



# Történetek hólyagokról

Sarolta Kárpáti

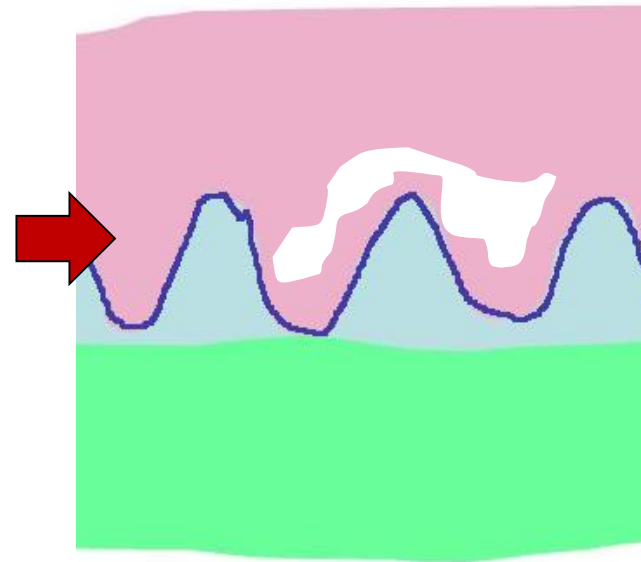
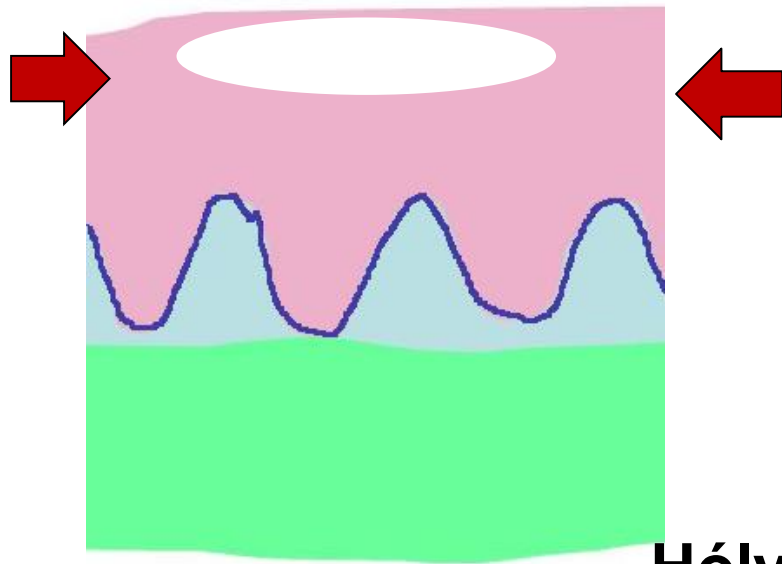
Semmelweis University,

Dept. Dermatology, Venereology, Dermatooncology

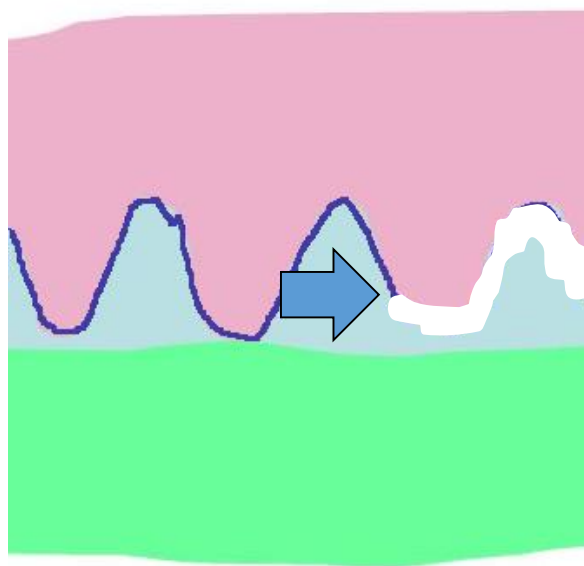
2020. október 19.

Semmelweis Egyetem, Baráti Kör

Szenior Akadémia

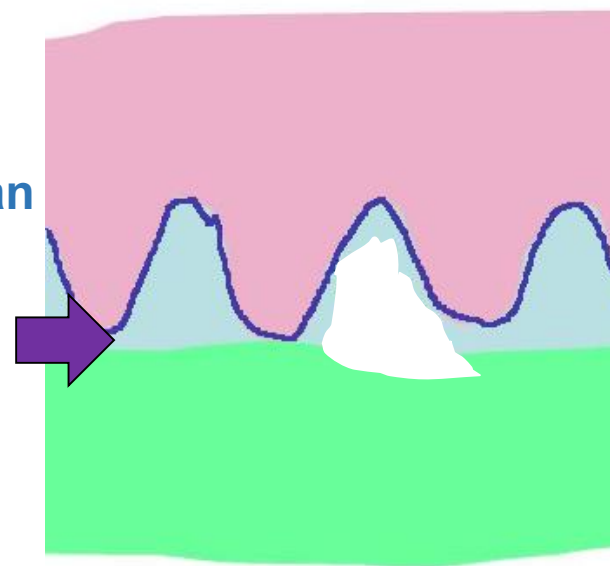


## Hólyagképződés



← bazális membrán mentén

subepidermalis





## Bőrgyógyászat a Heim Pál Gyermekkorházban - a klinikai tapasztalat Egy kialakulóban levő immunológiai szakterület: autoimmun bullosisok

