



**Az oxidatív stressz hatása és a vérplazma
differenciál pásztaázó kalorimetriával történő monitorozása
psoriasisos betegek esetében**

Doktori (Ph.D) értekezés tézisei

Dr. Moezzi Mehdi

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola (D93)
Vezető: Prof. Dr. Gallyas Ferenc

Program: Funkcionális fehérjedinamika vizsgálata biofizikai módszerekkel (B-130/1993)
Vezető: Prof. Dr. Nyitrai Miklós

Témavezető:

Dr. Ferencz Andrea, med. habil, egyetemi docens
Semmelweis Egyetem, ÁOK, VSZEK, Kísérletes és Sebészeti Műtéttani Intézet

Prof. Dr. Lőrinczy Dénes, DSc, professzor emeritus
Pécsi Tudományegyetem, ÁOK, Biofizikai Intézet

2020

I. Bevezetés

Klinikai jellemzők

A psoriasis különböző súlyosságú formában jelentkező hosszan tartó bőrbetegség. Jellemzően a fejbőrön, a végtagokon, a kéz és a láb extenzor felületein, a sacrum környékén és a nemi szerveken jelenik meg, és néha köröm elváltozásokkal jár együtt, de változó lehet a teljes érintett testfelület nagysága. A bőrtünetek alapján a psoriasis öt típusát különböztetjük meg: plakkos, guttált, inverz, pustulózus és eritrodermiás. Az elváltozásokat elsősorban vörös, pikkelyes és kiemelkedő plakkok jellemzik. Az esetek kb. 80%-ában a plakkos psoriasis szimmetrikus, élesen körül határolt, erythematous, száraz, pikkelyes, viszkető foltok formájában jelentkezik, melyek az epidermisz legfelső rétegét érintik. A psoriasis jellemzően szisztémás rendellenesség; az esetek 10-30%-ában az ízületek gyulladásával is jár (psoriasisos ízületi gyulladás, PsA), és gyakran érinti az ízületen kívüli más helyeket is, például a gyomor-bél traktust és a szemet. A közelmúltban egyre több bizonyítékot találtak a súlyos psoriasis és a szisztémás anyagcsere-rendellenességek, például az elhízás, az inzulinrezisztencia, a magas vérnyomás, a dyslipidemia, a szív- és érrendszeri betegségek, a parodontitis és a depresszió közötti összefüggésre. A helyi (bőr elváltozás, viszketés, fájdalom) és az általános fizikai tünetek mellett a betegekben negatív testkép-tudat alakul ki a társadalmi megbélyegzés és az életminőség csökkenése miatt, ami alapján érthető, hogy a psoriasis az utóbbi időben a kísérleti és klinikai kutatások középpontjába került.

Etiológia, epidemiológia és prevalencia

A psoriasis az epidermális réteg keratinocitáinak proliferációjával, fokozott értágulattal és a leukociták által a bőrbe való beszűrődésével jár. A keratinociták rendellenes növekedése és differenciálódása az epidermális sejtek jelentős növekedését okozza. A keratinocita forgalom kontrolljának elvesztésének oka egyelőre nem ismert. Jelenlegi ismereteink szerint a psoriasis multifaktoriális betegség, azaz genetikai, környezeti és immunológiai tényezők egyaránt szerepet játszanak a kialakulásában.

Ismert, hogy a stressz mellett számos környezeti tényező, beleértve a traumát is kiválthatja a proliferációt és az exacerbációt. Bizonyos gyógyszerek hozzájárulhatnak a psoriasis kiváltásához, köztük a jód származékok, a szteroid megvonás, az aszpirin, a lítium, egyes béta-blokkolók (például propranolol), a nem-szteroid gyulladáscsökkentők (például az indometacin). Emellett, egyes tényezők (megfázás, szenvedélybetegségek, fertőzések) provokálják a betegséget. Ezzel szemben a meleg időjárás, a napfény és a terhesség kedvezően befolyásolhatja a betegség progresszióját.

Elterjedtsége világviszonylatban körülbelül 2%, de régióként változó; Európa népességének 2-3%-át érinti. A psoriasis alacsonyabb prevalenciát mutat az ázsiai és egyes afrikai populációban, ugyanakkor a Kaukázus és Skandinávia lakossága körében elterjedtsége akár 11%-ot is elérhet.

A psoriasis bármely életkorban megjelenhet, legjellemzőbb módon azonban mégis két életkori intervallumban: 15-35 éves és 50-60 éves kor között alakul ki. Az új esetek körülbelül 10-15%-a a 10 év alatti gyermekekénél jelentkezik. A jelek szerint valamivel gyakoribb a nők körében, mint a férfiaknál, a nők és férfiak nem szerinti megoszlási aránya 1,5:1. Hazánkban, akárcsak a kelet európai régió többi részében pontos epidemiológiai adatok nem ismeretesek. A becsült prevalencia a teljes népesség körülbelül 2%-ának (200 000 fő) felel meg, és a betegek 20%-a szenved PsA-ban Magyarországon.

A betegség kórélettana és az oxidatív stressz szerepe

Az elmúlt 30 év kutatásai és a klinikai gyakorlat forradalmi változásokat hozott a psoriasis patogenezisének terén, mint a környezeti és genetikai ingerek által kiváltott rendellenes immunválasz megértésében. Korábban a psoriasist eredendően az epidermális hiperproliferáció elsődleges rendellenességének tekintették. Normál epidermiszben a vertikális migráció és a differenciálódási állapot között szoros koordináció áll fenn, a jellegzetes molekulák expresszálódnak és a morfológia minden szinten megmutatkozik. Ez az elváltozás markánsan megvastagodott bőrrel vagy acanthosissal, az epidermisz lefelé irányuló hosszanti irányú a dermisbe való belenyúlásával, valamint a keratinocita eltéréssel jár. Szélsőséges mitotikus aktivitás látható a keratinociták alaprétégen, ami a hiányos terminális differenciálódásért felelős gyors proliferáció és érés bizonyítéka.

Az egyre több kutatás és klinikai tapasztalat ellenére a betegség kialakulásának folyamata továbbra is rendkívül összetett problémának számít, és patogenezisének minden részlete mindmáig nem teljesen ismert. A folyamat kiváltó okainak kapcsán számos elmélet létezik, beleértve valamilyen fertőzőes epizódot, trauma okozta sérülést és stresszes életmódot. Kétségtelen, hogy az egyik fontos környezeti ártalom, mely feltehetően szerepet játszik a patogenezisben, az oxidatív stressz.

Az oxidatív stresszt az oxigén eredetű szabad gyökök (OFR) termelődése és az antioxidáns védekező mechanizmusok közötti egyensúlynak az OFR-ek javára történő megbomlásaként definiálják. A bőr állandóan ki van téve mind endogén forrásokból, mind külső prooxidáns ingerekből származó OFR-ek, például szuperoxid gyök (O_2^-) és hidroxil gyök (OH^-) hatásának. Az OFR-ek, mint endogén források a különféle biokémiai reakciók során a sejtorganelumokban keletkeznek, például a mitokondriumokban, a peroxisómákban és az endoplazmatikus retikulumban. A polimorfonukleáris (PMN) leukociták a psoriasisos elváltozásokba való fokozott inváziója az OFR közvetlen felszabadulásához vezet. Ráadásul, granulocitákban termelik és tárolják a lizoszomális mieloperoxidáz (MPO) enzimet, amelyek H_2O_2 -ból és kloridból citotoxikus hipoklórsavat termelnek, hogy elpusztítsák a baktériumokat és egyéb kórokozókat. A külső prooxidáns ingerek közé tartoznak a szennyező anyagok, a nehézfémek, a dohányzás, a füst, a gyógyszerek, a xenobiotikumok vagy az ionizáló sugárzások. Az OFR-ek reakcióba lépnek a többszörösen telítetlen lipidekkel és malondialdehidet (MDA) képeznek. Ez a vegyület reaktív aldehyd, egyike a sok reaktív elektrofil anyagnak, amelyek a sejtekben toxikus károsodást okoznak és kovalens fehérje-adduktokat képeznek. Ezen aldehyd

előállítását biomarkerként használják a szervezet oxidatív-stressz szintjének mérésére. A prooxidáns sejtes folyamatok túlermelése lipidperoxidációt okozhat, hozzájárulhat a fehérje lebomláshoz, gyulladásos folyamatokat válthat ki és károsítja a sejtek DNS-ét és/vagy RNS-ét, végül sejtdiszfunkciókhoz és ennek következtében sejthalálhoz vezethet.

Normál körülmények között a szervezet főként az antioxidánsokon alapuló hatékony védekező mechanizmusokkal rendelkezik, melyek segítségével képes kivédeni az oxidatív stresszt. Ez két fő csoportból áll: az antioxidáns enzimek csoportjából, többek között a szuperoxid-diszmutázból (SOD) és a katalázból (CAT), valamint az alacsony molekulatömegű antioxidánsokból, például a redukált glutation (GSH) és a szulfhidril (-SH) csoportból. Bár az endogén antioxidánsok mérséklék az OFR káros hatásait, az OFR-ek fokozott vagy elhúzódó jelenléte felülírhatja a védekező mechanizmusokat és számos olyan sejtválaszt közvetít, amelyek hozzájárulnak a psoriasis kialakulásához. Az PMN-ekből, keratinocitákból és fibroblasztokból származó OFR-ek előállítása hozzájárulhat a neutrofil és a keratinocita proliferációhoz, a bőr érrendszerének jelentős megváltozásához, és általában a bőr krónikus és visszatérő gyulladásos állapotához. A legújabb vizsgálatok azt mutatták, hogy a sejt jelátviteli utak, mint például a mitogén-aktivált protein-kináz (MAPK), az aktivátor fehérje 1, a nukleáris faktor-kappa B (NF- κ B) és a Janus-kináz (JAK) jelátalakítók és a transzkripció aktivátorai ismertek, redox-érzékeny és bizonyítottan részt vesz a psoriasis kialakulásában. Az oxigényökök felszaporodása a helper T limfociták (Th1, Th17) és a keratinocita sejtek aktivációjához vezet a MAPK, NF- κ B és JAK-STAT3 útvonalakon keresztül, ami interleukinek, TNF-alfa, gamma-interferon és vaszkuláris endothelialis növekedési faktor túlermelését eredményezi. Ezek a gyulladásos tényezők aktiválják a T-sejteket és a keratinocitákat, ami további öngerjesztő folyamatokat okozva, keratinocita túlszaporodással, hipervaszkuláris hiperpláziával és szöveti gyulladás megjelenésével járó psoriasisos bőrjelenséghez vezet.

