

SZEGEDI TUDOMÁNY EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS ALLERGOLOGIAI KLINIKA

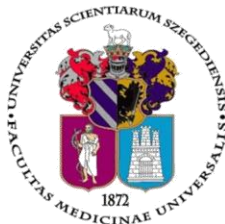
**A BŐR MIKROBIOM SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA
EGÉSZSÉGES ÉS PATOLÓGIÁS KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT**

Ph.D. értekezés tézisei

Tax Gábor

Témavezető:

Szabó Kornélia Ágnes, Ph.D.



Szeged

2015.

A dolgozat témakörébe tartozó közlemények

- I. Tax G, Urbán E, Palotás Z, Puskás R, Kónya Z, Bíró T, Kemény L, Szabó K. **Propionic Acid Produced by *Propionibacterium acnes* Strains Contributes to Their Pathogenicity.** Acta Derm Venereol. 2015 Jun 3. doi: 10.2340/00015555-2154. [Epub ahead of print] IF: 3,025 (2014)
- II. Szabó K, Tax G, Teodorescu-Brinzeu D, Koreck A, Kemény L. **TNF α gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris.** Arch Dermatol Res. 2011 Jan;303(1):19-27. doi: 10.1007/s00403-010-1050-7. Epub 2010 Apr 13. IF: 2,279, Citation: 27 (24/3)
- III. Szabó K, Tax G, Kis K, Szegedi K, Teodorescu-Brinzeu DG, Diószegi C, Koreck A, Széll M, Kemény L. **Interleukin-1A +4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris.** Tissue Antigens. 2010 Nov;76(5):411-5. doi: 10.1111/j.1399-0039.2010.01530.x. Epub 2010 Aug 19. IF: 3,024, Citation: 15 (14/1)

Egyéb közlemények

- IV. Töröcsik D, Kovács D, Camera E, Lovászi M, Cseri K, Nagy GG, Molinaro R, Rühl R, Tax G, Szabó K, Picardo M, Kemény L, Zouboulis CC, Remenyik É. **Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes.** Br J Dermatol. 2014 Dec;171(6):1326-35. doi: 10.1111/bjd.13229. Epub 2014 Nov 20. IF: 4,275 Citation: 1 (1/0)
- V. Fazekas B, Polyánka H, Bebes A, Tax G, Szabó K, Farkas K, Kinyó A, Nagy F, Kemény L, Széll M, Ádám É. **UVB-dependent changes in the expression of fast-responding early genes is modulated by huCOP1 in keratinocytes.** J Photochem Photobiol B. 2014 Nov; 140:215-22. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.08.002. Epub 2014 Aug 9. IF: 2,960
- VI. Agodi A, Barchitta M, Valenti G, Quattrocchi A, Pettinato M, Tax G, Szabó K, Széll M. **Role of the TNFA -308G > A polymorphism in the genetic susceptibility to acne vulgaris in a Sicilian population.** Ann Ig. 2012 Sep-Oct;24(5):351-7. IF: -

Bevezetés

A bőrünk a testünket borító igen komplex struktúra melyet számos sejt- és szövettípus alkot, azonban nem mind tekinthető emberi eredetűnek. Születésünktől kezdve folyamatos kapcsolatban állunk ugyanis különböző mikroorganizmusokkal, melyek közül néhány képes a bőrünk kolonizációjára, és annak sejteivel együttműködve egy összetett ökoszisztéma kialakítására. A bőr mikroflóráját legnagyobb részben különböző baktérium törzsek alkotják, melyek főleg az epidermiszt, és az úgynevezett piloszebáceus egységet, vagy follikulusokat népesítik be. Bár ezen mikrobák jelenléte a bőrünkön régóta ismert, pontos szerepük a mai napig nem tisztázott, bár az újabb kutatási eredmények felvetik szervezetünk egészséges egyensúlyának fenntartásában betöltött jelentős szerepüket. Ezen közösség egyik legjelentősebb tagja a *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) baktérium, mely főként a faggyúban gazdag területek jellegzetes mikroorganizmusa, és kolonizációja a serdülőkori megnövekedett faggyútermeléshez kapcsolható.

A *P. acnes* baktérium szerepét az acne kialakulásában régóta feltételezzük, de a mai napig vitatott a pontos mechanizmusa annak, hogy egy egyébként kommenzális baktérium hogyan és milyen körülmények hatására válhat patogénné.

