

Kísérletes kutatások a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán az elmúlt 19 évben*

Experimental research at the Department of Dermatology and Allergy of the University of Szeged during the last 19 years**

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,4}, GROMA GERGELY DR.³, MANCZINGER MÁTÉ DR.^{1,4},
NAGY NIKOLETTA DR.², SZABÓ KORNÉLIA DR.³, SZÉLL MÁRTA DR.²

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert
Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika¹, Orvosi Genetikai Intézet²,
ELKH-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport³, HCEMM-USZ Skin Research Group⁴

* A dolgozattal Kemény Lajos professzor urat 19. tanszékvezetői jubileumán köszöntjük

** On the occasion of 19-year chairmanship of Prof Lajos Kemény

ÖSSZEFOGLALÁS

Klinikánkon az elmúlt 19 évben nagyon szerencsésen folytathattunk kutatómunkát a bőr betegségeivel és a bőr-immunrendszerének működésével kapcsolatban. Meggyőződésünk, hogy a kutatómunka a klinikusi tevékenységünk minőségét is jelentősen javította. Az elmúlt 19 év alatt klinikusként is megtapasztalhattuk a kutatómunka jelentőségét, hiszen számos új terápia került bevezetésre bőrbetegségekben, melyek alapját a kutatások eredményei szolgáltatták.

Kulcsszavak:

**kutatás – pikkelysömör – mikrobiom –
bioinformatika – melanoma – UV-fény –
genodermatosis**

SUMMARY

We have been fortunate to be able to perform our research on dermatological diseases and on dermatology at our clinic in the past 19 years. We strongly believe that doing dermatological research helps us in being better clinicians. These past 19 years proved the importance of research in our field, since due to results of basic dermatological research we were able to have new, better therapies for our patients.

Key words:

**research – psoriasis – microbiom –
bioinformatics – melanoma – UV-light –
genodermatosis**

A szegedi Bőrklínikán a részben klinikai kérdések által vezérelt, másrészt alap kutatás jellegű kutatómunkának évtizedekre visszatekintő hagyománya van. A nemzetközi viszonylatban is elismert kutatócsoport sikeres tevékenysége következtében 1999-ben megalakulhatott a Magyar Tudományos Akadémia Dermatológiai Kutatócsoportja, melynek vezetője Dobozy Attila volt. A folyamatos kiemelkedő teljesítmény lehetővé tette, hogy a kutatócsoport működése, immáron ELKH mai napig töretlen. Dobozy Attilát Kemény Lajos követte a kutatócsoport vezetői székében, vagy pontosabban a laboratórium asztalai mellett. A munka fókuszában a kezdetektől a gyakori bőrbetegségek pathomechanizmusának kutatása állt, ennek kapcsán később az alap kutatások fele is elmozdult

egy-egy csoport érdeklődése. A 80-as 90-es években a hámsejtek immunológiai funkcióinak vizsgálata nagy hangsúlyt kapott a klinikán, az akkor született nemzetközi viszonylatban is úttörőnek számító munkák következtében később a fókusz a kután mikrobiom és a bőrsejtek kölcsönhatásának vizsgálatára irányult. Szintén a 80-as évektől számítható a pikkelysömör betegség pathomechanizmusának kutatása, mely folyamatossá vált, és több nagy doktori disszertáció témájául szolgált. Az elmúlt 19 év bőrgyógyászati kutatásai a klinikán nemcsak a már közölt eredmények miatt tekinthetők sikeresnek, hanem azért is, mert sok fiatal biológus és orvos érett sikeres kutatóvá a kutatólaboratóriumban, és számos PhD fokozat született az elmúlt 19 év alatt.

