

Válasz Prof. Dr. Bata Zsuzsanna az MTA doktora cím elnyerése érdekében benyújtott pályázatombírálatára

Tisztelt Professzor Asszony!

Mindenekelőtt köszönöm, hogy értekezésem bírálatát vállalta és azt az alaposságot, mellyel bírálatát elkészítette. A felvetett kérdésekre az alábbiakban válaszolok.

Első kérdés: Az átfedés a faggyúsejtek génexpressziójában, mely a TLR1/2 vagy TLR4 aktiváció hatására következik be, nem utalhat-e arra, hogy a faggyúsejteknek valódi effektor immunfunkciója nincs.

Kutatási kérdésünk megfogalmazásának háttérében hasonló megfontolás állt, miután találoztunk a vizsgált terület egyik kulcsfontosságú közleményével, melyben a TLR2 útvonalat a pattanásos bőr kialakulásához kapcsolták (*Kim J. és társai: Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. J Immunol. 2002 3:1535-41.*). Vizsgálati eredményeink alapján célunk volt bemutatni, hogy a TLR2 és a TLR4 útvonalakon zajló aktivációs folyamatok érdemben, azaz az általuk szabályozott gének szintjén, nem térnek el a faggyúsejtekben, így fenntartással kell kezelni a TLR2 útvonal exklúzív szerepét.

A faggyúsejtek valódi effektor funkciójának kijelentésével mi is óvatosak voltunk, hisz génexpressziós adatok alapján fehérje-expresszióra, de még inkább funkcióra nézve következtetéseket levonni nem lehet. Ugyanakkor későbbi vizsgálataink eredményei alapján, melyek a faggyúsejtek által termelt fehérjék hatását mutatják a T sejtek Th17 irányú differenciálódására, már megengedhető az a kijelentés, hogy a faggyúsejtek valódi effektor funkcióval bírhatnak.

A valódi effektor funkció mellett szólnak további kísérleti eredményeink is, melyek szerint a vizsgált zsírok szelektíven képesek voltak olyan génexpressziós változásokat eredményezni, melyben gyulladáshoz kapcsolt gének is érintettek. Ezen adatok jelezték, hogy a faggyúsejt képes különbséget tenni lehetséges gyulladást kiváltó stimulusok között (így a TLR útvonalakat aktiváló ágensek és a különböző zsírok, mint szkvalén, olajsav, palmitinsav, sztearinsav vagy linolsav között) és nem pusztán egy adott genetikai programmal bír, mely a trigger jellegétől függetlenül bekapcsol veszély esetén.

Második kérdés: In vivo mi aktiválhatja a faggyúsejteken a TLR receptorokat?

A kérdésre választ két megközelítésben adok - először fiziológiás, majd pedig patológiás (pattanásos bőr) szöveti környezetben tapasztalt változások alapján.

Fiziológiás körülmények között az általunk immunkompetensnek tartott faggyúsejtek a dermis mellett helyezkednek el, és nem pedig a faggyúmirigy szőrtüszőhöz közelebbi csúcsi részén, ami tartalmaz baktériumokat. Bár adatok arra utalnak, hogy a szőrtüszőt kolonizáló baktériumok ugyan nem jutnak le a faggyúmirigyig, de az nem zárható ki, hogy termékeik, akár olyanok is, melyek képesek a TLR-okat aktiválni, igen. További érdekesség, hogy a faggyúsejtek által termelt zsírok között is ismertek olyanok, amelyek

képesek TLR útvonalat aktiválni (Snodgrass RG és társai: *Inflammasome-mediated secretion of IL-1 β in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids. J Immunol. 2013 8:4337-47.*; Rocha DM és társai: *Saturated fatty acids trigger TLR4-mediated inflammatory response. Atherosclerosis 2016 Jan:244:211-5.*). Ugyanakkor a kutatás izgalmas szépségét jelzi, hogy a közelmúltban, kollaborációban végzett, sejt- és szövetszintű génexpressziós (single cell RNAseq és spatial transcriptomics) vizsgálataink, melyben a TLR útvonal aktivációjára utaló génexpressziós mintázatot egészséges arci bőrminták faggyúsejtjeiben elemeztük, során nem tudtunk TLR aktivációra utaló változásokat szignifikáns mértékben azonosítani, ami arra utal, hogy a TLR aktiváció sokkal inkább patológiás körülmények között következik be.