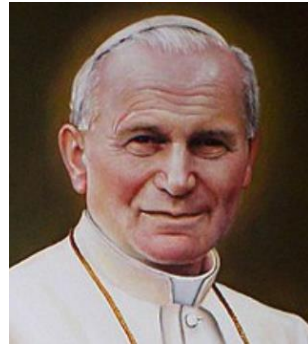
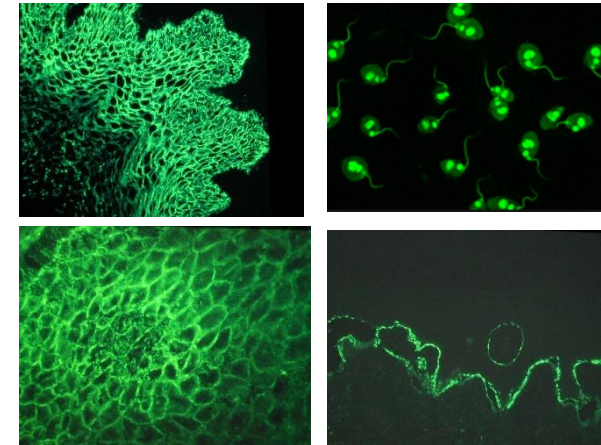
- Gyermekbőrgyógyászat - Török Éva prof.
  - 1976-1988 (1993)
- Hány beteg 6 óra alatt?
- Hogyan diagnosztizáljuk az autoimmun hólyagos betegségeket?
  - ösztöndíj Lengyelországba





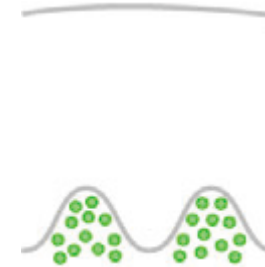
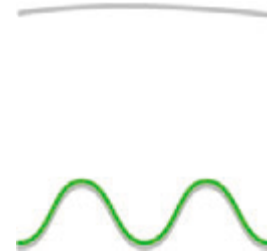
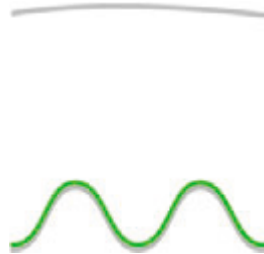
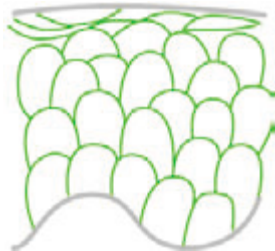
## Fluoreszcencia és forradalom –Lech Walesa- és Karol Woytyla színdarabja

- Fél év Varsóban, Stefania Jablonska 1981-82, Bőrklinika
  - a hólyagok nemzetközi központja
- Titkos tanulmányok autoimmun hólyagos betegségeken autoradiography
- Egy perfekt IF módszer és a becsempészett *Critidia luciliae*
- Egy elfelejtett nyelv és igaz barátok



## Oka: a bőrben és keringésben

Desmosomalis (D), hemidesmosomalis (HD), nem-hemidesmosomális basalis membrán (BM) autoellenanyagok és dermatitis herpetiformisban???



**D**

**HD**

**BM**

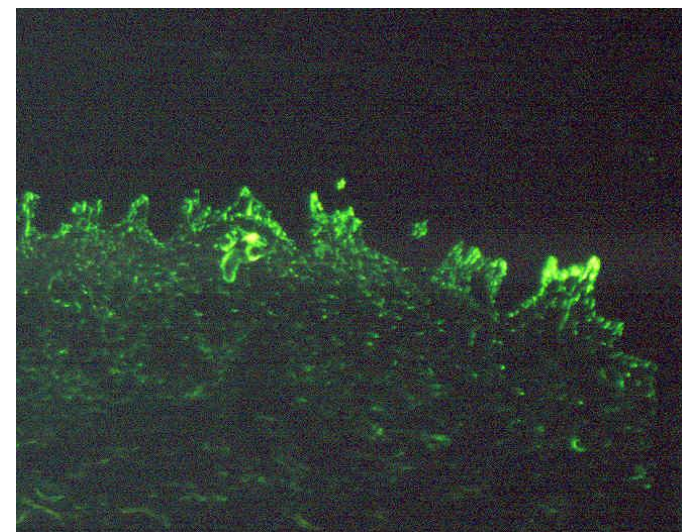
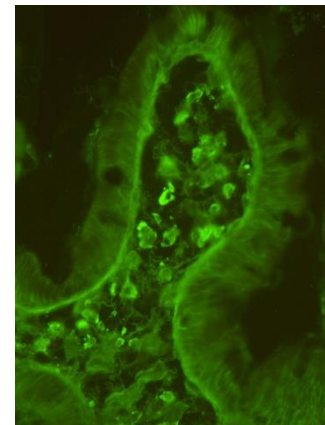
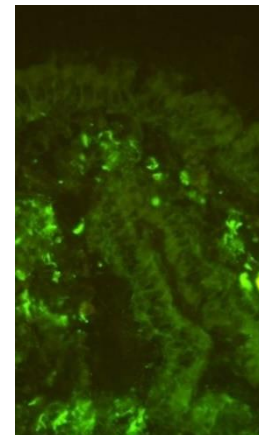
IgG/IgA autoellenanyagok

