

MTA
Kiváló
Kutatóhely

Bőrgyógyászati és reumatológiai határterületek

Bata-Csörgő Zsuzsanna

SZTE SZAKK Bőrgyógyászati
és Allergológiai Klinika

Szeged, 2025. január 18.

The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria, 2017



„Az urticaria egy olyan állapot, melyet csalánok megjelenése, angioödéma kialakulása vagy a kettő együttes megjelenése jellemez.”

A csalán: kerek, lapos vörös duzzanat a bőrön, mely 30 perctől 24 óráig áll fenn



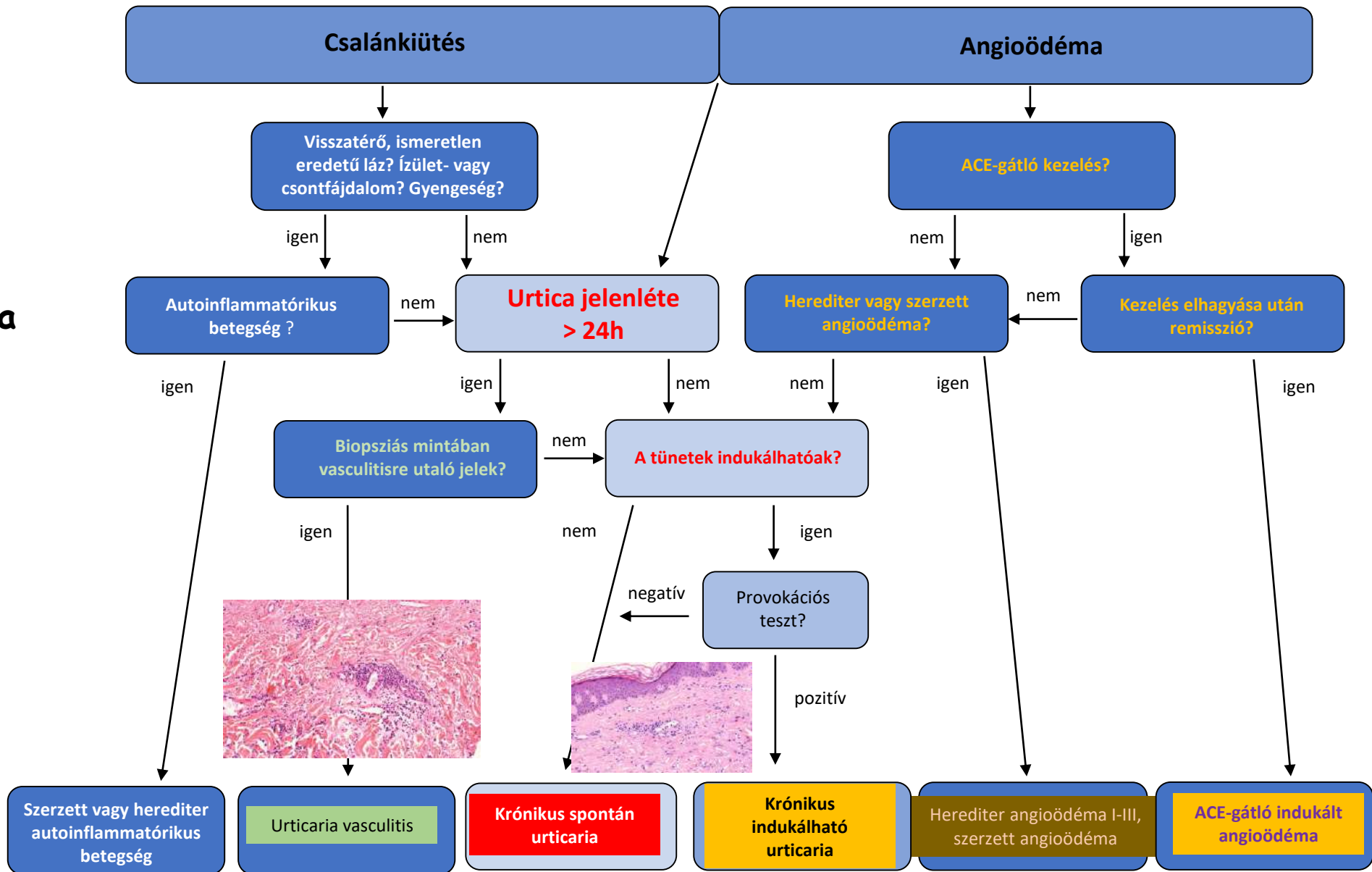
Az angioödéma: duzzanat kialakulása a dermis alsó részén és a subcutisban a nyálkahártyán

Szubjektív tünetek: viszketés, égő érzés, fájdalom



anamnézis

diagnosztika



terápia

Interleukin-1

Hisztamin és egyéb hízósejt mediátorok

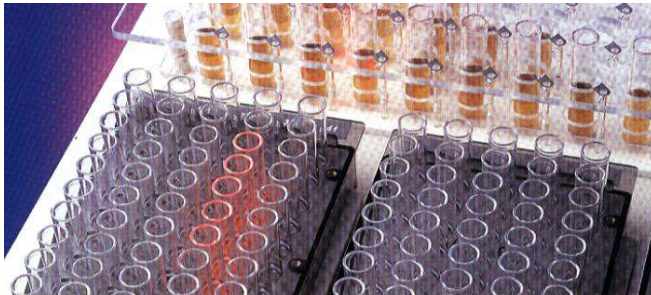
Bradykinin

Akut urticaria leggyakoribb okai



- Élelmiszerek, ételadalékok
- Gyógyszerek
- Rovarcsipés
- Fertőzések (parazitafertőzések)
- Inhalációs allergének
 - (pollen, állati szőrök)

