

Válasz Dr. Nagy Nikoletta az MTA doktora cím elnyerése érdekében benyújtott pályázatombírálatára

Tisztelt Tanár Nő!

Köszönöm alapos bírálatát és kérdéseit, melyekre az alábbiakban válaszolok.

**1. kérdés: relevánsak-e az állatmodellek a faggyúmirigy kutatás szempontjából:**

A rövid válasz egyértelműen az, hogy nem.

A fiziológiás működés tekintetében jelentős különbségek vannak; az állatvilágban a faggyúzsíroknak élettanilag kulcsfontosságú szerepe a szőrzet vagy a tollzat zsírosítása, a hőszabályozás és a vízlepergetés, mely funkciók emberben elvesztették jelentőségüket. A leggyakoribb állatmodell, az egér, is fundamentális különbségeket mutat pusztán a faggyúmirigyek és a hozzá kapcsolódó szőrszálak tekintetében. Az egér teste csaknem egészében dús szőrzettel fedett, míg az embernél ilyen fedettség limitáltan érinti csak a testfelszínt, komoly aggályokat felvetve arra vonatkozóan, hogy transzlálható-e egy egér szőrös bőrének vizsgálatával kapott eredmény egy szőrzetben ritka, de faggyúmirigyekben dús emberi arc bőrére.

Talán a legfontosabb aggály a relevanciával kapcsolatban, mely az előzőekben felsoroltakkal összhangban áll, hogy a legelfogadottabban faggyúmirigy működéshez kapcsolt kórfolyamatnak, a pattanásos bőr kialakulásának, semmilyen állatmodellje nem ismert.

Ennek ellenére meg kell említeni, hogy vannak állatkísérletekre épülő igen rangos közlemények a faggyúmirigyek szerepére vonatkozóan; így például egéren végzett vizsgálatok eredményeként vetették fel (*Choa R és társai, Thymic stromal lymphopoietin induces adipose loss through sebum hypersecretion. Science. 2021 30;373.*), hogy a faggyúmirigyek működése az egerek súlyát is befolyásolja, bizonyos körülmények között fogyást eredményez. Ugyanakkor a folyamatban központi szerepet betöltő fehérje, az általunk is vizsgált TSLP, és annak receptora jelentős eltérést mutat az egér és az ember viszonylatában, így az „érdekes” elismerésen túl egyelőre nem tudott a közlemény érdemi visszhangot kiváltani a faggyúmirigy kutató szakmai közösségben.

**2. kérdés: Hozzá járulhat-e a szérumb amyloid A 2 (SAA2) a pattanásos és más gyulladásos bőrbetegségek diagnosztikájához és/vagy kezeléséhez.**

A SAA2-t amikor azonosítottuk, mint az aknés és rosaceás bőrminták faggyúmirigyekben fokozott expressziót mutató fehérjét, elkezdtük gyűjteni aknés betegek szérumb mintáit is. Méréseink azt mutatták, hogy a SAA2 a súlyos aknés betegek esetében jelentősen megemelkedett a szérumban. Sajnos, bár hivatkozva munkánkra, rövid időn belül egy kutatócsoport saját aknés beteganyagán leközölte ezt a jelenséget (*Akl EM és Halim WAA. Serum level of serum amyloid A1 protein in patients with acne vulgaris. J Cosmet Dermatol. 2022 6:2597-2601.*). Ez alapján a SAA2 egyértelmű markere lehet az akné súlyossá válásának, bár ez a klinikai képből is jellemzően egyértelmű.

Későbbi kutatásaink során, melyben psoriasisos és atópiás dermatitiszes bőrminták faggyúmirigyeket vizsgáltuk „spatial transcriptomics” módszer segítségével,

megállapítottuk, hogy ezen gyulladáshoz vezető bőrbetegségekben is megemelkedett a SAA-t kódoló mRNS szintje a faggyúmirigyekben.

