

Vélemény Dr. Törőcsik Dániel: Funkcionális faggyúimmunbiológia című MTA doktori értekezéséről

Szeretném kiemelni mindjárt a bírálatom elején, hogy a jelölt vitán felül igen számottevő kutatómunkát végzett a PhD fokozat megszerzését követően, ami a bíráló munkáját nem könnyítette meg, ugyanakkor a dolgozat elolvasását követően egy meglehetősen átfogó képet kaptam a faggyúmirigy biológiájáról, aminek feltérképezésében a jelölt által végzett és minőségi folyóiratokban megjelent kutatási eredményei alapvetőek. Az érdemi tudományos munka mellett dicséretes a dolgozat megírására szentelt érezhető odafigyelés, precizitás.

A dolgozat a formai követelményeknek megfelel, az irodalomjegyzékkel együtt 143 oldal. Az ábrák világosak, az eredményeket összefoglaló grafikus ábrázolás segíti a megértést.

Rá is térnék az eredményekre és a hozzájuk kapcsolódó kérdéseimre.

Az eredmények első fejezete a faggyúsejtek immunfunkcióit hivatott vizsgálni, pontosabban a TLR1/2 és TLR4 aktivációra bekövetkező változásokat. Nagyon érdekes, hogy mindkét receptor aktiválására egy gyors és meglehetősen átfedő génexpressziós változás következik be a sejtekben.

Első kérdés: Ez az átfedés nem utalhat arra, hogy a sebocytának valódi effektor immunfunkciója nincs?

Második kérdés: Ehhez kapcsolódó másik kérdés, hogy ezen TLR-ek aktivációja a sebocytákon hogyan és mitől következhet be az in vivo bőrszövetben?

A génextpressziós adatokból meghatározott szekvenciák közül a miR-146a emelkedett ki legjobban, ennek következtében a további kísérletek ezen mikro RNS funkciójára vonatkozóak voltak. Megállapították, hogy a miRNS 146a emelkedett kifejeződés együtt járt a sejtek IL8 kemoattraktív hatás gátlásával, ugyanakkor a sejtek proliferációjának emelkedésével. A miR146a fokozott expresszió egyben csökkentebb GNG7 kifejeződést eredményez, a GNG7 kifejeződés csökkenése akadályozza a sejtek lipidtermelődését, vagyis itt úgy tűnik a sejtproliferáció/differenciáció két olyan kulcsszereplőjéről van szó, ami e két alapvető sejtelettani folyamatot szabályozza.

Külön említést érdemel annak leírása, hogy az SAA1/2 megjelenése a sebocytákban a sejteknek egyfajta gyulladási biomarkere lehet. Messzire vezetne és emiatt nem is kérdezem meg azt, hogy vajon ez a jelenség pontosan mit jelent, de az mindenképp figyelemre méltó, hogy az acnés és a rosaceás bőrben is kifejezett az SAA1/2 kifejeződés, mi több prominensen a bazális sejtekben.

Harmadik kérdés: Mennyire gondolja általánosnak, minden szöveti struktúrára vonatkoztathatónak azt a megfigyelésüket, hogy a kevésbé differenciálódott, proliferatív képességgel rendelkező sebocyták jóval érzékenyebbek a környezeti gyulladási hatásokra?

