

Szegedi Tudományegyetem

Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

**Perifériás idegrendszeri és hiszton acetilációval összefüggő génexpresszionális
elváltozások a tünetmentes pikkelysömörös bőrben**

Ph.D. értekezés tézisei

Romhányi Dóra

Témavezető:

Dr. Groma Gergely



Szeged

2024

TARTALOMJEGYZÉK

PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA.....	3
1. BEVEZETÉS.....	4
1.1. Pikkelysömör és a pikkelysömörös tünetmentes bőr.....	4
1.2. A perifériális idegrendszer abnormalitásai pikkelysömörben.....	4
1.3. A hisztonok epigenetikai regulációja és azok abnormalitásai pikkelysömörben.....	5
2. CÉLKITŰZÉS.....	6
3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK.....	7
3.1. Kritériumok a három publikált pikkelysömörös adatbázis transzkriptom szekvenálási adatainak összevonásához.....	7
3.2. RNS szekvenálási adatok feldolgozása.....	7
3.3. Differenciális expresszió elemzése.....	7
3.4. Neuronális elváltozásokhoz kapcsolódó differenciálisan expresszáldó transzkriptumok (DET)-ok elemzése: funkcionális annotáció, feldúsulási elemzés és statisztika.....	8
3.5. A hisztonok és a hiszton acetilációval kapcsolatos DET-ek szűrése.....	8
4. EREDMÉNYEK és DISZKUSSZIÓ.....	9
4.1. Differenciálisan expresszált transzkriptumok által okozott axonális eltérések a tünetmentes és léziós pikkelysömörös bőrben.....	9
4.2. Az axonképződés fontos szabályozói: a szemaforin-plexin jelátviteli útvonalak eltérően érintettek a tünetmentes és léziós bőrben.....	9
4.3. A ROBO-DCC-UNC5 jelátvitel szabályozza az axonképződést és differenciáltan módosul a tünetmentes és léziós pikkelysömörös bőrben.....	10
4.4. A WNT5A jelátviteli útvonala zavara befolyásolhatja az abnormális axon növekedést pikkelysömörös bőrben.....	10
4.5. A hiszton chaperonok megváltozott expressziója a tünetmentes bőrben és azok szerepe sejtproliferációban, immunrendszerrel kapcsolatos folyamatokban.....	10
4.6. Megváltozott kifejeződésű hisztonok a pikkelysömörös tünetmentes bőrben és hatásuk a sejtproliferációra, valamint immunrendszerrel kapcsolatos folyamatokra.....	11
4.7. A differenciálisan expresszáldó hiszton-acetiltransferázok és komplexeik komponenseinek hatása a sejtproliferációra, immunválaszra a tünetmentes bőrben.....	11
4.8. A tünetmentes bőrben rendellenesen expresszáldó hiszton deacetylázok és komplexinek hatása a sejtproliferációra és immunválaszra.....	12
5. ÖSSZEFOGLALÁS.....	13
6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	14

PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

A tézishez kapcsolódó publikációk listája

1. Dóra Romhányi, Kornélia Szabó, Lajos Kemény, Endre Sebestyén and Gergely Groma Transcriptional Analysis-Based Alterations Affecting Neuritogenesis of the Peripheral Nervous System in Psoriasis. *Life* (Basel, Switzerland) 12, no. 1 (2022): 111.

<https://doi.org/10.3390/life12010111>

IF:3,2

2. Dóra Romhányi, Kornélia Szabó, Lajos Kemény and Gergely Groma Histone and Histone Acetylation-Related Alterations of Gene Expression in Uninvolved Psoriatic Skin and Their Effects on Cell Proliferation, Differentiation, and Immune Responses *International Journal of Molecular Sciences* 24, no. 19 (2023): 14551

<https://doi.org/10.3390/ijms241914551>

IF:4,9

A tézishez nem kapcsolódó publikációk listája

1. Márta Kotormán, Dóra Romhányi, Bence Alpek, Orsolya Papp and Katalin Márton

Fruit Juices Are Effective Anti-Amyloidogenic Agents. *Biologia Futura* 72, no. 2 (2021): 257–62.

<https://doi.org/10.1007/s42977-020-00064-y>.