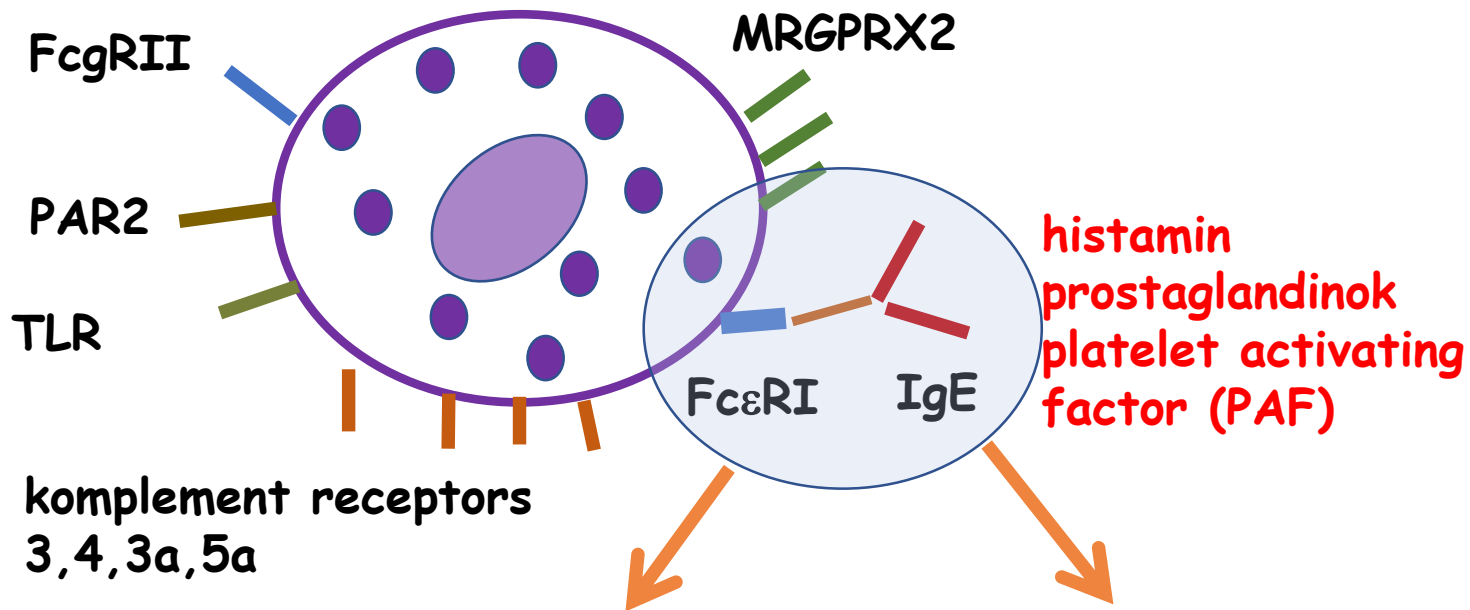
Spec IgE meghatározás/komponens alapú



Prick teszt



IgE mediálta epitóp specifikus reakció



vasculatura

Vasodilatáció, éráteresztés,
ödéma

simaizom

köhögés, tüszögés,
bronchoconstrictio

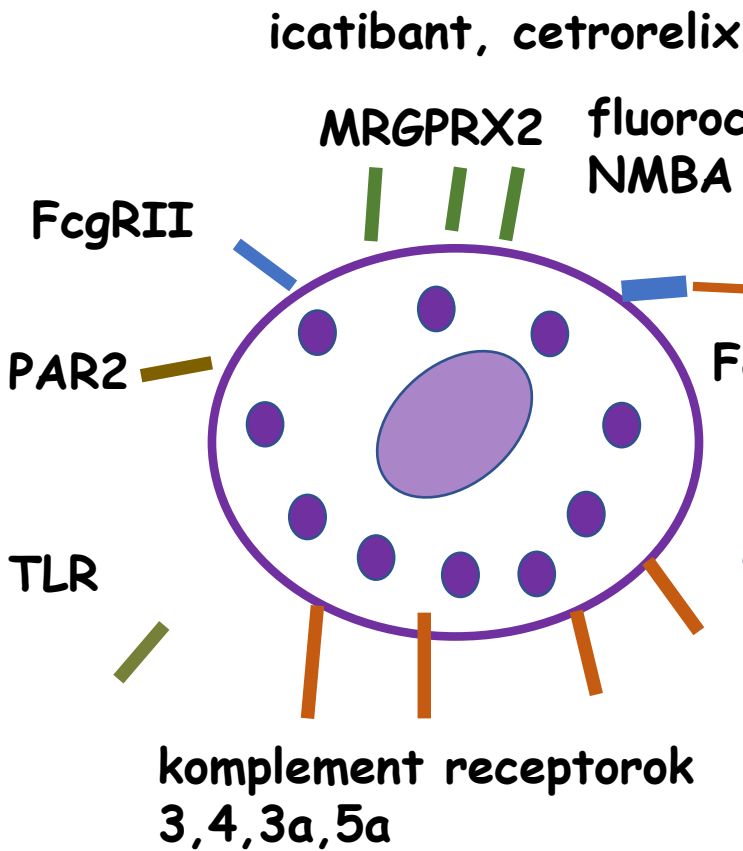
hasmenés, hányás

keresztreakció
1. expozíció

„valódi allergia”
Ismételt expozíció: szenzitizáció

haptén mechanizmus (béta lactam allergia)
venom allergia
latex

SNP-k a MRGPRX2-ben (Mas-related G protein receptor-X2) megváltoztatják a receptor struktúrát úgy, hogy bizonyos gyógyszerek aktiválják a receptort



icatibant, cetrorelix, leuprolid, sermorelin

fluorochinolon, vancomycin, NMBA (neuromuscular blocking agents)

kismolekulák, melyben tetrahydroisoquinoline (THIQ) motívum van

histamin
prostaglandinok
platelet activating factor (PAF)

"C activation-related pseudoallergy" (CARPA).

radiocontrast media (RCM), liposomal drugs (Doxil, Ambisome and DaunoXome) and micellar solvents containing amphiphilic lipids (e.g., Cremophor EL, the vehicle of Taxol). Activation through both the classical and the alternative pathways, giving rise to C3a and C5a anaphylatoxins

vasculatura
simaizom

vasodilatáció,
éráteresztés,
ödéma

köhögés,
tüszögés,
bronchoconstrictio

hasmenés, hányás

Identification of a mast-cell-specific receptor crucial for pseudo-allergic drug reactions. *Nature*. 2015;519(7542):237-241.

Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology*. 2005 Dec 15;216(2-3):106-21.

A nemsteroid gyulladásgátlók (NSAID) által okozott túlérzékenységi reakciók újabb klasszifikációja



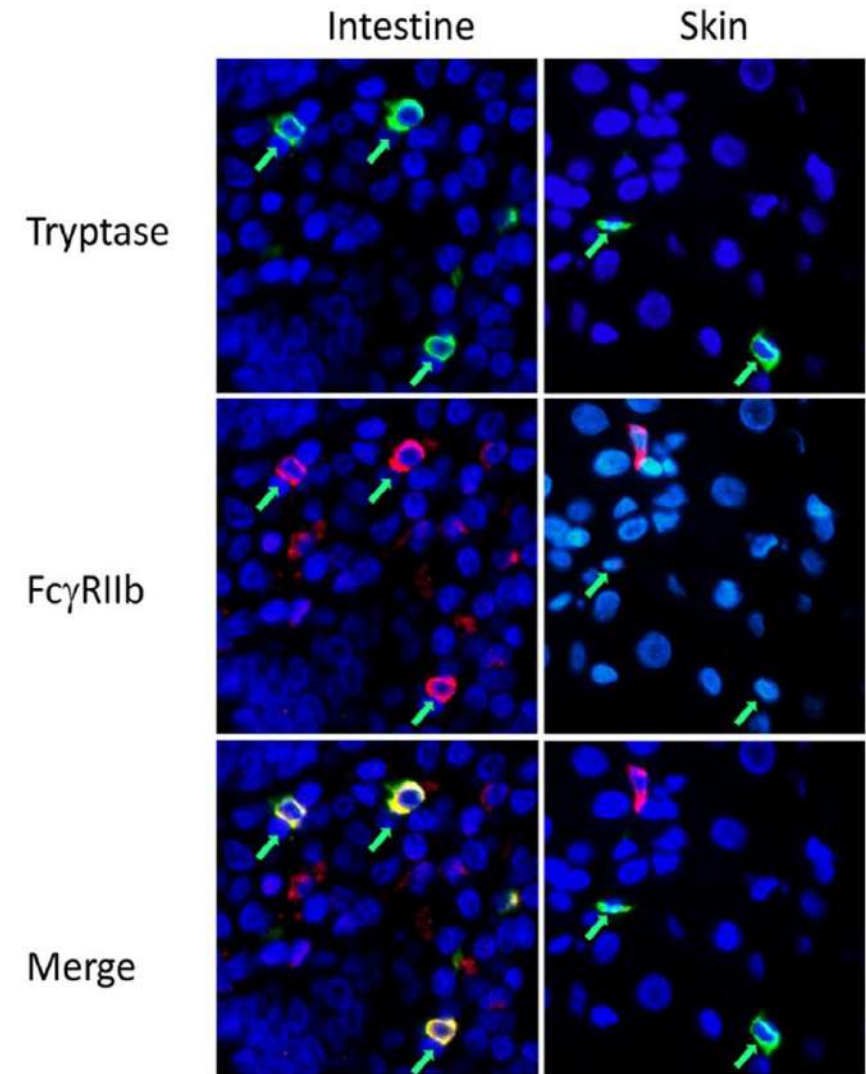
Reakció típus	Tünetek	A tünetek kialakulásának ideje	A háttérben álló betegség	Kereszt reaktivitás	Feltételezett mechanizmus	
NSAID indukálta légúti betegség/asthma	Bronchiális obstrukció, dyspnoe és/vagy nazális tünetek rhinitis	Akut (azonnali vagy néhány órán belül)	Asthma/ rhinosinusitis	van, mindegyik NSAID-re kialakul	Nem allergiás	Cox-1 gátlás
NSAID indukálta bőrbetegség	urtikária, angioödéma		Krónikus spontán urtikária			Cox-1 gátlás
NSAID indukálta csalán, angioödéma	Urtikária,angioödéma		nincs			nem egyértelmű, de COX-1 gátlás valószínű
Egy bizonyos NSAID indukálta urticaria/angioödéma vagy anaphylaxis	urtikária/angioödéma/anaphylaxis		nincs	nincs	Allergiás	IgE-mediált
Egy bizonyos NSAID indukált késői reakció	Különböző tünetek és szervi manifesztációk (pl.: fix vagy generalizált gyógyszerexantheme, SJS/TEN, nephritis)	24 órán túl kialakuló	nincs	nincs	Allergiás	T-sejt mediált

Az allergén specifikus IgG: étel toleranciát indukál

A specifikus IgE jelenléte nem mindig okoz allergiás reakciót, a klinikai tünetek hiánya összefügg azzal, hogy ezekben az egyénekből hasonló specificitású IgG van.

A specifikus IgG az FcγRIIb receptoron keresztül gátolja a túlérzékenységi reakciókat.