?????



# Kóser vágóhíd és cerkóf majmok Igaz a bőrre, igaz-e a vékonybélre?

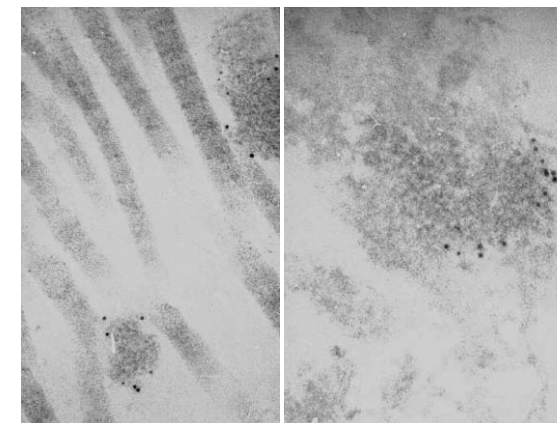
- Új diagnosztika a Heim Pál Kórházban –autoimmun hólyagos és
    - direkt, indirekt IF; ENA, ANA, dsDNA (*Citidialuciliae*)-
    - Sok gyermek dermatitis herpetiformissal : háttérében cöliákia
      - Leírás: tubularis-linearis IgA DH betegek vékonybelében
    - Kárpáti S, Török E, Kósnai I.J Invest Dermatol. 1986 Dec;87(6):703-6.
  - Keringő ellenanyagok leírása - IgA keringő ellenanyag kötődése a vékonybélben
    - Kárpáti S, Török E, Kósnai I.. J Invest Dermatol. 1986 Dec;87(6):703-6).
  - Az EMA bevezetése Magyarországon- az első specifikus diagnosztika CD-ban
    - Tanítvány: dr. Korponay Szabó Ilma
  - ENA bevezetése a Heim Pál Kh-ban
- PhD fokozat
- Mihez kötődik az EMA? És a vékonybél elleni ellenanyagok? És egyáltalán az autoimmun hólyagképződésben az IgA és az IgG?
  - Humboldt ösztöndíj Münchenbe





# München, LMU, Bőrgyógyászati Klinika aranszemcse vadászat német hólyagokban versenyfutás a Keyo Egyetemmel, Japán

- Otto Braun Falco, Thomas Krieg
- **Új tanulmányok:** EM
- Immunelektronmikroszkópia – direkt és indirekt immunarany jelölés bevezetése
- A bőrbe kötődő IgA és IgG ellenanyagok kötődési pontjai a BM mentén: linear IgA disease, pemphigoid gestationis, EBA,
- IgA immunkomplexek a papillaris dermisben dermatitis herpetiformisban (DH)
- EMA, vékonybél IgA lokalizációja, sejt kultúra  
Kárpáti et al JID, JAAD, BrJ Derm, Gut, Hautarzt,
- Cöliákiában a bélhez kötődő keringőellenanyagok leírása
- indirekt IF: igaz DH-ban, igaz cöliákiában is
  - Kárpáti S., Lancet. 1990 Dec 1;336(8727):1335-8.
  - Diterich et al: TG2 is the autoantigen in CD 1998, Ann N Y Acad Sci.
  - Targeted : TG2: Korponay-Szabó IR, et al. . Gut. 2004 May;53(5):641-8.
- Bevezetés a nemzetközi bőrgyógyászatba
- Életre szóló kapcsolatok
- Meghívás: visiting scientist NIH, US - Fogarty ösztöndíj



DH  
bodies



## NIH- Bethesda, Dermatology Branch – Amerikai hólyagok Home made Jesus Christus superstar és az elveszett egér

Steve Katz, John Stanley és Masayuki Amagai

- **Újra iskola:** molekuláris biológia, PCR, cloning, fúziós proteinek és epitop specifikus ellenanyagok előállítása
- Pemphigus kutatás - **PV antigén ultrastruktúrális lokalizációja**
  - Kárpáti S, J Cell Biol. 1993 Jul;122(2):409-15.
- **Dsg3- az extracellularis domén elleni ellenanyagok patogének**
  - Dermatol, J Invest Dermatol
- **Baseball, judo, mesterúszás a YMCA-ben**
- **US: Búcsú: street jess balet – Lamamba**
- 