IF:-

1. BEVEZETÉS

1.1. Pikkelysömör és a pikkelysömörös tünetmentes bőr

A pikkelysömör a világ népességének 2-3%-át érintő multifaktoriális krónikus gyulladásoz bőrbetegség. A betegséget módosult immunológiai válaszreakció jellemzi, amely biotikus és abiotikus stressz hatására, a keratinociták hiperproliferációjához és az immunsejtek beszűrődéséhez vezet, és ez a pikkelysömörös plakkok megjelenését eredményezi. A pikkelysömör leggyakoribb formája a plakkos pikkelysömör, amelyet jól körülhatárolt, ezüstös, pikkelyes plakkok jellemeznek.

Már a makroszkópiusan egészségesnek látszó tünetmentes bőrben is megjelennek molekuláris rendellenességek. Ezek az elváltozások feloszthatóak „hajlamosító” elváltozásokra, melyek hozzájárulhatnak a léziók kialakulásához és „védő” elváltozásokra, amelyek a tünetmentes állapot fenttartásában vesznek részt.

1.2. A perifériális idegrendszer abnormalitásai pikkelysömörben

A tünetmentes bőrön a Koebner-jelenség során mechanikai ingerek, vagy stressz hatására pikkelysömörös plakkok alakulnak ki. A külső, potenciálisan káros ingereket nemcsak a keratinociták, hanem többek között a bőrben található neuronális axonok is érzékelik. A káros ingerek hatására bekövetkező aktiválódás során, a keratinociták gyulladáskeltő citokineket termelnek és befolyásolják a neuronális funkciókat is.

Számos tanulmány utal a pikkelysömör patomechanizmusa és a perifériális idegrendszer közötti összefüggésekre. Megfigyelhető, hogy a pikkelysömörös plakkok visszahúzódhatnak olyan bőrfelületeken, ahol perifériás idegi működési zavarok lépnek fel, majd újra megjelenhetnek, amikor az idegi funkció helyreáll. Bár az idegsejt testei nincsenek jelen a bőrben, mégis jelentős RNS szállítás és transzláció történik az axon terminális régióban.

Jelenleg az idegrendszer működési és strukturális rendellenességeivel kapcsolatos molekuláris mechanizmusok nagyrészt ismeretlenek. Ennek ellenére a legújabb kutatások arra utalnak, hogy a bőr idegvégződése, amelyek szoros kapcsolatban állnak a keratinocitákkal és az immunsejtekkel, jelentős szerepet játszanak a pikkelysömör patogenezisében.

Már a tünetmentes bőrben jelen lévő nagyszámú molekuláris rendellenesség arra utal, hogy a bőr különböző sejtjeiben epigenetikai elváltozások történhetnek, amelyek befolyásolhatják a bőr idegvégződéseinek működését.

1.3. A hisztonok epigenetikai regulációja és azok abnormalitásai pikkelysömörben

A kromatin alapegysége a nukleoszóma, amely DNS-ből és H2A, H2B, H3, H4 hisztonokból felépülő oktamerből áll. A hisztonok DNS replikációban betöltött szerepük alapján feloszthatóak, a replikáció függő és a replikáció független hiszton variánsokra. Három fő hisztonokhoz kapcsolódó epigenetikai szabályozási réteg különböztethető meg. Az első réteget a hiszton chaperonok alkotják, amelyek szállítják, cserélik és beépítik a hiszton variánsokat, ezáltal módosítva a nukleoszóma összetételét. A második réteg a hiszton chaperonok által meghatározott hisztonokból (és hiszton variánsokból) álló nukleoszóma összetételét jelenti. A harmadik réteg a hiszton poszttranszlációs módosításokat foglalja magában, mint például az acetiláció, foszforiláció, metiláció és ubiquitináció. A hiszton acetilációt hiszton-acetiltransferázok végzik, ami transzkripciós aktivációt eredményez, míg a deacetilációt hiszton deacetilázok, amely transzkripciós repressziót okoz.

Egyre több tanulmány tárja fel a hisztonok és a hiszton acetilációs mintázat rendellenességeit, valamint azok potenciális szerepét a pikkelysömör pathomechanizmusában. Az epidermális fejlődés során H3 hiszton acetilációs grádens figyelhető meg, a bazális és a differenciálódó sejtek között. Ez a H3 hiszton acetilációs grádens pikkelysömörben zavart szenved, mivel abnormalis H3K27 acetilációs szint figyelhető meg a pikkelysömörös betegek bőrében.