Munkasportunk és más laboratóriumok eredményei alapján ismert, hogy a bőr sejtei képesek a környezetükben található mikrobák, így a *P. acnes* baktérium felismerésére. Ezekben a folyamatokban, többek között, a patogénfelismerő Toll-like receptor család egyes tagjai, főként a TLR-2 és 4 molekulák vesznek részt. Az induló molekuláris események hatására egy jellegzetes transzkripció program is indul, melynek során számos citokin, kemokin, antimikrobiális peptid és egyéb molekula kifejeződése fokozódik.

Bakteriális *recA* és *tly* gének szekvenálása, valamint multilókusz szekvencia tipizálás (multilocus sequence typing – MLST) vizsgálatok eredményei alapján ma már az is igazolódni látszik, hogy a *P. acnes* faj nem egységes, és eddig legalább 6 fajon belüli csoportot sikerült elkülöníteni (IA1, IA2, IB, IC, II, III). Összehasonlító funkcionális és mikrobiológiai vizsgálatok alapján felmerült annak a lehetősége, hogy a különböző filogenetikai csoportokba tartozó törzsek eltérő virulencia sajátságokkal

rendelkezhetnek. Ennek következtében különbözőképpen befolyásolhatják a keratinociták sejt- és molekuláris biológiai folyamatait, és ezáltal a serdülőkorban kialakuló acnés tünetek súlyosságát.

A fentebb leírt folyamatokon felül genetikai tényezők is befolyásolhatják az egyéni válaszütemet, melyek a baktérium által indított veleszületett immun- és gyulladásos folyamatok irányának vagy mértékének meghatározásában játszanak szerepet. Ilyen örökletes faktorok lehetnek például egynukleotidos polimorfizmusok (single nucleotide polymorphism – SNP), melyek alléljai befolyásolhatják a *P. acnes* hatására induló folyamatok kialakulásában szerepet játszó kulcsfontosságú gének kifejeződését, vagy a róluk átíródó fehérjék szerkezetét és/vagy funkcióját.

Célkitűzés

Munkánk során a bőr kommenzális flórájának szerepét vizsgáltuk egészséges és patológias körülmények között, különös tekintettel a leggyakoribb gyulladásos bőrbetegség, az acne vulgaris kialakulására. Ennek során részletesen elemeztük a bőrt kolonizáló kommenzális *P. acnes* baktérium hatását az epidermális keratinociták sejtbiológiai sajátosságaira. Az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

- van-e eltérés a különböző filogenetikai csoportokba tartozó *P. acnes* baktérium törzsek (889: 1A, 6609: 1B, ATCC 11828: II) humán immortalizált keratinocita sejtvonalra (HPV-KER) kifejtett hatásában,
- a megfigyelt hatások mértéke függ-e a baktériumkezelés dózisától,
- mik lehetnek azok a bakteriális eredetű faktorok, melyek a keratinocitákban kiváltott sejtbiológiai változásokért felelősek?

Ezen felül célul tűztük ki olyan genetikai hajlamosító és védő faktorok vizsgálatát is, melyek befolyásolhatják a bőr mikroflórájára adott válaszreakció mértékét, és ezáltal hatásuk lehet az egyéni acnés tünetek súlyosságára. Retrospektív eset-kontroll tanulmányban ezért a *P. acnes* által kiváltott veleszületett immun- és gyulladásos folyamatok kialakításában központi szerepet játszó molekulák kódoló génjeinek ismert polimorfizmusait elemeztük:

- a tumor nekrosis faktor alfa (TNF α) gyulladásos citokint kódoló TNFA gén különböző promóter polimorfizmusait 238G>A, rs361525; -308G>A, rs1800629; -857C>T, rs1799724; -863C>A, rs1800630; -1031T>C, rs1799964),
- az interleukin-1 alfa (IL-1 α) citokint kódoló IL-1A gén +4845G>T SNP-jét (rs17561),
- és az anti-inflammatórikus interleukin-1 receptor antagonistát (IL1RA) kódoló IL1RN gén méret polimorfizmusának (variable number of tandem repeats – VNTR) szerepét az acne vulgaris patogenezisében.

