

**Opponensi vélemény Dr. Törőcsik Dániel**  
**“FUNKCIONÁLIS FAGGYÚIMMUNBIOLÓGIA” című MTA doktori értekezésével**  
**kapcsolatban**

Törőcsik Dániel az MTA-hoz 2023-ben benyújtott doktori értekezése a faggyúmirigyek élettanának, patofiziológiájának és immunológiai aspektusainak megismerését célzó kutatási eredményeinek részletes ismertetését tartalmazza. A jelölt tudományos tevékenységének irodalmi hátterét, saját eredményeit és azok hazai és nemzetközi adatokkal történő összehasonlítását megfelelően illusztrált ábra anyag kíséretében ismerteti. A doktori munkában a szerző 2014 – 2023 között megjelent tudományos eredményeit mutatja be 13 eredeti és 5 összefoglaló közlemény anyagát ismertetve.

A doktori mű témaválasztása és a jelölt tudományos tevékenysége homogén, a jelölt érdeklődésének és vizsgálatainak középpontjában mindvégig a faggyúsejtek és a faggyúmirigyek állnak.

A benyújtott MTA doktori értekezés a formai követelményeknek megfelel.

Az doktori mű teljes terjedelme 126 oldal, mely az alábbi felépítést követi: elsőként 2 oldal részletes, az egyes alfejezeteket is bemutató *Tartalomjegyzék*, illetve 8 oldal *Bevezetés* található, majd ezek után az összefoglalt ismeretek alapján 1 oldal *Főbb vizsgálati Célkitűzések* következnek. Az *Anyagok és módszerek* fejezetben 12 oldalon ismerteti a dolgozat háttérül szolgáló eredeti közleményekben vizsgált kutatások módszereit és az ahhoz szükséges anyagokat. Eredeti tudományos megfigyeléseit az *Eredmények* fejezetben 100 oldalon ismerteti, itt az eredmények bemutatása mellett azok értelmezése, valamint az eredmények és az azok alapján levonható következtetések összefoglalása is megtalálható. A jelölt külön megbeszélés fejezetet nem használt, ez a fejezet tartalmazza az egyes vizsgálatok eredményeinek irodalmi adatokkal történő összevetését is. Következőnek „Új tudományos eredmények” fejezetben 2 oldalon foglalja össze novum megállapításait, amit a 17 oldalas *Irodalomjegyzék* követ.

Ezek után 7 oldal *„Kapcsolódó közlemények, tudománymetria”* fejezet, 1 oldal *Támogató pályázatok és ösztöndíjak*, 1 oldal *Köszönetnyilvánítás*, 5 oldal *Rövidítések jegyzéke*, majd mellékletként a doktori értekezés alapjául szolgáló eredeti közlemények kerülnek bemutatásra.

Értekezése öt fő tématerületen tesz jelentős megfigyeléseket, tár fel újabb összefüggéseket.

A jelölt új információkat szolgáltat:

1. A faggyúsejtek fiziológias szerepére
2. A faggyúsejtek gyulladásos folyamatokban játszott szerepére
3. A faggyúsejtek által termelt zsírok hatására
4. A faggyúmirigyek szövetszintű szerepére
5. A faggyúmirigyek betegségben betöltött lehetséges szerepére vonatkozóan

Az irodalmi hivatkozások száma: 328, ezek között bőségesen található a kutatásokat megalapozó 1980-as, '90-es években publikált közlemény, relatíve kisebb a 2010 utáni közlemények aránya.

Mint korábban azt megállapítottam, az értekezés megfelel az MTA doktori értekezéssel szemben támasztott követelményeinek. Az értekezés nyelvhelyességi aspektusával kapcsolatban néhány kisebb hibára hívom fel a figyelmet a későbbi, kritikai megjegyzéseim során.

Fenti általános értékelés után térek át a dolgozattal kapcsolatos konkrét észrevételekre és kérdésekre.

A dolgozat alapját képező közleményekben a jelölt bemutatta, hogy a zsírsejtekhez hasonlóan a faggyúsejtek is expresszálnak adipokineket, melyek közül a leptinre maguk a faggyúsejtek is képesek gyulladással válaszolni.

