

Válasz Prof. Dr. Wikonkál Norbert az MTA doktora cím elnyerése érdekében benyújtott pályázatombírálatára

Tisztelt Professzor Úr!

Köszönöm alapos és konstruktív bírálatát, továbbá jogos észrevételeit az elütésekre és a nyelvtani pontatlanságokra vonatkozóan. A felvetett kérdésekre az alábbiakban válaszolok:

### **1.kérdés: tekinthetőek-e a faggyúsejtek módosult zsírsejteknek?**

A kérdést mi is jogosnak tartottuk, ezért végeztük el vizsgálatainkat az adipokinek faggyúsejtekben való azonosítására, miután nem csak a zsíryanagcseréje kifejezett a faggyúsejteknek, de számos a zsírszövetben kulcsszerepet betöltő faktor és fehérje is kifejeződik bennük: így például a PPAR $\gamma$  vagy LXR sejtmagreceptorok, melyek mind a két sejtféleség kialakulásához elengedhetetlenül fontosak, vagy olyan struktúrfehérjék, mint a perilipinek. További érdekes irodalmi adat volt az UCP1 kifejeződése a faggyúsejtekben, mely a barna zsírszövetnek a jellegzetessége, ugyanakkor funkcionálisan a faggyúsejtekben inkább antioxidánsnak bizonyult, mintsem zsírégetőnek. Bár érdemi hasonlóságok vannak a két sejttípus között, ezek nem elegendőek ahhoz, hogy a faggyúsejtek módosult zsírsejteknek tartsuk. Az alapfunkciójukban levő érdemi különbség, hogy a zsírszövet zsírokat raktároz, míg a faggyúsejt azokat ki is választja, még inkább megkülönbözteti a két sejtféleséget egymástól. Az adipokinek kifejeződésének meghatározásával is ezt erősítettük meg, hisz az adipokinek közül voltak olyanok, melyeket a zsírszövet kifejez, de a faggyúsejtekben nem tudtuk detektálni (apelin, chemerin, RBP4, MCP1). Megemlíteném továbbá azon kísérletet is, mely hörcsögben igazolta, hogy a faggyúsejtek és a bőralatti zsírszövet sejtsjei a termelt trigliceridek szintje és a képződött lipidcseppek mérete alapján az alkalmazott stimulusokra részben hasonlóan (inzulinra) részben pedig eltérően (D-vitamin, 5 $\alpha$ -dihydrotesztoszteron) válaszoltak (*Sato T és társai. Different regulation of lipogenesis in sebocytes and subcutaneous preadipocytes in hamsters in vitro. Biochem Biophys Rep. 2020 10:22:100761.*).

### **2. kérdés: A leptin kapcsolatban áll az étvágyal – elképzelhető-e, hogy az obezitás összefügg a pattanásos bőr kialakulásával?**

A téma nem csak Professzor úr figyelmét keltette fel, de a releváns cikkeket közlő újságok is külön szerkesztői kommentekkel jelentették meg a kérdés felvetésére okot adó közleményeket (*Bíró T, Human sebocytes: the new leptin connection? Br J Dermatol. 2014 6:1288 és Melnik BC, Is sebocyte-derived leptin the missing link between hyperseborrhea, ductal hypoxia, inflammation and comedogenesis in acne vulgaris? Exp Dermatol. 2016 3:181-2.*).

A pattanásos bőr kialakulása mögött gyakran vetődik fel az étrend szerepe, ugyanakkor egyértelmű kapcsolatot ez idáig nem sikerült azonosítani. Nekünk sem ez volt a célunk, hisz egy bőrgyulladásnál, mely a serdülők 90%-át érinti, kiemelni egy adott stimulust az androgénekén kívül, ami csaknem mindenkinél kóroki tényező, majdhogynem lehetetlen.

A leptin hatásának a vizsgálata a faggyúsejtekre, részünkről azon közleményekre adott reflexió volt, mely az inzulint helyezte középpontba az akne patogenezisének értelmezésében (Melnik BC és Schmitz G, *Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. Exp Dermatol. 2009 10:833-41.*). Mi úgy ítéltük meg, hogy a leptin is épp úgy jogosult erre a központi szerepre, mint ahogy nem jogosult a Szerzők által vizsgált ágensek közül egyik sem. Így közleményeinkben inkább a pattanás lehetséges okainak komplexitására szeretünk volna rávilágítani, mintsem az obezitást összekapcsolni a pattanásos bőr kialakulásával.