A pikkelysömör betegséggel kapcsolatos vizsgálatok

A pikkelysömörrel kapcsolatos kutatás a 2000-es években elsősorban a hámsejtek osztódását és differenciálódását szabályozó mechanizmusok vizsgálatára, illetve az immunsejtek ezen funkciókat befolyásoló hatásainak vizsgálatára fókuszált. Alapvető elhatározás volt, hogy a betegek tünetmentes bőrét vizsgáljuk, feltételezve azt, hogy a tünetek kialakulásában kulcsszerepet játszó mechanizmusokat, a betegségre való hajlam alapvető eltéréseit, a tünetmentes bőrben sokkal inkább tetten lehet érní. A tünetmentes bőr vizsgálata valóban számos olyan eltérésre hívta fel a figyelmet, amely az egészséges egyének bőrétől eltérő volt (1). A hámsejtek fokozott sejtproliferációjában igazoltuk a D ciklinek központi szerepét (2, 3). Nagyskálájú genomikai vizsgálatokkal már ismert és olyan még ismeretlen molekulákat azonosítottunk, melyek a betegség kialakításában szerepet játszhatnak. Elsőként azonosítottunk egy olyan nem kódoló hosszú RNS-t, melyről bebizonyosodott, hogy stresszhatásokra indukálódik a sejtekben. Ez az általunk Psoriasis-susceptibility Related RNA induced by stress, röviden PRINS-nek nevezett hosszú nem-kódoló RNS a pikkelysömörös tünetmentes bőrből származó hámsejtekben fokozott kifejeződést mutatott (4). A PRINS felfedezésekor a hosszú nem kódoló RNS-ek funkciójáról még alig voltak ismeretek, ma már egy egészen új területe ez a kutatásoknak. A PRINS funkcionális jelentőségét tovább vizsgálva azonosítottuk interakciós partnereit, ezek a G1P3 és a nucleophosmin, melyek a sejtek programozott sejthalál (apoptotikus), osztódás és differenciáció folyamataiban vesznek részt (5, 6). Újabb vizsgálataink szerint a PRINS RNS immunaktiváció során különféle gyulladáshoz vezető molekulák, többek között az IL-6, IL-23 CCL5 szintjét közvetlenül is szabályozza szekvencia specifikus fizikai kölcsönhatás által (7). A pikkelysömör patogenezise során specifikus multiprotein komplexek, úgynevezett inflammaszómák aktivációja is bekövetkezik, mely folyamatok szabályozásában az általunk azonosított CARD18 molekula játszik központi szerepet (8). Korábbi vizsgálatainkból ismert volt, hogy a pikkelysömörös tünetmentes bőrben a dermo-epidermális határ (dermo-epidermal junction, DEJ) területén számos gén és fehérje termékük expressziója változik az egészséges bőrhöz viszonyítva (FN, EDA+FN, $\alpha 5\beta 1$ integrin). A nagyskálájú génexpressziós vizsgálat során is igazolódott a fibronectin (FN) és az onkofötális fibronectin (EDA+FN) fokozott expressziója. Kísérletesen igazoltuk, hogy az FN, de különösképp az EDA+FN a keratinocita proliferáció/differenciáció szabályozásában fontos szerepet játszik (9). Funkcionális cDNS microarray vizsgálataink végül több olyan gént is azonosítottak (PPIG, LUC7L3, SFRS18), melyek a sejtekben zajló mRNS érési folyamatok résztvevői (10–12). Az eltérő szabályozás hátterében a STAT1 transzkripció faktor aktivációjának eltéréseit igazoltuk (13). A legújabb proteomikai vizsgálatainkban az egészséges,

a pikkelysömörös tünetmentes, és a tünetes bőr fehérje készletét hasonlítottuk össze (14). Számos olyan fehérjét azonosítottunk, melyek kifejeződése eltér a tünetmentes bőrben, és szerepüket tekintve az extracelluláris mátrix (ECM) kialakításában fontosak. Az egyik ilyen fehérje a COMP, melynek kifejeződése szintén fokozott a tünetmentes pikkelysömörös bőrben, és ez a fehérje a fibronectinellentétben integrin kapcsolaton keresztül a DEJ mentén a bazális hámsejtek proliferációját akadályozza (15). Ez feltételezhetően az oka annak, hogy a tünetmentes bőrben annak ellenére nincs hámsejtproliferáció, hogy jelen van a proliferációt elősegítő FN és EDA+FN. A pikkelysömörrel kapcsolatos eddigi kutatásaink összefoglalása két dolgozatban a közelmúltban jelent meg (16, 17). Ingenuity Pathway Analysis szoftver segítségével a pikkelysömör betegség kapcsán publikált RNS szekvencia adatbázist vizsgáltuk az idegrendszer fejlődésére és működésére jellemző különböző expressziót mutató szekvenciákra koncentrálni. *In silico* analízisünkkel különbséget találtunk a tünetmentes és tünetes pikkelysömörös bőrben az axon növekedést szabályozó rendszerben. Ezek az eredmények összhangban vannak a psoriasisban korábban leírt, a normális bőrtől eltérő idegrost hálózattal (18). Leírtuk, hogy pikkelysömörben az IL-1 receptor expressziója a regulátoros és effektor T sejteken változatos, aminek szerepe lehet a betegség patogenezisében (19). HLA asszociációs vizsgálataink kapcsán saját beteganyagunkban azt találtuk, hogy a HLA-Cw*0602 rs10484554 SNP erősen összefügg a korai megjelenésű bőr és ízületi betegséggel, ugyanakkor az ERAP1 SNPs (rs10050860, rs17482078, rs27525) protektívnek bizonyult a korai ízületi betegségben. A HLA-C pozitív esetekben az rs27524 ERAP1 SNP növelte az ízületi betegség kialakulásának rizikóját, ugyanakkor rs27525 ERAP1 SNP ellenkező hatású volt (20).