Alkalmazott anyagok és módszerek

- Humán immortalizált keratinocita sejtvonalat (HPV-KER) használtunk a keratinociták sejtszobiológiai folyamatainak *in vitro* modellezésére.
- Különbözö *P. acnes* törzsekkel (889, 6609, ATCC 11828) kezeltük a sejteket eltérö sejt:baktérium arány mellett (multiplicity of infection, MOI=25-300).
- A TNF α citokin mRNS szintü kifejeződésnek vizsgálatához *P. acnes* 889 törzsszel kezelt NHEK, HPV-KER és HaCaT sejtek esetében valós-idejü reverz transzkripciós polimeráz láncreakciós (RT-PCR) módszert alkalmaztunk.
- A HPV-KER/NHEK sejtek és a *P. acnes* baktérium közötti kölcsönhatás valós-idejü követése impedancia mérésén alapuló eljárással, az xCELLigence rendszerrel történt (RTCA SP).
- A keratinocita kultúrákban bekövetkező sejttség változások nyomon követése Bürker-kamrás számolással történt tripánkék festés mellett.
- A *P. acnes* baktériummal vagy propionsavval (PA) kezelt HPV-KER sejtek morfológiai változásainak vizsgálata fluoreszcens mikroszkóppal történt.
- A különbözö *P.acnes* törzsek és a PA citolitikus hatásának meghatározása laktát-dehidrogenáz (LDH), valamint spektrofotometriás hemoglobin mérésel történt keratinociták és mosott humán eritrociták felhasználásával.
- A *P. acnes* kezelések hatására a HPV-KER sejtek tenyésztö folyadékában bekövetkező pH változásokat a pH érzékeny festéket tartalmazó tenyésztö folyadék vizuális megfigyelésével és fotódokumentációjával, valamint pH tesztsík alkalmazásával elemeztük.
- A *P. acnes* törzsek által termelt rövid szénláncú zsírsavak (short chain fatty acid - SCFA) mennyiségének meghatározása tömegspektrometriás eljárással történt.
- A különbözö *P. acnes* törzsek növekedési sajátságainak vizsgálata a sejttség optikai denzitásváltozásainak követésével, spektrofotometriás eljárással (OD600) készült.
- A TNFA és IL1A gének kiválasztott polimorfizmusainak genotípus és allélgyakoriságát restrikiós fragmenthossz-polimorfizmus (restriction fragment length polymorphism - RFLP) vizsgálattal határoztuk meg.

- A TNFA -857C>T SNP egyes alléljainak hatását a gén kifejeződésére luciferáz riporter vizsgálatokkal hasonlítottuk össze.
- Az IL1RN gén VNTR polimorfizmusának vizsgálata PCR reakcióval, és agaróz gélelektroforézist követő méret összehasonlítással történt.

Eredmények

1. A *P. acnes* baktérium és az epidermális keratinociták közötti kölcsönhatás vizsgálata *in vitro* modell rendszerben

A bőrt kolonizáló *P. acnes* baktérium és az epidermális keratinociták közötti kölcsönhatás pontosabb megismerése céljából egy *in vitro* modell rendszert állítottunk össze, melyben a baktérium HPV-KER sejtek sejtbiológiai folyamataira kifejtett hatását vizsgáltuk. Kísérleteinkben különböző dózisban alkalmazott (MOI=25-300), eltérő filogenetikai csoportokba tartozó *P. acnes* törzsek (*P. acnes* 889: IA, 6609: IB, ATCC11828: II) hatását vizsgáltuk növekvő keratinocita kultúrákra valós idejű impedancia mérésének elvén alapuló módszerrel, az xCELLigence rendszer alkalmazásával.

Magas dózisu (MOI=300) *P. acnes* 889 kezelést követően a kultúrák impedancia, és az ebből származtatott normalizált sejt index (nCi) értékeinek gyors emelkedését figyeltük meg a kontroll sejtekhez képest. Ez a *P. acnes* 889 és az ATCC 11828 (MOI=200, 300) törzsekkel kezelt sejtek esetében idővel jelentős csökkenésbe váltott át. Az egészséges bőrről származó *P. acnes* 6609 kezelés esetében a fenti hatások nem voltak megfigyelhetők, az nCi értékek végig a kezeletlen kontroll minták értékeivel megegyezők voltak.

A mért nCi változások hátterében zajló sejtbiológiai folyamatok pontosabb megismerése érdekében követtük a *P. acnes* kezelések hatására bekövetkező esetleges sejtszám változásokat. A magas dózisban alkalmazott *P. acnes* 889 (MOI=300) kezelés hatására először a HPV-KER sejtek fokozott sejtszám növekedését figyeltük meg, míg a későbbi nCi csökkenések hátterében a sejtek pusztulása állhatott. A sejtszám változásokkal párhuzamosan a *P. acnes* 889 és ATCC 11828 kezelések esetében a sejtek morfológiai változásait is megfigyeltük fluoreszcens mikroszkópos vizsgálataink során; ez utóbbi két törzs nagy dózisu kezelésekor (MOI=300) jelentős számban jelentek meg szabálytalan morfológiájú, irreguláris membránszerkezettel rendelkező sejtek.