Klinikai megfigyeléseink ugyanakkor azt sejtetik, hogy a testsúly befolyásolhatja a pattanásos tüneteket. A saját klinikai gyakorlatomban csaknem valamennyi isotretinoin szedése mellett észlelt súlyos pattanásos (acne fulminans) betegség esetében a páciens vékony volt. Annak eldöntéséhez, hogy ennek az az oka, hogy az isotretinoin nem tudott felszívódni az étrend zsírhánya miatt vagy az alacsony testsúly, vagy csak véletlen az egybeesés, ahhoz célzott vizsgálatra lenne szükség a vizsgálatba vont betegek számának növelése mellett. Sejtszintű, publikálás előtt álló eredményeink, ugyanakkor azt sugallják, hogy a faggyúzsírok termelésének mechanizmusa az autofágia, melynek legfőbb ismert stimulusa az éhezés. Más szóval - legalábbis sejtszintű adatainkat tovább gondolva -, az éhezés fokozhatja a faggyúzsírok termelését, így hatással lehet az akne kialakulására és annak súlyosságára.

**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?**

GLP-1 agonista terápia mellett valóban gyakrabban jelentkezhetnek aknés bőrtünetek, melynek hátterében a GLP-1 receptor agonisták inzulintermelést stimuláló hatását feltételezik, ugyanakkor felvetik esetleges hasznát is bizonyos aknék kezelésében. Bár az inzulinról sejtszinten ismert, ahogy azt fentebb említettem, hogy fokozza a faggyúzsírok termelését, ugyanakkor szem előtt kell tartani azt is, hogy a GLP-1 receptor agonistával kezelt betegek valamilyen komplex szisztémás betegségben szenvednek, mint obezitás, diabetes vagy polycystás ovárium szindróma (PCOS), melyek eltérő módon és mértékben maguk is befolyásolhatják az aknés bőrtüneteket, de ahogy Professzor úr is írta, a GLP-1 receptor agonisták hatásának értelmezése ellentmondásos.

Mint oly sok vizsgálatban itt is rendkívül fontos megfelelő betegcsoportok létrehozása és pontos karakterizálása, követése a megbízható konklúziók érdekében. Ebben épp úgy szempont lehet egy esetleges inzulin rezisztencia megléte, mint akár a bevont betegek neme (Cho SW. és társai, *GLP-1 Receptor Agonist Use Is Associated with Increased Rates of Acne Vulgaris Diagnosis In Non-Diabetic Obese Women but Not Men: A Retrospective Cohort Study. J Am Acad Dermatol. 2025 7:S0190-9622(25)00198-7.*).

A faggyúmirigyek szintjén pedig elsősorban arra a kérdésre kell majd választ kapni, hogy a GLP-1 receptor agonistáknak direkt célsejteként szerepel-e a faggyúsejt, vagy pedig az elért kedvező terápiás hatásnak (például a PCOS megszűnése) a következménye az esetlegesen megváltozott faggyúmirigy működés.

**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?**

A faggyúsejtek zsírfelvételének mechanizmusa sok szempontból továbbra is ismeretlen, annak ellenére, hogy a már említett sejtszintű génexpressziós adatok elemzése során mi is elsősorban azon gének expressziós változását vizsgáltuk, melyek kulcsszereplők lehetnek ebben a folyamatban. Bár ismert, hogy a faggyúsejtek expresszálják a FATP4-et és az LDL receptort, melyek más sejttípusokban felelősek a zsírok felvételéért, továbbá radioaktívan jelölt zsírok alkalmazásával is egyértelműen kimutatták, hogy a keringésből a faggyúsejtekbe kerülhetnek zsírok, véleményem szerint itt is több útvonal és ezzel együtt több fehérje kaphat szerepet (*Smith KR és Thiboutot DM, Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? J Lipid Res. 2008 2:271-81.*).