Klinikai diagnózis és nyomon követés

A psoriasis elváltozásainak klinikai képe nagyon jellegzetes, a bőrelváltozások lokalizációja és megjelenése egy bőrgyógyász szakorvos számára diagnosztikai eszköz, ezért a psoriasis diagnosztizálása elsősorban a betegség klinikai képe alapján történik, de természetesen vannak olyan esetek, amikor szükség van szövettani vizsgálatokra is.

Léteznek olyan további jelek, amelyek szintén hozzásegítenek a psoriasis diagnosztizálásához. Az Auspitz-jel, a pontszerű vérző foltok megjelenése a psoriasis pikkelyeinek lekaparásakor, *Heinrich Auspitz* (1835-1886) osztrák bőrgyógyász nevéhez fűződik, aki először azonosította ezt a klinikai tünetet. A Koebner-jelenség, más néven Koebner-válasz vagy izomorf válasz, a XIX. század második felében praktizáló neves német bőrgyógyásznak *Heinrich Koebner*nek tulajdonítható. Az oltások, a leégés és a tetoválás egyaránt kiválthatják a Koebner-választ, azaz a traumák vonalán megjelenő bőrelváltozásokat.

A psoriasis klinikai megjelenési formái

Krónikus plakkos psoriasis. A leggyakoribb típus; a psoriasisban szenvedő betegek több mint 80% -át érinti. A plakkok jellemzően a végtagok extenzor felszínén, a sacrum és a gluteális régiókon, valamint a törzsön helyezkednek el.

Psoriasis capitis. A legtöbb esetben a fejbőr is érintett. A fejbőrön, a fül mögött hiperkeratotikus erythematosus alaplemezek találhatók.

Inverz psoriasis. Az elváltozások a nagy bőrredőkben és a nemi szervek régióiban vannak. A plakkok vékonyak, jól körül határoltak, enyhe lemezes hámlást mutatnak és nehezen kezelhetők.

Guttate psoriasis. Számos kicsi, rózsaszínű-vöröses papula, finom lemezes hámlással a törzsön és a végtagokon. Általában akkor jelenik meg, ha valamilyen gyulladásos folyamat van a szervezetben.

Erythrodermás psoriasis. Akutan megjelenő, generalizált erythema, az egész test több mint 80-90% -án, elektrolit- és albuminvesztés, továbbá hipotermia kíséri.

Pustuláris psoriasis. A pustulák (steril pustulák) jelenléte az erythematosus bőrrel körülvett bőrfelületen – ha generalizálódik, akkor életveszélyes lehet.

Lokalizált pustuláris psoriasis (palmo-plantar pustulosa). Hyperkeratotikus erythematosus hámló/scaling plakkok a tenyéren és a talpon; pustulák kíséretében.

Arthritis psoriatica (AP). Psoriasisos ízületi gyulladással járó bőrelváltozások, főleg DIP és PIP ízületek érintettek, de előfordul más ízületek érintettsége is.

Köröm psoriasis. A körömelváltozások nagyon jellemzőek és segítenek a psoriasis diagnosztizálásában. Bőrlakk jelenléte nélkül is előfordulhat. A köröm érintettsége gyakran jelen van a PsA-betegek esetében.

A psoriasis súlyosságának mérése

Fredriksson és munkatársa 1978-ban kidolgozta a Psoriasis Area Severity Indexet (PASI). A psoriasis súlyosságának mérésére a legszélesebb körben használt eszköz a PASI-pontszám, amely egyesíti a 0–72 közötti értékeket egyetlen pontszámba, és így tömören fejezi ki az eritéma súlyosságának, az elváltozások és az érintett terület indurációjának és desquamációjának értékelését.

A XXI század elejétől hozzáférhető a Corti által készített online kalkulátor. A PASI-t hitelesebbnek tartják és részletesebb, s a szakorvosok a klinikai vizsgálatoknál továbbra is a pontszámhoz ragaszkodnak, de az egyszerűbb orvosi globális értékelés (Physician Global Assessment: PGA) alkalmas lehet közösségi eredményeken alapuló projektekre.

A számítási módszer alapja a következő: a testet négy részre osztják fel: az ember fej (H) a bőr 10% -a; a kar (A) (20%); a törzs (T) (30%); láb (L) (40%). Ezeket a területeket önmagában pontozzák, majd a négy pontszámot egyesítik a végső PASI-ban. Az egyes területeken belül a súlyosságot három klinikai jel segítségével becsülik meg: induráció (vastagság), erythema (vörösség) és deszkvamáció (lemezes hámlás). A súlyossági paramétereket 0 és 4 közötti skálán mérjük, a nullától a maximumig. Ezután kiszámoljuk mind a három súlyossági paraméter összegét minden bőrrészre, szorozva az adott

területre vonatkozó területi pontszámával, és megszorozzuk a vonatkozó rész súlyával. A bőr érintett területeinek kiszámításához használhatjuk a testfelület (Body surface area: BSA) mérését.

A psoriasis klasszikus társbetegségei

A psoriasis krónikus gyulladással szisztémás betegség. Számos tanulmány bizonyította, hogy a psoriasis összefügg az ízületi gyulladással, a depresszióval, a metabolikus szindrómával, a gyulladással bélbetegséggel, az alkoholmentes zsírmáj betegségével és a szív- és érrendszeri betegségekkel. A közelmúltban számos egyéb komorbiditás vetődött fel a psoriasis krónikus gyulladással állapotával összefüggésben. Ezek megértése minden bizonnyal a betegség jobb kezeléséhez vezet.

A psoriasis az életminőségre gyakorolt fizikai, érzelmi és társadalmi hatása hasonló, sőt néha még súlyosabb is, mint az ischaemiás szívbetegségben, rákban, ízületi gyulladásban és diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében. A psoriasis alacsony önértékeléssel, valamint a szorongás és depressziós rendellenességek prevalenciájával jár (30, illetve 60%).

A metabolikus szindróma egy sor kockázati tényezők foglal magában, ideértve a kóros elhízást, a dyslipidaemiát, a magas vérnyomást és az inzulinrezisztenciát. Az elhízással, a hipertrigliceridemiával és a hiperglikémiával való összefüggések a psoriasis súlyosságával párhuzamosan szintén fokozódnak.

A közepesen súlyos és súlyos psoriasis kezelése céljainak meghatározása

A plakkos psoriasis súlyosságának meghatározása. Két fő kategóriában határozható meg: enyhe, illetve közepesen súlyos vagy súlyos. Heves vita zajlott a szakemberek között arról, hogyan lehet meghatározni az „enyhe” és a „mérsékelt vagy súlyos” plakkos psoriasist BSA, PASI és DLQI alkalmazásával. Abban azonban egyetértés van, hogy egyetlen egységes definíció nem tartalmazhat minden olyan klinikai helyzetet, amely a psoriasisban szenvedő betegeknél jelen lehet. *Az enyhe plakkos psoriasis meghatározása:* ha a BSA ≤ 10 és a PASI ≤ 10 az enyhe betegségre utal, de a DLQI > 10 azt jelzi, hogy az életminőségre gyakorolt hatás jelentős, súlyosnak tekinthető a psoriasis, és szisztémás terápia indítható akkor, amikor a beteg betegségét helyi kezeléssel nem lehet kordában tartani. *A „mérsékelt vagy súlyos” plakkos psoriasis meghatározása:* ha a BSA > 10 vagy a PASI > 10 , az közepes vagy súlyos betegségre utal, de a DLQI ≤ 10 azt jelzi, hogy az életminőségre nincs jelentős hatása, a psoriasis enyhe betegségnek tekinthető.

Kezelés és prognózis

A klinikai irányelv szerint a psoriasisban szenvedőket körülbelül 90%-át helyi terápiával kezelik. Ezért a helyi terápia (hidratáló készítmény, kőszénkátrány, szalicilsav, kortikoszteroid, retinoidok, fényterápia stb.) megfelelő első vonalbeli kezelés, de mellette a beteget gyakorlati tanácsokkal kell ellátni és segíteni kell a helyi kezelés alkalmazását, illetve használatát illetően. A lokális terápia azonban önmagában nem mindig elég, ekkor a betegséget kordában tartó szisztémás kezelést kell választani.

A psoriasis vulgaris szisztémás kezeléséről szóló Európai S3-irányelvek, foglalják össze a szisztémás kezelést, mint monoterápia bizonyítékait. A második vonalbeli gyógyszerként alkalmazott szisztémás terápiás szerek a retinoidok (acitretin), a ciklosporin-A (CsA) és a metotrexát (MTX).

Az elmúlt évtized során a közepes és súlyos psoriasis kezelésében a biológiai gyógyszerek bevezetése jelentette a legnagyobb előrelépést. 2004-ben az etanercept volt az első, az Európai Gyógyszerügynökség által bejegyzett biológiai kezelés, majd ezt követte az infliximab, az adalimumab, az ustekinumab, a szekukinumab, az ixekizumab, a guselkumab, a risankizumab és az apremilast.