Annak igazolására, hogy a megfigyelt sejtbiológiai változások (csökkenő nCi, szabálytalan sejt morfológia) a keratinociták különböző baktérium törzsek okozta

pusztulásának következményei, meghatároztuk a felülúszóban található szabad LDH mennyiségét. A *P. acnes* 889 és ATCC 11828 törzsekkel történő kezelést követően, nagy dózisu kezeléskor (MOI=300) a kontroll és a *P. acnes* 6609-es törzsszel összehasonlítva emelkedett LDH szinteket mértünk.

Human eritrocitákon megismételve a baktérium kezeléseket azt is megfigyeltük, hogy a felülúszó mintákban található szabad hemoglobin mennyisége az LDH mérések során tapasztaltakhoz hasonlóan változott, ami arra utal, hogy a *P. acnes* okozta membránkárosító hatás nem sejt specifikus.

A fentebb említett megfigyelések mellett a *P. acnes* 889 és ATCC 11828 törzsekkel történő kezelés során a HPV-KER sejtek tenyésztő folyadékának dózisfüggő pH csökkenését is megfigyeltük, mely hatás a *P. acnes* 6609 jelű törzs esetében sokkal enyhébbnek bizonyult.

2. Bakteriális eredetű faktorok szerepének vizsgálata a *P.acnes* indukálta sejtbíológiai változásokban

Ismert, hogy a *P. acnes* baktérium anaerob fermentációja során különböző rövid szénláncú zsírsavak (short chain fatty acid - SCFA), például propionsav (PA) keletkezik. Eredményeink alapján felmerült annak a lehetősége, hogy a PA szekréciója eltérő mértékű lehet az egyes törzsek esetében. Ennek igazolására tömegspektrometriás eljárással vizsgáltuk a baktériummal kezelt sejtek felülúszójában a PA mennyiségét, és megállapítottuk, hogy nagy dózisu *P. acnes* 889 és ATCC 11828 kezelések esetében magasabb koncentrációban van jelen a HPV-KER sejtek felülúszójában. Mivel az eltérő mértékű PA termelés háttérében az egyes törzsek növekedési és/vagy metabolikus sajátosságainak különbségei állhatnak, ezért az alkalmazott *P. acnes* törzsek növekedési sajátosságait a baktérium kultúrák optikai denzitálásának (OD600) változását követve, spektrofotometriás eljárással elemeztük. Megállapítottuk, hogy a *P. acnes* 889 és ATCC 11828 törzsek növekedése mind aerob és mind pedig anaerob körülmények mellett egyaránt fokozott volt a 6609-es jelű törzsszel összehasonlítva.

Annak igazolására, hogy a korábban bemutatott sejtbiológiai hatások (morfológiai változások, citotoxicitás) kialakításában a PA is szerepet játszhat a HPV-KER sejteket közvetlenül, eltérő koncentrációban (1-5 mM) PA-val kezeltük. A keratinociták mikroszkópos vizsgálata során hasonló morfológiai változásokat figyeltünk meg mint korábban, a *P. acnes* 889 és ATCC 11828 jelű törzsek nagy dózisu alkalmazásakor.

Kísérleteinkben a *P. acnes* 6609-es törzs lassabban növekedett, adott idő alatt kevesebb PA-t termelt, és biológiai hatása rendre elmaradt a 889 és ATCC 11828 jelű törzsekkel összehasonlítva. Ezért ismét mosott humán eritrocitákat kezeltünk a *P. acnes* 6609-es törzsszel (MOI=300) most PA jelenlétében (1-5 mM) illetve hiányában, és mértük a felülszóban található szabad hemoglobin (Hgb) mennyiségét. A PA mennyiségével párhuzamosan dóziszfüggően emelkedett a szabad Hgb mennyisége a kettős kezelés mellett, mely hatás nem volt megfigyelhető a *P. acnes* 6609-es törzs kizárólagos jelenlétében.

Mindezen eredményeink alapján feltételezzük, hogy a *P. acnes* által termelt PA aktív szerepet tölthet be a baktérium sejtbiológiai hatásainak kialakításában keratinocitákban, és az egyes törzsek növekedési sajátosságai, illetve az általuk termelt és szekretált anyagcseretermékek (pl. PA) mennyiségi eltérései szerepet játszhatnak a patogenicitásuk mértékének meghatározásában.