Mivel az isotretinoin kezelés mellett kötelezően le kell venni vért rutin vérzsír vizsgálatokra, így nagy betegszám áll a rendelkezésünkre, de szignifikáns eltérések a szokványosan mért zsírok (mint a koleszterin, trigliceridek, valamint HDL-C és LDL-C) szintjén nem voltak detektálhatóak az aknés betegek csoportjában a kontroll csoporthoz viszonyítva.

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

Kísérleteink, melyekben az isotretinoin néhány óra után bekövetkező hatását vizsgáltuk az SZ95 faggyúsejteken, eredményei alapján erre vonatkozóan ugyan nem tudunk egyértelmű választ adni, de felvetődik annak a lehetősége, hogy az isotretinoin-nál is létezhet biológiailag aktívabb A vitamin származék, mely esetleg gyorsabban hatna és ezzel együtt a terápia során is hamarabb érnék el javulást.

**6. kérdés: A morfológiai jelenségnek, hogy a faggyúmirigyeken belül egy sajátos strukturális eloszlás figyelhető meg, melyben az immunológiailag kompetens sejtek az alsó sejtsorokat alkotják, nem pusztán az a magyarázata, hogy a mirigyen belül bentebb elhelyezkedő sejtek egyszerűen elhaltak a holokrin szekréciónak megfelelően?**

Mi is így gondoljuk, hogy a bentebb elhelyezkedő sejtek „feladata” a zsír termelése elhalásuk útján. Ahogy a másik Bírálónak adott válaszómban ezt részletesebben is bemutattam, legújabb eredményeink is ezt támasztják alá: míg vannak sejtek melyek gyulladáscsökkentő citokineket és hormon receptorokat expresszálnak döntően a mirigy széli részénél elhelyezkedve, addig a bentebb elhelyezkedő sejteknél a zsírtermelés válik dominánssá, mely a DNase2-mediált programozott sejthalál következtében elpusztult sejtek maradványterméke (*Holocrine Secretion of Sebum Is a Unique DNase2-Dependent Mode of Programmed Cell Death. Fischer H és társai. J Invest Dermatol, 2017 137:587-94.*)

**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?**

A *C. acnes* szerepére mindkét másik Bíráló is rákérdezett. A kérdéseikre adott válaszokban kitértem egyrészt arra, hogy a *C. acnes* faggyúsejtekkel való érintkezése in vivo nem bizonyított (*Jahns AC és Alexeyev OA, Three dimensional distribution of Propionibacterium acnes biofilms in human skin. Exp Dermatol. 2014 9:687-9.*), másrészt, hogy kutatásaink célja annak meghatározása volt, hogy a faggyúsejtek érdemi különbséget tudnak-e tenni a TLR 2 és TLR 4 aktivátorok között, s aszerint válaszolnak-e. A kérdés ugyanakkor teljesen jogos, hisz az aknés gyulladt bőrszövetben elképzelhető, hogy a faggyúsejtek valóban érintkeznek a *C. acnes* baktériummal. Kemény professzor úrék leírták, hogy a különböző *C. acnes* filotípusok eltérően hatottak a faggyúsejtek gyulladáshoz vezető válaszára (*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.*), így érdekes folytatása lenne a munkáknak közel 20 év elteltével, ha a rendelkezésre álló új módszerekkel (mint a teljes génexpressziós profil meghatározása, komplex lipid analízis, illetve olyan új lehetőségek, mint a mitokondrium aktivitás vagy az autofágia mérése) megvizsgáljuk, hogy a *C. acnes* és annak patogén filotípusai hogyan hatnak a faggyúsejtekre.

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

Amikor a faggyúmirigyekben azonosítottuk a SAA1/2-t, ismereteink és módszertani lehetőségeink szűkebb mezsgyén engedtek mozogni minket, mint ahogy azt most megtehetnénk. A fő kérdés akkor az volt számunkra, hogy a rosaceában valóban lehet-e szerepe a faggyúmirigynek, így az akne mellett a rosaceára fókuszáltunk.

A kérdés, hogy milyen egyéb bőrbetegségekben detektálható a SAA1/2, valóban érdekes. Egy közelmúltban publikált közleményünkben is szerepel azon eredményünk, hogy az SAA1/2-t kódoló gén kifejezett expressziót mutatott psoriasisos és atópiás dermatitises bőrminták faggyúmirigyében is (*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.*).