A már említett, fokozott TLR2 expressziót leíró közlemény, a kritikánk ellenére, ugyanakkor bizonyítja, hogy a TLR útvonalak aktiválódása együtt járhat a gyulladásos szöveti környezettel, azaz a pattanásos bőr kialakulásában szerepet játszhat. A lehetséges aktivátorok azonosítása során elengedhetetlen a szövetszintű változásokat figyelembe venni: megváltozik a szőrtüsző mikrobiom összetétele, fokozódik a zsírok termelődése, amik önmaguk is jelenthetnek stimulust, de ami még fontosabb, hogy a súlyosabb pattanásos bőrben a pilosebaceous egység roncsolódik, így a mikrobiom és a zsírok a dermist is infiltrálhatják, ezáltal lehetővé válik, hogy a faggyúmirigy alsó sejtsorával is közvetlen kapcsolatba kerüljenek.

Harmadik kérdés: Mennyire általánosítható az a megfigyelés egyéb szöveti struktúrákra nézve, miszerint a kevésbé differenciálódott, proliferációs képességgel rendelkező faggyúsejtek jóval érzékenyebbek a környezeti gyulladásos hatásokra?

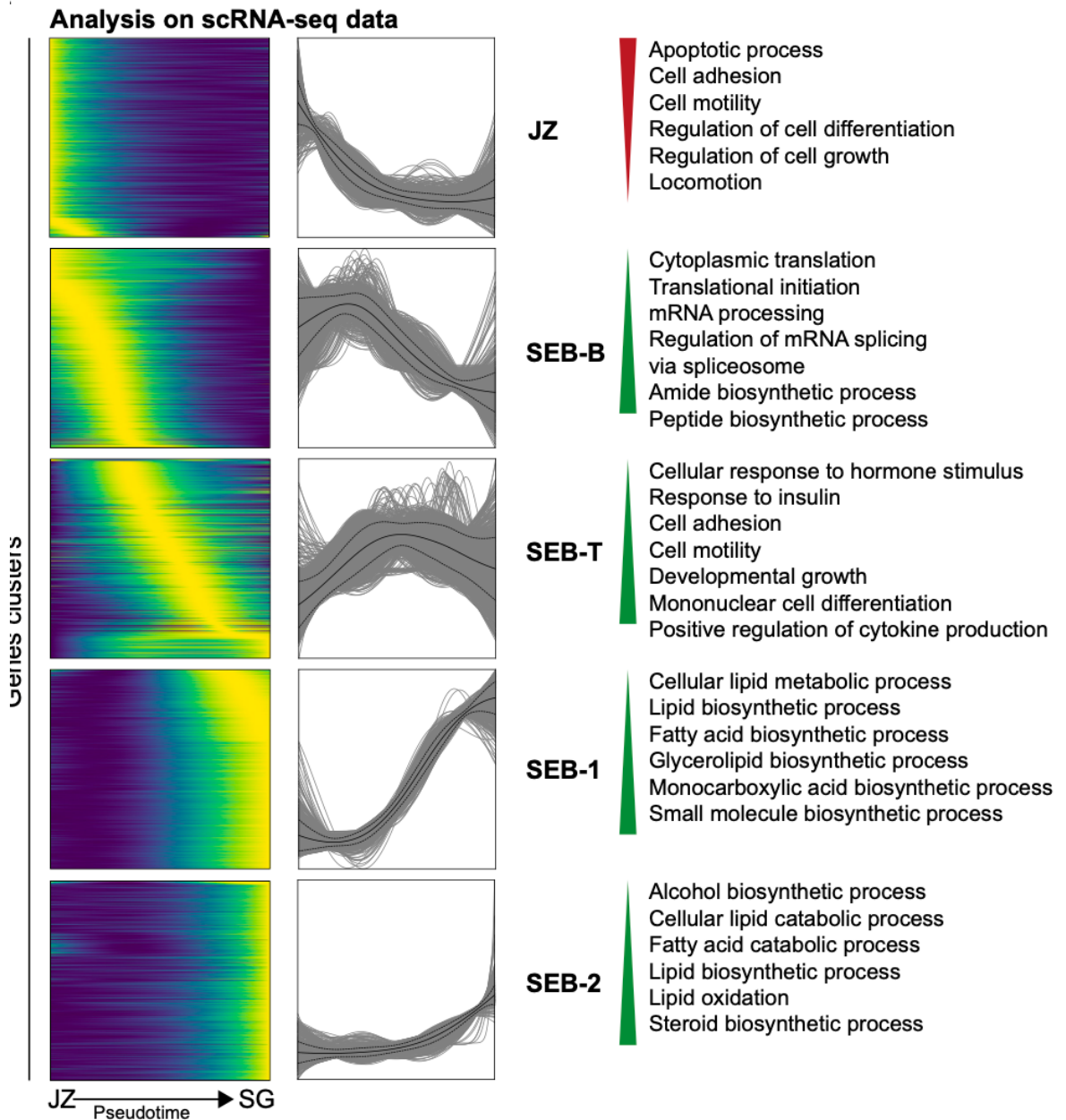
A faggyúsejtek és a faggyúmirigy egyedisége, úgy zsírtermelésük sajátossága, mint holokrin szekréciójuk jellege óvatosságra int, így megfigyeléseinket általánosítani más sejttípusokra nehézségekbe ütközik.