Megemlítendő továbbá az a közelmúltban megjelent közlemény (*Iannone M és társai, Serum Amyloid A: A Potential New Marker of Severity in Hidradenitis Suppurativa. Skin Appendage Disord 2023 3:165-168.*), melyben hidradenitis suppurativa betegségben emelkedett szérumban SAA2 szintet írtak le, mint a betegség aktivitásának markerét, ugyanakkor annak forrására utaló adattal nem rendelkeztek.

Összességében a kérdésre, hogy a SAA2 pusztán marker-e vagy egyéb funkcionális szereppel is bírhat, a válasz várat magára.

### **3. kérdés: hogyan befolyásolja a faggyúmirigyek jelenléte a bőrfelszín helyi immunológiai válaszait és a mikrobiom összetételét.**

Leírtuk korábban, hogy a faggyúmirigy által termelt zsírok hatással lehetnek a bőrfelszínt alkotó keratinociták barrier funkciójára, s ezt a munkánkat folytattuk. Közlésre benyújtott közleményünkben bemutatjuk, hogy különböző zsírok eltérően képesek befolyásolni a keratinociták immunsajátosságait, ami függ a keratinociták érettségi stádiumától is.

A mikrobiom összetételére vonatkozóan hivatkoznék azon közleményre (*McCoy és társai, Skin Ecology during Sebaceous Drought-How Skin Microbes Respond to Isotretinoin. J Invest Dermatol. 2019 3:732-735.*), melyben a Szerzők leírják, hogy amennyiben isotretinoin kezelés mellett a faggyúmirigy zsírtermelése csaknem teljesen megszűnik, úgy a domináns baktérium a *Staphylococcus aureus* lesz a bőrön, vagyis az a mikroorganizmus, mely a kifejezett bőrszárazsággal járó atópiás dermatitis jellegzetes baktériuma.

### **4. kérdés: milyen szerepet játszanak a faggyúsejtek által termelt zsírok a bőr immunrendszerének szabályozásában?**

Számos in vitro kísérleti adatot szolgáltatunk arra vonatkozóan, hogy a faggyúsejtek által termelt zsírok hatással lehetnek a makrofágok működésére, továbbá a faggyúmirigyben gazdag és abban szegény bőr között észlelt immunológiai eltérések alapján is feltételezzük, hogy abban a zsíroknak is szerepe lehet. Ugyanakkor nem meglepő módon ezen adatokkal, további kísérleteket végeztünk egy, a kollaborációs partnerünk által létrehozott, egértörzsön (SCD3Cre/diftéria toxin fl), melyben a faggyúsejtek a differenciálódásuk kezdeti stádiumában elpusztulnak, így az egerek faggyúmirigyei csökevényesek, zsírt nem képesek termelni (*Dahlhoff M és társai, Sebaceous lipids are essential for water repulsion, protection against UVB-induced apoptosis and ocular integrity in mice. Development. 2016 10:1823-31*). Ezen rendszer, nem elfelejtve a már részletezett korlátokat, alkalmas lehet arra, hogy összehasonlítsuk, hogy a kiválasztott gyulladáskeltő ágensek, mint a pikkelysömör modellezésére használt imiquimod krém, milyen fokú gyulladást képesek kiváltani a faggyúmirigy és zsírszárjainak jelenlététől függően.

### **5. kérdés: milyen kapcsolat figyelhető meg a C. acnes, a faggyúsejtek és a bőr gyulladáshoz vezető folyamatai között?**

Bár nem volt az érdeklődésünk középpontjában a *C. acnes* alaposabb tanulmányozása, de szorosán követtük a Szegedi Bőrklinika munkáit, melyben a *C. acnes* különböző

filotípusait vizsgálták, és megállapították, hogy a *C. acnes*-nek ismertek olyan változatai, melyek az aknés bőrön, annak gyulladásához kapcsolódóan dominánssá válnak (Nagy I. és társai, *Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol. 2005 5:931-8.*). Ugyanakkor ismert olyan közlemény is, melyben az egészséges bőrön megtalálható filotípusok esetében arról számol be, hogy adott filotípus jelenléte a homeosztázisra nézve kedvező hatással lehet (Allhorn M és társai, *A novel enzyme with antioxidant capacity produced by the ubiquitous skin colonizer Propionibacterium acnes. Sci Rep. 2016 6:36412.*). Ezek alapján joggal feltételezhető, hogy a *C. acnes*-nek a mennyiségi és minőségi változása kapcsolatban állhat a bőr gyulladásával.