A hámsejtek immunfunkciója és kapcsolata a mikrobiommal

A 2000-es évek elejétől kutatásaink a hámsejtek immunfunkcióival is foglalkozott. A természetes immunválasz kialakításában a hámsejtek és a sebociták fontos szerepét sikerült feltárni, kísérletes munkánk bizonyította a Toll-like receptorok jelenlétét ezeken a sejteken és a mikrobiális környezettel való interakciójuk következtében kialakuló koordinált, gyulladáshoz vezető transzkripció eseményeket írtunk le (21, 22). Későbbi munkánk bizonyította, hogy nem csak patogén mikroorganizmusok, a bőr normál mikrobiális flórájának tagjai is képesek gyulladáshoz vezető folyamatokat indukálni. A *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), bár a felnőttkori bőrflóra egyik legfontosabb tagja, oportunista patogénként mikrobiális diszbiózis révén szerepet játszhat a serdülőkori acne tüneteinek kialakításában (23). Genetikai vizsgálataink rámutattak arra, hogy bizonyos génelváltozások (single nucleotid polimorfizmusok, SNP-k) a hordozókban immunaktiváció hatására a gyulladáshoz vezető citokinek (TNF α , IL-1 α) szintjének befolyásolásával sze-

repet játszhatnak az acnés tünetek súlyosságának kialakításában (24-26). Vizsgálatainkból az is kiderült, hogy az acnés betegek bőrén a nem patogén és patogén *C. acnes* törzsek eltérő növekedést mutatnak és különböző mértékben képesek a keratinocitákra ható molekulák termelésére (27, 28). Ilyen anyagok az anaerob fermentáció során kialakuló rövid szénláncú zsírsavak. Azt is kimutattuk, hogy a *C. acnes* autofág folyamatokat képes indukálni keratinocitákban (29). *In vitro* modellekben bizonyítottuk, hogy a *C. acnes* befolyásolja a bőr barrier szerkezetét, ami hozzájárulhat a patológiás eseményekhez (30). A *C. acnes* és a keratinocita kölcsönhatások vizsgálata során olyan negatív szabályozó molekulákat is azonosítottunk, melyek hozzájárulnak a bőr homeosztatis állapotának fenntartásához (31, 32). Megállapítottuk, hogy a retinoidok részben az egyik ilyen negatív szabályozó molekula, a TNIP1 szintjének befolyásolásával fejthetik ki jótékony hatásukat (31).

Bioinformatikai kutatások

Számítógépes kutatásaink 2012-től kezdődtek, amikor hálózatelméleti módszerekkel a pikkelysömörben potenciálisan hatékony gyógyszerek azonosítását végeztük (33). A módszer továbbfejlesztett verzióját kísérletesen is megerősítettük (34). Ezt követően az analízisek fókuszában az adaptív immunfelismerés, azon belül is az immunológiai szinapszis állt (35). A Szegedi Biológiai Kutatóközpontban Pál Csabával és Papp Balázssal együttműködve megmutattuk, hogy a HLA molekulák egyes variánsainak elterjedését jelentősen befolyásolja, hogy azok mennyi eltérő peptidet képesek bemutatni a T-sejtek számára (36). Érdekes módon azok a HLA variánsok, amelyek nagy mennyiségű peptidet képesek bemutatni, ugyanakkor elégtelen tumorelles immunválaszt eredményeznek. Utóbbi összefüggést az SZBK említett két kutatójával együtt mutattuk meg (37). Az adaptív immunfelismeréssel kapcsolatban egy másik váratlan összefüggést is azonosítottunk: azok a peptidok, amelyek a saját fehérjéinktől lényegesen különböznek, láthatatlanok a sejtes immunitás számára, mert a T sejtek pozitív szelekcióját a saját peptidjeink mediálják (38).