1. kérdés: tekinthetőek-e a faggyúsejtek módosult zsírsejteknek?
2. kérdés: A leptin kapcsolatban áll az étvágygal – elképzelhető-e, hogy az obezitás összefügg a pattanásos bőr kialakulásával?
3. kérdés: teroretikus megközelítésben rendelkezünk-e esetleg adattal arra nézve, hogy a bármely indikációban alkalmazott glucagon-like peptid-1(GLP-1) receptor agonista terápia mellett a faggyúmirigyek működése jelentősen változna? Az irodalomban fellelhető közlések meglehetősen ellentmondásosak ezen kezelések acne-t indukáló hatásának kérdésében, mi a jelölt álláspontja ebben a kérdésben?

A szerzők bizonyították, hogy a faggyúsejtek különböző zsírokra eltérően változtatják meg génexpressziójukat.

4. kérdés: Ezen eredmények alapján kijelenthető-e, hogy a keringésben levő zsírok is képesek befolyásolni a faggyúsejtek működését? Felveszik-e, s ha igen, milyen úton, a zsírokat a faggyúsejtek?

Az isotretinoin hatását vizsgálva, megállapították, hogy az vélhetően nem direkt úton befolyásolja a faggyúsejtek működését, hanem inkább prekuzora lehet további aktív retinoidnak.

5. kérdés: Eredményeik magyarázhatják-e, hogy az isotretinoin a hatását hetek, hónapok alatt fejtí ki az aknés betegekben?

Megállapították, hogy a faggyúmirigyeken belül egy sajátos strukturális eloszlás figyelhető meg, melyben az immunológiailag kompetens sejtek az alsó sejt sorokat alkotják.

6. kérdés: Ennek a morfológiai jelenségnek nem pusztán az a magyarázata, hogy a mirigyen belül bentebb elhelyezkedő sejtek egyszerűen elhaltak a holokrin szekréciónak megfelelően?

A jelölt vizsgálatai igazolták, hogy a faggyúsejtek jelentős génexpresszió változással reagálnak mind a TLR 2 mind pedig a TLR 4 útvonalak aktivátoraira, ugyanakkor összehasonlítva a két útvonalon adott választ minimális eltérést tapasztaltak. A fehérjeszintű változásokat vizsgálva azonosították az ezen útvonalak által szabályozott SAA1/2 fehérjét, mint az aktivált faggyúsejtek biomarkerét, mely aknés és rosaceás bőrminták faggyúmirigyében is kimutatható volt. Szintén azonosították a miR-146a-t, mint a TLR 2 és 4 aktivátorok hatására legnagyobb változást mutató mikroRNS-t, ami hatással lehet a GNG7 szintjén keresztül a faggyúsejtek osztódására és zsírtermelésére.

7. kérdés: Ezeket az útvonalakat számos baktérium képes aktiválni, miért nem egy adott, a pattanásos bőrben központi szerepet betöltő baktérium, pl. Cutibacterium acnes hatását vizsgálták a TLR útvonalak helyett?

8. kérdés: a serum amyloid A 1/2 „SAA1/2” milyen egyéb további betegségei esetén expresszálódik a faggyúmirigyekben, esetleg ismert-e ennek a jelentősége hidradenitis suppurativa-ban?

Bemutatták, hogy a faggyúsejtek által termelt zsírok képesek befolyásolni a keratinociták génexpresszióját és fehérje termelését, bejuthatnak a dermiszbe, ahol pedig a makrofágok működésére lehetnek hatással.

9. kérdés: Vizsgáltak-e egyéb sejtípust, például fibroblasztokat, hogy azok működését hogyan befolyásolhatja a faggyúmirigyek és az általuk termelt zsírok jelenléte?

Bemutatták, hogy a faggyúsejtek és a T-sejtek aktívan kommunikálhatnak, mely befolyással lehet a T sejtek Th17 irányú differenciálódására. Ez magyarázhatja, hogy a faggyúmirigyekben gazdag bőrre egy nem gyulladásos, Th17/IL17 vezérelt immun- és barrier-milió a jellemző, melynek felborulása kedvez a gyulladásos Th17 típusú bőrbetegségek kialakulásának.