A hidradenitis suppuratívában a SAA emelkedett szintet mutatott a betegek szérumában, mely korrelált a betegség súlyosságával, azonban a fehérje forrását a szerzők nem keresték (*Iannone M és társai, Serum Amyloid A: A Potential New Marker of Severity in Hidradenitis Suppurativa. Skin Appendage Disord 2023 3:165-168.*).

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

Ilyen irányú vizsgálataink jelenleg is folynak osztrák kollaborációs partnerünkkel egy NKFIH Pályázat keretében. Kísérleteinkben különböző genetikai módosításon átesett SZ95 faggyúsejt kultúrák felülűszóit tettük hozzá fibroblaszt tenyészetekhez, s azt tapasztaltuk, hogy az általunk létrehozott PPAR $\gamma$  deficiens faggyúsejtek felülűszójának jelenlétében megváltozott a fibroblasztok osztódása és génexpressziós profilja.

Ugyanakkor ezen eredmények további megerősítést és vizsgálatokat igényelnek, hogy az észlelt hatás mögött a faggyúsejtek által termelt zsírok vagy esetleg fehérjék állnak-e.

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

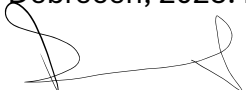
Ismert, hogy pikkelysömörben a faggyúmirigyek mérete jelentősen lecsökken, esetleg el is tűnnek. Mi magunk is évekig tényként kezeltük, hogy a pikkelysömörös szövettani mintáknál „szerencse” kell ahhoz, hogy legyen a metszési síkban faggyúmirigy, mígnem közlésre került a jelenség más munkacsoport által (*Rittié L és társai, Sebaceous Gland Atrophy in Psoriasis: An Explanation for Psoriatic Alopecia? J Invest Dermatol. 2016 9:1792-1800.*). A háttérben álló okok ugyanakkor továbbra sem ismertek: lehetséges, hogy a gyulladásos környezet vezet a faggyúmirigyek atrófiájához, de az sem kizárt, hogy a közös őssejtek a gyulladás hatására inkább keratinocita, mint faggyúsejt irányba differenciálódnak pikkelysömörben. Bár szövetszintű génexpressziós adataink azt mutatták, hogy a pikkelysömörös mintákban levő faggyúmirigyek gyulladásban szereplő géneket fokozottabban expresszálnak, a kérdést mégis inkább úgy tesszük fel, hogy a faggyúmirigyek hiánya hozzájárulhat-e a pikkelysömör súlyosságához? Ilyen irányú kísérleteket jelenleg is végzünk, egy olyan egértörzset használva, melynek faggyúmirigyei csaknem teljesen hiányoznak (*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*). Imiquimod alkalmazása mellett vizsgáljuk a kialakult gyulladás súlyosságát a faggyúmirigyek hiányával jellemzett egerekben, vad típusú egereket kontrollként használva.

**11. kérdés: Klinikai adat, hogy az akne gyakran nem a pubertás, hanem a 20-as, de akár a 30-as évektől 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?**

A hipotézisünket kifejezetten a serdülőkori aknéra vonatkoztattuk, középpontba állítva a serdülőkorral járó androgén-indukálta fokozott zsírtermelést és az ahhoz kapcsolódó megváltozott mikrobiomot, melynek eredőjeként az immunrendszer aktiválódik és létrejön a gyulladás.

Aknés minták sejtszintű génexpressziós adatait elemezve kollaborációban, ugyanakkor azt találtuk, hogy az akne legelső lépése, mindezen tényezők mellett, a keratinociták megváltozott osztódása, így a follikuláris dugó kialakulása, aminek az oka nem tisztázott. Az említett felnőttkorban kialakuló akne, mintegy „megragadhat” a follikuláris dugó kialakulásánál, a serdülőkorral járó hirtelen megemelkedő androgén szinttel és az ahhoz kapcsolódó fokozott faggyútermelés vezette láncreakcióval ugyanakkor ebben az életkorban már nem kell számolni, így a gyulladás is enyhe marad.

Debrecen, 2025. február 16.



Dr Törőcsik Dániel