Melanocitákkal és melanomával kapcsolatos kutatásaink

Sikerült olyan tenyésztő körülményeket kidolgoznunk, melyben felnőtt egészséges bőrből származó melanocitákat tudtunk dedifferenciáltatni (39, 40). A dedifferenciált sejtek fenotípusát meghatároztuk, bebizonyítottuk, hogy ezek a sejtek csont, porc és zsírsejtekké képesek differenciálódni, hosszú életűek, de nem malignusan transzformáltak. Ezeknek a normál sejteknek a dedifferenciációja nagyon hasonlít a melanoma sejtekben leírt dedifferenciációs folyamatra. Munkánk megerősítette azt a felismerést, hogy a sejtek fenotipikus plaszticitása független a malignus transzformációtól (41).

Kísérletes bizonyítékokat szolgáltatunk arra, hogy a

melanoma sejtek a környező stróma (makrofág és fibroblaszt) sejtekkel fuzionálva onkogén genetikai információt adhat át a tumor mikrokörnyezetébe oly módon, hogy a stróma fenotípus nem változik. Így a tumorszövet épben való eltávolítása esetén is a tumor melletti strómában melanoma-eredetű genetikai információ maradhat vissza, amely a szokványos morfológiai kiértékeléssel nem azonosítható. Mutáció specifikus antitest meghatározással felfedhetők az eltávolított tumor környezetében lévő potenciálisan daganatot képző sejtek (42, 43).

A melanomával kapcsolatos kutatásainkban a szövettani laboratóriumban archivált paraffinos minták fehérje alapú retrospektív elemzését végeztük el, amely során 90 melanomás beteg szövettani mintájának magas felbontású tömegspektrométeres feldolgozását végeztük. A fehérje expozíció eredmények és a klinikai túlélés kiértékelése során mind a rosszabb prognózisú, mind a jobb prognózisú esetekhez számos megkülönböztető fehérje mintázatot, fehérjét tudtunk rendelni. Munkánk arra is fényt derített, hogy ez a kísérletes megközelítés alkalmas nemcsak a túléléssel összefüggő fehérjék meghatározására, hanem a terápiákra való reagálást is előre jelezhetik, így segítve az egyénre szabott kezelés megtervezését (44). A biobankolt igen gazdag melanoma anyagunkkal kapcsolatban részt veszünk egy nagyon ígéretes nemzetközi konzorcium által végzett munkában, ennek részeként már három fontos közlemény is született (45-47).

Az UV fény hatásának vizsgálata

Leírtuk, hogy az *Arabidopsis thaliana* constitutive photomorphogenesis 1 (COP1) fehérjének a human megfelelője a huCOP1 keratinocitákban is megtalálható. Az UVB fény szabályozza a kifejeződését és ez a molekula posztranszlációs szabályozóként negatív regulátora a p53-nak (48). Csendesítéses kísérletekkel igazoltuk, hogy a huCOP1 az UVB által indukált gének egy részének kifejeződését gátolja, azaz represszorként működik. Mivel a beazonosított gének szerepe valószínűsíthető az UV indukálta hámdaganatokban, ezért a huCOP1 UVB hatást negatívan szabályozó szerepének klinikai relevanciája lehet (49). Későbbi vizsgálataink szerint a huCOP1 szerepet játszik a keratinociták DNS javító mechanizmusában is (50). Vizsgáltuk az ABCG2 transzporter protein szerepét a keratinociták porphyrin transzportjában és megállapítottuk, hogy egy nem toxikus fumitremogin C analóg, a Ko-134, az ABCG2 csatornát bénítva megakadályozza a keratinocitákban a porphyrin kiáramlását. Ennek a felismerésnek szerepe lehet a fotodinámiai kezelés hatékonyabbá tételében (51). Az ABCC4 and ABCG2 transzporterekről megmutattuk, hogy kifejeződésük elsősorban az osztódni képes hámsejtekhez kötött és feltehetően részt vesznek a keratinocita proliferáció szabályozásában (52).