A pikkelysömörös betegek perifériás véréből származó mononukleáris sejtjei rendellenes H4 hisztonhoz kapcsolódó acetilációs mintázatot mutatnak. Ezenfelül, a betegség patogenezisében kulcsfontosságú Th17 sejtek differenciálódása során, már kimutatták a megváltozott H3 hiszton acetilációs mintázatot. Mindez a pikkelysömörös betegek esetében az veleszületett és adaptív immunválasz epigenetikai szabályozásának zavarára utal.

2. CÉLKITŰZÉS

I) A pikkelysömörös bőr perifériás idegrendszerhez kapcsolódó rendellenességeinek molekuláris mechanizmusainak feltárása és az esetleges transzkripciós szintű eltérésekben érintett jelátviteli útvonalak azonosítása.

II) a) A hisztonokhoz kapcsolódó epigenetikai szabályozási rendellenességek feltérképezése a tünetmentes pikkelysömörös bőrben, különös tekintettel a hiszton összetételét és acetilációját irányító fehérjékre.

b) Az azonosított hisztonokhoz kapcsolódó epigenetikai rendellenességek hatásainak elemzése a pikkelysömör alapvető folyamataira, különös hangsúlyt fektetve, azok sejtosztódásra és immunválaszokra gyakorolt hatására.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Kritériumok a három közzétett pikkelysömörös adatbázis transzkriptóm szekvenálási adatainak összevonásához

- Három közzétett tanulmány (Li B. *és mta.*, 2014; Tsoi LC. *és mta.*, 2015; Liang Y. *és mta.*, 2017) adatai kerültek felhasználásra transzkriptóm adatbázisunk kialakítása során. Ezen adatok véletlenszerűen bevont krónikus plakkos pikkelysömörben szenvedő betegek és egészséges donorokból származnak.
- Beválasztási kritériumok: életkor: >18 év; PASI érték: minimum 1% a teljes testfelületen.
- Bőr biopsziák: Test különböző régióiból (csípő, fenék, comb, hát, kar, oldal, has, könyök) származó 6 mm-es biopsziák.
- Mintavételt megelőző kimosási időszak: Helyi kezelések esetén 1 hét, szisztémás kezelések esetén 2 hét.

3.2. RNS szekvenálási adatok feldolgozása

- Adatforrás: Három közzétett tanulmány RNS szekvenálási adatainak újrafeldolgozása.
- Adatletöltés: SRA-ból letöltve (azonosítók: SRP035988, SRP050971, SRP055813); SRA-tools használata az adatok letöltésére.
- A transzkriptumok kifejeződését a Kallisto segítségével, a teljes GENCODE v27 transzkriptóm annotáció felhasználásával kvantifikáltuk.

3.3. Differenciális expresszió elemzése

- Adatok importálása: A Kallisto által generált transzkriptum szintű, hosszal arányos TPM kifejeződési mennyiségeket importáltuk, az R statisztikai környezetbe a tximport csomag segítségével.
- Normalizálás és transzformáció: Az adatokat TMM normalizáltuk és voom transzformáltuk.
- Minták kezelése: A voomWithQualityWeights() függvényt használata, a gyengébb minőségű minták figyelembe vételére.
- Differenciális expresszió tesztelése: A limma segítségével lineáris modellt illesztettünk, és moderált t-statisztikát számoltunk az eBayes függvénnyel. Azokat tekintettük a

differentiálisan expresszált transzkriptumoknak (DET), amelyek FDR korrigált p-értéke $<0,05$ volt.

3.4. Neuronális elváltozásokhoz kapcsolódó differentiálisan expresszált transzkriptum (DET)-ek elemzése: funkcionális annotáció, feldúsulási elemzés és statisztika

- DET-ok elemzése: A DET-okat az IPA szoftverrel elemeztük a gazdagodott útvonalak azonosítása érdekében.
- Feldúsulási elemzés: A "Betegségek és Biológiai Funkciók" annotációhoz a Fisher-féle egzakt teszt segítségével számítottuk ki a p-értéket, amely a DET-k feldúsulásnak szignifikanciáját mérte adott útvonalakon.
- Gene Ontology feldúsulási elemzés: A p-értéket a mHG vagy HG modell alapján számítottuk, és a többszörös tesztelés korrigálását a Benjamini-Hochberg módszerrel végeztük.