Az FcγRIIb receptor kifejeződése különösen erős a gasztrointesztinális traktus masztocitáin.



Allergen-specific IgG antibody signaling through FcγRIIb promotes food tolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Jan;141(1):189-201.

Maternal IgG immune complexes induce food allergen-specific tolerance in offspring. *J Exp Med.* 2018 Jan 2;215(1):91-113.

FcγRIIb expresszió humán bőrben és bélben. tryptáz (zöld) jelöli a masztocitákat piros a receptor

Krónikus spontán urticaria

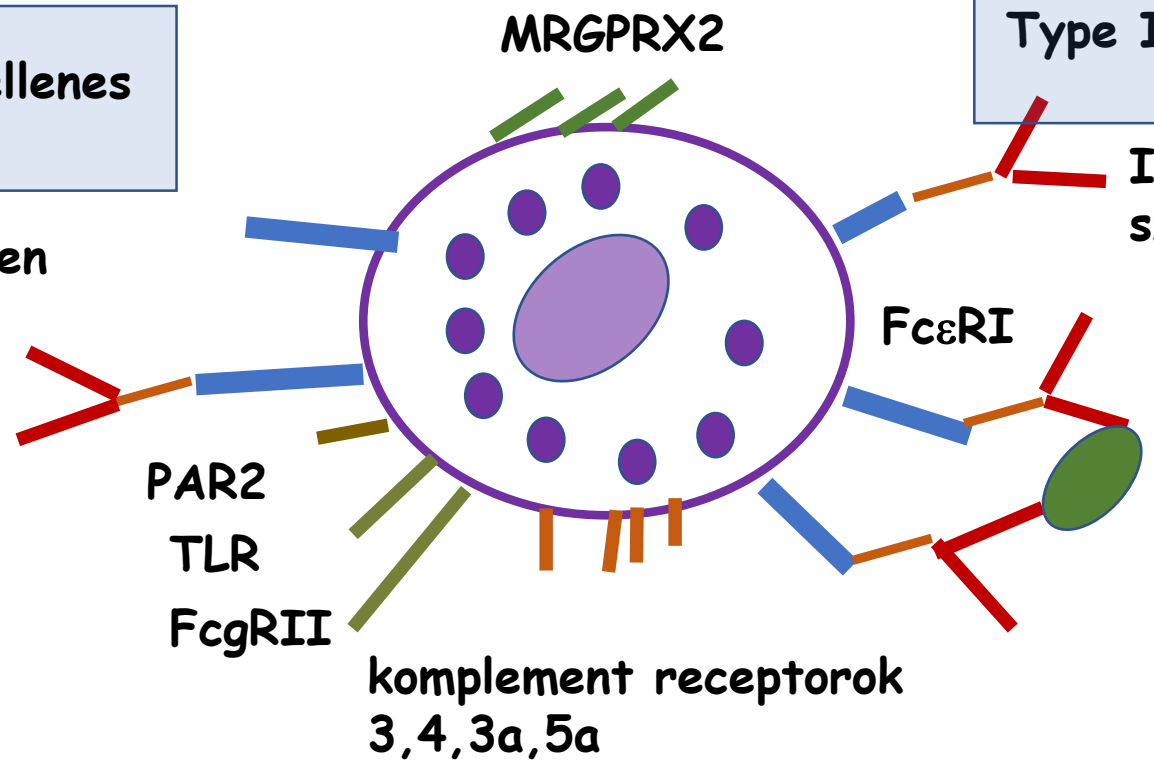
Pathomechanizmus:



IIB típus mastocytá ellenes autoimmunitás

Anti-IgG az FcεRI ellen

Anti-IgG/IgM az IgE ellen



Type I autoimmun (autoallergiás)

IgE saját antigénekkal szemben

Saját antigén: pl.:
thyreoperoxidáz (TPO)
thyroglobulin, IL24,
tissue factor

Type IIb betegek: autológ szérum teszt (ASST) +: aktívabb betegség, később reagál az anti-IgE terápiára, autoimmun komorbiditás

Anti-IgE (omalizumab, legalizumab): csökkenti a szabad IgE szintet és a receptor szintet is, utóbbi hatása később jelentkezik



Prof. Dr. Marcus Maurer
1966-2024

Diagnózis:

valódi allergia és
pseudoallergia kizárása
gyerek, terhes populáció
a betegség súlyosságának
megítélése (UAS 7, DLQI)
komorbiditások:
spontán/indukálható
mentális problémák
pajzsmirigy betegség
autoimmun betegségek
„góckutatás”

Terápia:

Standard H1-AH dózis
inadekvát
Emelés 4x naponta

Nem tünetmentes:
Omalizumab bevezetés 300mg havonta
inadekvát kontroll

Omalizumab dózis emelése
vagy az alkalmazási idő csökkentése
6 hónap, inadekvát

Cyclosporin H1-AH mellé
inadekvát

Alternatív, új terápiák bevezetése

komplett tünetmentesség
3 hó után fokozatos csökkentés
és vagy elhagyás csökkentés nélkül

tünetmentes 6 hónap után
graduális heti csökkentés,
8 hétre, majd elhagyás

tünetmentes 6 hónap után
fokozatos elhagyás

tünetmentes 3-6 hónap után
csökkentés, elhagyás

EGÉSZSÉGÜGYI KÖZLÖNY

A BELÜGYMINISZTERIUM HIVATALOS LAPJA

TARTALOM

I. RÉSZ Személyi rész

II. RÉSZ Törvények, országgyűlési határozatok, köztársasági elnöki határozatok, kormányrendeletek és -határozatok, az Alkotmánybíróság határozatai

III. RÉSZ Miniszterelnöki, egészségügyért felelős miniszteri és egyéb miniszteri rendeletek és utasítások

IV. RÉSZ Útmutatók

V. RÉSZ Közlemények

<u>A Belügyminisztérium egészségügyi szakmai irányelve az urtikária betegségéről.....</u>	<u>266</u>
Az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet közleménye orvostechnikai eszközök időszakos felülvizsgálatát végző szervezet feljogosításáról	287
Budapest Főváros Kormányhivatala 1/2023. (EüK 2.) BFKH közleménye természetes ásványvízként történő elis- merésről.....	288

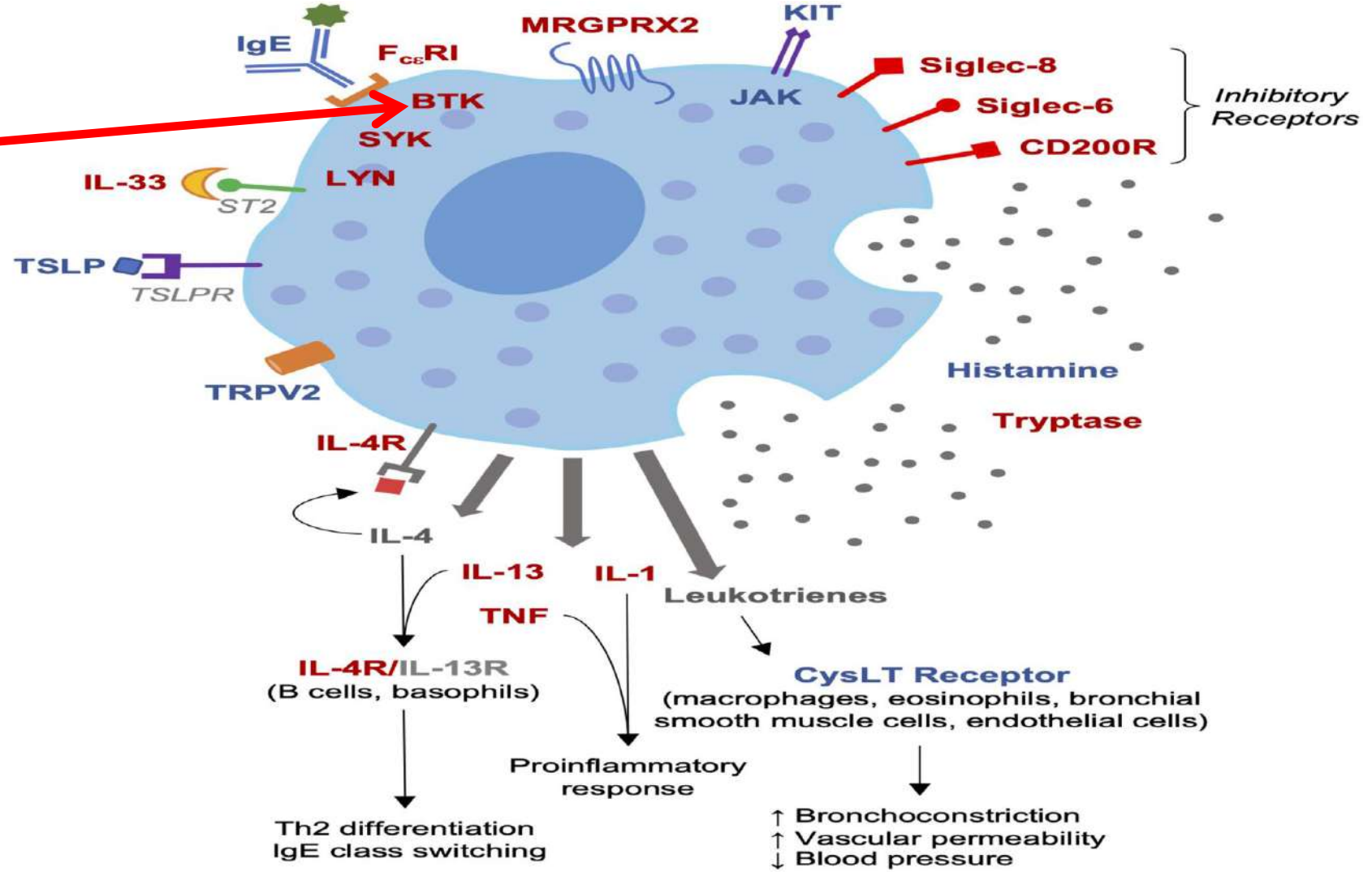
VI. RÉSZ A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő közleményei