Összefoglalás

Az elmúlt 19 év munkáját napjainkban is folytatjuk,

erre lehetőséget adnak az elért eredmények alapján született sikeres pályázataink. 2022-ben a klinika kutatási tevékenységének elismeréseként elnyerte az „MTA kiváló Kutatóhely” elismerést, valamint a klinika tagja lett a Magyar Molekuláris Medicina Kiválósági Központ (HCEMM) kutatási hálózatának, amelynek keretén belül egy új kutatócsoport is megalakulhatott.

IRODALOM

1. *Bata-Csorgo Zs, Hammerberg C, Voorhees JJ, és mtsai.*: Kinetics and regulation of human keratinocyte stem cell growth in short-term primary ex vivo culture. Cooperative growth factors from psoriatic lesional T lymphocytes stimulate proliferation among psoriatic uninvolved, but not normal, stem keratinocytes. *J Clin Invest.* (1995) *95*, 317–327.
2. *Belső N, Széll M, Pivarcsi A, és mtsai.*: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2008) *128*, 634–642.
3. *Belső N, Gubán B, Manczinger M, és mtsai.*: Differential role of D cyclins in the regulation of cell cycle by influencing Ki67 expression in HaCaT cells. *Exp Cell Res.* (2019) *374*, 290–303.
4. *Sonkoly E, Bata-Csorgo Z, Pivarcsi A, és mtsai.*: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem.* (2005) *280(25)*, 24159–24167.
5. *Szegedi K, Sonkoly E, Nagy N, és mtsai.*: The anti-apoptotic protein GIP3 is overexpressed in psoriasis and regulated by the noncoding RNA, PRINS. *Exp Dermatol.* (2010) *19*, 269–278.
6. *Szegedi K, Göblös A, Bacsá S, és mtsai.*: Expression and Functional Studies on the Noncoding RNA, PRINS. *Int J Mol Sci.* (2012) *14*, 205–225.
7. *Danis J, Göblös A, Bata-Csörgő Zs, és mtsai.*: Prins non-coding rna regulates nucleic acid-induced innate immune responses of human Keratinocytes. *Front Immunol.* (2017) *8*, 1053.
8. *Göblös A, Danis J, Vas K, és mtsai.*: Keratinocytes express functional CARD18, a negative regulator of inflammasome activation, and its altered expression in psoriasis may contribute to disease pathogenesis. *Mol Immunol.* (2016) *73*, 10–18.
9. *Széll M, Bata-Csörgő Z, Koreck A, és mtsai.*: Proliferating keratinocytes are putative sources of the psoriasis susceptibility-related eda+(extra domain a of fibronectin) oncofetal fibronectin. *J Invest Dermatol.* (2004) *123*, 537–546.
10. *Szabó K, Bata-Csörgő Zs, Dallos A, és mtsai.*: Regulatory Networks Contributing to Psoriasis Susceptibility. *Acta Derm Venereol.* (2014) *94*, 380–385.
11. *Szlavicz E, Szabo K, Groma G, és mtsai.*: Splicing factors differentially expressed in psoriasis alter mRNA maturation of disease-associated EDA+ fibronectin. *Mol Cell Biochem.* (2017) *436*, 189–199.
12. *Szlavicz E, Olah P, Szabo K, és mtsai.*: Analysis of psoriasis-relevant gene expression and exon usage alterations after silencing of SR-rich splicing regulators. *Exp Dermatol.* (2018) *27*, 656–662.
13. *Gubán B, Vas K, Balog Z, és mtsai.*: Abnormal regulation of fibronectin production by fibroblasts in psoriasis. *Br J Dermatol.* (2016) *174*, 533–541.
14. *Szél E, Bozó R, Hunyadi-Gulyás É, és mtsai.*: A proteomic screen for alteration in psoriasis. *J Invest Dermatol.* (2015) *135*, 60.
15. *Bozó R, Szél E, Bata-Csörgő Z, és mtsai.*: Megváltozott porc oligomer mátrix fehérje expresszió pikkelysömörben. *BVSZ.* (2017) *93*, 263–264.
16. *Kelemen E, Bozó R, Groma G, és mtsai.*: The psoriatic nonlesional skin: a battlefield between susceptibility and protective factors. *J Invest Dermatol.* (2021) *141(12)*, 2785–2790.
17. *Bozó R, Flink LB, Belső N, és mtsai.*: Could basement membrane alterations, resembling micro-wounds at the dermo-epidermal junction in psoriatic non-lesional skin, make the skin susceptible to lesion formation? *Exp Dermatol.* (2021) *30(6)*, 765–772.