## Magyarország: a túlképzettség definíciója Semmelweis Egyetem, vissza a magyar hólyagokhoz

Prof. Horváth Attila

- Az autoimmun hólyagos diagnosztika és klinikum
- Gyermekbőrgyógyászat
- **Új autoantigének azonosítása PNP és IgA pemphigusban - Japán kollaboráció- PhD : Dr Preisz**
- [Exacerbation of paraneoplastic pemphigus by cyclophosphamide treatment: detection of novel autoantigens and bronchial autoantibodies.](#) Preisz K, Horváth A, Sárdy M, Somlai B, Hársing J, Amagai M, Hashimoto T, Nagata Y, Fekete S, Kárpáti S. Br J Dermatol. 2004 May;150(5):1018-24.
- [Identification of desmoglein 1 as autoantigen in a patient with intraepidermal neutrophilic IgA dermatosis type of IgA pemphigus.](#) Kárpáti S, Amagai M, Liu WL, Dmochowski M, Hashimoto T, Horváth A. Exp Dermatol. 2000 Jun;9(3):224-8.

MTA doktora

- A Bőrgyógyászati PhD Program az Egyetem Doktori Iskolájában
- **Új: Súlyos, örökletes bőrbetegségek problémája**

# Új vizsgálatok a hólyagképződésben örökletes hólyagok- epidermolysis bullosa

## Vissza az iskolapadba

- Új: monogénes mutációk vizsgálata epidermolysis bullosa- EB Alapítvány
- Prenatalis EB diagnosztika bevezetése Magyarországon – és egyéb súlyos, örökletes bőrbetegségekben
- Gének a cutan BM mentén és egyéb lokalizációkban

Érdekes volt megfigyelni ugyanazon molekulák patológiáját az örökletes és autoimmun hólyagképződésekben



## Görkori, gördeszka és horgászbót egy laborban

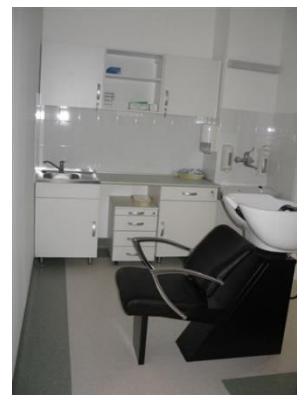
PhD hallgatók – laborfejlesztés és együttműködés nemzetközi tudományos központokkal:

- Örökletes hólyagképződés
  - Kollaboráció New York, Columbia University, Cserhalmi-Friedman Péter
    - az első preimplantációs vizsgálat
    - Exp Dermatol. 1997 Apr;6(2):70-4.
    - Exp Dermatol. 1999 Apr;8(2):143-5.
    - Arch Dermatol Res. 1997 Oct;289(11):640-5.
- Súlyos örökletes bullosisok és elszarusodási és zavarok genetikája - Münster University, (Freiburg)  
**Medvecz Márta**
  - Br J Dermatol. 2005 May;152(5):879-86.
  - Clin Exp Dermatol. 2003 Mar;28(2):163-6.
- Transzglutaminázok dermatitis herpetiformisban
  - Köln, Mats Paulsson, Sárdy Miklós- a Klinika jelenlegi igazgatója
- [Epidermal transglutaminase \(TGase 3\) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis.](#) Sárdy M, Kárpáti S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. J Exp Med. 2002 Mar 18;195(6):747-57.
- [Recombinant human tissue transglutaminase ELISA for the diagnosis of gluten-sensitive enteropathy.](#) Sárdy M, Odenthal U, Kárpáti S, Paulsson M, Smyth N. Clin Chem. 1999 Dec;45(12):2142-9.
- **Patent for TG3 ELISA**



Tanszékvezetés: magyar rapszódia: 50 bérkeret megvonása a Klinikán működő Országos Bőr-és Nemikórtani Intézet bezárásával.  
Mi lesz az STD gondozással ?

- Igazgató: Dept. Dermatology, Venerology and Dermatoooncology, vagy ? ~~Venereology~~
- A Nékám Alapítvány létrehozása
- Új STD lab- új STD Centrum - új allergológiai Lab, Lézer és Kozmetológiai Centrum
- EG Norvég Alapok – oktatási pályázat
  - Jorgen Ronnevig- barátság az EADV csúcsvezetőségében
  - Exc. Siri Elen Stettner , ambassador of Norway
- A Klinika 60%-nak felújítása - Új oktatás és PhD képzés: Molekuláris és metabolikus toxikológia - majd Óssejtkutatás
- Pázmány Péter Egyetem Bioinformatikai karán
  - Dr Mayer, dr Medvecz, dr Silló



# Kerékpáron Helsinkitől Kyotoig, nemzetközi villamosutazás Budapesten

- ESDR- European Society for Dermatology Research
  - Annual Meeting a Semmelweis Egyetemen 2009

