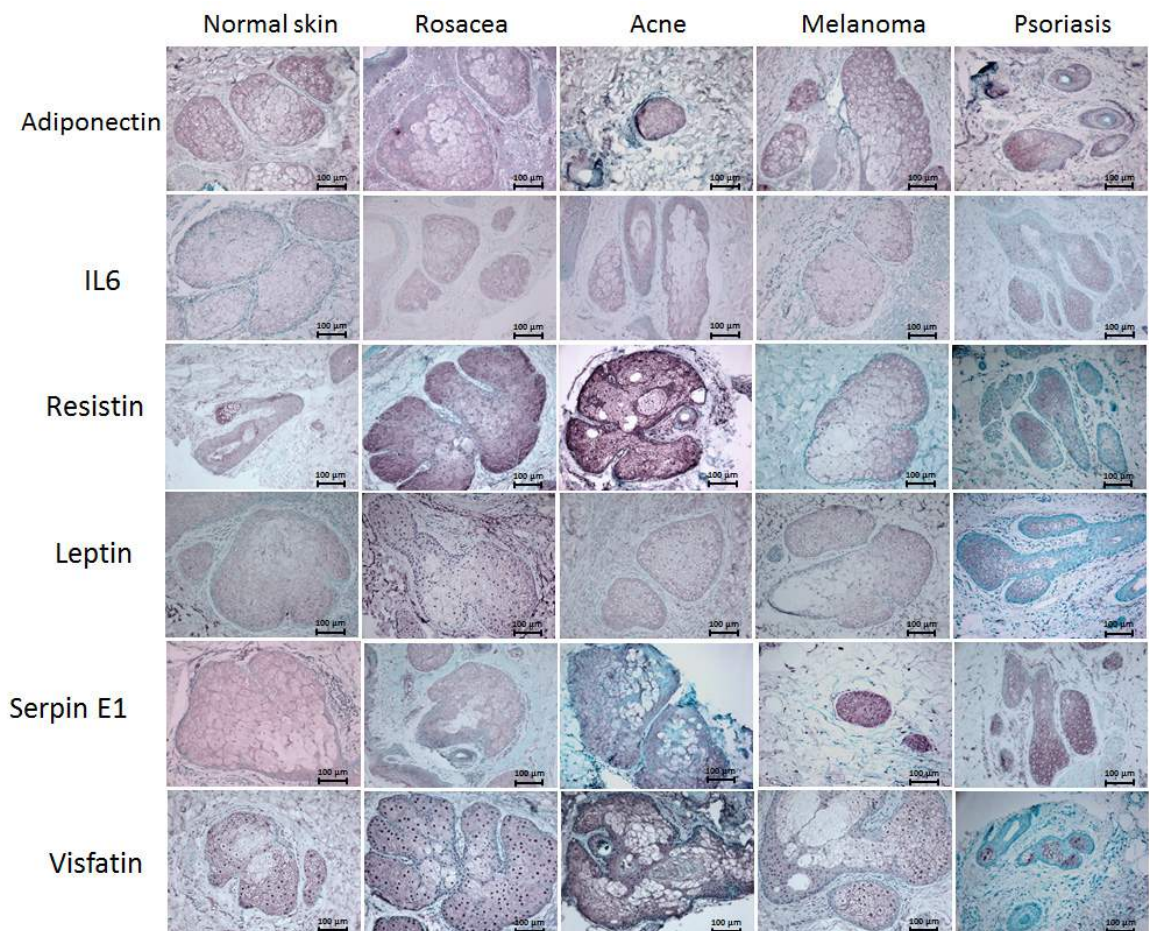
9. ábra. AD-s betegek tünetes (A-SK) és tünetmentes (N-SK) bőrmintáinak mérési eredményei összehasonlítva egészséges betegek bőrmintáival (H-SK), valamint AD-s betegek szérumaiban (D-SE) mért értékek összehasonlítása egészséges szérum mintáival (H-SE) - a piros szín a fokozott, míg a kék szín a csökkent szinteket jelzi. A bal panel a különböző eikozanoidok, dokozanoidok és többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) arányainak összegző megjelenítése, míg a jobb panel a különböző arachidonsav (AA)-, dokozahexénsav (DHA)-, eikozapenténsav (EPA)- és linolsav (LA)-eredetű PUFA metabolitok arányait mutatja.