3.5. A hisztonokkal és a hiszton acetilációval kapcsolatos DET-ek szűrése

- Adatkombináció: A három fő publikáció alapján kombináltuk a nyilvános pikkelysömörös transzkriptom-adatkészleteket és létrehoztuk a tünetmentes bőr differentiálisan expresszált transzkriptumainak adatbázisát.
- Molekuláris adatbázis létrehozása: Irodalommal kiegészített online adatbázisok (GOEST, STRING és Genecards) használatával összeállítottuk a hisztonokkal, hiszton chaperonokkal, acetiltranszferázokkal és deacetilázokkal kapcsolatos molekulák adatbázisát.
- Szűrés és egyezés: Szűréssel azonosítottuk a tünetmentes pikkelysömörös bőrben vs. egészséges bőrben differentiálisan expresszálódó hisztonok, hiszton chaperonok és acetiltranszferázok/deacetilázok transzkriptumait.
- Funkciókeresés: Irodalmi szűrést végeztünk a proliferációval, differenciálódással és immunválasszal kapcsolatos funkciók azonosítására a kombinált adathalmazból.

4. EREDMÉNYEK és DISZKUSSZIÓ

4.1. Differenciálisan expresszált transzkriptumok által okozott axonális eltérések a tünetmentes és léziós pikkelysömörös bőrben.

Az IPA szoftver segítségével 347 és 885 gént kódoló az idegrendszeri fejlődéssel és funkcióval összefüggésben álló DET-t azonosítottunk, mind tünetmentes és léziós bőrben. Az azonosított a DET-ek hatással vannak a neuronális morfogenezisre, beleértve a neuritogenezist is. Mivel csak a neuronok hatolnak át a bőrön, további betekintést akartunk nyerni abba, hogy a neuronok projekciói hogyan változnak a bőrben. Az elemzés olyan biológiai folyamatokat tárt fel, amelyek az idegnyúlvány-fejlődés szabályozásával és a szemaforin-plexin jelátviteli útvonallal kapcsolatosak. Ezen útvonalak már a tünetmentes bőrben érintettek, mely érintettség mértéke tovább fokozódik léziós bőrben.

4.2. Az axonképződés fontos szabályozói: a szemaforin-plexin jelátviteli útvonalak eltérően érintettek a tünetmentes és a léziós pikkelysömörös bőrben.

Mivel mind az IPA, mind a GOrilla gazdagodás elemzés is a szemaforin-plexin jelátviteli útvonal érintettségére utalt a pikkelysömör patogenezisében, részletesen elemeztük ezen útvonalakat. A Sema3 család tagjai szerepet játszanak a neuronok kialakulásában az axon vonzásának és taszításának szabályozásával. Tünetmentes és léziós bőrben a Sema3B és Sema3F gének által kódolt DET-okat találtunk. A léziós bőrben ezeken túlmenően a Sema3D, Sema3E és Sema3G is abnormálisan expresszáldott. Megállapítottuk, hogy a Sema-receptorok expressziója, köztük az NRP1, NRP2, PLXNA3, PLXNB1, PLXNB3, PLXND1, valamint az L1CAM és ERBB2 is differenciálisan szabályozódott a pikkelysömörös mintákban. A SemaB és a SemaF az axonok vonzásában és taszításában is egyaránt szerepet játszanak. Ezen ellentétes funkciók a helyi koncentrációjukból, illetve a kölcsönhatásban lévő sejtek receptorösszetételének eltéréseiből fakadhatnak. A Sema3E serkenti az axonnövekedést a PLXND1-et és NRP1-et egyaránt kifejező neuronokban, míg a csak PlexinD1-et expresszáló sejtekben ellentétes hatást fejt ki. Az axonnövekedéssel kapcsolatos eredményeinkkel összhangban, az NRP1-et több tanulmány is kapcsolatba hozta a pikkelysömör patomechanizmusához köthető folyamatokkal beleértve a keratinociták proliferációját és differenciálódását, az angiogenezist és a limfangiogenezist.

Az SEMA4D, amely az axon elongáció modulátora, transzkripció szintű eltéréseket mutat léziós bőrben, míg receptorai és downstream molekulái a léziós és tünetmentes bőrben is

differentiálisan expresszálódnak. Kutatásainkkal összhangban a SEMA4D szerepet játszhat a keratinociták által kiváltott gyulladásos válaszreakció kiváltásában pikkelysömörben.