10. kérdés: A Th17 sejtek, és az általuk termelt IL17 citokin a pikkelysömörben kulcsszerepet tölt be. Milyen szerepet feltételeznek a faggyúmirigyeknek a pikkelysömör kialakulásában?

Saját és irodalmi adatok alapján új megvilágításba helyezték a pattanásos bőr kialakulásának patomechanizmusát, felvetve, hogy a pattanásos bőr kialakulásának hátterében a serdülőkori faggyúmirigyben gazdag bőr és annak mikrobiális/kémiai környezete közötti kölcsönhatások átmeneti felborulása állhat.

11. kérdés: Klinikai adat, hogy az akne gyakran nem a pubertás, hanem a 20-as, de akár a 30-as életévekben is jelentkezhet, elsődlegesen akne comedonica formában, ezekben az esetekben a gyulladás szerényebb, sokkal inkább elszarusodási zavar áll a folyamat hátterében, ez hogyan illeszthető be a jelölt által javasolt új akne megközelítésbe?

Az opponens a végére hagyta a kritikai megjegyzéseit, az ezzel kapcsolatos észrevételeimet az alábbiakban foglalnám össze:

A doktori mű a terjedelméhez képest relatíve kevés elütést, nyelvtani pontatlanságot tartalmaz, ezeket azonban az opponens feladata észlelni a bírálati eljárás során.

1. A faggyúmirigy két helyen is el van ütve a kéziratban, hiányzik belőle egy y, egyszer a tartalomjegyzékben a 2. oldalon (1.1. A faggyúmirigy kialakulása), másodszor pedig az ötödik oldalon, a korábban hivatkozott alfejezet címeként 1.1. A faggyúmirigy kialakulása.

2. A Bevezetőben a 14. oldalon a 3.4.Szövetteni minták alfejezet alatt a kismagyítás helyett szerencsésebb a kis magyítás használata “A bőrmintákat FM-ben gazdag (sebaceous gland rich; [SGR]) vagy FM-ben szegény (sebaceous gland poor; [SGP]) kategóriákba sorolását hematoxilín-eozin festés alapján végeztük: SGP - legfeljebb egy; SGR: legalább 3 FM-et tartalmazott kismagyítás (100x magyítás) látóterenként. “

3. Az Eredmények részben a 26. oldalon az egyik mondat így kezdődik: “Mind a 6 mind pedig a 24 óras mintáinkban a TLR1/2 és TLR4 aktiválást követően körülbelül 500 gén expressziója változott szignifikánsan: “ itt szerencsésebb lenne egy vesszőt tenni a “6” után; “Mind a 6, mind pedig a 24 óras mintáinkban”

4. A 27. oldalon a 3. ábra aláírásában van egy elütés, “azonosított” helyett “aznosított” van írva: “Az aznosított génekről átíródott mRNS-eket korai és késői kategóriákba soroltuk a 6 óras (piros kör a PAM3CSK4 és sárga az LPS esetében) és 24 óras (kék kör a PAM3CSK4 és zöld az LPS esetében) mintákban meghatározott expressziós szintjük alapján. Szembetűnő a korai gének nagy száma, valamint a jelentős átfedés az aktiváció korai és későbbi fázisában (is) eltérően expresszáló gének között mindkét kezelést követően. “

5. A jelölt a doktori műben nagyon gyakran használja az “ami” szót a kissé szabatosabb “amely” helyett. Ez az esetek nagy részében egyáltalán nem probléma, néhány esetben azonban szerencsésebb választás lenne az utóbbi használata.

Az Eredmények részénél a 31. oldal alján írja: “Végezetül az SAA1/2 esetében, ami a szérum amyloid A fehérjét kódolja, azt is meg tudtuk erősíteni western blottal, hogy a TLR1/2 és TLR4 ligandokkal aktivált SZ95 faggyúsejt mintáinkban a gén indukciója fehérjeszinten is kifejeződött (6D ábra).