Ahogy azt Bata professzor asszony kérdésére is válaszoltam, a legvalószínűbb, hogy a *C. acnes* a faggyúsejtekkel csak gyulladással körülmények között érintkezhet, mely esetben – ahogy azt szintén a Szegedi Bőrklinika kísérletei igazolták - képes lehet a faggyúsejtekben fokozni a gyulladással citokinek termelését (Nagy I és társai, *Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. Microbes Infect. 2006 8:2195-205.*).

A kérdésre ugyanakkor, hogy a *C. acnes* önmagában képes-e a pattanásos bőrt kialakítani, azt hiszem lehet nemmel válaszolni.

## **6. kérdés: Mi az acne pathogenezisének megközelítése.**

Saját és irodalmi adatok alapján feltételezzük, hogy a megváltozott mikrobiom, a megnövekedett zsírtermelés, továbbá a folyamat első lépéseként a folliculáris dugó létrejötte közösen vezet a pattanásos bőr kialakulásához serdülőkorban, melyben az androgének szerepe központi. Külön-külön ugyanakkor egyik sem elegendő az acne létrejöttéhez, együttesen képesek elindítani azt a folyamatot, mely az immunrendszer aktiválásához vezet. A pattanásos bőr gyulladásának szanálódása akkor történik meg, amikor az immunrendszer mintegy „megtanul együtt élni a megváltozott szöveti sajátosságokkal” vagy pedig olyan szert használunk, mint az isotretinoin, mely jelentősen lecsökkenti a faggyúsejtek zsírtermelését és a folliculáris hyperkeratinizációt is, mellyel együtt a mikrobiom összetétele is eltolódik a száraz bőrre jellemző irányba, illetve vélhetően az immunrendszerre is hatással van.

## **7. kérdés: Mi a faggyúimmunbiológia jövője?**

Olyan fokú központi szerepet a faggyúimmunbiológiának, mint az ismert a pattanásos bőr és esetleg a seborrheás dermatitis esetében, egyéb bőrbetegségben nem várok. Ugyanakkor semmiképp sem lesz elhanyagolható jelentősége az immunmediált bőrbetegségek alaposabb megismerésében, lefedve épp úgy a számos bőrbetegségre jellemző predilekciós helyek megértését, mint a faggyúmirigyek meglétének vagy hiányának esetleges szerepét a betegségek súlyosságának meghatározásában.

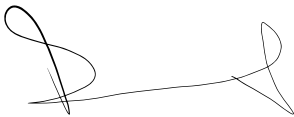
Talán a két legérdekesebb kérdés jelenleg számomra, hogy hogyan változna a betegség lefolyása, miként módosulnának a tünetek, ha a faggyúmirigyeket működésre, esetleg túlműködésre készítenék akár psoriasisban akár atópiás dermatitisben.

A faggyúimmunbiológiában rejlő terápiás lehetőségek tekintetében, ismerve a rendelkezésre álló génexpressziós, fehérjeszintű vizsgálatok és zsíranalízisek

eredményeit, meggyőződésem, hogy egyre több adat fogja alátámasztani a faggyú által termelt zsírok immunmoduláló funkciójában rejlő lehetőségeket. Mivel a szteroidok, mint gyulladást szabályozó hatással bíró zsírok, a mai napig a leggyakrabban használt terápiás készítmények, s a bőrszírosítás a különböző gyulladással járó kórképekben az alapterápia része, így hiszem, hogy e kettős hatás, mint egyszerre immunmoduláció és bőrszírosítás, jó eséllyel megjelenhet a faggyúzsírokra épülő készítményekben és teheti azokat egyedivé.

Megköszönve Tanár Nő megtisztelő bírálatát,

Debrecen, 2025. február 14.



Dr. Törőcsik Dániel