4.3. A ROBO-DCC-UNC5 jelátvitel szabályozza az axon képződést és differenciáltan módosul a tünetmentes és léziós pikkelysömörös bőrben

Az axonális dinamika szabályozásában a Robo és Dcc receptorokon keresztül a Slit és Ntn jelátvitel is részt vesz. Ezen receptorok, olyan útvonalakat érintenek, mint a Axonális Irányítás Jelátvitel, ahol a SLIT2 és receptora, a ROBO2 csak a léziós bőrben mutat rendellenességet, míg a ROBO1 expressziója mind tünetmentes, mind léziós bőrben megváltozott. Az NTN1, valamint receptorai, a DCC és UNC5A szintén csak a léziós bőrben mutatnak eltérést, míg a downstream fehérjék expressziójának egy része mind a tünetmentes mind pedig a léziós bőrben abnormális. Eredményeinkkel összhangban, ismert, hogy az NTN1 részt vehet az immunsejtek infiltrációjában hozzájárulva a pikkelysömör kialakulásához.

4.4. A WNT5A jelátviteli útvonala zavara befolyásolhatja az abnormális axon növekedést pikkelysömörös bőrben

A vizsgálat során a WNT5A és az FZD3/FZD5 receptorok által közvetített jelátviteli útvonalak érintettségét detektáltuk a pikkelysömörös léziós bőrben, amely befolyásolhatja az axon növekedését és taszítását. A tünetmentes bőrben főként az axon növekedésére ható downstream molekulák expressziója változott. Ezzel összhangban, korábbi tanulmányok eredményei arra utalnak, hogy a WNT5A a T-sejtek kemotaxisára gyakorolt hatásán keresztül hozzájárulhat a pikkelysömörben tapasztalható kóros immunválasz kialakulásához.

4.5. A hiszton chaperonok megváltozott expressziója a tünetmentes bőrben és azok szerepe sejtproliferációban, immunrendszerrel kapcsolatos folyamatokban

A hisztonokhoz kapcsolódó epigenetika első rétegét a hiszton chaperonok képviselik, amelyek befolyásolják a hisztonok összetételét és metabolizmusát. Elemzésünk kimutatta, hogy a CAF-1 és HIRA komplexek egyes tagjai, amelyek a H3-H4 hiszton lerakódását szabályozzák, abnormális expressziót mutatnak a tünetmentes bőrben, ami hozzájárulhat a pikkelysömörre jellemző rendellenes keratinocita proliferációhoz. Emellett olyan a H2AZ1 (H2A hisztonhoz köthető) hiszton eltávolítását és lerakódását szabályozó differenciálisan expresszált transzkriptumokat is detektáltunk, amelyek az immunsejt infiltráció szabályozásában betöltött szerepük révén, hozzájárulhatnak a gyulladásos immunválasz kialakulásához pikkelysömörben.

4.6. Megváltozott kifejeződésű hisztonok a pikkelysömörös tünetmentes bőrben és hatásuk a sejtproliferációra, valamint immunrendszerrel kapcsolatos folyamatokra.

Az epigenetika második rétegét a hiszton variánsok alkotják, amelyek DNS-replikációhoz való viszonyuk alapján replikáció-függő és replikáció-független csoportokra oszthatók. A tünetmentes bőrben abnormálisan expresszált H2AC18 és H4C14 hiszton variánsok a DNS replikációban betöltött kulcsszerepük révén jelentős hatással lehetnek az abnormális keratinocita proliferációra. Replikáció-független H2A és H3 hisztonokhoz kapcsolódó differenciálisan expresszálódó transzkriptumokat azonosítottunk, amelyek kulcsszerepet játszanak a sejtvonal-elköteleződésben és az őssejtek megújulásában, így potenciálisan hozzájárulhatnak az abnormális epitel-mezenchimális átmenethez pikkelysömörben.

4.7. A differenciálisan expresszálódó hiszton acetiltranszferázok és komplexeik komponenseinek hatása a sejtproliferációra, immunválaszra a tünetmentes bőrben.

Csak az A típusú HAT-ok vagy azok modulátorai mutatnak rendellenes kifejeződést a tünetmentes pikkelysömörös bőrben. A CBP/CREBBP családban csak a modulátorok mutatnak eltérő transzkripció szintet, míg a GNAT és MYST családok tagjai közül mind az acetiltranszferázok, mind azok komplexei érintettek. Ebbe beletartoznak a GNAT családhoz kapcsolódó ATAC és SAGA (HAT modul), valamint a MYST családhoz tartozó NSL és TIP60 komplexek is.