Az SZ95 sejtvonalon végzett kísérleteink, melyben valamennyi vizsgált stimulus, úgy a TLR aktivátorok, mint az IL17 vagy a TNFa hatására, azt találtuk, hogy a faggyúsejtek génexpressziójában bekövetkező változások nem érintettek olyan géneket, vagy géncsoportokat, mely a zsíryanagcseréjüket befolyásolta volna (adataink közlés előtt állnak).

A faggyúsejtek esetén számos kísérleti adatunk szól amellett, hogy a gyulladásos stimulusokra adott válasz nem jellemző mindegyik faggyúsejt-rétegre a faggyúmirigyen belül:

- szövetszintű fehérje expressziót elemző munkáink eredményei, mint a SAA detektálása során tapasztalt expressziós profil is, strukturális szinten eltérő immunkompetenciára utalnak, jelezve, hogy az immunkompetencia a faggyúmirigy széli részén elhelyezkedő sejtekre, s nem a mirigy belső zsírtermelő részére jellemző
- a már említett, jelenleg bírálat alatt álló kéziratban összefoglalt, szövetszintű génexpressziós adataink alapján az alábbi sejtsorokat különböztettük meg az egészséges arci bőr faggyúmirigyeiben: (a) SEB-B, a bazálisan elhelyezkedő faggyúsejteket tartalmazza, felette a (b) SEB-T, egy tranzicionális sejtréteg,

melyben a sejteket a hormonokkal szembeni érzékenység és a fokozott citokin termelés jellemzi, felette a (c) SEB-1 réteg, melyet a zsírtermelésért felelős gének expressziója jellemez, majd a mirigy belsejében a (d) SEB-2 réteg melyet teljesen differenciálódott, kifejezett zsíryanagcserét folytató, faggyúsejtek alkotnak (1. ábra)



1. ábra A faggyúmirigyet alkotó sejtrétegek jellegzetes génexpressziós profiljának szemléltetése. JZ: junkcionális zóna, a faggyúsejteket létrehozó őssejtek csoportja, SG: faggyúsejt SEB-B: faggyúmirigy alsó sejtrétege, SEB-T átmeneti zónát képező sejtek, melyek egyaránt expresszálnak citokineket és hormonokkal szembeni érzékenységért felelős géneket, SEB-1 és SEB-2, melyek a kifejezett zsírtermelésért felelősek (Düz T és társai. *High-resolution spatial map of the*

human facial sebaceous gland decodes sebocyte differentiation. közlésre benyújtva).

Ha a megfigyelés érvényességét egyéb sejteken/szöveteken kívánjuk tesztelni, akkor azt mindenképpen olyan sejteken/szöveteken célszerű vizsgálni, melyek nem limfoid és nem mieloid jellegűek, hisz ott pont az érési folyamat során nyerik el a sejtek immunkompetenciájukat.

A bőrgyógyászatban kézenfekvően a leginkább vizsgált nem limfoid/nem mieloid eredetű sejttypus, a keratinociták, esetében ugyanakkor mi is azt találtuk, hogy a gyulladásos válaszkészségük jelentősen eltér attól függően, hogy differenciáltatjuk-e őket vagy sem. Ugyanakkor stimulustól függően esetenként a differenciálatlan, míg más stimulus esetén a differenciáltatott keratinocitákban indukálódott gyulladásos válasszal összefüggésbe hozható géncsoport. Így lehet helye olyan általánosításnak, hogy az érés stádiuma befolyásolja a gyulladásos és egyéb stimulusokra adott válaszkészségét egy adott sejtnak, de azt kijelenteni, hogy ez minden esetben összefügg a differenciálódás mértékével, nem lehet.

Negyedik kérdés: Milyen sejtek szövetek lehetnek célpontjai a faggyúsejtek által termelt adipokineknek? A szokványos faggyúmirigyekhez köthető bőrbetegségeken kívül, milyen más gyulladásos bőrbetegségeken játszhatnak a faggyúmirigyek fontos szerepet?