3. TNFA gén polimorfizmusok szerepének vizsgálata az acnéra való hajlam kialakításában

Munkánk során célul tűztük ki olyan genetikai hajlamosító vagy védő szerepet betöltő tényezők megismerését is, melyek befolyásolhatják a *P. acnes* baktérium által kiváltott veleszületett immun- és gyulladásos folyamatok irányát és/vagy mértékét, és ezáltal az egyéni acnés tünetek súlyosságát. A patogénfelismerő Toll-like receptorok aktivációjával a *P. acnes* egy olyan transzkripció programot indít, melynek hatására számos citokin, kemokin és antimikrobiális peptidet kódoló gén kifejeződése megváltozik. Ilyen molekulák például a tumor nekrosis faktor alfa (TNF α) és az interleukin-1 alfa (IL-1 α) gyulladásos citokinek, melyek kifejeződése fokozódik *P. acnes* kezelés hatására, és igazoltan fontos szerepet játszanak az acné pathogenezésében. Ezt követően a rendelkezésre álló irodalomból már ismert, olyan

polimorfizmusokat választottunk, melyek igazoltan szerepet játszanak különböző gyulladásos kórképek kialakulásában, így szerepük lehet acné vulgaris-ban is.

Retrospektív eset-kontroll tanulmányban ezért öt különböző TNFA promóter polimorfizmus (-238G>A, -308G>A, -857C>T, -863C>A, -1031T>C) egyes genotípusainak előfordulási gyakoriságát hasonlítottuk össze kontroll egyének és acnés betegek csoportjaiban.

A -238G>A, a -863C>A és a -1031T>C polimorfizmusok és az acnéra való hajlam között nem találtunk összefüggést.

A -308G>A SNP esetében a teljes adatmennyiséget figyelembe véve nem volt eltérés a kontrollok és a betegek csoportjában. Ezzel szemben nőknél statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk a ritka A allél előfordulási gyakorisága és az acné vulgaris kialakulása között. Emellett megállapítottuk azt is, hogy a ritka allélok tartalmazó GA+AA csoport előfordulási gyakorisága párhuzamosan emelkedett az acnés tünetek súlyosbodásával az általunk vizsgált populáció nő tagjaiban.

A TNFA -857C>T polimorfizmus estében is elemeztük az egyes genotípusok és allélok előfordulási gyakoriságát. Megállapítottuk, hogy a ritka T allél előfordulási gyakorisága az acnés tünetek súlyosbodásával párhuzamban csökkenő tendenciát mutatott, ami alapján feltételeztük, hogy a C allél hajlamosító, míg a ritka T allél védő szerepet tölthet be a betegség patogenezeise során.

Annak igazolására, hogy ezen SNP befolyásolhatja a TNFA gén promóterének aktivitását, luciferáz riporter konstruktokat készítettünk (pGL4.20-TNFA-857C-3' és pGL4.20-TNFA-857T-3'). Mindkét vektor tartalmazta a TNFA gén promóter régiójának egy szakaszát, melynek -857-es pozíciójában vagy a gyakori C, vagy pedig a ritka T allélt hordozta. A konstruktokat tranziens transzekcióval HPV-KER sejtekbe juttatva alacsonyabb bazális riporter aktivitásokat mértünk a T allél jelenlétében. *P. acnes* kezelés hatására a luciferáz riporter aktivitások emelkedtek, a T allélt tartalmazó vektor esetében azonban ebben az esetben is alacsonyabb aktivitásokat mértünk.

4. Az IL-1A és IL1RN gének polimorfizmusainak szerepe az acne vulgaris kialakulásában

Az IL1 családba tartozó citokinek fontos szabályozói a különböző immun és gyulladásos folyamatoknak, ezért szigorú gén és fehérje szintű szabályozás alatt állnak. Irodalmi adatok alapján ismert több olyan IL-1A és IL1RN génpolimorfizmus, melyet már összefüggésbe hoztak különböző gyulladásos kórképekre való hajlam kialakításával. Munkánk során ezért vizsgáltuk az IL-1A +4845G>T SNP, és az IL1RN gén VNTR polimorfizmusának szerepét acne vulgarisban.

Az IL-1A +4845G>T polimorfizmus esetében pozitív korrelációt találtunk a ritka T allélt homozigóta formában hordozó genotípus előfordulási gyakorisága és az acnés tünetek súlyossága között. Ez az SNP feltételezhetően megváltoztatja a pro-IL-1 α kalpain által történő hasíthatóságát a fehérje érési folyamatai során, ily módon befolyásolva a citoplazmás és szekretált izoforma arányát a keratinocitákban.