VII. RÉSZ Vegyes közlemények	
Pályázati hirdetmény betölthető állásokra	289

Új terápiás lehetőségek

Mast cell silencing: A novel therapeutic approach for urticaria and other mast cell-mediated diseases

Remibrutinib, a novel, oral, highly selective Bruton's tyrosine kinase inhibitor
Phase 3 studies (REMIX-1 and REMIX-2)



Dermatologica 135: 90–96 (1967)

From the Department of Dermatology and Venereology and from the Allergy Unit,
Hadassah University Hospital, Jerusalem, Israel

Chronic Urticaria

A Survey of One Hundred Hospitalized Cases

By J. TAS

Chronic urticaria is still a vexing problem, a real “*crux medicorum*”;
as a cynic cited by *Feinberg* said, “I should rather see a tiger come
into my office than a patient with chronic urticaria.”

The views as to when an urticaria should be designated as chronic
are widely divergent. Criteria of from one week’s duration (*Pillsbury*,
Shelley and *Kligman*) to that of half a year (*Green et al.*) are given,
but in this survey continuous symptoms of at least one month’s
duration were required.

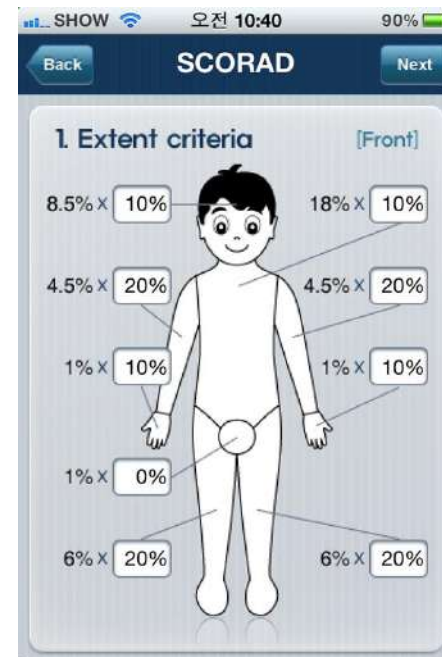




életkor szerinti előfordulás

Atópiás dermatitis-heterogén betegcsoport

a tünetek súlyossága, kiterjedés szerint





< 2 év



2 - 14 év

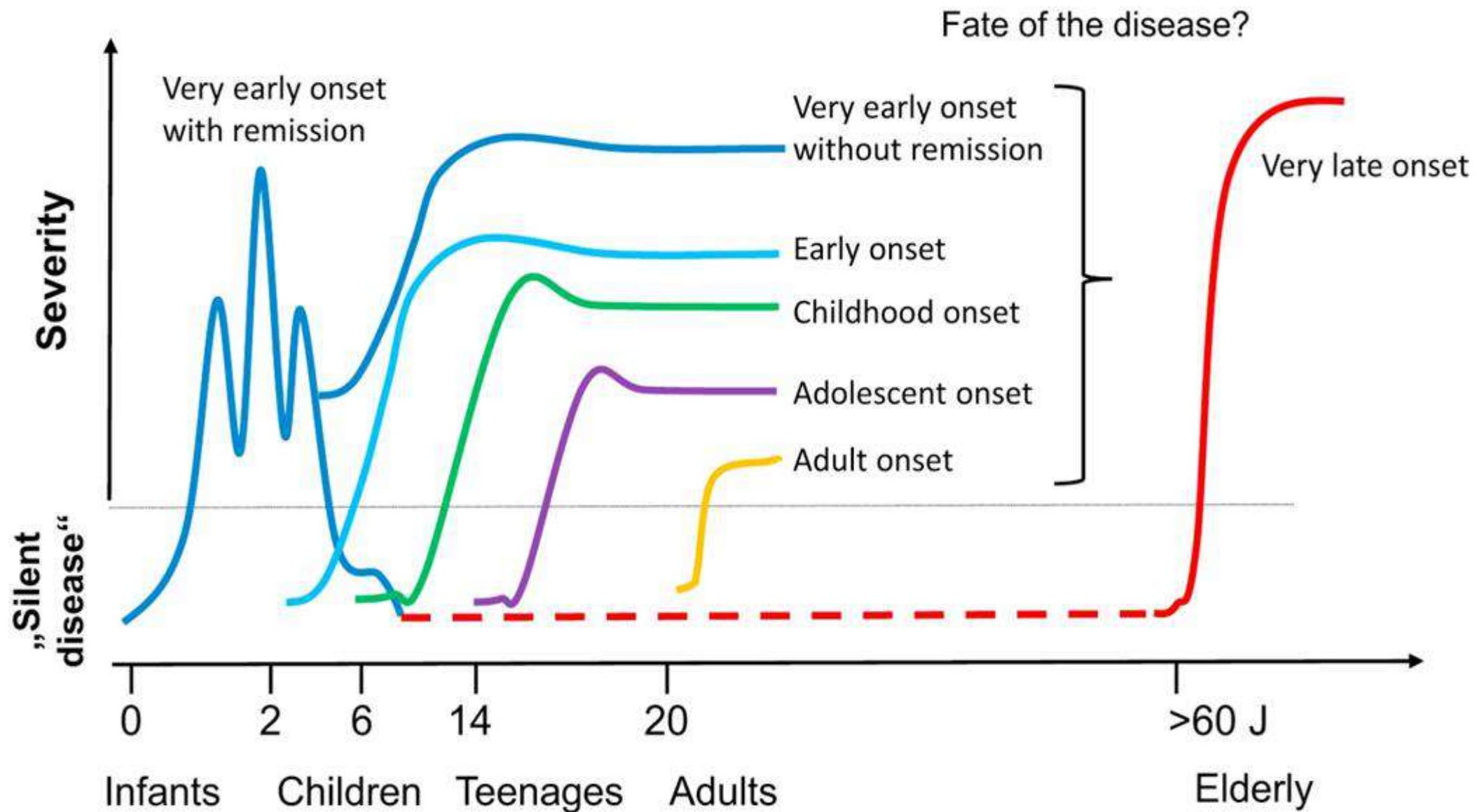


14 - 60 év



> 60 év







tolerancia

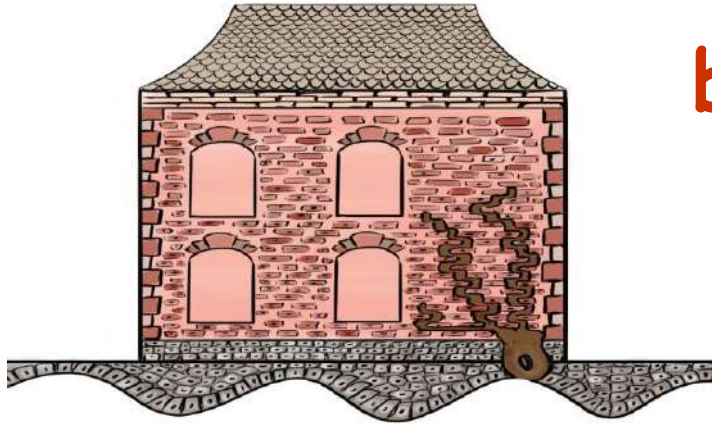


jól szabályozott immunválasz



férgek, sebzés, egyéb mikróbák

védekezés



barrier problémák



Th2 aktiváció



immunológiai problémák

Kötőszövet:

fibroblast, vázanyagok

dermális dendritikus sejtek, plasmacytoid dendritikus sejtek

rezidens memória T sejtek:

T memória effektor IL-22, INF γ , IL-17

T memória: Th2 IL-2, IL-4, IL-13

T migráló memória

T centrális memória

Hosszú életű, helyben maradó rezidensek: TNF α , INF γ , IL22

Epithel/bőr
szöveti és immunsejtek

keratinocita

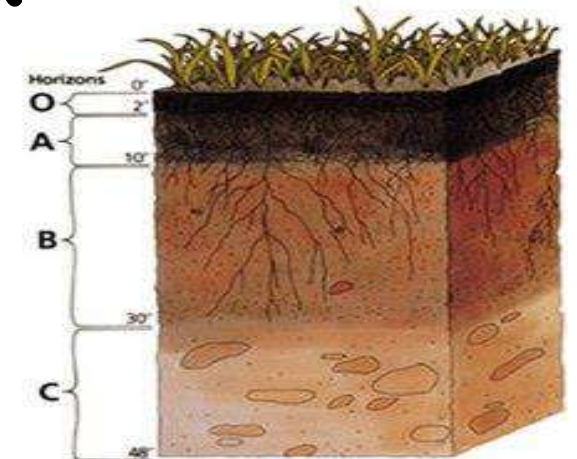
melanocita

merkel sejt

Langerhans sejtek

innate lymphoid sejtek

NKT sejtek

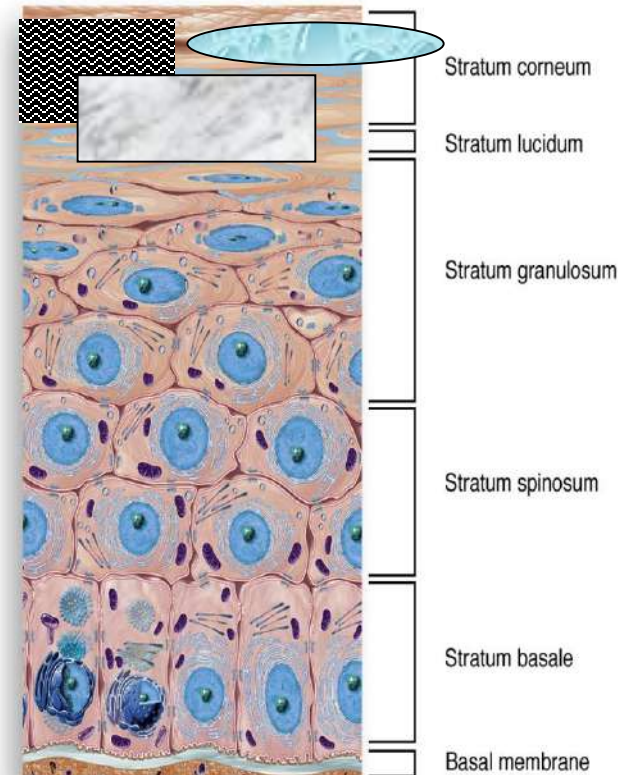


Átmeneti problémák: „kinövi” a betegséget, ami az immunrendszer és a bőr érésével hozható összefüggésbe (az immuntolerancia kialakulása)

Genetikai mutációk

Altered process	Genes
Impaired TCR signaling and cytoskeletal remodeling	<i>ZAP70, CARD11, MALT1, WAS, WIPF1, ARPC1B, DOCK8, CARMIL2</i>
Altered cytokine signaling	<i>STAT3^{DN}, STAT1^{GOF}, STAT5B^{LOF}, STAT5B^{GOF}, JAK1^{GOF}, IL4RA^{GOF}, TGFBR1, TGFBR2, ERBB2IP</i>
T cell repertoire restriction	<i>RAG1, RAG2, DCLRE1C, ADA, IL2RG, IL7RA, CHD7, LIG4, ZAP70, 22q11del</i>
Tolerance failure	<i>FOXP3, IL2RA, STAT5B^{LOF}, TGFBR1, TGFBR2, WAS, CARD11, STAT1^{GOF}</i>
Metabolic disturbance	<i>PGM3, CARD11, MALT1</i>
Skin barrier disruption	<i>FLG, CDSN, DSG1, DSP, SPINK5</i>
Mast cell deregulation	<i>KIT, PLCG2, ADGRE2, TPSAB1</i>

Az epidermális barrier elemi szarutest



© Eucerin®

Lipid réteg:
choleszterol
szabad zsírsavak
ceramidok



Vázfehérjék:

Involukrin



Envoplakin

Periplakin

Vázat erősítő fehérjék:

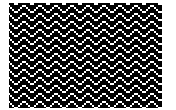
Fillagrin ATÓPIÁS DERMATITIS

Loricrin

SPRR (prolin gazdag kis fehérjék)