A Német Tudományos Akadémia- Leopoldina tagja



# 2012- 2015

- European Rare Disease Center – örökletes bőrbetegségekben 2012
- Új genetikai laboratórium örökletes bőrbetegségek vizsgálatára és őssejtkutatásra
- Dr Mayer Balázs, dr Németh Krisztián

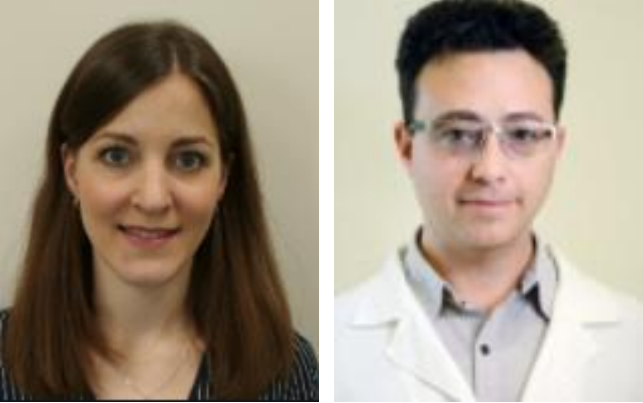


# Transglutamináz enzimek (TG)

a dermatitis herpetiformis autoantigénjének azonosítása után

TG enzimek hólyagos és nem hólyagos örökletes bőrbetegségekben diseases:

- Autoimmune hólyagok. dermatitis herpetiformis: TG2 (bél patológia, TG3 (bőr patológia) , és TG6 (DH és neurológiai patológia )
- Örökletes hólyagképződés: TG5- acralis peeling skin szindróma
- Barrier defektusok:
  - TG3 KO mice - esetleges szerepe a kontakt dermatitisben?
    - a fésülhetetlen haj szindróma
  - TG1 mutációk súlyos ichthyosisban
- [Transglutaminases in autoimmune and inherited skin diseases: The phenomena of epitope spreading and functional compensation.](#)Kárpáti S et .. Sárdy Exp Dermatol. (2018)



# A transglutamináz 3 szerepének vizsgálata

- A bőr barrierben
- Reduced inflammatory threshold indicates skin barrier defect in transglutaminase 3 knockout mice. Bognar P et al. J Invest Dermatol. (2014)
- Dermatitis herpetiformisban
- Circulating Transglutaminase 3-Immunoglobulin A Immune Complexes in Dermatitis Herpetiformis. Görög A et al. J Invest Dermatol. (2016)



basalis keratinocyt (keratin 5 v. 14)

EB simplex basalis(klasszikus)  
szindróma

suprabasalis

**Enyhe formák**

Peeling skin



## Egy élet kötésben



Az örökletes hólyagképződéshez társuló nem bullosus cután és extracután tünetek		
Csatlakozó extracután tünetek	Génhiba/öröklés	EB típus/szindróma
Pylorus atresia és vagy /anus atresia	<i>PLEC1, COL17A1, ITGA6, ITGB4</i>	EBS basalis pylorus atresiával, JEB pylorus atresiával ←
Oesophagus strictura, analis erosiók, uerthralis stenosis, periodontalis tünetek	<i>KELHL24, LAMA3, LAMB3, LAMC2, COL17A1, COL7A1</i>	EBS-bőrfragilitás szindróma ← JEB súlyos, generalizált +/- JEB generalizált, intermedier RDEB súlyos, generalizált, RDEB inversa
Primer RR: respiratoros és renalis (interstitialis fibrosis & nephrosis) Primer laryngealis stenosis Stridor, rekedtség	<i>ITGA3, ITGA3, LAMA3A, JUP</i>	EBS—fokális adhéziók-RR ← JEB -RR JEB-LOC EBS suprabasalis
Progresszív izomsorvadás IBD*	<i>PLEC1, FERMT1</i>	EBS izomdystrophiával ← Kindler szindróma
Cardiomyopathia	<i>DSP, JUP</i>	Fragilis bőr, göndör haj szindróma ← Plakoglobin hiány szindróma
Alopecia, hegesedő, Follicularis atrophia Egyéb alopecia	<i>COL17A1, KELCH24, DSP, JUP</i>	Generalizált, intermedier JEB EBS basalis EBS suprabasalis
Bőrfragilitás, heggel gyógyul, folliculáris atrophia, hajvesztés	<i>KELHL24</i>	Bőrfragilitás a Kelch- like protein 24 mutációjával
Bőrfragilitás	<i>JUP</i>	Plakoglobin hiány szindróma ←
Súlyos onychodystrophia	<i>PLEC1, KRT5, KRT14, COL7A1, COL7A1, DSP, JUP</i>	Ogna, Dowling Meara ← DDEB, lokalizált, csak köröm RDEB inverza & centripetalis EBS – bőrfragilitás szindróma
Foganómia, hiányzó dermato-glyphák, hyperhypohydrosis	<i>COL17A1, FERMT1</i>	JEB késői tünetek Kindler szindróma
Neonatalis fogak	<i>DSP</i>	EBS suprabasalis ←
Fényérzékenység	<i>FERMT1</i>	Kindler szindróma ←
Cutan spinocelluláris carcinoma	<i>FERMT1, COL7A1, COL17A1</i>	Kindler szindróma- fokális adhéziók RDEB generalizált súlyos és intermedier Generalizált, intermedier JEB
EB nevusok (atípusos n.pigmentosusok)	<i>COL7A1, COL17A1, KRT5, KRT14, KRT14</i>	RDEB generalizált súlyos és intermedier, JEB, generalizált, intermedier EBS generalizált, súlyos és intermedier ← AR EBS-K14
Conjunctiva és szemhéj granulomák, symblepharon	<i>LAMA3A</i>	JEB-LOC