A GNAT családba tartozó ELP3 rendellenes expressziója befolyásolhatja a makrofág polarizációt, és ezáltal hatással lehet a pikkelysömörben megfigyelhető abnormális M1/M2 makrofág arányra. Ezzel szemben az ATAC komplex komponenseiben tapasztalható transzkripció abnormalitások a mitózis szabályozásában betöltött szerepük révén, összefüggésbe hozhatóak a kóros keratinocita proliferációval.

A MYST családhoz tartozó KAT5 és TIP60 komplexének egyes komponenseinek alternatív expressziója detektálható a tünetmentes pikkelysömörös bőrben. A KAT5 szerepet játszhat a betegség pathogenezisében, különösen az IL-9 jelátviteli útvonal, az angiogenezis és a Th17 gyulladásgal válaszok szabályozásában. Bár a MYST családhoz tartozó NSL komplex katalitikus egysége nem mutat elváltozást a tünetmentes bőrben, a komplex bizonyos komponensei eltérő expressziót mutatnak, és hozzájárulhatnak az abnormális immunválasz kialakulásához a pikkelysömör esetében.

4.8 A tünetmentes bőrben rendellenesen expresszáldó hiszton deacetilázok és komplexinek hatása a sejtproliferációra és immunválaszra.

Elemzésünk alapján mind a négy hiszton-deacetiláz (HDAC I.-IV.) család egyes tagjai rendellenesen módon fejeződnek ki a tünetmentes bőrben. Ezen felül a HDAC I. családhoz tartozó komplexek bizonyos elemei is kifejeződésbeli eltérést mutatnak a tünetmentes bőrben, beleértve az NCOR/SMRT, NURD, SIN3 és SHIP komplexeket.

A HDAC I. család tagjai közül a HDAC3 és HDAC8 rendellenes expresszióját azonosítottuk a tünetmentes bőrben, amely szerepet játszhat a pikkelysömörre jellemző bőrszárazság és gyulladás kialakulásában. A SHIP és SIN3 komplexekben differenciálisan expresszáldó komponensek hozzájárulhatnak a hiperkeratosis és az epidermisz rendellenes rétegződésének kialakulásához pikkelysömörös betegek esetében. A NURD és SIN3 komplexek differenciálisan expresszáldó tagjai nemcsak a T-sejtek által kiváltott gyulladásos válasz zavarához vezethetnek, hanem a NURD komplex egyes elemei a tünetmentes bőr túlzott stresszválaszának kialakulásában is fontos szerepet játszhatnak.

A HDAC II. család tagjai közül a HDAC4, HDAC5 és HDAC6 expressziója is érintett a tünetmentes bőrben. Ezek a HDAC-ok közismerten befolyásolják a gyulladásos citokinek szabályozását, az NF-kB és Foxo3a jelátvitelt, a Treg-sejtek differenciálódását, a T-sejtek mozgékonyágát, a gyulladáscsökkentő folyamatokat, a kemotaxist és az immunszinapszis szerveződését. Ebből adódóan a működésük megváltozása valószínűleg jelentős szerepet játszik a pikkelysömör kialakulásában. Különösen a HDAC5 rendellenes expressziója befolyásolhatja a Treg/Th17 sejtek közötti egyensúly felborulását a pikkelysömörben. Emellett a HDAC6 módosult expressziója hozzájárulhat a sebgyógyulás fokozott üteméhez, mind a léziós, mind a tünetmentes bőrben.

A III. osztályú HDAC-ok közül a SIRT5 expressziós rendellenességei befolyásolhatják a IL17-A által kiváltott gyulladást és a sejtproliferációt. Ezzel szemben a SIRT6 rendellenes expressziója hozzájárulhat a pikkelysömörben megfigyelhető kóros sebgyógyulás és a makrofág aktivitás szabályozásának zavaraihoz.

A IV. osztályú HDAC család tagja, a HDAC11 abnormális expressziója hatással lehet az immunszabályozásra, a neutrofil sejtek elköteleződésére, valamint az IL-10 és IL-1 β szekréciójára és a T-sejtek aktiválására, amelyekről ismert, hogy pikkelysömör esetén megváltoznak.