6. A jelölt néhol a névelőket inkonzisztensen használja. A legtöbb helyen “az SZ95 faggyúsejtekekről” beszél, de másutt “a SZ95”-ként használja a névelőt, mint például a 34. oldalon. “(a) A Venn diagram a TLR1/2 és TLR4 aktivációt követően a SZ95 faggyúsejtekben emelkedett expressziót mutató miRNS-ek számát tünteti fel. “ és a 111. oldalon: “(F) Hőtérkép ábrázolása a SZ95 sebocitákban csak EGF+PA hatásra felszabályozódó gén által kódolt 93 transzkriptnak. Az eltérően expresszáló géneket a kontrollra normalizáltuk és az eredményeket az SZ95 sebociták szubkulturáiból származó három minta átlagaként meghatározott adatok alapján jelenítettük meg.”

7. A 3. táblázatban a táblázat fejléce angolul van. Itt a magyar fordítás lenne kívánatos, bár nyilvánvaló, hogy a közleményből átvett táblázatról van szó.

8. A 60. oldalon a Célkitűzések alfejezetben az első mondatban van egy felesleges vessző, amit ki lehetne venni, mivel nem szükséges a “vizsgálva” szó után: “A bőr anatómiai és szövettani szerkezetét vizsgálva, jelentős eltérések figyelhetők meg a különböző testtájékokról származó mintákban, nem csak a stratum corneum inhomogén vastagságának szintjén, de a különböző területeken található FM-ek, eccrine és apokrin mirigyek eltérő számában is, ami diverz kémiai környezetet eredményez.”

9. A 79. oldalon a Megbeszélés részben az alábbi mondatban “Egyensúlyi állapotban az SZ95 faggyúsejtek számos kemokint és citokint szabadítanak fel” lehetne akár úgy is fogalmazni, hogy “Egyensúlyi állapotban az SZ95 faggyúsejtek számos kemokint és citokint termelnek és szabadítanak fel” hogy még egyértelműbb legyen az olvasónak, hogy itt közvetlen termelés is zajlik.

10. A 116. Oldalon a “méginkább” szó helyesen külön írandó: “még inkább” ebben a mondatban: “Ezen eredmények alapján méginkább megalapozott a feltételezés, hogy a faggyúkomponensek megváltozott aránya [100] ...”

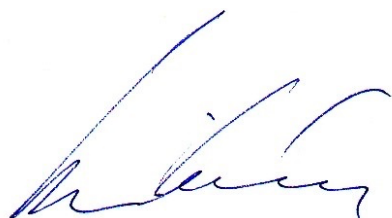
11. A dolgozatban kissé vegyesen fordul elő, de többnyire „western blot” írásmódot használ a jelölt, ehelyett a Western blot nagybetűs forma javasolt.

Fentieket összefoglalva, a dolgozat szépen kidolgozott tudományos munka összefoglalása, új ismeretekkel gazdagította a bőrgyógyászat ezen részterületét, nemzetközi szinten is jelentős mértékben járult hozzá a faggyúmirigyek és a hozzájuk kapcsolódó kórképek mögötti fiziológiás és patofiziológiás történések, megértésében. Emellett a faggyúsejtek immunológiai jelentőségének további feltárása szükséges jövőbeli potenciális intervenciók pontok azonosításához. A választott kutatási területen végzett vizsgálatok és azok eredményei jól szemléltetik a jelölt eddigi tudományos életútján a tudatos tematikai és módszertani építkezést. Elindulva a Debreceni Egyetem Biokémiai Intézetéből, ahol a zsírok által aktivált sejtmagreceptorokkal foglalkozott, a szerzett tudást beillesztette a Bőrgyógyászati Klinikán folytatott munkájába, középpontba állítva a bőr zsírsanyagcsere szempontjából legaktívabb sejttípusát, a faggyúsejtet, egyaránt végzett sejtszintű kísérleteket, illetve vizsgált betegség-specifikus változásokat.

A jelölt munkája során igazolja, hogy a doktori mű címadása, amely elsősre túl általánosnak tűnhet, valójában helytálló, hiszen számos új adatot szolgáltat arra vonatkozóan, hogy a faggyúsejtek milyen eddig nem feltárt immunológiai sajátosságokkal is bírnak.

A doktori művet általános vitára alkalmasnak találom és sikeres védés esetén a cím megítélését javaslom.

Budapest, 2025 február 14.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Wikonkál Norbert', written in a cursive style.

Dr. Wikonkál Norbert  
egyetemi tanár  
az MTA doktora