3. pillér

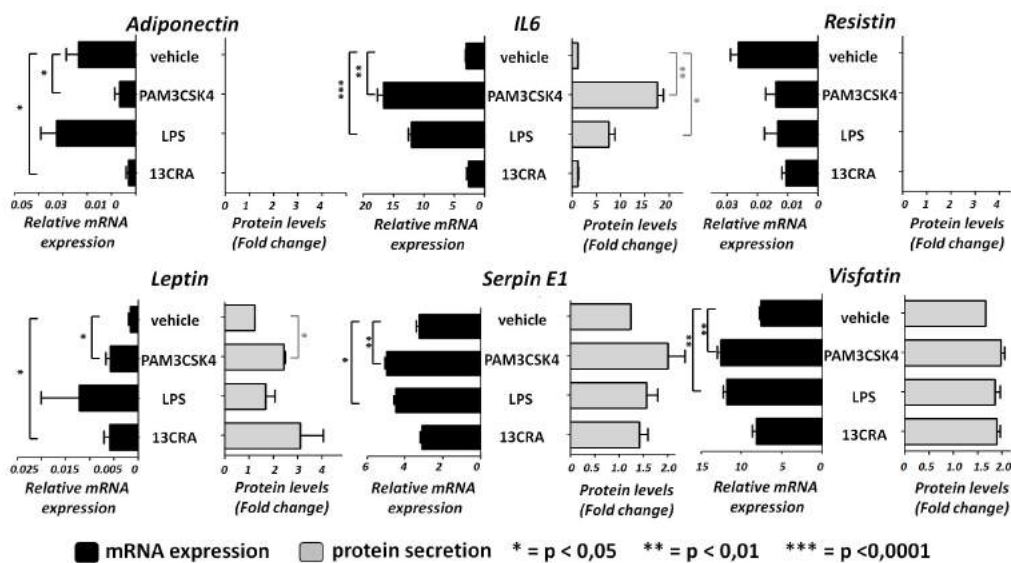
„A faggyúmirigy kutatás egyik központi kérdése a faggyúmirigyek és az adipociták közti hasonlóságok feltárása a lipidanyagcsere és a gyulladás tekintetében. Ennek alapján célul tűztük ki a faggyúmirigy és a zsírszövet génexpressziós profiljának és miRNS mintázatának összehasonlítását, mely révén a faggyúsejtek funkcionálisan is részt vehetnek a gyulladásos folyamatokban.”

Az adipociták gyulladást befolyásoló viselkedésében az ún. adipokineknek van kulcsszerepe. Ezen fehérjecsald termelésével képes a zsírszövet mind lokálisan mind pedig szisztémásan, a keringés közvetítésével, számos gyulladásos folyamatot befolyásolni. A faggyúsejtek génexpressziójának analízise során az adipokinek egy részét a faggyúsejtekben is detektáltuk, majd azokat fehérjeszinten is azonosítottuk a faggyúmirigyekben. Számos

betegséget megvizsgálva (rosacea, akne, melanoma, pikkelysömör) megállapítottuk, hogy a faggyúmirigyek betegségektől függetlenül képesek számos adipokint termelni (10. ábra), melyet a TLR 1/2 és 4 ligandok, továbbá a 13cRA is képes befolyásolni (11. ábra), felvetve hogy a faggyúsejtek is képesek az adipokineken keresztül gyulladásos válaszra, mely szelektíven és érzékenyen befolyásolható (6).