5. ÖSSZEFOGLALÁS

Összefoglalva, a több mint 300 egyén teljes RNS-szekvenciájának elemzése olyan lehetséges mechanizmusokat tárt fel, amelyek hozzájárulhatnak a pikkelysömörös betegek bőrében megfigyelhető perifériás idegrendszeri morfológiai elváltozások kialakulásához. Ezen mechanizmusok közül különösen figyelemre méltóak a szemaforinokkal kapcsolatos rendellenességek, amelyek az axonok növekedését és elágazását szabályozzák, miközben az immunválasz kialakítását is befolyásolják. Ezek az eredmények hozzájárulnak a pikkelysömör neuro-immun kölcsönhatásainak mélyebb megértéséhez, és új kutatási irányokat nyithatnak meg olyan terápiás beavatkozások számára, amelyek egyaránt célozzák a betegség immunrendszeri és idegrendszeri összetevőit.

A perifériás idegrendszer axonjai szoros kapcsolatban állnak a különböző bőrsejtekkel, különösen a felhám rétegében, ahol az axonok túlnyomórészt demielinizáltak, lehetővé téve a közvetlen interakciót a keratinocitákkal. Következésképpen a bőrsejtekben bekövetkező zavarok befolyásolhatják a perifériás idegek axonjainak működését és morfológiáját. Emiatt kiemelkedően fontos, hogy alaposabban megértsük a tünetmentes bőrben előforduló rendellenességek mögött meghúzódó alapvető szabályozási mechanizmusokat. Tekintettel arra, hogy a tünetmentes bőrben komplex elváltozások figyelhetők meg, feltételezhető, hogy ebben az epigenetikai szabályozás zavarai is szerepet játszanak. Eredményeink nemcsak megerősítették, az epigenetikai szabályozás korábban már ismert eltéréseit, hanem új tényezőket is feltártak, amelyek szerepet játszhatnak a tünetmentes bőrelváltozások kialakulásában. Megállapítottuk, hogy a tünetmentes bőr a hisztonokkal kapcsolatos epigenetikai szabályozás minden szintjén expressziós különbségeket mutat az egészséges bőrhöz képest, ami hatással van magukra a hisztonokra, a hiszton chaperonokra és a hiszton acetilációs folyamatokra.

Összefoglalva, tanulmányunk több új epigenetikai szabályozási és axonvezetési rendellenességet azonosított pikkelysömörben. Ezek az anomáliák befolyásolhatják az immunválasz kialakítását és a keratinociták működését, beleértve a proliferációját amelyek valószínűleg hatást gyakorolnak az idegi funkciókra még azelőtt, hogy bármilyen látható bőrelváltozás megjelenne. További kutatások szükségesek annak feltárására, hogy az újonnan azonosított elváltozások megjelennek-e fehérjeszinten, és hogyan befolyásolják a sejtműködést. Emellett fontos azonosítani azokat a mechanizmusokat is, amelyek a tünetmentes állapot fenntartását vagy a betegség előrehaladását segítik. E kérdések megválaszolása új terápiás célpontok felfedezéséhez vezethet, ami áttörést hozhat a pikkelysömör kezelésében.

6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném kifejezni őszinte hálámat témavezetőmnek, Dr. Groma Gergelynek, akinek útmutatása meghatározó szerepet játszott mind tudományos érdeklődésem, mind pedig személyes fejlődésem alakításában az évek során. Szakértelme és tudásának átadása, valamint biztató szavai folyamatosan azt erősítették meg, hogy munkámat elismerik és értékelik. Végül, de nem utolsósorban köszönettel tartozom neki a programozásért és a kódolásért, amelyek az elemzések háttérét adták a kutatásom során.

Köszönetet nyilvánítok továbbá Prof. Dr. Kemény Lajosnak és Prof. Dr. Gyulai Rollandnak, hogy lehetőséget biztosítottak számomra a kutatásaim elvégzésére a Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján. Értékes tanácsaik mindig előre vitték munkámat.

Hálás vagyok Dr. Szabó Kornéliának a támogatásáért, különösen a kéziratok előkészítése során.

Külön köszönettel tartozom Dr. Sebestyén Endrének a pikkelysömörös transzkriptóma adatbázis létrehozásáért, amely kulcsfontosságú eleme volt kutatásomnak.

Köszönöm a Molekuláris Biológiai és Sejtbiológiai Laboratórium csapatának a támogatást, kiemelve Bessenyei Ágneszt a kutatásom során nyújtott segítségéért. Szeretném kifejezni hálámat a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika minden munkatársának, akik segítettek nekem.

Végül, de nem utolsósorban, szeretném megköszönni családomnak és barátaimnak a kitartó és feltétel nélküli támogatásukat, amely nélkül ez az út járhatatlan lett volna.