Termodinamikai vizsgálat differenciál pásztázó kalorimetriával (DSC)

A természetben az anyag belső szerkezetének megváltozása meghatározott törvényszerűségek szerint történik. Egy adott biológiai rendszer állapotparaméterei (nyomás, hőmérséklet, térfogat, koncentráció) összefüggenek egymással, amit állapotegyenletek írnak le, amelyek tájékoztatnak a rendszer energiaállapotáról, belső rendjéről és stabilitásáról. A biokémiai reakciók/életfolyamatok teljes megértéséhez a rendszer energiaátadásait/átmeneteit kell tanulmányozni. Bizonyos körülmények között a specifikus makromolekulákat (pl. fehérjék) és a biokémiai folyamatokat energetikailag sok, közel azonos energiájú részállapot jellemezhet. Minden részállapothoz egy konformáció rendelhető; a biológiai rendszer, még a termodinamikai egyensúly állapotában is, átmehet egyik állapotból a másikba.

E tekintetben a makromolekulában a biomolekulát alkotó atomok helyzete nem állandó, és viszonylag jelentős belső mozgásra kell számítani. A mozgások közül azok a legfontosabbak a kutatók számára, amelyek meghatározzák a biokémiai/fiziológiai folyamatokat. Tudományos tény, hogy a biológiai rendszeren belüli koordinált kollektív mozgások felelősek a különböző biológiai funkciókért. A kollektív mozgás a fehérje, mint egység jól körülírt doménjének a fehérje többi részéhez viszonyított mozgásának folyamatát jelenti. Az ionok és a kis molekulák közötti kölcsönhatások ingadozásokat generálnak a fehérje szerkezetében; a vízmolekulák, ionok hozzákötődhetnek vagy elszakadhatnak a fehérjétől. A kötés és a disszociáció megváltoztathatja a fehérje elektromos töltéeloszlását, ezáltal vonzó vagy taszító erők keletkeznek, amelyek modulálják a fehérje vagy annak egyedi funkcionális tartományának mozgását, és végső soron megkönnyíthetik vagy gátolhatják az egyik konformációs állapotból a másikba való átmenetet. A fehérje vagy doménjeinek dinamikus állapota valamilyen módon befolyásolja a biológiai funkciókat.

Adott környezeti feltételek mellett (nyomás, hőmérséklet, ionkoncentráció, pH stb.) a natív fehérje szerkezete kinetikailag előnyös szerkezet, egyike a polipeptidlánc számos lehetséges metastabil szerkezetének. Az intermolekuláris kölcsönhatások befolyásolják az egyensúlyi térszerkezetet és annak dinamikai tulajdonságait. A térszerkezet stabilitása termodinamikai módszerekkel jól tanulmányozható. Fontosak azok a módszerek, amelyek a rendszer folyamatos melegítésével vagy hűtésével képesek folyamatosan mérni a kis hőhatásokat. Ilyen eszköz a hőáram

(hőteljesítmény) folyamatos mérésére szolgáló állandó nyomású differenciál pásztázó kaloriméter. Legyen szó egyszerű vagy összetett folyamatról, a hőáram hőmérsékletfüggése információt nyújt a termikusan kiváltott makromolekuláris „olvadási” (denaturációs) folyamat jellegéről. A termikus transzformáció kooperativitása tájékoztat a termikus transzformáció reverzibilitásának mértékéről, valamint arról, hogy a környezeti feltételek változása milyen hatással van az átmenet hőmérsékletére és az átalakulás entalpiájára. A termodinamikai elemzés számos tulajdonságot képes leírni, pl. segít meghatározni a hőkapacitást, az olvadáspontokat, a szerkezeti stabilitást, az átalakulásokat, a konformációs változásokat stb.

A DSC felépítésének és működésének alapelvei

A Micro DSC-II a biológiai és biokémiai folyamatok szerkezeti és konformáció változásainak mérésére kifejlesztett rendkívül érzékeny eszköz, amely $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ és $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ közötti tartományban használható.

A készülék a hőáram mérésének elvén működik. A mérő- és referenciacellát egy hőelnyelő egységben helyezik el, amelyet a beállított hőmérsékleti programnak megfelelően lehet fűteni /hűteni.

A mért kimeneti paraméter a hőáram a hőmérséklet vagy az idő függvényében. A hűtőborda és a mintatartó, valamint a minta és a referencia cella közötti hőmérséklet-különbség adja a vezérlőjeleket a program végrehajtásához. A minta és a referencia cellába az anyagot úgy töltjük be, hogy a két cella hőkapacitása közel azonos legyen, ezért a tömegkülönbségüket közel $\pm 0,1\text{ mg}$ -ra állítjuk be.

A programozott melegítés során tehát a két edény hőmérséklete ugyanúgy változik, és így a köztük lévő hőmérséklet-különbség nulla (a referencia a mintapuffer), amíg valamilyen (endo/exoterm) folyamat végbemegy a vizsgált makromolekuláris rendszert: tartalmazó mérőcellában. A hőmérséklet-különbség előjelétől és nagyságától függően energiát kell közölni vagy a mintával, vagy a referencia cellával, hogy fenntartsuk az eredeti fűtési program és a cellák közötti hőegyensúlyt. Ezekben az esetekben a programozott melegítés során közölt energia nem növelheti a minta belső energiáját (vagyis a hőmérsékletet), mert az energiát szerkezeti változások (H-kötések felbontása, fehérje unfolding /kitekerekedése/ stb.) előidézésére fordítják. A mérő/szabályozó rendszer kimenete ezt az energiát (hőáram) az idő vagy az aktuális hőmérséklet függvényében detektálja. Közvetlenül a vizsgált folyamatból nyert információ a kimeneti jel integrálja, amely az úgynevezett kalorimetrikus entalpia (ΔH_{cal} , a hermetikus lezárásnak köszönhetően a cellák állandó nyomás alatt vannak).

Ebből grafikus feldolgozással könnyen megszerezhető a minta hőkapacitása állandó nyomáson (mert a rendszer inhomogén), valamint a szabad entalpia és az entrópia T_m -re számított változása.

Biológiai/orvosi minták esetén először úgynevezett alapértékre van szükség. Ebben az esetben mind a referencia, mind a minta cella tartalmaz egy a kísérlet jellegének megfelelő puffert. A kapott alapérték az eszköz jellemzője; ez a mérőműszer úgynevezett "alapjárata". A gyakorlatban a minta

valós hőáramának és hőmérsékletének görbáját úgy határozzuk meg, hogy az irreverzibilis módon denaturált minta esetében egy második melegítést alkalmazunk. Ebben az esetben ugyancsak kapunk egy műszer alapvonal értéket. Ezt a görbét kivonva az első hőáramból megkapjuk a mintánk denaturációs görbáját.

A DSC görbékéből különböző hőparaméterek levezethetők, amelyek jellemzik a vizsgált rendszerben végrehajtott folyamatokat. A leggyakrabban használt termodinamikai adatok a következők:

- T_m maximális vagy olvadási hőmérséklet, ahol a hőáram eléri a maximális értéket, és a makromolekula 50% -a denaturált (unfolded). Komplex rendszer esetében észlelhetjük a fő-átmenettől független mellékátmeneteket. Minél magasabb a T_m , annál jobban kötődik a makromolekula vagy annak hővel elválasztható doménje.

-- ΔH_{cal} a hőáram hőmérsékleti görbéjének a T_1 és T_2 (denaturáció kezdete és vége) hőmérsékleti intervallum alatti területe. A nagyobb kalorimetrikus entalpia erősen kötött struktúrát jelent, mert a kémiai kötések megontásához több energiára van szükség.

- $T_{1/2}$ a denaturáció úgynevezett „félszélessége”. Ez a hőmérsékleti tartomány az, ahol a hőáram a maximális hőáram fele. A nagyobb $T_{1/2}$ a szerkezet lazulásának jele némi beavatkozás után (kisebb mérvű együttműködés a makromolekula termikus doménjei között), míg a kisebb $T_{1/2}$ merevebb rendszerről árulkodik (egyetlen szerkezeti egységként viselkedik).

- A ΔC_p a denaturáció következményére utal. A termikus folyamat során bekövetkező szerkezeti változás megváltoztathatja a hőkapacitást. Nagysága arányos a végső strukturális változás mértékével.

A DSC rendkívül érzékenyen követi a hőkapacitás változását, de képes információval szolgálni a rendszer ezeken a strukturális változásokon átesett meghatározott szegmenséről. Ez azt jelenti, hogy további pl. szövettani, biokémiai, elektronmikroszkópos információkra, vagy összetett rendszer esetén az alanyok termikus jellemzőire van szükség.

Az emberi vérplazmán végzett denaturációs kísérleteinket a Pécsi Tudományegyetem ÁOK Biofizikai Intézetében végeztük Micro DSC-II mikrokcaloriméterrel (SETARAM, Franciaország). Hastelloy cellákat használtunk a mérésekhez. A vizsgált minták össztömege átlagosan 950 mg volt. Kontrollként fiziológiás sóoldatot adtunk a referencia cellába. A rendszer kiindulási stabilitása izoterm állapotban kisebb volt, mint $\pm 0,2 \mu W$, a fűtési/hűtési sebesség pedig 0,3 K/perc. A mérések előtt nem volt szükség előkalibrálásra.

Statisztikai analízis

Az eredményeket átlag és standard hiba (SE) meghatározásával értékeltük, és a szignifikancia szint $p < 0,05$ volt abban az esetben, ha legalább 5 minta volt egy csoportban. A grafikus megjelenítéshez a MicroCal Origin 6.0-t (Microcal Software, USA) használtuk.