\*IBD: inflammatorikus bélbetegség

spinocellularis cc  
amyloidosis  
veseelégtelenség

## Epidermolysis bullosa (EB) Herlitz

- 15 év alatt 13 letális kimenetelű, súlyos, újszülöttkori generalizált, (Herlitz típusú) recesszív epidermolysis bullosa eset fordult elő Észak-Kelet Magyarország körülírt területéről, és közülük 5 eset mintája került genetikai vizsgálatra Klinikánkra. Epitope mapping a génhibát a LAMB3-ban valószínűsítette .
- Miután a mutációt nem tudtuk azonosítani, külföldre is megküldtük a genetikai mintákat USA, Németország, London EB genetikai központjaiba- szintén nem sikerült a génhibát meghatározni
- Számos tünetmentes lakostól vettünk vérmintát a faluban és környékén, akik kérték, vállalták a genetikai vizsgálatot .



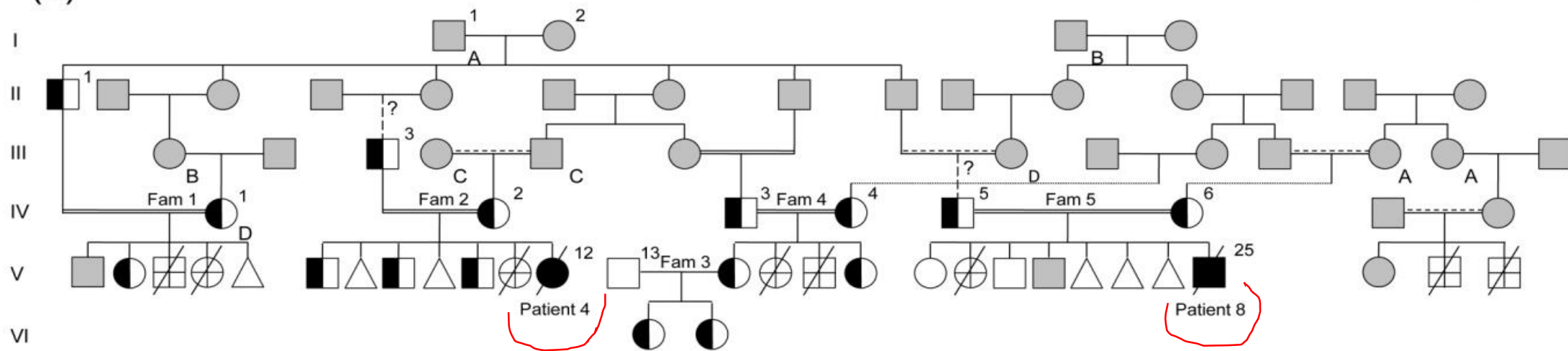


## Egy szokatlan introniális mutáció a LAMB3 cDNA-ban

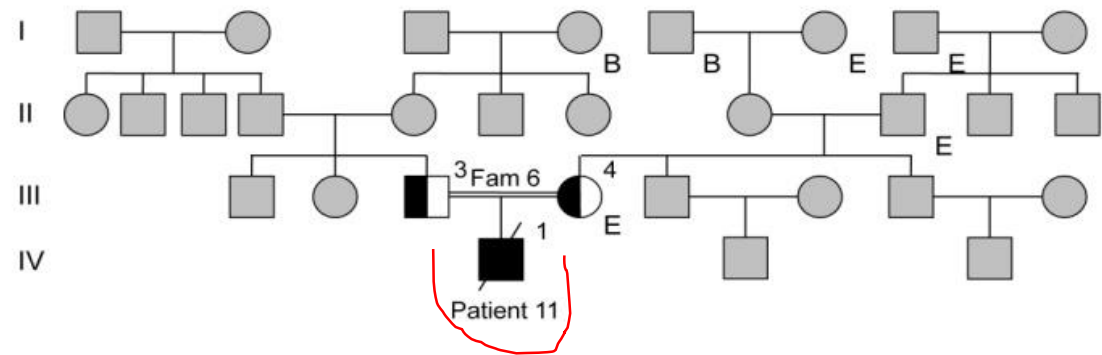
- Mayer Balázs, az NIH- ből a Semmelweis Egyetem Bőrklinika Genetika és Össejtlaboratóriumába - azonosította BOM –t
- Nem konvenciális introniális splice site mutáció (LAMB3, c.1133–22G>A) állt a háttérben
- A LAMB3 gén letális mutációit a perifériás vér genomiális DNS mintáiban és a patológiás konzekvenciákat a bőrminta szekvenciákban is megerősítette.
- Median joining haplotype network analízis - az Y kromoszóma H1a-M82 haplogroup konstrukció , a területről beérkezett mintákban vizsgált LAMB3 SNP mintázatot is meghatároztuk