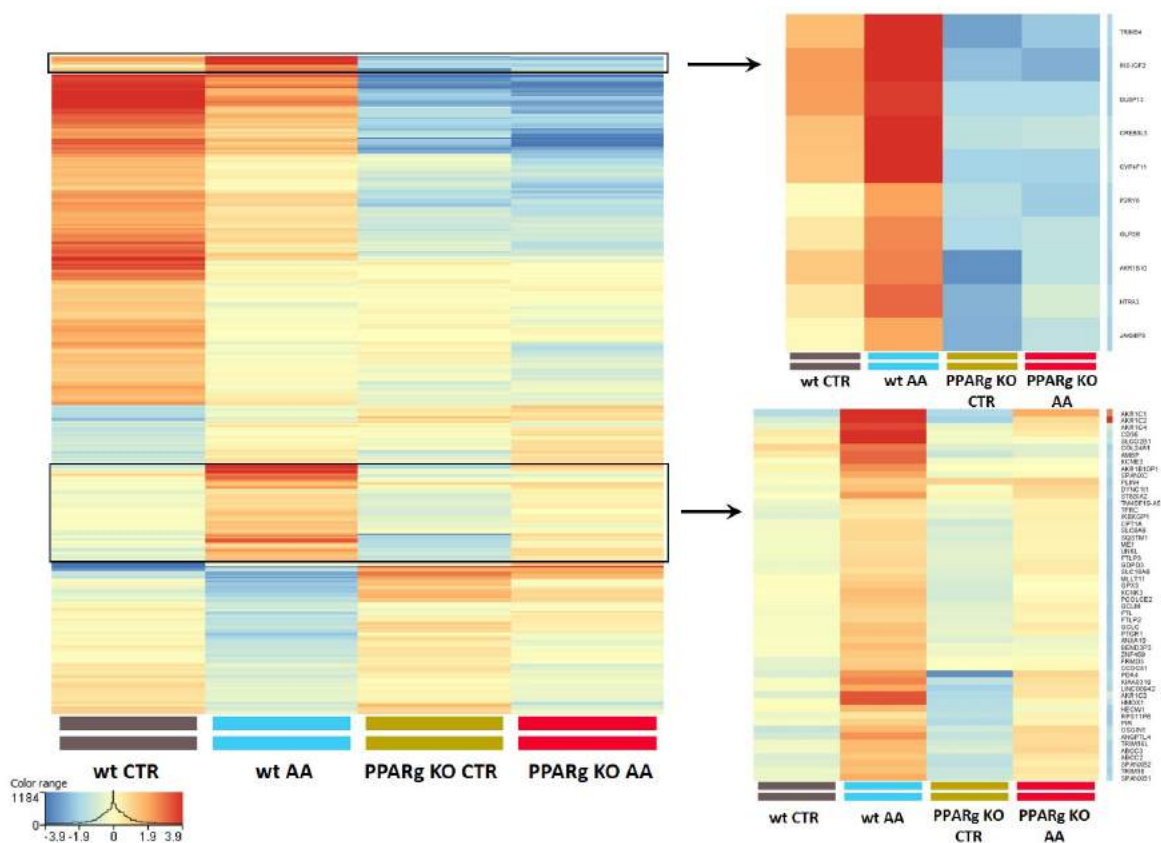


10. ábra: Az adipokinek jellegzetes expressziós profilja egészséges humán bőrben valamint rosaceával, aknéval, melanomával és psoriasisal érintett bőr faggyúmirigyekben. Jól látható, hogy a patológiás körülményektől függetlenül detektálhatóak a bemutatott adipokinek a faggyúmirigyekben.



11. ábra: Az adipokinek mRNS (fekete oszlopok) és fehérje (szürke oszlopok) szintű expressziója eltérően változik kezeletlen, valamint gyulladásoos stimulusokkal (TLR 1/2 és 4 aktivátorokkal) és 13cRA kezelést követően *in vitro* SZ95 faggyúsejtekben.

A lipid-aktivált peroxiszóma proliferátor-aktivált receptor gamma (PPAR γ) kulcsfontosságú az adipociták zsírtermelésében, ugyanakkor a PPAR γ által a faggyúsejtekben szabályozott útvonalakat ezidáig csak részben azonosították. Vizsgálatainkban célul tűztük ki, hogy a PPAR γ által szabályozott valamennyi mRNS-t és miRNS-t meghatározzuk az SZ95 faggyúsejtekben, mellyel közelebb kerülhetünk tényleges, faggyúsejt specifikus szerepének tisztázásához. Kísérleteinkhez CRISPR/Cas9 génmódosítási technikával PPAR γ KO SZ95 faggyúsejtvonalat hoztunk létre, melyek RNAseq analízisét elvégeztük mind kezeletlenül mind pedig zsírral való kezelést követően. Bízatos eredményeink adták részben az alapját a sikeres NKFIH Pályázatunknak (FK132296).