II. Cél és hipotézis

A psoriasis területén végzett évtizedes kiterjedt kutatásoknak köszönhetően ma már sokkal többet tudunk arról, hogy milyen mechanizmusok húzódnak meg e krónikus immunológiai, elsősorban bőrbetegség, illetve annak általános szervi tünetei hátterében. Mivel azonban számos tisztázásra váró kérdés maradt, különösen a súlyosság monitorizálása és a kezelés tekintetében, valamennyi psoriasisban szenvedő betegekkal foglalkozó tanulmányunk esetében elvégeztük a betegek vérplazma mintáinak DSC elemzését.

Első psoriasis vizsgálati sorozatunkban 18 különböző klinikai stádiumú psoriasisban szenvedő felnőtt betegnél kíséreltük meg kimutatni a vérplazma termikus változásait DSC technika segítségével. A tünetek súlyosságát figyelembe véve, a PASI pontozási rendszer alapján 3 csoportba soroltuk őket (tünetmentes, minimális tünetekkel bíró és tünettel rendelkező betegek). Emellett a gyógyászati kezelés szerint a humán plazma mintákat 3 csoportba soroltuk: egészséges kontrollok, betegek terápiás kezelés nélküli, illetve kezelés alatt álló csoport.

A második tanulmánysorozatban 72 psoriasisban szenvedő beteg vérplazmájának DSC technikával történő vizsgálatát végeztük el kezelést nem kapó, illetve különböző terápiák nevezetesen hagyományos szisztémás gyógyszeres kezelés, illetve biológiai választ módosító szerek alkalmazása után.

A projekt harmadik sorozatában az volt a célunk, hogy felderítsük az oxidatív stressz paramétereket és DSC segítségével meghatározzuk az állandó nyomás melletti kalorimetrikus entalpiaváltozásokat a korábban említett 72 betegen.

A vizsgálat negyedik részében az összesített vérplazma termikus görbék tartalmi elemeinek tisztázása volt a célunk a DSC görbék dekonvolúciójával. Kíváncsiak voltunk továbbá arra is, hogy ezek a Gauss-görbék milyen kapcsolatot mutatnak a psoriasisos betegek súlyosságával és kezelésükkel.

III. Közlemények kivonatai

Kutatási eredményeink és a PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények alább láthatók:

III.1. Differential scanning calorimetry (DSC) analysis of human plasma in different psoriasis stages.

J Therm Anal Calorim 2013;111:1801-4.

DOI 10.1007/s10973-012-2468-2

III.2. Evaluation of blood plasma changes by differential scanning calorimetry in psoriatic patients treated with drugs.

J Therm Anal Calorim 2014;116:557-62.

DOI 10.1007/s10973-013-3585-2

III.3. Influence of oxidative injury and monitoring of blood plasma by DSC on patients with psoriasis.

J Therm Anal Calorim 2016;123:2037-43.

DOI 10.1007/s10973-015-4674-1

III.4. Deconvoluted plasma DSC curves on patients with psoriasis.

J Therm Anal Calorim 2020;142:789-96.

<https://doi.org/10.1007/s10973-020-09443-y>

IV. Eredmények és megbeszélés

2014-ben az Egészségügyi Világszervezet határozatot fogadott el, miszerint a psoriasis „krónikus, nem fertőző, fájdalmas, a testet eltorzító és fogyatékossgal járó betegségként jellemezhető, amelyre nincs gyógymód”. Noha a psoriasis első látásra „csak bőrbetegség”, szisztémás gyulladáson természetével összefüggésben krónikus társbetegségek, például a szív- és érrendszeri betegségek (pl. magas vérnyomás), metabolikus szindróma (pl. elhízás, cukorbetegség, hiperlipidémia) vagy mozgásszervi elváltozások (pl. psoriasisos ízületi gyulladás) társulhatnak hozzá, melyek az érintett betegek esetében növelik az általános halálozási kockázatot.

A klinikai vizsgálatokban és a napi klinikai gyakorlat során kevés módszert alkalmaznak a psoriasis súlyosságának felmérésére, hogy annak tükrében határozzák meg a kezelést. A jelenlegi irányelvek azt javasolják a klinikai szakembereknek, hogy holisztikusan tekintsenek a betegekre, objektív értékelést is alkalmazzanak, beleértve a testfelület érintettségét, az elváltozások helyét és vastagságát, a tüneteket és a társbetegségeket (fizikai és pszichoszociális megnyilvánulásokat egyaránt), valamint a psoriasis arthritis jelenlétét vagy hiányát, ugyanakkor szubjektíven ítélik meg a fizikai, érzelmi érintettséget, az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket, és vegyék figyelembe a betegek egyéni preferenciáját is. Általánosan elfogadott a psoriasis területi és súlyossági indexe, ez az általános orvosi felmérés (Physician's Global Assessment) és az életminőség index (Dermatology Life Quality Index, DLQI), melyek mennyiségileg határozzák meg a betegség súlyosságát.

Annak ellenére, hogy a közelmúltban a psoriasis nemcsak bőrbetegségnek, hanem összetett betegségnek tekinthető, klinikai monitorozása továbbra is a bőrtüneteken és azok változásain alapul, a fent említett pontszámok felhasználásával. Így a diagnózis szinte kizárólag klinikai jellegű. Nincsenek általánosan elfogadott módszerek, illetve objektív és specifikus laboratóriumi paraméterek a kezelés hatékonyságának felmérésére vagy a betegség bármely szakaszában történő követésére. A laboratóriumi vizsgálatok csak akkor hasznosak, ha a szisztémás terápiák megkezdésekor, például az immunológiai inhibitorok alkalmazásánál figyelembe veszik a kiindulási laboratóriumi vizsgálatokat (teljes vérszám, vér karbamid-nitrogén / kreatin, májfunkciós tesztek, hepatitisz panel, tuberkulózis szűrés, terhességi teszt).

Mint korábban említettük, a psoriasis oka továbbra is ismeretlen, és jelenleg nincs rá gyógymód. Az évek során a patogenezisére vonatkozóan számos hipotézist vonultattak fel és sok modellt mutattak be. Az „oxidatív stressz”, mint redoxbiológiai és orvosi fogalom 1985-ben fogalmazódott meg általánosságban. A bőr, mint a test legnagyobb oxidatív sérülésnek kitett szerve kapcsán ismeretes, hogy ez a stressz számos bőrbetegségre van kihatással.

Köztudott, hogy az OFR-ek rendkívül reaktív anyagok, amelyek biokémiai redoxi-reakciók során jönnek létre a normális sejttanyagcsere során. Az OFR keletkezésének tekintetében

bizonyos káros hatások is jelentkeznek. Gyakorlatilag az összes esszenciális biomolekula átmehet az OFR által közvetített oxidatív reakciókon, ilyen például (1) a DNS vagy az RNS károsodása, (2) a többszörösen telítetlen zsírsavak oxidációja a lipidekben (lipidperoxidáció), (3) az aminosavak oxidációja a fehérjékben, és (4) specifikus enzimek oxidatív deaktiválása a ko-faktorok oxidációja révén. Normál egyensúlyi állapotban a sejtek különböző antioxidáns rendszerekkel és különféle antioxidáns enzimekkel rendelkeznek, hogy megvédjék magukat a szabad gyökök támadásaival szemben. A szuperoxid-diszmutáz, az OFR elleni első védelmi vonala katalizálja a hidrogénperoxid diszmutációját, amelyet a kataláz tovább bont vízzé és gyöktermészetű nascens oxigénné. A redukált GSH-ból és egy sor funkcionálisan rokon enzimből álló glutation-függő antioxidáns rendszer alapvető szerepet játszik az OFR-ek és más oxidáns molekulák elleni sejtvédelemben. Hasonló funkciót lát el a gyökfogó hatással bíró -SH csoport is.

Ezek az előzetes irodalmi adatok arra sarkallnak minket, hogy a különböző súlyosságú psoriasisos betegek körében megvizsgáljuk az oxidatív stressz markerek jelenlétét mind a prooxidáns, mind az antioxidáns oldalról. Perifériás vérvizsgálati eredményeink azt mutatták, hogy az egészséges kontroll csoporthoz képest a lipidperoxidáció, valamint az össz-OFR termelés és a PMN-ek MPO-aktivitása szignifikánsan nagyobb volt a kezeletlen, közepesen súlyos és súlyos tünetekkel küzdő betegeknél és valamennyi gyógyszerrel kezelt csoportban. Az összes vizsgált esetet összehasonlítva a kezeletlen, súlyos tünetekkel rendelkező betegeknél találtuk a legmagasabb szintet a fenti értékek tekintetében. Számos kutató megerősítette, hogy szignifikáns összefüggés van a prooxidáns státusz emelkedése és a PASI pontszám között. Ezek közül kiemelhető például, hogy Kural és munkatársai megnövekedett MDA és lipid-peroxid szintet mutattak ki a betegeknél a kontrollcsoportot képező egészséges önkéntesekhez képest. Hasonlóképpen, Kökçam és munkatársai, valamint Wozniak és munkatársai is megállapították, hogy a psoriasisban szenvedő betegeknél nőtt az MDA szintje. Egy másik tanulmány kimutatta, hogy a betegek összes oxidáló státuszának (TOS) szintje jelentősen megnőtt. Sőt, egyre több bizonyíték arra utal, hogy a prooxidáns státusz felgyorsulása nem ok, hanem a bőr gyulladós betegségének következménye, ami igaz a psoriasisban szenvedő betegek esetében is. Meg kell jegyezni ugyanakkor, hogy a PMN leukociták által termelt gyökök közvetlen mérési eredményeit nagyon kevés tanulmány publikálta.

Bebizonyítottuk ugyanakkor, hogy az antioxidánsoktól a GSH és -SH csoportok koncentrációja, valamint a vérplazmában az SOD és CAT aktivitása szignifikánsan csökkent a kezeletlen, súlyos tünetekkel rendelkező betegeknél, összehasonlítva az egészséges kontroll személyekével. A jelenlegi adatok azt is megerősítették, hogy a vér antioxidáns és scavenger kapacitásának kimerülése összefügg a psoriasis súlyosságával. Más kutatók, például Kural és munkatársai is megerősítik az eredményünket; utóbbiak azt találták, hogy a CAT, SOD és glutation-peroxidáz enzimek aktivitása és az összes antioxidáns státusz (TAS) szintje csökkent.