Az IL1RN VNTR polimorfizmusa ezzel szemben feltételezhetően nem játszik szerepet az acne kialakulásában az általunk vizsgált populációban.

Összefoglalás

- *In vitro* vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy a különböző *P. acnes* törzsek a keratinociták sejtbiológiai folyamataira (proliferáció, életképesség) gyakorolt hatása törzs- és dózis-specifikus sajátságokat mutat.
- A *P. acnes* 889 és ATCC 11828-as törzsek esetében megfigyelhető citotoxikus hatás a keratinociták membrán károsodásának következtében alakulhat ki.
- A *P. acnes* 889, 6609 és ATCC 11828 törzsek eltérő biológiai hatásában megfigyelt különbségekhez a törzsek eltérő növekedési sajátságai, és ezzel párhuzamosan a baktériumok anaerob fermentációja során keletkező PA mennyiségi eltérései is hozzájárulhatnak.
- Retrospektív eset-kontroll vizsgálataink eredményei alapján a TNFA -238G>A (rs361525), -863C>A (rs1800630), -1031T>C (rs1799964) és az IL1RN VNTR polimorfizmusoknak nincs szerepe az acne vulgarisra való hajlam kialakításában az általunk vizsgált közép-európai populációban.
- A TNFA -857 C>T (rs1799724) SNP esetén a ritka T allél protektív szerepet tölthet be, feltehetően a TNFA gén NF- κ B által történő finom szabályozásának megváltoztatása révén az acne kialakulása során.
- Nők esetében a TNFA -308G>A polimorfizmus (rs1800629) ritka A allélja hajlamosító tényezőként szerepelhet az acne patogenezisében, és hozzájárulhat a súlyosabb acnés tünetek kialakulásához az általunk vizsgált populációban.
- Összefüggést találtunk az IL-1A +4845G>T SNP (rs17561) ritka T alléljának előfordulási gyakorisága és az acnés tünetek súlyossága között. A polimorfizmus feltételezhetően megváltoztatja a pro-IL-1 α citokin kalpain által történő hasíthatóságát a fehérje érési folyamatai során, ily módon befolyásolva közvetlenül a citoplazmás és szekretált izoforma arányát, illetve közvetve a baktériumok által kiváltott immun és gyulladásos folyamatok szabályozását keratinocitákban.

Köszönetnyilvánítás

Először is szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Szabó Kornéliának, amiért TDK és PhD tanulmányaim alatt gondos figyelemmel követte az előrehaladásomat, köszönöm az útmutatást és a rengeteg időt, amit arra fordított, hogy jobbá tegye a munkámat.

Köszönöm Kemény Lajos Professzor Úrnak, hogy lehetővé tette PhD tanulmányaim elvégzését a Bőrgyógyászati Klinikán, és ezáltal lehetőséget biztosított arra, hogy egy nemzetközi szinten is elismert laborban végezhessem munkámat.

Szeretnék köszönetet mondani együttműködő partnereinknek, Dr. Urbán Editnek a *P.acnes* törzsekért, Dr. Kónya Zoltánnak és Puskás Róbertnek a tömegspektrometriás mérésekért, valamint Prof. Dr. Széll Mártának, Dr. Koreck Andreának, Dr. Kis Kornéliának, Dr. Szegedi Krisztinának, és Dr. Dragos Teodorescu-Brinzeu-nak a vérminták gyűjtésében nyújtott segítségükért.

További köszönettel tartozom Tanácsné Bajkán Andreának a kísérletekben nyújtott segítségért, Viharosné Dósa-Rácz Évának a statisztikai vizsgálatokért, valamint Gyimesi Andreának a kéziratok elkészítésében nyújtott segítségért.

Köszönöm Dr. Bebes Attilának, Dr. Kormos Bernadettnek, Erdei Lillának, Bolla Beáta Szilviának, Göblös Anikónak és Polyánka Hildának a hasznos tanácsácsokat és segítséget a kísérletek kivitelezése során.

Végezetül, szeretném megragadni a lehetőséget, hogy kifejezzem hálámat szüleimnek, testvéremnek és családomnak, amiért bátorítottak és támogatattak tanulmányaim alatt.

A munka a következő pályázatok támogatásával valósult meg: OTKA PD 73485, NK105369 és TÁMOP - 4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0035.