18. *Romhányi D, Szabó K, Kemény L, és mtsai.*: Transcriptional Analysis-Based Alterations Affecting Neuritogenesis of the Peripheral Nervous System in Psoriasis. *Life (Basel).* (2022) *12(1)*, 111.
19. *Bebes A, Kovács-Sólyom F, Prihoda J, és mtsai.*: Interleukin-1 receptors are differentially expressed in normal and psoriatic T cells. *Mediators Inflamm.* (2014) 472625.
20. *Képiró L, Széll M, Kovács L, és mtsai.*: The association of HLA-C and ERAP1 polymorphisms in early and late onset psoriasis and psoriatic arthritis patients of Hungary. *Postepy Dermatol Allergol.* (2021) *38(2)*, 43–51.
21. *Pivarcsi A, Bodai L, Réthi B, és mtsai.*: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol.* (2003) *15*, 721–730.
22. *Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, és mtsai.*: Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol.* (2005) *124*, 931–938.
23. *Nagy I, Pivarcsi 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.
24. *Szabó K, Tax G, Kis K, és mtsai.*: Interleukin-1A + 4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris. *Tissue Antigens.* (2010) *76(5)*, 411–415.
25. *Szabó K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, és mtsai.*: TNF α gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris. *Arch Dermatol Res.* (2011) *303(1)*, 19–27.
26. Szabó K, Kemény L: Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Hum Immunol.* (2011) *72(9)*, 766–773.
27. *Szabó K, Erdei L, Bolla BS, és mtsai.*: Factors shaping the composition of the cutaneous microbiota. *Br J Dermatol.* (2017) *176*, 344–351.
28. *Tax G, Urbán E, Palotás Z, és mtsai.*: Propionic Acid Produced by *Propionibacterium acnes* Strains Contributes to Their Pathogenicity. *Acta Derm Venereol.* (2016) *96*, 43–49.
29. *Megyeri K, Orosz L, Bolla S, és mtsai.*: *Propionibacterium acnes* induces autophagy in keratinocytes: involvement of multiple mechanisms. *J Invest Dermatol.* (2017) *138(4)*, 750–759.
30. *Bolla BS, Erdei L, Urbán E, és mtsai.*: *Cutibacterium acnes* regulates the epidermal barrier properties of HPV-KER human immortalized keratinocyte cultures. *Sci Rep.* (2020) *10(1)*, 12815.
31. *Erdei L, Bolla BS, Bozó R, és mtsai.*: TNIP1 Regulates *Cutibacterium acnes*-Induced Innate Immune Functions in Epidermal Keratinocytes. *Front Immunol.* (2018) *9*, 2155.
32. *Erdei L, Bolla BS, Bozó R, és mtsai.*: Tumour Necrosis Factor Alpha-induced Protein 3 Negatively Regulates *Cutibacterium acnes*-induced Innate Immune Events in Epidermal Keratinocytes. *Acta Derm Venereol.* (2021) *101(1)*, adv00369.
33. *Manczinger M, Kemény L.*: Novel factors in the pathogenesis of psoriasis and potential drug candidates are found with systems biology approach. *PLoS One.* (2013) *8(11)*, 80751.
34. *Manczinger M, Bodnár V, Papp BT, és mtsai.*: Drug Repurposing by Simulating Flow Through Protein–Protein Interaction Networks. *Clin Pharmacol Ther.* (2018) *103(3)*, 511–520.
35. *Manczinger M, Kemény L.*: Peptide presentation by HLA-DQ molecules is associated with the development of immune tolerance. *PeerJ.* (2018) *6*, e5118.
36. *Manczinger M, Boross G, Kemény L, és mtsai.*: Pathogen diversity drives the evolution of generalist MHC-II alleles in human populations. *PLoS Biol.* (2019) *17*, 3000131.
37. *Manczinger M, Koncz B, Balogh GM, és mtsai.*: Negative trade-off between neoantigen repertoire breadth and the specificity of HLA-I molecules shapes antitumor immunity. *Nat Cancer.* (2021) *2(9)*, 950–961.
38. *Koncz B, Balogh GM, Papp BT, és mtsai.*: Self-mediated positive