A következő fejezete az eredmények résznek a sebocyták és az adipocyták funkcionális összehasonlítására vonatkozó kísérletes eredményeket összegzi. A feladat nyilvánvalóan adja magát, hiszen sok tekintetben rokon sejtípusokról van szó, főleg ha a lipogenezist és annak gyulladással való összefüggését tekintjük. Vizsgálataik első lépéseként különböző adipokinek (adiponectin (ADIPOQ), IL6, resistin, leptin, serpine E1, visfatin, apelin, chemerin, RBP4 és MCP1) expressziós mintázatát hasonlították össze egészséges bőr és különböző gyulladási bőrbetegségek faggyúmirigyében. A pro-inflammatórikus adipokinek közül az IL6, a resistin, a leptin, a serpine E1 és a visfatin, valamint az anti-inflammatórikus ADIPOQ expresszáldott mind az egészséges, mind a beteg bőrben, míg az apelin, a chemerin, az RBP4 és az MCP1 nem volt detektálható a faggyúmirigyekben. A faggyúsejtvonal (SZ95) felhasználásával kimutatták, hogy a sejtek képesek adipokin szekrécióra és ez a szekréció nagymértékben befolyásolható pro-inflammatórikus környezeti hatásokkal. Ezek az adatok indirekt módon alátámasztják annak lehetőségét, hogy az adipokinek faggyúsejtek általi szekréciója szerepet játszhat gyulladási bőrbetegségekben, specifikusan az akne kialakulásában. Ezt támogatja az a megfigyelésük is, hogy az akne terápiájában jól bevált 13*cis*-retinoid kezelés hatására a faggyúsejtekben megnövekedett leptin

és csökkent adiponectin expresszió volt kimutatható. Ezen eredmények kapcsán a szerző él a spekuláció lehetőségével és felveti annak lehetőségét, hogy a faggyúmirigyek, tekintve nagy számukat és változásaik széles spektrumát metabolikus és gyulladásos folyamatokra is hatással lehetnek.

Negyedik kérdés: milyen sejt vagy sejtek lennének véleménye szerint e hatások célpontjai? A szokványos faggyúmirigyekhez köthető betegségeken kívül milyen más gyulladásos bőrbetegségben játszhatnak ily módon a faggyúmirigyek fontos szerepet?

A következő fejezetben igen részletes vizsgálati eredmények kapcsán bizonyítják a leptin szerepét a faggyúmirigy sejtjeire. Kiindulópont, hogy a leptin receptor (Ob-Rb) jelenlétét igazolják egészséges humán és aknés bőr faggyúmirigyekben valamint a későbbi kísérletek során használt SZ95 faggyúsejtekben. mRNS szinten HaCaT keratinociták, normál humán keratinociták és humán vérből származó monocita/makrofágok szolgálnak összehasonlításként a sebocytáknak. Eredményeik alapján a leptin megváltoztatja a lipidtestek méretét, a lipogenezist a faggyúsejtekben, leptin hatására fokozódik a COX2 és 5LOX, valamint a gyulladásos citokinek expressziója, a leptin aktiválja a STAT3 és NF- κ B útvonalakat.

A következő izgalmas vizsgálati célpont a faggyúmirigyek immunmoduláló környezeti hatásával foglalkozik és megállapítja, hogy a faggyúmirigy jelenléte befolyásolja az adott bőrrész immunológiai sajátosságait. A faggyúmirigyben gazdag testtájékokon a T helper-17 válasz dominál. A bőrbetegségek kapcsán nagyon jól ismert a betegségek különböző testtájékokhoz kötött kifejeződése, ami egyértelműen arra utal, hogy a fiziológiás szöveti egyensúly a különböző testtájékokon nagyon különböző. A bőrrel kapcsolatban a debreceni „Szegedi” munkacsoport az utóbbi években igen jelentős munkát végzett annak feltárására, hogy ez a szöveti egyensúly immunvonatkozásban hogyan különbözik és nyilvánvaló, hogy az egyensúlyi alapállapot minősége jelentősen befolyásolja a különböző hatásokra kialakuló reakciókat. A thymus stromal lymphopietin (TSLP) az egyik keratinocyták által termelt molekula, ami jelentős befolyással bír a bőr homeosztatis immunállapotának és a különböző ingerekre adott immunválaszának szabályozásában. A dolgozatban bemutatott vizsgálati eredmények alapján a szerző munkatársaival megállapította, hogy a TSLP folyamatosan kifejeződik a faggyúmirigyben gazdag, úgynevezett zsíros bőrben, míg a faggyúmirigyben szegény száraz bőrben nem. A faggyúmirigy gazdag bőrben a dendritikus sejtek denzitása kifejezettebb, anélkül, hogy aktivitásuk, érésük változna, ugyanakkor a makrofágok, neutrofilek, eozinofilek és hízósejtek száma hasonló a faggyúmirigyben gazdag

és a faggyúmirigyben szegény bőrben. Emelkedett T-sejtszám és nem gyulladáso IL17/IL10 citokin-környezet jellemzi a faggyúmirigyben gazdag bőrt. Jelentős különbség mutatkozott a faggyúmirigyben gazdag és szegény bőrterületek között RNS-seq és IPA elemzésekkel, melyből az derült ki, hogy a faggyúmirigy gazdag területeken a Th 17 útvonal aktiválódás dominál.