Hasonló eredményeket kapott Emre és munkatársai, amikor alacsony TAS-t mértek psoriasisban szenvedő betegeknél. A psoriasis során a vérben bekövetkezett redox státusz változását megerősíti az a tény is, hogy az első gyógyszeres kezelések többek között különböző antioxidánsokkal történtek (pl. E-vitamin, béta-karotin, szelén).

Ezen eredmények ismertetében felmerül a kérdés, hogy ajánlott-e antioxidánsokat adni a psoriasisban szenvedő betegeknek. Jelenlegi kutatásunk ezt nem vizsgálta külön, de számos publikáció megerősítette, hogy minden gyümölcs és zöldség természetesen tartalmaz egy sor antioxidánst, például karotinoidekat, flavonoidokat és C-vitamint, amelyekről ismert, hogy csökkentik a szervezetben az oxidatív stresszt. Antioxidánsban különösen gazdag élelmiszerek többek között a bogyógyümölcsök, a szőlő, a dió, a sötétzöld zöldségek, a teljes kiőrlésű gabonák, a narancssárga színű gyümölcsök és zöldségek, valamint a zöld tea. Az étrendi antioxidánsok növelése segíthet a psoriasisoz társítható oxidatív stressz csökkentésében. Jelenlegi tanulmányok kizárólag a gyümölcs- és zöldségfogyasztásnak a psoriasisra gyakorolt speciális hatásaival foglalkoznak, amely a betegség kezelésének kiegészítő terápiája lehet. Vezető táplálkozástudományi folyóiratok publikációi azt javasolják, hogy mielőtt antioxidáns kiegészítőket adnánk a psoriasis kezelésére, előtte konzultáljunk bőrgyógyással.

A psoriasis elleni gyógyszeres terápiák célja a betegség klinikai megnyilvánulásainak kordában tartása, hozzájárulva ezzel a beteg életminőségének javításához. A bőrgyógyász által végzett kezelés megválasztása olyan tényezőktől függ, mint például a PASI-pontszám, a bőr típusa, a korábbi kezelésekre való reagálás, a beteg életkora és a klinikai előzmények. Mérsékelt és súlyos psoriasis esetén általában monoterápiát vagy szisztémás szerek kombinációját (MTX, retinoidok és biológiai terápia) alkalmazzák. Második generációs retinoidként a géntranszkripcióhoz kötődik, szabályozza a magreceptorokat, és csökkenti az epidermális hiperpláziát és a sejtek szaporodását. Vizsgálatunk ezen része egyrészt azt mutatta, hogy az antipsoriasisos szerek közül az acitretin szignifikánsan megnövelte az összes OFR szintet és az MPO aktivitást az egészséges kontrollokhoz képest, de csökkentette ezeket az oxidatív stressz paramétereket, és jobban megőrizte a vér scavengereket és antioxidánsait a nem kezelt súlyos tünetekkel rendelkező személyekhez képest. Ezen hatások pontos mechanizmusa jelen tanulmányban még nem ismert. Más kutatók megerősítették, hogy az acitretin beadása mitokondriális átmenet permeabilitást és apoptózist indukált májsejtekben, amit a tiol csoportot védő és antioxidáns szerek nem gátoltak meg, kizárva ezzel az oxidatív stressz mechanizmusokat.

Számos mellékhatása ellenére, az első generációs psoriasis elleni gyógyszerek egyike a metotrexát, mivel antimetabolikus szerként általában szisztémás terápiát alkalmaznak mérsékelt vagy súlyos psoriasisban. Az alkalmazott psoriasisos szisztémás gyógyszerek közül a betegek oxidatív stressz állapotának legkomolyabb változását az MTX terápia után figyelték meg. Ez a gyógyszer igen látványosan megnövelte a teljes OFR-szintet és az MPO-aktivitást az egészséges

kontrollokhoz képest, de az értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint gyógyszerrel nem kezelt betegeknél. Ráadásul jelentős csökkenést okozott a GSH és -SH csoportok szintjén, valamint az SOD aktivitásában. Hasonló megfigyeléseket tettek Elango és munkatársai egy tanulmányban, amely során a psoriasisos betegeket metotrexát monoterápiával kezelték.

A közelmúltban kimutatták, hogy a biológiai választ módosító szerek hatásával mérhető a vér oxidatív stressz markerei a psoriasisban szenvedő betegeknél. Ezek a kiméra monoklonális anti-TNF-alfa antitestek okozták a legalacsonyabb oxidatív károsodást a betegekben, mivel a sejtek specifikus receptoraihoz való specifikus kötődésük nem károsította a sejtmembránokat, ami lipidperoxidációt okozott, és nem gyorsította fel az általános gyulladási folyamatokat.

A téma egyik legújabb vizsgálata kimondta, hogy a CAT és a glutation-peroxidáz csökkent aktivitásának eredményeként kialakuló magas plazma és a vörösvértestek MDA szint a plakkos psoriasis exacerbációjának markerei, és javasolja ezen markerek nyálból történő mérését. Mindeközben a vér oxidatív stressz tesztjei perifériás vénából történő egyszerű, rutinszerű vérvétel után végezhetőek el. Jelenleg még könnyebb, noninvazív technikák jelentek meg. Tény, hogy a nyálminta diagnosztikai anyagként való levétele számos előnnyel jár a perifériás vérrel szemben, melyek közül a legfontosabb a noninvazív mintavétel, egyúttal a betegek alacsonyabb szorongása és az egészségi állapotuk megvizsgálása kapcsán mutatott nagyobb hajlandóság. Sajnos a szóban forgó tanulmánynak az a hiányossága, hogy a vizsgált betegek nem szedtek psoriasis elleni gyógyszereket, ezért nem tudtuk összehasonlítani az eredményeit a mi gyógyszerrel kezelt betegeink laboratóriumi adataival.

A DSC termoanalitikai módszer, amelyet elsősorban az ásványi és szervetlen anyagok fizikai tulajdonságainak kutatása során alkalmaznak az 1960-as évek óta. A technikát először Watson és O'Neill írták le az amerikai Perkin-Elmer Vállalatnál. Később ezt a validált és hatékony módszert nemcsak a fizikában alkalmazták az anyagszerkezeti változásainak bemutatására, hanem különböző kísérleti állatmodellekben és klinikai kutatásokban számos biológiai makromolekula (szénhidrát, fehérje, nukleinsav stb.) viselkedésének modellezésére is.

A 2000-es évek elején Garbett és munkatársai korai munkáikban kimutatták, hogy a DSC termogram a biomolekulák egyedi azonosítója, amely különböző körülmények között tükrözi a normális vagy a patomorfológiai változásokat.

Több mint egy évtizede már annak, hogy a betegek DSC-mérései a kutatások középpontjába kerültek, s egyre több szerző igazolja a DSC-adatok fontosságát és előnyeit. Összefoglalva ezek a következők:

1. A vérplazma vagy a szérum termikus adatai (hőelnyelés, átmeneti hőmérséklet és kalorimetrikus entalpia) jelentősen eltérnek az egészséges személyek és különféle betegségekben, nevezetesen szisztematikus gyulladási rendellenességekben vagy tumoros betegségekben szenvedő betegek esetében.

2. A DSC adatok változásai szoros összefüggést mutatnak a betegségek klinikai stádiumával.
3. A DSC görbék tökéletesen tükrözik a plazma vagy a szérum minta fehérje-összetételét.
4. A termogramok jelentős változásai nemcsak a fő plazmafehérjék mennyiségi változásaiból, hanem a kis molekulák vagy peptidok kölcsönhatásaiból is következnek.
5. Ezen felül a DSC görbék alakja nagyon érzékeny a fehérjék konformáció változásaira, a fehérje-fehérje vagy a ligandum-fehérje kölcsönhatásokra, az új fehérjék (pl. paraproteinek tumoros betegségben) megjelenésére vagy a különböző gyógyszerek plazmafehérjékre gyakorolt hatására.

Tudomásunk szerint kutatócsoportunk publikált először DSC-adatokat és a psoriasisban szenvedő betegek eredményeit az irodalomban. Tekintettel arra, hogy egyáltalán nem voltak előzetes eredmények a psoriasis kapcsán, több előzetes DSC-mérést kellett elvégeznünk vérmintákból. Sőt, több esetben más kutatási eredmények hiánya okozott problémát, ami megnehezítette számunkra az értékelési munkát. Első feladatunk volt, hogy vért vegyünk egészséges önkéntesektől és mérést végezzünk. Itt három fő denaturációs olvadáspont ($T_{ms} \sim 56, 62 \text{ and } 65 \text{ }^\circ\text{C}$) jelent meg. Ezen eredmények mindvégig összhangban voltak más kutatókéval.

Célunk az volt, hogy ellenőrizzük a DSC technika alkalmazhatóságát ebben a dermatológiai betegségben. Kezeletlen és tünetmentes betegeknél az átlagos olvadási hőmérséklet 63°C körüli volt, míg a kalorimetrikus entalpia az ilyen biológiai anyagok esetében szokásos tartományban mozgott ($\Delta H \sim 1,25 \text{ J/g}$). Gyógykezelés nélküli betegek esetében a DSC-vizsgálatok egyértelműen igazolták a bőrbetegség súlyosságának termodinamikai következményeit: csökkenő olvadási hőmérséklet, valamint az egészséges kontroll alanyokhoz képest csökkent a kalorimetrikus entalpiák átlagértéke. Ezzel szemben a kezelt betegek esetében határozott hőkapacitás-változásokat tapasztaltunk a natív és denaturált állapotok között (a viszonyítási alapvonal eltolódása ezt jelzi), ami a szérumfehérjék eltérő vízkötésének jele lehet. Orális retinoiddal vagy citosztatikummal (MTX) történő gyógyszeres kezelésen átesett betegcsoportok a bőrbetegség súlyosbodásának termodinamikai tendenciáját mutatták.