LEP

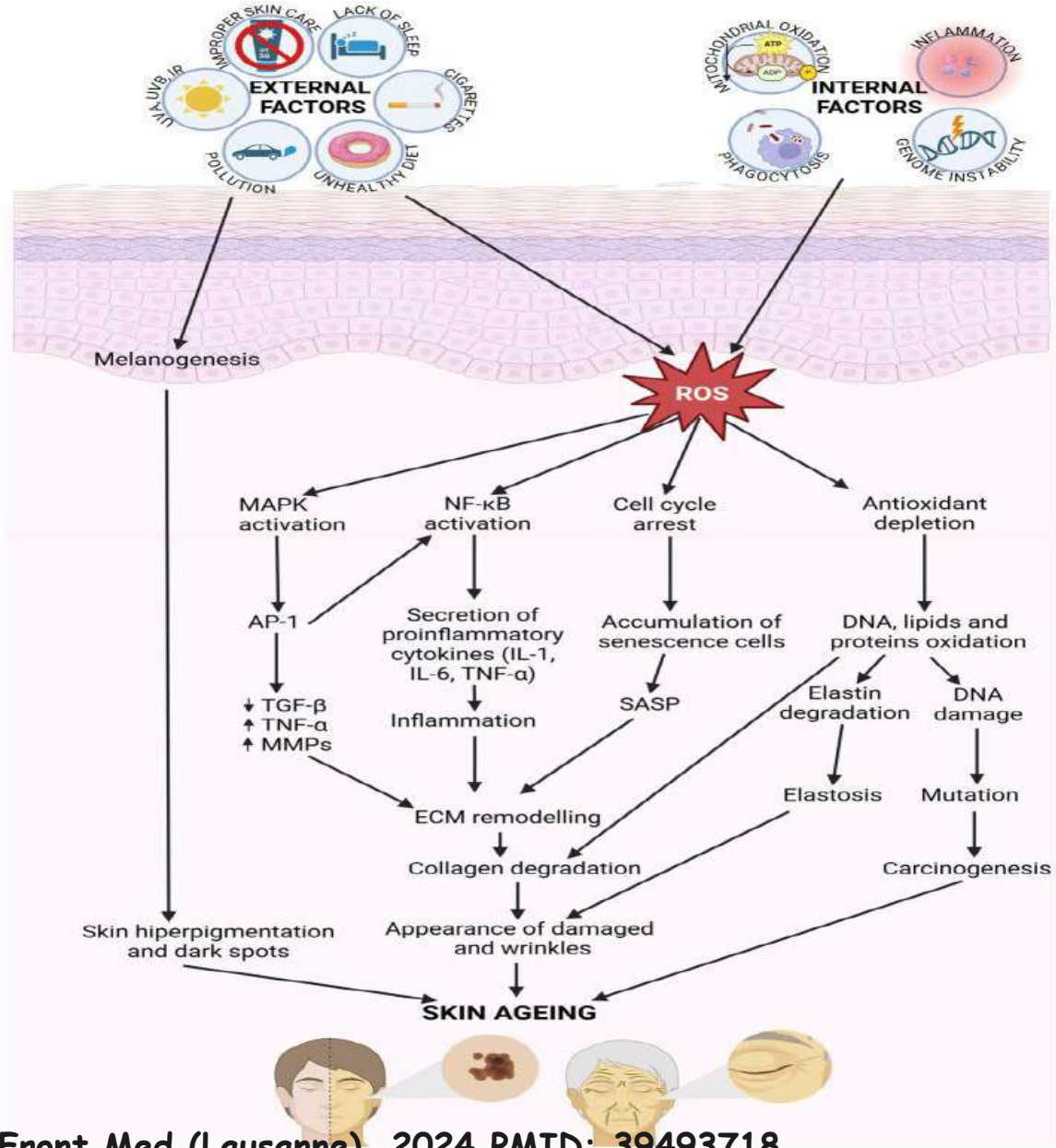
keratin filamentumok



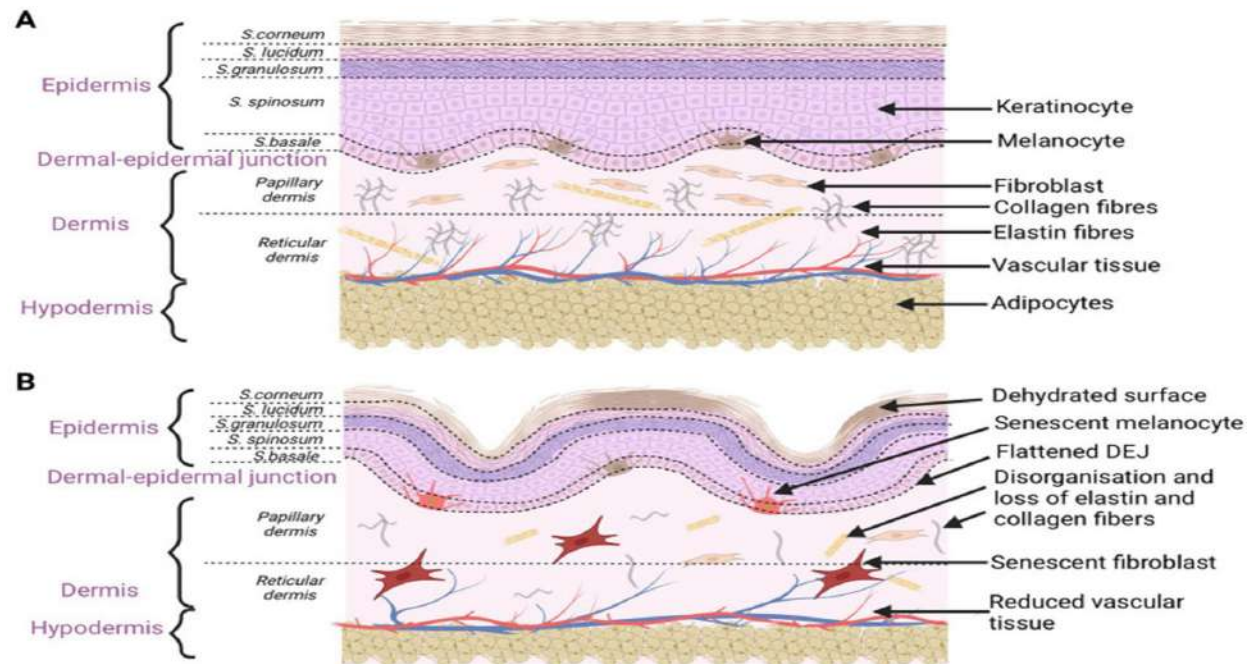
**Desmosome: corneodesmosin (CDSN)
desmoplakin (DSP) desmoglein1(Dsg1)**

Kallikrein proteázok regulátora
Serine proteáz inhibitor Kazal-type5
SPINK5: Netherton syndroma

Öregedés

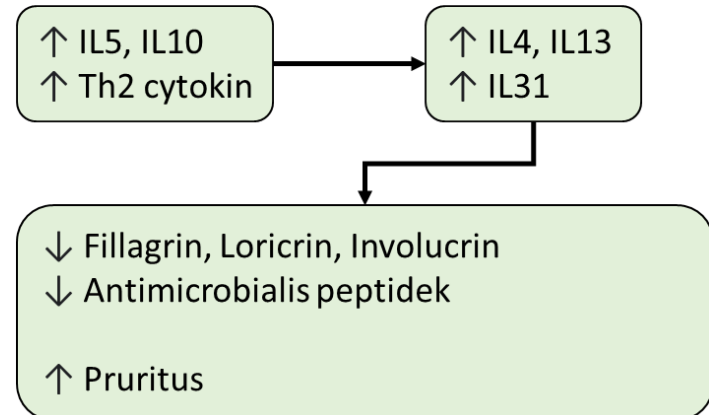


A szöveti barrier változása



Inflamm-aging

- ↓ TLR expresszió
- ↓ TNF-α
- ↓ Neu toborzás
- ↓ Fagocytózis
- ↓ Opszonizáció
- ↓ ROS



Diagnosztikus segítség az időskori atópiás dermatitisben

Esszenciális tünet 2

Pruritus+akut, szubakut, krónikus bőrgyulladás

+1 fontos jellemző

száraz bőr
Prurigo nodularis,
periorbitális ekzéma,
egyéb regionális bőrgyulladás

2+1=időskori AD

- Nyilvánvalóan régóta meglévő AD és egyéb allergiák

Kísérő tünetek: fehér dermografizmus, keratosis pilaris, pityriasis alba, ichthyosis

- Ki kell zárni: scabies, seborrhoeás dermatitis, kontakt dermatitis, ichthyosis, CTCL, psoriasis, fotoszenzitiv dermatitis
- Össz IgE: nem szükségképpen magas, de meg kell nézni

Az atópiás dermatitis kezelése

Közepes SCORAD 25-50

Súlyos SCORAD >50

Enyhe SCORAD <25

Reaktív lokális kezelés

lokális steroid (II), vagy a kofaktoroktól függően erősebb, calcineurin gátlók, antiseptikus th. (ezüst)

Rövid kezelés akut fellángoláskor¹

A bőr rendszeres ápolása

emolliensek, olajos fürdők, fertőzés kerülése

allergén kerülése, oktatás

Proaktív intervenció

calcineurin, steroid (II-III), „wet wrap”, 311 nm UV (felnőttek: közepes dózisu UVA1 is), pszichoterápia, klíma terápia