- selection of T cells sets an obstacle to the recognition of nonself. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2021) *118*(37), e2100542118.
39. *Kormos B, Belso N, Bebes A, és mtsai.*: In vitro dedifferentiation of melanocytes from adult epidermis. *PLoS One.* (2011) *6*(2), e17197.
 40. *Szabad G, Kormos B, Pivarcsi A, és mtsai.*: Human adult epidermal melanocytes cultured without chemical mitogens express the EGF receptor and respond to EGF. *Arch Dermatol Res.* (2007) *299*(4), 191-200.
 41. *Vidács DL, Veréb Z, Bozó R, és mtsai.*: Phenotypic plasticity of melanocytes derived from human adult skin. *Pigment Cell Melanoma Res.* (2022) *35*(1), 38-51.
 42. *Kemény LV, Kurgyis Z, Buknicz T, és mtsai.*: Melanoma cells can adopt the phenotype of stromal fibroblasts and macrophages by spontaneous cell fusion in vitro. *Int J Mol Sci.* (2016) *17*(6), 826.
 43. *Kurgyis Z, Kemény LV, Buknicz T, és mtsai.*: Melanoma-Derived BRAF(V600E) Mutation in Peritumoral Stromal Cells: Implications for in Vivo Cell Fusion. *Int J Mol Sci.* (2016) *17*(6), 980.
 44. *Szadai L, Velasquez E, Szeitz B, és mtsai.*: Deep proteomic analysis on biobanked paraffine-archived melanoma with prognostic/predictive biomarker read-out. *Cancers (Basel).* (2021) *13*(23), 6105.
 45. *Velasquez E, Szadai L, Zhou Q, és mtsai.*: A biobanking turning-point in the use of formalin-fixed, paraffin tumor blocks to unveil kinase signaling in melanoma. *Clin Transl Med.* (2021) *11*(8), e466.
 46. *Betancourt LH, Gil J, Kim Y, és mtsai.*: The human melanoma proteome atlas-Defining the molecular pathology. *Clin Transl Med.* (2021) *11*(7), e473.
 47. *Betancourt LH, Gil J, Sanchez A, és mtsai.*: The Human Melanoma Proteome Atlas-Complementing the melanoma transcriptome. *Clin Transl Med.* (2021) *11*(7), e451.
 48. *Kinyó A, Kiss-László Z, Hambalkó S, és mtsai.*: COP1 contributes to UVB-induced signaling in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* (2010) *130*(2), 541-545.
 49. *Fazekas B, Polyánka H, Bebes A, és mtsai.*: UVB-dependent changes in the expression of fast-responding early genes is modulated by huCOP1 in keratinocytes. *J Photochem Photobiol B.* (2014) *140*, 215-222.
 50. *Fazekas B, Carty MP, Németh I, és mtsai.*: HuCOP1 contributes to the regulation of DNA repair in keratinocytes. *Mol Cell Biochem.* (2017) *427*(1-2), 103-109.
 51. *Bebes A, Nagy T, Bata-Csörgo Zs, és mtsai.*: Specific inhibition of the ABCG2 transporter could improve the efficacy of photodynamic therapy. *J Photochem Photobiol B.* (2011) *105*(2), 162-166.
 52. *Bebes A, Kis K, Nagy T, és mtsai.*: The expressions of ABCC4 and ABCG2 xenobiotic transporters in human keratinocytes are proliferation-related. *Arch Dermatol Res.* (2012) *304*(1), 57-63.

Érkezett: 2023.03.03.

Közlésre elfogadva: 2023.03.06.