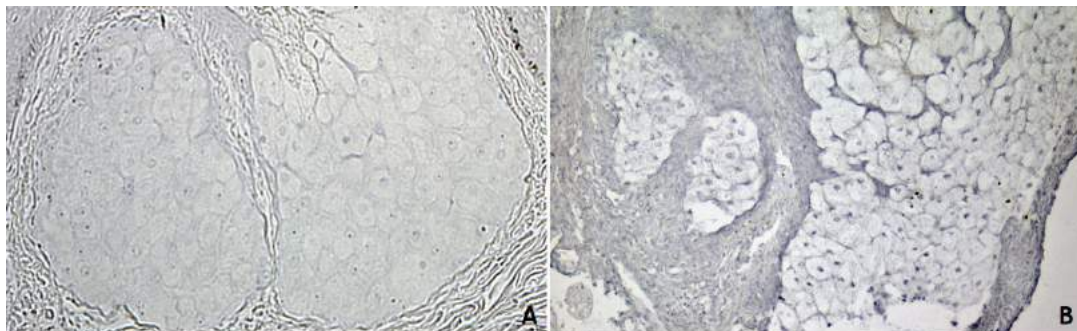
12. ábra: Génexpressziós változások azonosítása kezeletlen (CTR) és arachidonsav (AA) (potenciális lipid termelést indukáló ágens) kezelt PPAR γ KO SZ95 faggyúsejtekben (PPAR γ KO) összevetve a vad típusú SZ95 faggyúsejtekkel (wt) RNAseq módszerrel. A bemutatott „heat map”, ábrázolja a változó mértékben kifejeződő géneket – egy vonal egy génnek felel meg, melynek piros színe a fokozott, míg a kék színe a csökkent kifejeződést jelzi, a szín intenzitása pedig arányos a változás mértékével. A felső kiemelés azokat a géneket tartalmazza, melyek AA hatására a vad típusú sejtekben indukálódtak a PPAR γ hiányos faggyúsejtekben viszont csökkentek, míg az alsó kiemelés azokat a géneket, melyek bár indukálódtak a PPAR γ hiányos sejtekben, de jóval alacsonyabb mértékben, mint a vad típusúakban.

4. pillér

„Felvetődik továbbá, hogy előfordulhatnak-e olyan akne és/vagy AD, valamint pikkelysömör specifikus miRNS-ek, melyek hozzájárulnak a faggyúmirigy/bőr gyulladásához és a megváltozott lipid anyagcseréhez. Ezen miRNS-ek kifejeződésének retinsav és D vitamin által történő szabályozása esetleges új terápiás célpontokként is szolgálhatnak.”

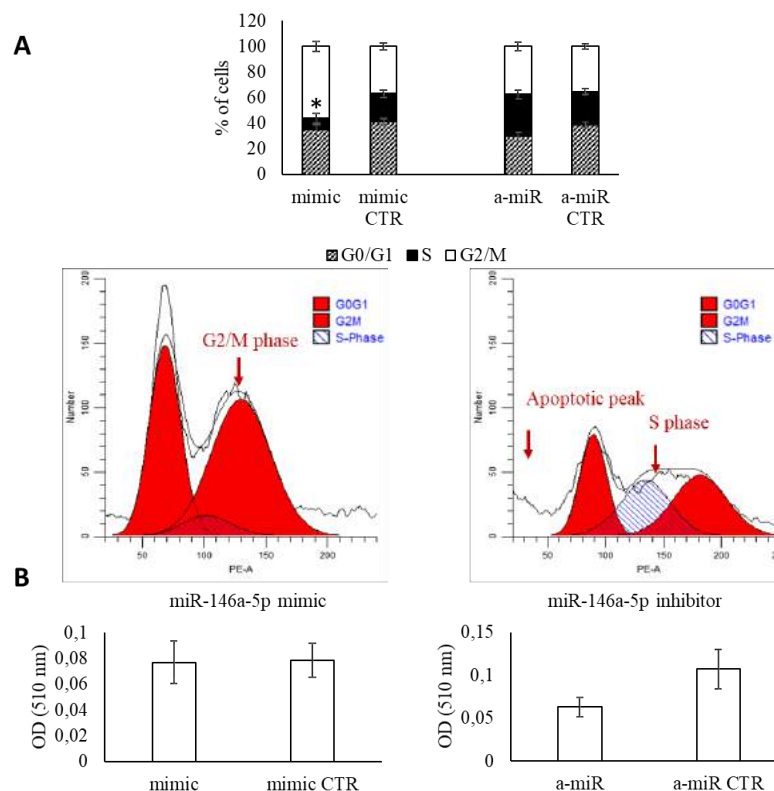
A már korábban bemutatott, TLR 1/2 és 4 aktivátorok hatására (de sem a 13cRA sem pedig

a D vitamin kezelt SZ95 faggyúsejtekben nem változó) miR-146a szövettani vizsgálatokkal is azonosítható volt a faggyúmirigyekben, jelentős kifejeződést mutatva aknés szöveti minták faggyúmirigyében (13. ábra).