Az olvadási hőmérsékletek ilyen mérvű csökkenése és a megnövekedett kalorimetrikus entalpia a makromolekuláris szerkezet változásának jelei. A denaturált és a natív állapotok közötti kifejezett hőkapacitás-változás szintén a betegség révén meglévő strukturális változást mutatja az egészséges kontrollokhoz képest. Sajnos ebben a kísérleti vizsgálatban alacsony számú beteg vett részt az orvosi kezelés alatt álló csoportban, így nem tudtunk statisztikailag megalapozott következtetést levonni. Megnövelt mintaszámmal végzett vizsgálatok igazolhatnák megfigyeléseink érvényességét, de bizonyos tendenciák így is láthatóak voltak. Az eredmények azt mutatták, hogy a DSC nemcsak az orvosi kezelésben részesülő esetekben lehetne használható módszer, ugyanis a DSC görbék különböznek a psoriasisban szenvedő betegek és az egészséges kontroll alanyok esetében. Az irodalomban azonban nem álltak rendelkezésre olyan adatok, amelyek arra engednének következtetni, hogy DSC segítségével diagnosztizálnák vagy megállapítanák a

humán vérplazma kiindulási állapotát a psoriasisban szenvedő betegeknél, de hasonló eredményeket írtak le egy másik közleményben, ahol a DSC-módszert alkalmaztak más szisztémás immunológiai kórkép vizsgálatára. A reumatoid arthritis, a szisztémás lupusz eritematózus és a Lyme-kór DSC-görbéi egyedülálló DSC profilt mutattak a vérplazmában, amely megalapozhatja a DSC módszer klinikai diagnózisként való alkalmazását. A DSC módszer lehetőséget nyújthat arra, hogy új eszköz legyen a psoriasisban szenvedő betegek diagnosztizálásához és nyomon követéséhez.

A második vizsgálatban a humán vérplazma termikus változását vizsgáltuk megnövekedett számú kezeletlen betegnél, valamint szisztémás gyógyszeres kezelésben részesült betegeknél. Mindegyik csoportot tünetmentes, enyhe és súlyosan érintett alcsoportokra osztottunk fel. A gyógyszeres kezelés során az adatokat citosztatikus beavatkozás (MTX), retinoid kezelés (acitretin) és biológiai választ módosító (adalimumab, infliximab és ustekinumab) szerek csoportjára osztottuk. A minták denaturációja során – osztályozásuktól függetlenül – a legtöbb esetben három olvadási hőmérséklet (T_{m1} 55,50-59,50 °C, T_{m2} 63-69,5 °C, valamint T_{m3} 67,3 és 89,5 °C között) volt megfigyelhető. A kalorimetrikus entalpia értékek az ilyen típusú biológiai anyagok szokásos tartományában voltak ($\Delta H \sim 1,3-2,0$ J g⁻¹). A gyógyszeres kezelés nélküli betegek DSC vizsgálata egyértelműen bizonyítja a bőrbetegség súlyosságának termodinamikai következményeit: a T_{m1} jelentős növekedése, a csökkenő T_{m2} olvadási hőmérséklet, a T_{m3} hiánya és a kalorimetrikus entalpiák növekedése, míg súlyos tünetek esetén csak az első olvadás és a kalorimetrikus entalpia változott a tünetmentes kontrollokhoz képest.

Először a hagyományos antipsoriasisos szerek (metotrexát és acitretin) hatását határoztuk meg emberi vérplazma változások DSC elemzésével. Eredményeink azt igazolták, hogy a tünetekkel bíró betegek DSC vizsgálata szignifikáns különbségeket mutat ($p < 0,05$) az olvadási hőmérsékletek és a kalorimetrikus entalpia tekintetében a tünetmentes betegekhez képest. A vérplazma változásainak termoanalitikai módszerrel történő kimutatása újdonságnak számít, és hasonló adatok a szakirodalomban sem találhatók. Kísérleteink háttere nem pontosan ismert, de az eredmények mögött ezen orális gyógyszerek okozta vérplazma-változások állhatnak. Először is az orálisan beadott metotrexát reverzibilisen kötődik a szérumfehérjéhez, főleg az albuminhoz, majd könnyen diffundálódik a sejtekbe, ahol a gyógyszert aktívan továbbítja a sejtmembránokon keresztül. A hosszú távú metotrexát-terápia okozta másik fontos és jól ismert vérkomponens-változás, a leukopenia. A metotrexát ismert mellékhatásai miatt indokolt a laboratóriumi vizsgálatok (például a hemogram és a szérum kreatinin) időszakos ellenőrzése a klinikai gyakorlatban. A másik beadott gyógyszer az acitretin volt, amely nagyon lipofil és könnyen behatol a sejtekbe. Szájon át történő bevétel és gyomor-bél adszorpció után fehérje kötődése a fő plazmafehérje albuminhoz meghaladja a 99% -ot. Lipofil jellege miatt ellenőrizni kell a szérum koleszterinszintet és a triglicerideket, különösen a magas kockázatú betegeknél és a hosszú távú kezelés során. Az

acitretin alkalmazása ritkán jár a megnövekedett fehérvérsejtszámmal. A vérplazma változásával járó DSC eredményeket feltehetően a gyógyszerrel adagolásának ezen mellékhatásai okozhatják.

A különböző betegségek DSC módszerrel való első megközelítését Garbett és társai publikálták. Ez a fontos cikk írta le, hogy a betegségek jelentős változásokat idéztek elő a plazma görbében, melynek során a görbe a magasabb denaturációs hőmérséklet felé mozdul el. Ugyanakkor a vizsgálatok azt mutatták, hogy ezek a változások kis molekuláknak vagy peptideknek ezekkel a fehérjékkel való kölcsönhatásaiból származnak.

A TNF-alfa, valamint az IL-12 és IL-23 elleni biológiai gyógyszerek rendkívüli sikere drámai módon megváltoztatta a psoriasisos betegek ellátását. A kezelések ezen új osztályai a fehérjék és a monoklonális antitestek (mAb) fúziójából állnak, amelyek specifikusan a T-sejtek vagy a gyulladáshoz vezető citokinek aktivitását célozzák meg az immunrendszeri specifikus résztvevőinek gátlásával vagy modulálásával. Ezek a biológiai gyógyszerek megmenthetnek más szerveket és minimalizálhatják a mellékhatásokat. A kezeléshez olyan biológiai szerek, mint a TNF-alfa blokkolók (infiximab és adalimumab) és az IL-12, 23-as blokkolók (ustekinumab) indikáltak mérsékelt vagy súlyos elváltozásokra olyan felnőttek esetében, akik más szisztémás terápiákra nem reagálnak, vagy kontraindikáltak ez esetben, illetve nem tolerálják az egyéb szisztémás terápiákat. Annak ellenére, hogy ismerik a biológiai terápiák specifikus hatását, sajnos a betegek legalább 20%-a nem reagál rájuk, ami azt jelenti, hogy a kulcsfontosságú patogén mechanizmusokat még mindig nem értik (teljesen), és az ismert mechanizmusok nem mindig alkalmazhatók minden beteg esetében. A közelmúltban a biológiai válaszmódosító szerek közül az infiximab, az adalimumab és az ustekinumab hatását mutatták ki, amit a vérplazma komponenseinek termoanalitikai módszerével határoztak meg. Eredményeink azt mutatják, hogy ezek a modern gyógyszerek minden mérhető termodinamikai paraméterben javították a plazma hőstabilitását, és a komoly gyógyszeres beavatkozásoknál is hatékonyabb terápiát ígérnek súlyos esetekben is. A jelenleg alkalmazott kiméra (ember-egér) monoklonális anti-TNF-alfa antitesteket többszöri intravénás vagy szubkután injekció formájában adják be, ezt követően pedig 4-8 hetes időközönként ismétlik. A biológiai ágensek rendelkeznek az emberi immunoglobulin IgG1 altípus Fc régióival, ami előnyös az *in vivo* felezési idő szempontjából. Ezek a nagyméretű glikoprotein makromolekulák hordozó plazma komponensek nélkül áramlanak, és elsősorban a vérben oszlanak el. Bizonyára ezek a farmakokinetikai tulajdonságok magyarázzák a DSC eredményeinket. Havi adagolás esetén alacsony gyógyszeradagok elegendőek a betegek biológiai kezelésének eléréséhez, így ezek a nagy molekulák nem zavarják a vérplazma szerkezetét a napi szinten bevitt, plazmafehérjék által szállított nem specifikus, hagyományos antipsoriasisos kezelésekhez képest.

Egyre több dolog ismeretes a folyamat patogenezisééről, és ezzel párhuzamosan ma már elérhetőek az új és jobb kezelési lehetőségek. Tudomásunk szerint a gyulladáshoz vezető cito- és

kemokinek, adhézis és növekedési faktorok, a különböző T-sejtek (CD4 +, DC-k, CD8 +) és receptorai abban a gyulladásos és proliferatív folyamatokban hatnak, amelyek végül psoriasisos bőrtünetekként jelentkeznek. Mindezek ellenére a psoriasis krónikus relapszusos betegség, amely gyakran hosszú távú terápiát igényel. A kezelés megválasztását a betegség súlyossága, a társbetegségek és az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférés határozza meg. Az enyhe vagy közepesen súlyos psoriasis kezelhető helyileg (helyi terápia kortikoszteroidokkal, D-vitamin-analógokkal, retinoidokkal és fototerápiákkal). Egyes mérsékelt esetekben és minden súlyos esetben szisztémás kezelésre (monoterápiában vagy kombinációban történő gyógyszer adására) van szükség. A feladat nem könnyű, mert a patogenezisbe történő beavatkozáshoz jelenleg csak kevés molekuláris támadási pont ismert, ami azt jelenti, hogy a legfontosabb patogén mechanizmusokat még mindig nem értik, és az ismert mechanizmusok nem mindig alkalmazhatók valamennyi beteg esetében. Sajnos a betegek legalább 15–20% -a nem reagál a legújabb, célzott psoriasis elleni szerekre; így ilyen esetekben vagy súlyosbodáskor vissza kell térnünk a hagyományos és konzervatív szteroid gyógyszeres terápiához. A psoriasis biológiai terápiái rendkívül hatékonyak és hatásmechanizmusuk szerint osztályozhatók. A biológiai ágensek két fő osztálya a T-sejtekre, illetve a citokinekre irányuló csoport. Sőt, a második generációs retinoidok jól használható gyógyszereknek bizonyulnak, és viszonylag kevés helyi mellékhatásuk van.