- 13 EB újszülött 8 családból A és B családból
- Szülők tünetmentesek
- Beteg 1-10 (család 1-5) A faluból
- 12. beteg (7. család, II/6) szomszédos B faluban
- 11. beteg (6. család, IV/1) környező városban, távolabb
- 3-12 hetes korukban exitáltak
- 5 beteg homozygota volt a mutációra

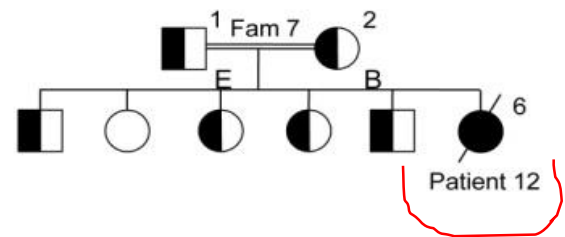
(a)



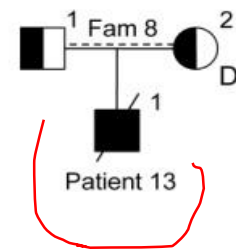
(b)



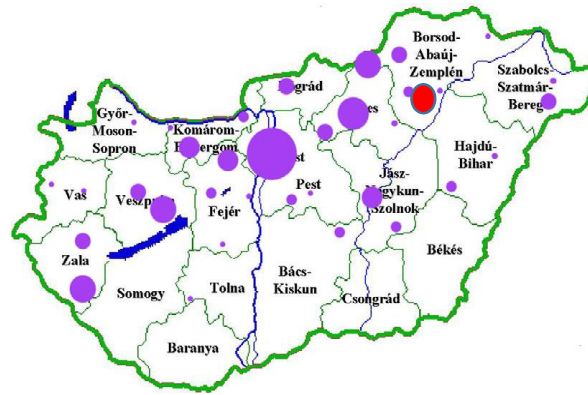
(c)



(d)



# Founder mutáció



A vizsgált közösségben 30/64  
önkéntes felajánlással vizsgált  
Roma hordozta a mutációt

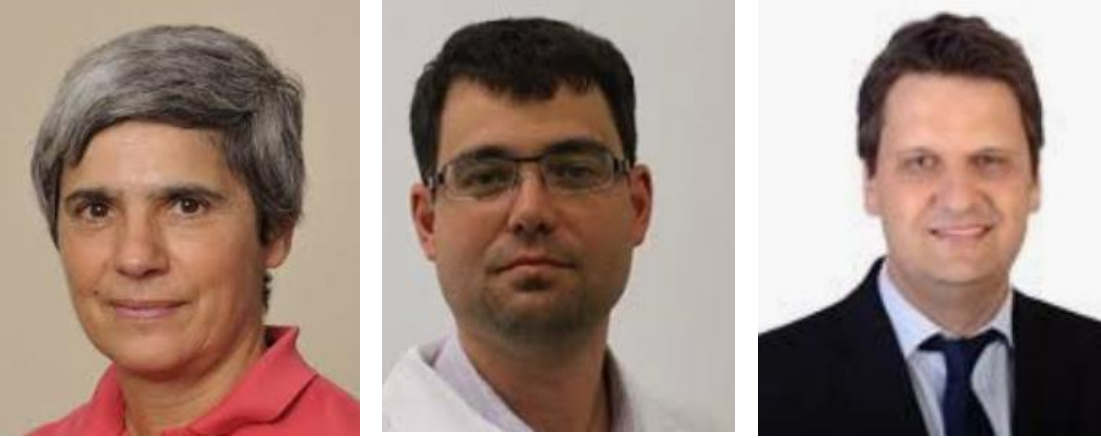
Egyéb hazai régiókból származó  
306 roma szűrővizsgálata nem  
igazolt mutáció hordozást

- 3 európai családban azonosították ugyanazt az intronális „SNP-t” letális JEB LAMB3 génben<sup>t</sup>.
- Mindhárman a balkánról származtak, 1-1 compound heterozygota újszülött Németországban és Olaszországban, egy homozygota újszülött Franciaországban vesztette életét. Csak a francia család ismerte roma háttérüket.
- LAMB3 SNP haplotipizálás megerősítette a genetikai kapcsolatot a látszólag független magyar, német és olasz újszülöttekben, de nem tudta a közös genetikai háttérrel igazolni a francia leánygyermekben.