13. ábra: hsa-miR-146a-5p *in situ* detektálása formalinnal fixált, paraffinba ágyazott normál hátbőr (A) és akne mintán (B). NBT/BCIP kromogén reakció háttérfestés nélkül. Nagyítás: 200X

Szerepének karakterizálását a faggyúsejtek gyulladásában, osztódásában és zsírtermelésében elvégeztük, bemutatta hogy a gyulladásos stimulusra megemelkedett miR-146a expresszió a sejtosztódás fokozódását okozza, míg a sejtek zsírtartalmát nem befolyásolja (14. ábra). Ezen felfedezés túlmutat az alapszintű kutatáson és magyarázatot adhat arra is, hogy a gyulladásos stimulusk miként képesek hatással lenni a faggyúmirigy méretére.



14. ábra SZ95 faggyúsejteket miR-146a specifikus mimic szekvenciával transzfektálva (mimic) jelentős emelkedést láttunk a G2 és M sejtciklus fázisokban lévő sejtek számában, míg a miR-146a

gátló szekvenciáját alkalmazva (a-miR) a sejtek a mitotikus kaszkád S fázisban megakadtak, illetve jelentősebb pusztulást mutattak a kontrol szekvenciával transzfektált (mimic CTR, illetve a-miR CTR) sejtekkel (propidium-jodid festés, áramlási citometria) összehasonlítva. Eredményeink felvetik, hogy a miR-146a önmagában is jelentős „checkpoint” szabályozó szerepet tölthet be a faggyúsejtek osztódásában (A). A miR-146a szintjének sejten belüli módosítása (mimic illetve gátlás (a-miR), a sejtek zsírtartalmában jelentős mennyiségi változást nem okozott, összehasonlítva a kontrolszekvenciával (mimic CTR, illetve a-miR CTR) transzfektált sejtekben mérttel (Oil Red O festés, spektrofotometria) (B).

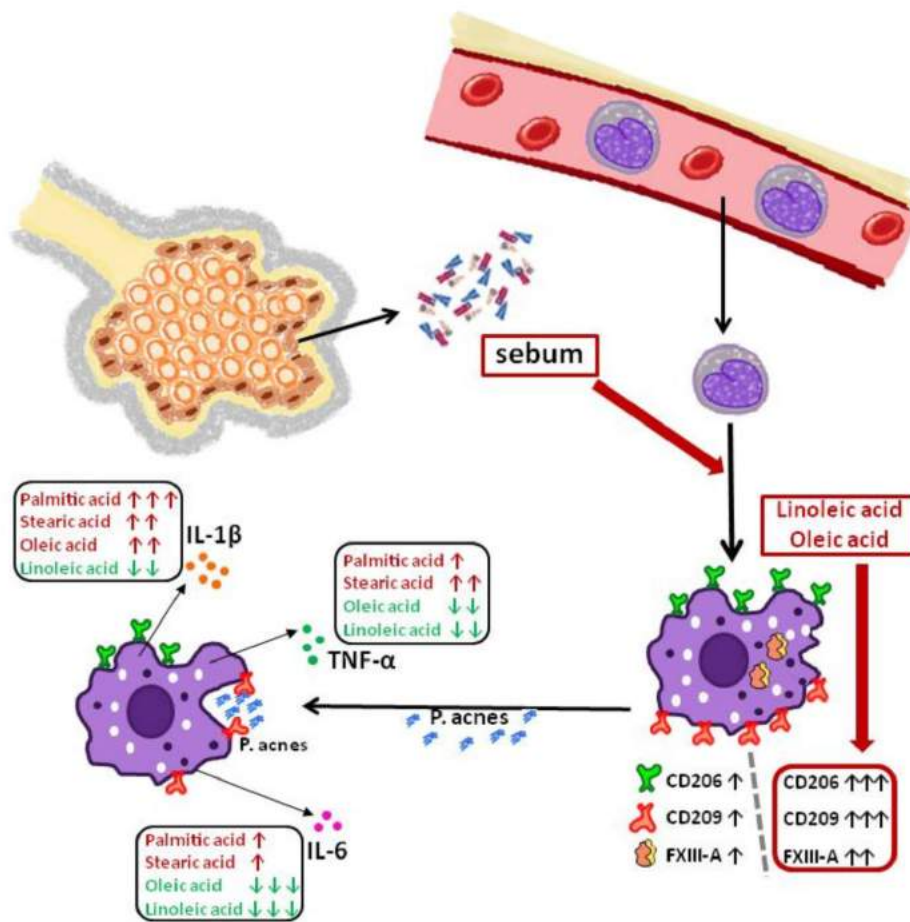
A faggyúsejtek miRNS profiljának analízisekor a legmagasabb szinten kifejeződő miRNS-ek, a Wnt útvonal szabályozásában tölthetnek be szerepet. Ezen útvonal a faggyúmirigyek (pato)fiziológiás működésében is ismert, felvetve, hogy a faggyúsejtek differenciációjában lehet szerepük. A kérdésre, hogy ezek a miRNS-ek a differenciáció mellett/annak következményeként a zsíryanycserét is képesek-e befolyásolni a jelenleg futó vizsgálatainkkal szeretnénk választ adni.