A jelenlegi kutatás utolsó részében csoportunk arra kérdésre kereste a választ, hogy a különböző gyógyszerek és a változó tünetek hogyan befolyásolják az emberi vérplazma összetételét a psoriasisban szenvedő betegeknél. Erre a célra a DSC termikus görbét dekonvoláltuk. Leegyszerűsített megfogalmazásban, a vérplazma egy komplex fehérje keverék, ezért termikus szempontból különböző „termikus doméneket” tartalmaz, amelyek hozzárendelhetők a különböző szerkezeti egységekhez. Ez azt jelenti, hogy a DSC-vizsgálat Gauss-görbék összegére bontható; így teljes területük ésszerű hibán belül (<1%) közel megegyezik a kísérleti görbével. A legjobb illeszkedés érdekében több mint öt görbét alkalmaztunk, de egyes esetekben a dekonvolált rész kisebb volt, mint az entalpia meghatározásának hibája, ezért ezeket az adatokat kihagytuk a végső értékelésből.

Psoriasisban szenvedő betegek átlagos DSC-vizsgálatának konvolált görbéit használtuk szteroid, retinoid és biológiai kezelés után, tünetmentes, mérsékelt és súlyos szakaszokban. Garbett és mtsai., Michnik és mtsai., Todinova és mtsai., Monaselidze és mtsai., Kikalishvili és mtsai. al. valamint Tenchov és mtsai tanulmányait alapul véve az egyes komponensek megtalálásához a görbék dekonvolúciójának elvégzéséhez a plazmafehérje kritikus olvadáspontjait választottuk. A fenti tanulmányok szerint jelenleg a következő olvadáspontok jól elfogadhatók a plazmafehérje-komponensek azonosításához: ~ 50 °C fibrinogén, ~ 62 °C albumin, ~ 70 °C Ig és az albumin farok átmenete ~ 76° C. °C C3 fehérje, IgA, IgG és albumin, valamint ~ 82 °C IgG és transferrin. A jellegzetes termikus paramétereiket (T_m és ΔH_{cal}) egyrészt egészséges

önkéntesektől, másrészt olyan betegektől gyűjtöttük be, akiket különböző tüneteik miatt eltérő módon kezeltek. Az átlagos kísérleti görbék dekonvolúciójával az volt a célunk, hogy a fent elfogadott olvadáspontok felhasználásával különösen jó illeszkedést kapjunk (R jobb, mint 0,99) a dekonvolált és a kísérleti görbék között. A kontroll minták csak négy szétválasztható plazma komponenst mutattak ki: fibrinogént 56 °C-on, amely magasabb, mint a széles körben elfogadott 50 °C. Ez az eltérést az általunk használt eltérő típusú DSC berendezésünk (SETARAM Micro DSC-II 1 ml-es mintatartóval) magyarázhatja, valamint az a tény, hogy – a nagy térfogat miatt – hígítás nélkül felhasználtuk az eredeti plazmakoncentrációt (a legtöbb cikkben a mintákat 20-szorosára hígítják, hogy elkerüljék a fehérjék visszafordíthatatlan denaturálódásának kellemetlen következményeit a mintatartók tisztítása során). A nagyon jellegzetes albumin-hozzájárulás 62,5 °C-on jelent meg (az egészséges plazmában az irodalomban 62 °C), míg a C3, IgA és IgG, valamint az albumin részek denaturációja 74,8 °C-on volt (irodalomban 76 °C). A 65,3 °C-on történt átmenetet az Ig és az albumin farok hozzájárulásaként határoztuk meg (irodalomban 70 °C).

A különböző beavatkozásokkal kezelt pszoriázisos betegeknél mért DSC-vizsgálatok termikus adatai gyakorlatilag részben azonos eredményeket mutattak a tünetmentes esetekkel a T_{ms} és a ΔH_{cal} tekintetében. Ha jobban belemergünk a részletekbe, a tünetmentes mintákban a következők voltak megfigyelhetők: (1) A T_{m1} kissé csökkent a szteroid terápia során (56,0 °C helyett 54,5 °C), ugyanakkor a csökkenés a retinoid és a biológiai gyógyszeres kezelést követően azonos volt, aztán a szteroid terápia mellett tovább csökkent (56,0 °C helyett 55,5 °C). (2) A T_{m2} , T_{m3} és T_{m4} hőmérsékleten a denaturációs hőmérséklet általában minden tünetmentes betegnél emelkedett, és a szteroid gyógyszer beadása után ez az emelkedés már figyelemre méltó volt. (3) Csak a retinoid beadása okozott jól mérhető ötödik hőátmenetet (T_{m5} 85,5 °C) a plazmamintákban.

Összehasonlítva a mérsékelt vagy súlyos tünetekkel rendelkező betegek dekonvolúciós görbéinek olvadási hőmérsékletét, a különböző gyógyszeres kezelések a következő változásokat mutatják: (1) a szteroidokkal kezelt mérsékelt tünetekkel rendelkező betegeknél jelentős csökkenés a tünetmentes esetekhez képest (51,0 °C vs. 54,5 °C). (2) A hőmérsékletet tekintve azonban a retinoid és a biológiai gyógyszerek nem okoztak különbséget a T_{m1} -ben. A második átmenetet (T_{m2}) 61 és 64,8 °C között találtuk, a plazma domináns alkotóeleme, az albumin hozzájárulása eredményeképpen. A legtöbb érték magasabb volt, mint a kontrollnál, illetve a tünetmentes állapothoz képest is minden kezelés esetében, és az érték mérsékelt és súlyos stádiumban csökkent. Mivel az eredmények alapján feltételezhető, hogy a denaturáció 68-72 °C tartományban Ig-ből, és az albumin farok átmenetből származik, a kontroll és a mérsékelt stádium biológiai és szteroidos kezeléseknél kisebb T_{ms} -t mutatott, de a kalorimetrikus entalpia alapján őket is beleszámítjuk ebbe a hozzájárulásba. A T_{m2} átmenetek entalpiája szinte minden kezelt esetben jelentősen megnő, míg a T_{m3} átmeneti entalpiák a betegség súlyosságának függvényében csökkentek minden egyes biológiai, retinoid vagy szteroid kezelés esetén.

Egészséges plazma esetén a 76 °C körüli denaturáció a C3 fehérjéhez, IgA és IgG fragmensekhez, valamint albuminhoz tartozik. A kezelt esetekben ugyanezeket a lehetett azonosítani a 72-80 °C-os hőmérsékleti tartományban (a biológiai mérsékelt állapotot magas entalpia-hozzájárulása miatt tettük ide). A retinoid és biológiai terápiát követően a kalorimetrikus entalpia kissé ingadozik, de a szteroidokkal kezelt mérsékelt stádiumban plusz entalpia ugrást figyeltünk meg. A széles körben elfogadott ötödik denaturációs hőmérséklet ~ 82 °C körüli érték, amelybe beleértendő az IgG és a transferrin hozzájárulása is. Adataink alapján a 70,6-90 °C tartományra állíthatjuk be őket. Ezeket a változásokat nem tapasztaltuk egészséges kontroll esetén, de a szteroid, vagy biológiai kezelésben részesülő tünetmentes betegeknél sem, sőt, retinoid terápiát követően a mérsékelt stádiumú betegeknél sem. Meglepő módon ennek az átmenetnek az entalpiája magas volt biológiai kezelésben részesülő mérsékelt állapotú betegcsoportban, míg más esetekben alacsonyabb volt.

Ezeket az eredményeket újdonságnak tekinthetjük, mivel még soha nem írtak le psoriasisban szenvedő betegeknél dekonvolált termoanalitikai módszerrel ilyen vérplazma változásokat, ugyanakkor a jelen megfigyelések összhangban vannak korábbi eredményeinkkel is, amelyekben hasonló eredményekről számoltunk be krónikus hasnyálmirigy-gyulladásban, valamint más szisztémás gyulladásos betegségekben szenvedő betegeknél. Vitathatatlan tény, hogy az eredmények összhangban vannak a gyulladásos folyamatok során megfigyelt más korábbi megállapításokkal.

Számos kutatócsoport vizsgálta a vérplazma változását olyan betegeknél, akiket daganatos, gyulladásos megbetegedések vagy egyéb okok miatt kezeltek, de ez az első olyan kutatás, amely a plazmafehérje komponensek változását mutatja be a DSC „szemüvegén” keresztül. Kétségtelen, hogy a DSC elemzés fontossága és szerepe elvitathatatlan ahhoz, hogy a jövőben megértsük a biológiai rendszerek működését az emberi testben.

V. Új eredmények

1. Bevezető kutatásunk az irodalomban először írta le, hogy a PASI pontozási rendszer alapján különböző súlyosságú pikkelysömörben szenvedő betegek vérplazmájában termoanalitikus módszerrel kimutatható különbségek (átmeneti hőmérséklet, kalorimetrikus entalpia) vannak. Ebben az előzetes vizsgálatban már feltételeztük a plazma DSC-rendellenességek (csökkent átmeneti hőmérséklet és megnövekedett kalorimetrikus entalpia) és a különböző típusú kezelés közötti összefüggést.