Phototherapy^a

Systemic treatments

Indikált nem biológiai szisztémás kezelés treatment

Cyclosporine *off-label* >1 év^c

per os/injeciós corticosteroid rövid ideig

Indikált biológiai terápia

Dupilumab^b

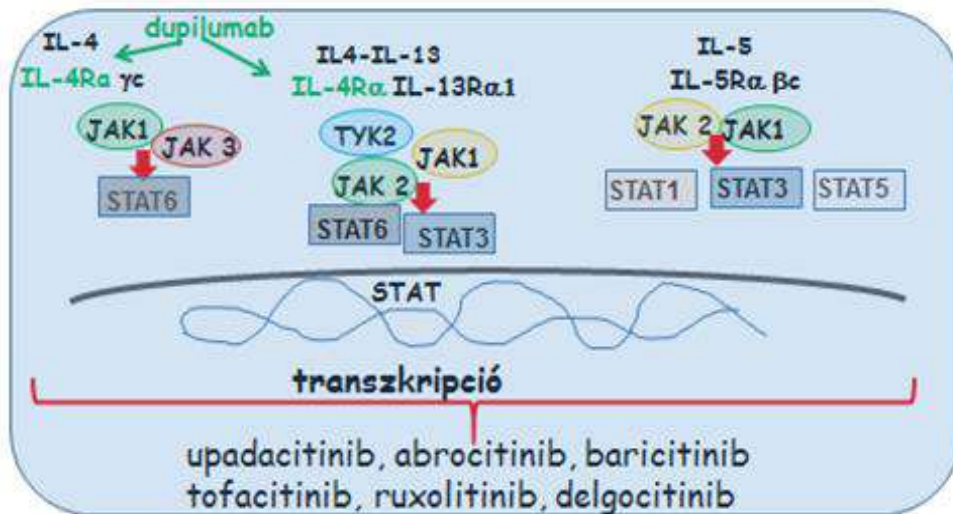
Új terápia: útvonal gátló

Baricitinib
Upadacitinib,
Abrocitinib

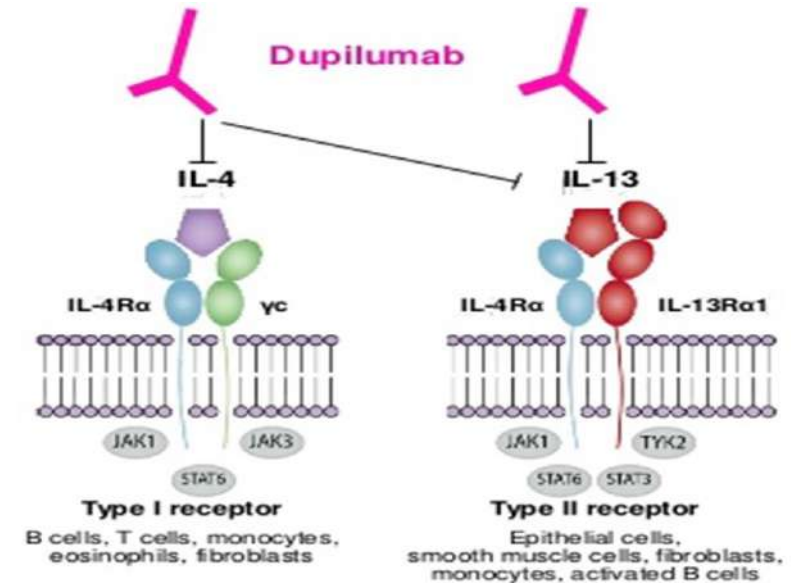
Nincs indikáció, de alkalmazott nem biológiai szisztémás kezelés

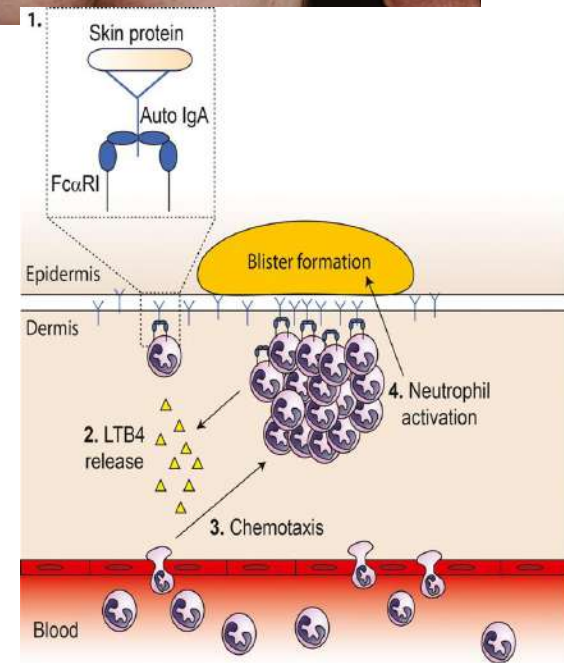
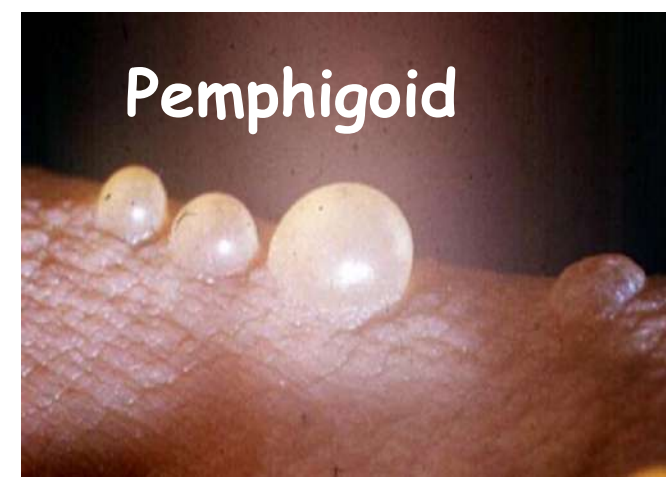
Azathioprine,
mycophenolate mofetil,
methotrexate

ha a cyclosporin nem hatásos vagy nem adható



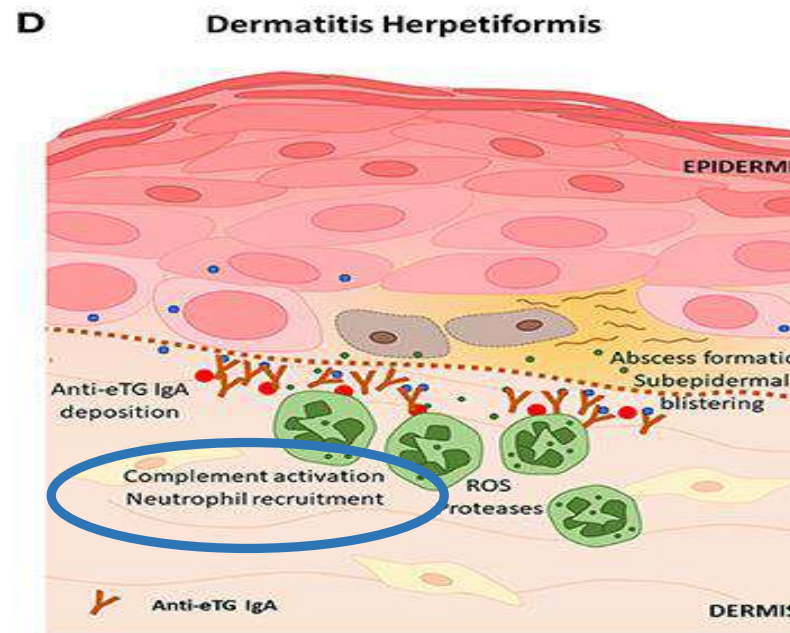
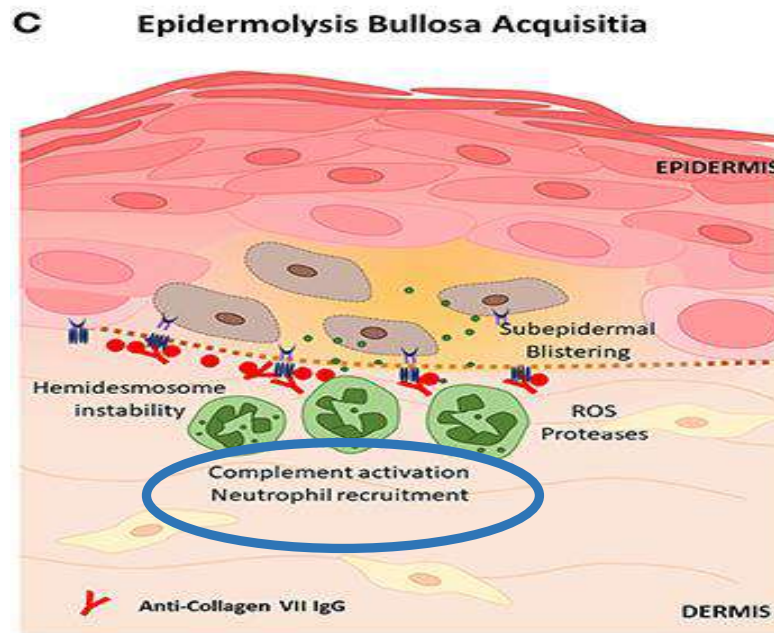
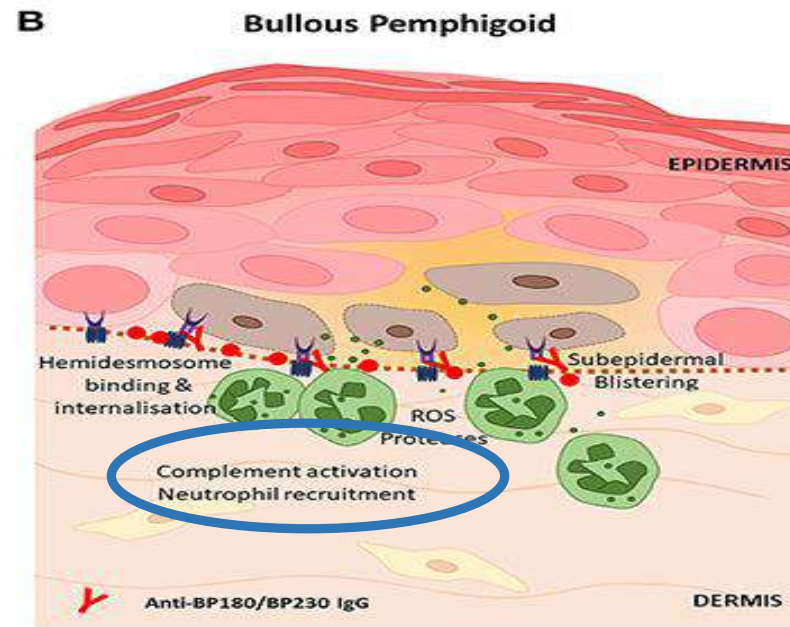
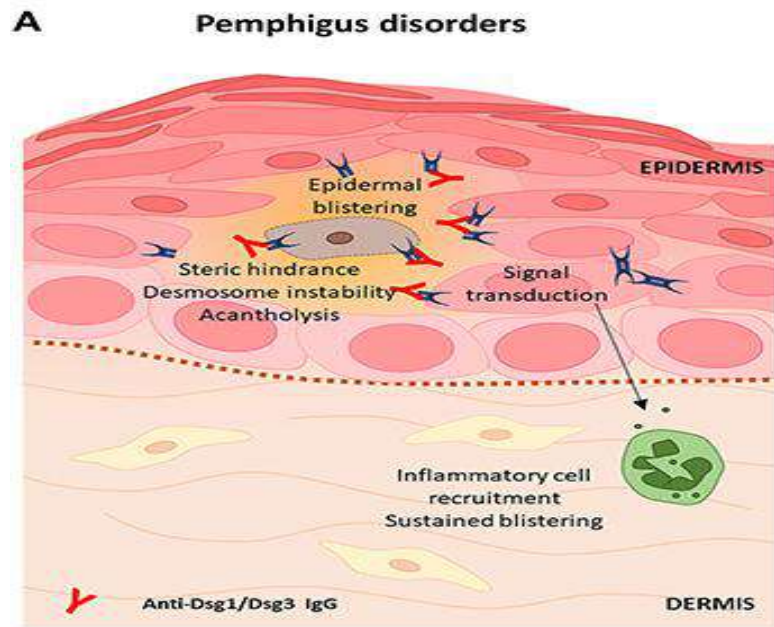
6 hó-tól gyerekek,
65 év felettieknek:


