5. pillér

„Az 1-3 célkitűzésben azonosított gének és miRNS-ek módosíthatják-e a szebociták makrofágok aktivációjára kifejtett immunmoduláló képességét.”

Mind a fehérjék mind pedig a zsírok termelődéséért felelős gének egy részét sejtszintű vizsgálatainkban azonosítottuk, ezáltal indirekt bizonyítékot szolgáltatva arra, hogy a génexpresszió szintjén bekövetkező változások a faggyúsejtek fehérje- és zsír-termelését befolyásolva elvezethetnek betegségkialakulás és terápiás relevanciával bíró szövetszintű változásokhoz.

A faggyúsejtek makrofágokkal való esetleges interakciójának vizsgálatokor azt találtuk, hogy míg a termelt fehérjékkel a monociták/makrofágok aktiválására, addig a szekretált zsírjaikkal a makrofágok további differenciálódására és azok patogénekkal szembeni esetleges interakciójának befolyásolására képesek (15. ábra) (7).



15. ábra A faggyúsejtek által termelt zsírok makrofágokra való hatásának azonosítására irányuló kutatásaink eredményeit összefoglaló ábra. A faggyúsejtek által termelt, ún. szébumot alkotó zsírok, mint a palmitinsav, sztearinsav, olajsav, illetve linolsav eltérő módon képesek mind a makrofág-markerek kifejeződését, mind pedig a makrofágok patogénnel (mint például a *P. acnes*) szembeni válaszát befolyásolni.

Összefoglalva, a Pályázatnak köszönhetően létrejött és fokozatosan fejlődött a Kutatócsoportunk, mely a bőr zsírtermelésében kulcsfontosságú faggyúsejtek működését kívánta/kívánja megismerni. Munkánk során a faggyúsejtek génexpresszió-szabályozásának vizsgálatától elindulva a faggyúsejtek alaposabb karakterizálásán keresztül, egészen új, a faggyúzsírokban rejlő terápiás lehetőségek azonosításáig jutottunk el. Bemutattuk, hogy a zsírsejtekhez hasonlóan a faggyúsejtek is képesek gyulladáscsökkentő fehérjéket, ún. adipokineket termelni, továbbá, hogy a bőrben felhalmozódó zsírokat jelentős mennyiségben a faggyúmirigyek termelik, mely zsírok biológiailag is aktívak és képesek befolyásolni a bőr immunrendszerének, úgymint a makrofágok és limfociták működését is, hozzájárulva alapimmunológiai különbségekhez a faggyúmirigyben gazdag bőrben (*Dajnoki Z., ...*

Törőcsik D., Szegedi A. J Invest Dermatol. 2017 137;5 1114-1125, illetve Béke G. ... Törőcsik D., Bíró T., Szegedi A. Front Immunol. 2018 9 00424ecollection – a közleményekben a Pályázati azonosító nem szerepel, de ahhoz szorosan kapcsolódik). Kutatásaink egy ezidáig nem (el)ismert területnek, a faggyúimmunbiológiának a kibontakozásához jelentősen hozzájárultak (8).