- A mutáció becsült életkora  $548 \pm 222$  évvel ezelőtti keletkezésre utalt.
- Ez az idő megfelelt annak az időzónának, melyben az Indiai Félszigetről elszármazó romák a Balkánon vándoroltak
- Letelepülésüket hazánkban, így a lassan iparosodó Észak-kelet Magyarországon Mária Terézia támogatta
- Zárt kultúrájuk és közösségük fennmaradt





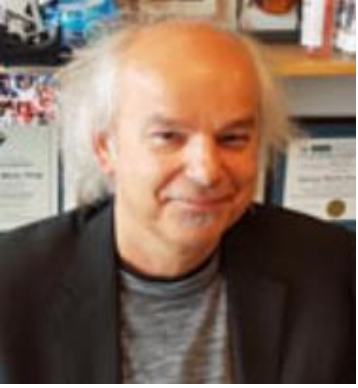
## Őssejtkutatás

**Vissza az iskolapadba:** Őssejtkutatás : remény az örökletes súlyos bőrbetegségekben és a tumorkutatásban Kollaboráció: NIH- USA, Eva Mezey

- Krisztián Németh, Balázs Mayer, the 1.5 man story
- Br J Dermatol. 2016
- Stem Cells. 2012 Feb;30(2):222-31. doi: 10.1002/stem.771.
- Stem Cells Dev. 2012 Jan;21(1):152-7
- Proc Natl Acad Sci U S A. 2010 Mar 23;107(12):5652-7. doi: 10.1073/pnas.0910720107. Epub 2010 Mar 15.
- Új kurzus és PhD oktatás a Pázmány Péter Egyetem ITK-n: Őssejtkutatás
  - Balázs Mayer

# Melanoma – egy vagy 10 vagy hány tumor klón? Remény a túlélésre

- **Vissza az iskolába:** immunecheckpoint inhibitorok a melanoma kezelésében
- PhDk :
  - GPER melanomában
- [Expression of G protein-coupled oestrogen receptor in melanoma and in pregnancy-associated melanoma.](#) Fábián M, Rencz F, Krenács T, Brodszky V, Hársing J, Németh K, Balogh P, Kárpáti S. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Sep;31(9):1453-1461. doi: 10.1111/jdv.14304. Epub 2017 Jun 20.
- [Clinicopathological Characteristics of Pregnancy Associated Melanoma.](#) Fábián M, Tóth V, Somlai B, Hársing J, Kuroli E, Rencz F, Kuzmanovszki D, Szakonyi J, Tóth B, Kárpáti S. Pathol Oncol Res. 2015 Sep;21(4):1265-71. doi: 10.1007/s12253-015-9961-4. Epub 2015 Jul 1
  - germline mutációk multiplex melanoma asszociált tumorokban
- [Genotype analysis in Hungarian patients with multiple primary melanoma.](#) Hatvani Z, Brodszky V, Mazán M, Pintér D, Hársing J, Tóth V, Somlai B, Kárpáti S. Exp Dermatol. 2014 May;23(5):361-4. doi: 10.1111/exd.12382.
- melanoma: klinikai epidemiologiai adatok
- [Risk of subsequent primary tumor development in melanoma patients.](#) Tóth V, Hatvani Z, Somlai B, Hársing J, László JF, Kárpáti S. Pathol Oncol Res. 2013 Oct;19(4):805-10.



**Jövő:** Proteomica, transcriptomica, genomica,  
Big data analysis - international collaboration  
Melanoma- joining the Swedish Cancer Moon Shot project  
Lund University, Marko- Varga György

- Számos lehetőség nyílt meg – nem csak a melanoma területén
- Kérdések várnak válaszra
- [Clinical protein science in translational medicine targeting malignant melanoma](#). Gil J, Betancourt LH, Pla I, Sanchez A, Appelqvist R, Miliotis T, Kuras M, Oskolas H, Kim Y, Horvath Z, Eriksson J, Berge E, Burestedt E, Jönsson G, Baldetorp B, Ingvar C, Olsson H, Lundgren L, Horvatovich P, Murillo JR, Sugihara Y, Welinder C, Wieslander E, Lee B, Lindberg H, Pawłowski K, Kwon HJ, Doma V, Timar J, Karpati S, Szasz AM, Németh IB, Nishimura T, Corthals G, Rezeli M, Knudsen B, Malm J, Marko-Varga G. Cell Biol Toxicol. 2019 Mar 21. doi: 10.1007/s10565-019-09468-6 Epub ahead of print



# Összefoglaló

- Tanulj a legjobb központokban a legjobb emreketől
- Tekintsd mindennapi munkádat hobbinak
- Legyen biztos családi háttér és/vagy jó baráti környezet
- Soha ne hagyd abba a tanulást
- Jó nemzetközi kapcsolatok kiépítése
- Legyél bőrgyógyász