2. Az értekezés második mérősorozata megerősítette, hogy a hagyományos szisztémás szerek (retinoidok, MTX) hasznosak a psoriasis kezelésében, de a specifikus monoklonális terápia új generációja hatékonyabb súlyos vagy terápia-rezisztens esetekben. A DSC módszerrel mért vérplazma szerkezeti változások azt mutatták, hogy a biológiai válaszmódosítók a mérhető termodinamikai paraméterek tekintetében javították a plazma termikus stabilitását.

3. A munka harmadik részében az oxidatív stressz paraméterek felderítése és a kalorimetrikus entalpia változásainak meghatározását végeztük DSC segítségével állandó nyomás mellett a korábban említett 72 betegen. A perifériás vérmérések eredményei azt mutatták, hogy megbomlott az egyensúly a pro- és antioxidánsok között, és kialakult az oxidatív stressz állapota psoriasisban szenvedő betegeinken. Ezek a változások a szisztémásan kezelt betegeknél szignifikánsan nagyobbak voltak, mint a közepesen súlyos és súlyos tünetekkel nem rendelkező betegek esetében. A psoriasis elleni gyógyszerek közül a biológiai választ módosító szerek (adalimumab, infliximab, ustekinumab) lényegesen kisebb oxidatív stresszt okoztak, mint a hagyományos terápia (retinoidok, metotrexát).

4. A vérplazma-változások általános ismerete után a komplex DSC-görbéket dekonvolúcióval több egyedi átmenetben (T_{m1} - T_{m5}) dekonvoláltuk, ezzel modellezve az egyes átmeneteket. A vizsgált psoriasisos stádiumokban az átmenetek termodinamikai paraméterei megfeleltek a célzott kezelésnek és a betegség súlyossága mértékének, emellett az átmenetek számát a kalorimetrikus profilok alapján határoztuk meg. Ez a vizsgálat kimutatta, hogy a gyógyszeres terápia befolyásolja a plazmafehérjék összetételét, amit mindig figyelembe kell venni a hasonló vizsgálatokban a DSC eredmények értékelése során.

Publikációk

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Moezzi Mehdi**, Tamás Fekecs, István Zapf, Andrea Ferencz, Dénes Lőrinczy. Differential scanning calorimetry (DSC) analysis of human plasma in different psoriasis stages. J Therm Anal Calorim 2013;111:1801-4. DOI 10.1007/s10973-012-2468-2
IF: **2,206**
Citációk száma: **41**; Független citációk száma: **30**; Saját citációk száma: **11**
2. **Moezzi Mehdi**, Andrea Ferencz, Dénes Lőrinczy. Evaluation of blood plasma changes by differential scanning calorimetry in psoriatic patients treated with drugs. J Therm Anal Calorim 2014;116:557-62. DOI 10.1007/s10973-013-3585-2
IF: **2,042**
Citációk száma: **27**; Független citációk száma: **17**; Saját citációk száma: **10**
3. **Moezzi Mehdi**, István Zapf, Tamás Fekecs, Klára Nedvig, Dénes Lőrinczy, Andrea Ferencz. Influence of oxidative injury and monitoring of blood plasma by DSC on patients with psoriasis. J Therm Anal Calorim 2016;123:2037-43. DOI 10.1007/s10973-015-4674-1
IF: **1,953**
Citációk száma: **26**; Független citációk száma: **19**; Saját citációk száma: **7**
4. Dénes Lőrinczy, **Moezzi Mehdi**, Andrea Ferencz. Deconvoluted plasma DSC curves on patients with psoriasis. J Therm Anal Calorim 2020;142:789-96. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09443-y>
IF: **2,731** (2019)

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények Impakt faktora: 8,942

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények citációja: 94 (független: 66, saját: 28)

Más publikációk:

1. Csete B, **Moezzi M**, Lengyel Zs, Hódosi B, Zombai E, Battyáni Z. Florid cutaneous papillomatosis leading to social exclusion. Br J Dermatol 2005;153:667-9.
IF: 3,74
Citációk száma: 6; Független citációk száma: 6
2. Fekecs T, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Németh K, **Moezzi M**, Zapf I, Horváth ÖP, Barthó-Szekeres J, Ferencz A. Changes of progesterone-induced blocking factor in patients after kidney transplantation. Transplant Proc 2011;43:3694-6.
IF: 1,85
Citációk száma: 2; Független citációk száma: 2
3. Zapf I, Fekecs T, **Moezzi M**, Tizedes G, Pavlovics G, Kálmán E, Horváth ÖP, Ferencz A. Emlődaganatos betegek vérplazmájának differenciál pásztázó kalorimetriás vizsgálata. Magy Onkol 2012;56:274-9.
4. Andrea Ferencz, **Mehdi Moezzi**, Dénes, Lőrinczy. Differential Scanning Calorimetry (DSC) as a New Diagnostic and Screening Method on Patients with Psoriasis. In: Lambert, W (eds.) Psoriasis: Epidemiology, Diagnosis and Management Strategies. Hauppauge (NY), United States of America: Nova Science Publishers, 2016, pp. 45-64.
5. Zapf István, **Moezzi Mehdi**, Fekecs Tamás, Nedvig Klára, Lőrinczy Dénes, Ferencz Andrea. Influence of oxidative injury and monitoring of blood plasma by DSC on breast cancer patients. J Therm Anal Calorim 2016;123:2029-35.
IF: 1,982
Citációk száma: 18; Független citációk száma: 12; Saját citációk száma: 6

A témában megjelent, idézhető absztraktok:

1. Ferencz A, Fekecs T, Zapf I, **Moezzi M**, Lőrinczy D. DSC analysis of blood plasma on patients with skin and breast cancer, and psoriasis. 4th Joint Czech-Hungarian-Polish-Slovak Thermoanalytical Conference, 2013, Book of Abstracts pp. 19.
2. **Moezzi M**, Ferencz A, Lőrinczy D. Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis of human blood plasma following different therapy in patients with psoriasis. 4th Joint Czech-Hungarian-Polish-Slovak Thermoanalytical Conference, 2013, Book of Abstracts pp. 25.
3. Andrea Ferencz, Tamás Fekecs, **Mehdi Moezzi**, Dénes Lőrinczy. DSC analysis of blood plasma on patients with skin cancer, and psoriasis. Regional Biophysics Conference Smolenice Castle, 2014, Book of Abstracts pp. 106.
4. Dénes Lőrinczy, **Mehdi Moezzi**, Andrea Ferencz. Telling signs of plasma DSC thermograms on patients with psoriasis. 2nd Journal of Thermal Analysis and Calorimetry Conference, 2019, Book of abstracts, pp. 529.

Előadások listája:

1. Ferencz A, Fekecs T, Zapf I, **Moezzi M**, Lőrinczy D. DSC analysis of blood plasma on patients with skin and breast cancer, and psoriasis. (oral)
4th Joint Czech-Hungarian-Polish-Slovak Thermoanalytical Conference, 24-27 June 2013, Pardubice, Czech Republik.
2. **Moezzi M**, Ferencz A, Lőrinczy D. Differential Scanning Calorimetry (DSC) analysis of human blood plasma following different therapy in patients with psoriasis. (poster)
4th Joint Czech-Hungarian-Polish-Slovak Thermoanalytical Conference, 24-27 June 2013, Pardubice, Czech Republik.
3. Andrea Ferencz, Tamás Fekecs, **Mehdi Moezzi**, Dénes Lőrinczy. DSC analysis of blood plasma on patients with skin cancer, and psoriasis. (poster) Regional Biophysics Conference, 15-20 May 2014, Smolenice Castle, Slovakia.
4. Ferencz A, Fekecs T, **Mehdi M**, Zapf I, Lőrinczy D. DSC as a diagnostic tool in the medical applications. (poster) Thermal Analysis and Calorimetry in Industry and Research - 40 Years of GEFTA Annual congress with participation of GEFTA's European partner associations, 16-19 September 2014, Berlin, Germany.
5. Dénes Lőrinczy, **Mehdi Moezzi**, Andrea Ferencz. Telling signs of plasma DSC thermograms on patients with psoriasis. (poster) 2nd Journal of Thermal Analysis and Calorimetry Conference, 18-21 June 2019, Budapest, Hungary.

A szerző kumulatív impact faktora: 16,514

A szerző kumulatív citációja: 120

(Független citációk száma: 86; Saját citációk száma: 34)

Köszönetnyilvánítás

Először is felajánlom ezt a munkát Mindenható ISTEN-ünknek, amiért erőt, lelki békét és jó egészséget adott nekem, hogy befejezzem ezt a munkát.

Mindenekelőtt őszinte hálámat szeretném kifejezni apámnak, aki túl hamar elhagyott bennünket, akit örök türelme, támogatása és biztatása nélkül soha nem tudtam túlélni, és anyámnak soha véget nem érő szeretete, türelme és feltétel nélküli büszkesége miatt.

Ez a dolgozat témavezetőim, Dr. Lőrinczy Dénes professzor és Dr. Ferencz Andrea docens asszony szíves támogatásával és segítségével vált valóra, végtelen segítségük és bátorításuk nélkül ez a munka soha nem jött volna létre. El sem tudtam volna képzelni, hogy jobb témavezetők és mentorok legyenek PhD munkámhoz.

Őszinte köszönet illeti bőrgyógyászati osztályunk vezetőjét, főnökömet, Dr. Gyulai Rolland professzort is megértéséért és támogatásáért.

Végül, de nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani feleségem Gyöngyinek, valamint gyönyörű gyermekeimnek, Armannak és Szemirának szeretetükért és létezésükért.