2 A kutatásban résztvevőkkel kapcsolatos esetleges változásokat leíró, és azokat indokoló, illetve a munkatervtől való eltérést indokoló részből

- Kovács Dóra csatlakoztatott résztvevő került alkalmazásra a projekten belül kutatói munkakörben (2017.07.01-2019.08.31).
- Dr Szentkereszty-Kovács Zita, levelező PhD hallgató került bevonásra, (0.2 FTE értékkel 2017.09.01. – 2018.08.31.) az alábbi feladatkörrel: szövetminták gyűjtése, szövetminták feldolgozása, eredmények kiértékelése, közreműködés kéziratok elkészítésében.
- Deák Dávid nappali tagozatos PhD hallgató bevonásra került (0.2 FTE értékkel 2018. február 1-től) az alábbi feladatkörrel: szövetminták feldolgozása, sejtszintű kísérletek elvégzése, eredmények kiértékelése, közreműködés kéziratok elkészítésében.

3 A kutatások eredményeit bemutató, Pályázati azonosítót tartalmazó tudományos közlemények jegyzéke, feltüntetve az adott újság impakt faktor értékét (IF).

A Pályázatból megvalósított közlemények összesített IF értéke: 29.721 (valamennyi közleményben első vagy utolsó szerző a Pályázó).

1. Genome wide analysis of TLR2- and TLR4-activated SZ95 sebocytes reveals a complex immune-competence and identifies serum amyloid A as a marker of activated sebaceous glands

Törőcsik D, Kovács D, Póliska S, Szentkereszty-Kovács Z, Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, Stahle M

PLoS One. 2018 13(6):e0198323.

IF: 2.766

2. Isotretinoin is indirectly effective in sebocytes.

Kovács D, Hegyi K, Szegedi A, Deák D, Póliska S, Rühl R, Zouboulis CC, **Törőcsik D**.

Br J Dermatol. 2019 Sep 28. doi: 10.1111/bjd.18562.

IF: 6.714

3. Sebocytes contribute to skin inflammation by promoting the differentiation of T helper 17 cells.

Mattii M, Lovászi M, Garzorz N, Atenhan A, Quaranta M, Lauffer F, Konstantinow A, Küpper M, Zouboulis CC, Kemeny L, Eyerich K, Schmidt-Weber CB, **Törőcsik D**, Eyerich S.

Br J Dermatol. 2018 178(3):722-730.

megosztott utolsószerzőség

IF: 6.129

4. Factor XIII Subunit A in the Skin: Applications in Diagnosis and Treatment.

Paragh L, **Törőcsik D**.

Biomed Res Int. 2017;2017:3571861.

Review

IF: 2.583

5. Transcriptomic and lipidomic profiling of eicosanoid/docosanoid signalling in affected and non-affected skin of human atopic dermatitis patients.

Töröcsik D, Weise C, Gericke J, Szegedi A, Lucas R, Mihaly J, Worm M, Rühl R.

Exp Dermatol. 2019 28(2):177-189. doi: 10.1111/exd.13867.

IF: 2.868

6. Sebocytes differentially express and secrete adipokines.

Kovács D, Lovászi M, Póliska S, Oláh A, Bíró T, Veres I, Zouboulis CC, Stähle M, Rühl R,

Remenyik É, **Töröcsik D**.

Exp Dermatol. 2016 25(3):194-9.

IF: 2.532

7. Sebum lipids influence macrophage polarization and activation.

Lovászi M, Mattii M, Eyerich K, Gácsi A, Csányi E, Kovács D, Rühl R, Szegedi A, Kemény L, Stähle M, Zouboulis CC, Eyerich S, **Töröcsik D**.

Br J Dermatol. 2017 177(6):1671-1682. doi: 10.1111/bjd.15754.

IF: 6.129

8. Sebaceous-immunobiology is orchestrated by sebum lipids

Lovászi M, Szegedi A, Zouboulis CC, **Töröcsik D**

Dermato-Endocrinology, 2017 17;9(1):e1375636.

IF: - , Q1 hivatkozható folyóirat, mely évente jelenik meg