A következő fejezetek munkái konkrétan foglalkoznak a faggyúmirigy szerepével a kialakuló gyulladás mechanizmusában akne betegségben. Ezekből a vizsgálatokból egyértelműen kirajzolódik, hogy a faggyúmirigy aktív résztvevője azon komplex folyamatoknak, melyek végül az akne betegség kialakulásában központi szerepet játszanak. A szerző fejezetekre bontva vizsgálja a faggyúsejtek hatását a limfocitákra, a *C. acnes* szerepét az immunaktivációban, a faggyúzsírok hatását a makrofágokra, a keratinocitákra, a faggyúzsírok visszahatását a faggyúsejtekre, külön fókuszálva az EGF/EGFR útvonal jelentőségére a faggyúsejtekben. Bár eredményeik nagy része a sebocita sejtvonalon végzett in vitro vizsgálatokon alapszik, számos új ismeretet szolgáltat az akne betegségben potenciálisan fontos szerepet játszó mechanizmusok feltérképezéséhez és potenciális terápiás targetek tervezéséhez.

A dolgozat végül egy igen kiváló összefoglalással zárul az akne pathogeneziséről és a retinsav alapú terápiákban rejlő lehetőségek új megközelítéséről, aminek alapját a szerző és a munkacsoport új tudományos eredményei adják.

A dolgozat olyan bőszeges új eredményekkel szolgál a faggyúmirigy biológiájáról, immunbiológiájáról, hogy ezek részletezésétől eltekintenek és az alábbi felsorolást alkalmaznám az általam elfogadottnak tekintett új eredményekről.

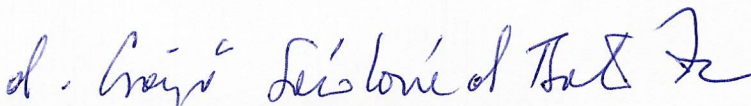
1. A dolgozatban megismertünk számos olyan kísérletes adatot, mely bizonyítja, hogy a faggyúmirigy sejtsjei rendelkeznek immunológiai funkciókkal és hatással vannak a szövetsi környezetben zajló gyulladásos folyamatokra.
2. Megismerhettük a miR146a szabályozó szerepét a faggyúsejtek funkciójában.
3. Megismertük a leptin szerepét a faggyúsejtek működésében.
4. Lényeges információt nyertünk a faggyúmirigyben gazdag és szegény bőrterületek immunhomeosztázisáról és benne a faggyúsejtek szerepéről.
5. Megtudtuk, hogy környezetsi hatások, nevezetesen az EGF hogyan befolyásolja a különböző zsírok hatását a faggyúsejtekre.
6. Bizonyították, hogy a keratinociták is lehetnek célpontjai a faggyúban lévő zsíroknak, befolyásolva ezzel a hám barriert.

7. Megmutatták, hogy a faggyúzsírok önmagukban képesek mennyiségüktől, de minőségüktől függően is a makrofágok aktivációját befolyásolni.

8. Adatokat szolgáltatott arról, hogy az isotretinoin nem közvetlenül fejt ki terápiás hatását, hanem mint az alternatív bioaktív retinoidok prekursora. Ezek azonosítása komoly terápiás potenciállal is bírhat.

Összefoglalva: a benyújtott munka teljes mértékben megfelel, sőt túlteljesíti az MTA doktora követelményét, javasolom az értekezés nyilvános vitára bocsájtását és annak sikere esetén az MTA doktora cím megítélését a jelöltnek.

Szeged, 2024. december 11.


dr. Csörgő Sándorné dr. Bata Zsuzsanna
egyetemi tanár, az MTA doktora