Annak bizonyítása, hogy úgy a keringésben, mint a szöveti környezetben jelenlevő adipokinek szintjének alakulását befolyásolja a faggyúmirigy funkcionális állapota, számos területen szükségessé teszi a továbblépést. Ugyanakkor nem szabad megfeledkezni arról, hogy a zsírszövet még jelentősebb mennyiségben termel keringésbe kerülő adipokineket, így nem biztos, hogy a faggyúsejtek amennyiben képesek lennének a vér adipokin szintjének módosítására, akkor az érdemi mennyiségi vagy minőségi változáshoz vezetne. Ugyanakkor, az akné esetében fontos bizonyítékot jelenthetne arra vonatkozóan, hogy a pattanásos bőrt, ahogy azt súlyos esetekben klinikailag látjuk is, szisztémás betegségnek kell, hogy tekintsük.

Lokálisan, a bőrszövetben megváltozott adipokinek célsejtjei lehetnek az immunsejteken túl, a keratinociták, fibroblasztok, de akár maguk a faggyúsejtek is, ahogy azt mi is elemeztük a leptin esetében. Az irodalmi adatok szisztémás áttekintésére épülő összefoglaló közleményünkben ezen sejttypusok és az adipokinek kapcsolatát, ahogy a bőrbetegségeken való lehetséges szerepét is, részletesen bemutattuk (*Kovács D. és társai. Adipokines in the Skin and in Dermatological Diseases. Int J Mol Sci. 2020 23:9048.*). Élve a spekuláció lehetőségével és nem elfelejtve annak korlátait, számos betegségben felvetettük az adipokinek szerepét úgy, mint a psoriasisban, az atópiás dermatitisben, az aknéban, a rosaceában vagy a melanomában. Ugyanakkor, az akkor megfogalmazott zárómondatunk továbbra is érvényes, miszerint az adipokinek szerepének tisztázása a bőrbetegségeken és lehetséges terápiás célpontként vagy diagnosztikus eszközként való azonosítása kezdetleges stádiumban van, számos kérdést felvetve.

Így, a munkáinkhoz szorosan kapcsolódó kérdések közül kiemelném, az adipokinek esetleges szerepének tisztázását érintő megállapításaink közül azt, hogy a faggyúmirigyben gazdag bőr a szegénytől eltér immunsajátosságaiiban; hisz például a

leptin képes Th17 irányú T sejt differenciációt indukálni (*Bernardo SR és társai. Leptin receptor signaling in T cells is required for Th17 differentiation. J Immunol. 2015 116:5253-60.*) továbbá, annak a kérdésnek a megválaszolását, hogy a korral együtt változó faggyúmirigy aktivitás együttjár-e az adipokin termelés változásával, mely befolyásolhatja a fibroblasztok működését és ezzel együtt a bőröregedést.

A faggyúmirigyek szerepére a gyulladásos bőrbetegségekben, utalnék a másik Bíráló által is feltett kérdésre adott válaszomra, miszerint olyan fokú központi szerepe a faggyúmirigyeknek, mint az ismert a pattanásos bőr és esetleg a seborrheás dermatitis esetében, megítélésem szerint egyéb bőrbetegségben nem várható, de nem zárható ki, hogy a faggyúmirigyek aktivitása módosíthatja a kórlefolyást. Kíváncsisággal tölt el, hogy a rosacea, melyet tradicionálisan összekapcsolt a szakma az aknéval, milyen stádiumban mutat kapcsolatot a megváltozott faggyúmirigy működéssel. Utalnék továbbá a közelmúltban megjelent közleményünkre is, melyben spatial transcriptomics módszert alkalmazva bemutattuk, hogy a vizsgált pikkelysömörös és atópiás dermatitis bőrminták faggyúmirigyének a génexpressziós profilja betegségspecifikusan megváltozott. A pikkelysömör esetén a gyulladásos géneket, míg atópiás dermatitisben a gyulladásban és a zsírtermelésben is szerepet játszó géneket érintette a változás (*Seiringer P és társai. Spatial transcriptomics reveals altered lipid metabolism and inflammation-related gene expression of sebaceous glands in psoriasis and atopic dermatitis. Front Immunol. 2024 15:1334844.*). Ezen eredmények gyakorlati translációja ugyanakkor további vizsgálatokat igényel, mint annak megállapítása is, hogy az arcra lokalizálódó daganatok kialakulásában a napfény egyértelmű szerepén kívül esetleg lehet-e szerepe a faggyúmirigyek megváltozott működésének.

Még egyszer köszönöm Professzor Asszony megtisztelő érdeklődését az értekezésben foglalt eredményeinkkel kapcsolatban.

Debrecen, 2025. február 12.



Dr Törőcsik Dániel