Eur J Clin Invest. PMID: 28024097





-  Desmosome
-  Hemidesmosome
-  Collagen VII Fibrils
-  Epidermal Transglutaminase (eTG)
-  ROS/proteases
-  Activated complement
-  Keratinocyte
-  Damaged/dying keratinocyte
-  Fibroblast
-  Neutrophil
-  Basement Membrane
-  Fibrin
-  Blister region

Updated S2K guidelines on the management of **pemphigus vulgaris and foliaceus** initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2020.

Updated S2 K guidelines for the management of **bullous pemphigoid** initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2022.

Moderate to severe PV/PF

1st line treatment

- **Rituximab** two infusions of 1g two weeks apart, associated with systemic corticosteroids (prednisone 1 mg/kg/day) with a progressive tapering in order to stop corticosteroids after 6 months
- or
- **Systemic corticosteroids** oral prednisone 1 to 1.5 mg/kg/day alone or associated with an immunosuppressive drug (azathioprine 1 to 2.5 mg/kg/d or mycophenolate mofetil 2g/d or mycophenolate sodium 1440 mg/d)

No disease control at week 3-4

- Initially treated with rituximab and prednisone → increase the prednisone dose up to 1.5 mg/kg/d or → Intravenous corticosteroids pulses
- Initially treated with systemic prednisone (1.0 mg/kg/d) alone → increase the prednisone dose to 1.5 mg/kg/d PLUS add rituximab (2x1g) or → add immunosuppressant (azathioprine 1 to 2.5 mg/kg/d or mycophenolate mofetil 2g/d or mycophenolate sodium 1440 mg/d)
- Initially treated with prednisone (1.5 mg/kg/d) alone → add rituximab (2x1g) or → add immunosuppressant (azathioprine 1 to 2.5 mg/kg/d or mycophenolate mofetil 2g/d or mycophenolate sodium 1440 mg/d)

Disease control at week 3-4

Continue previous treatment

Maintenance treatment at 6 months

- **Rituximab 500 mg or 1g**
 - In patients in CR on/off and
 - Initially presented with a severe pemphigus and/or still have a high rate of anti-Dsg antibodies at Month 3
- **Rituximab 2g** (two infusions of 1g two weeks apart)
 - In patients without CR on/off therapy

Maintenance treatment at 12 and 18 months

- **Rituximab 500 mg at Month 12 and Month 18**
 - In patients in CR on/off therapy
 - In particular in patients with still positive anti-desmoglein antibodies

A steroid nem megkerülhető a betegség elején, a Rituximab hatása később érvényesül, viszont 1,5-2 évig is tünetmentes a beteg az infúzió után.

Enyhe, közepesen súlyos (BPDAI 20>, 20-57 között) :
szuperpotens steroid 2x naponta egész testre kivéve az arc
vagy orális steroid 0,5 mg/tskg (prednisone, prednisolone)

Másodvonalban: Doxycyclin, Dapson

Súlyos (BPDAI 57<)
szuperpotens steroid 2x naponta egész testre, kivéve az arc
vagy orális steroid 0,5 mg/tskg, ha nem javul 1-3 hét után
dózisemelés 0,75 mg/tskg

Steroid dependens, relabáló: MTX, AZA, Mycophenolate, esetleg Dapson, Doxycyclin, Omalizumab

Terápia rezisztens: 0,75 mg/tskg/nap prednisone mellett is tünetes

Steroid mellé: MTX, AZA, Mycophenolate
Anti-CD20 mAb (rituximab)

Omalizumab

Dupilumab

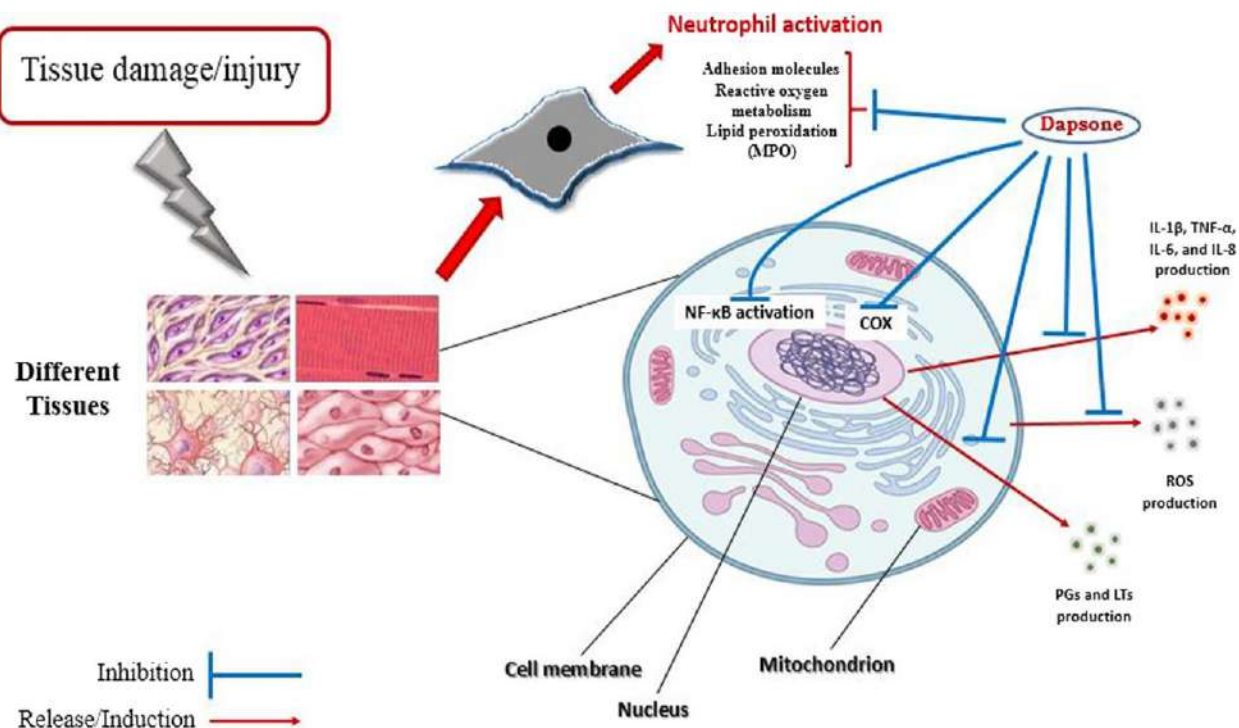
IVIg

Immunabsorptio

DAPSON

Neutrofil infiltráció: lytic netosis és non-lytic netosis, thrombocytaneutrophil interakció: thrombosis

IgA komplexek (galaktóz deficiens típus) nagyon effektíven aktiválják a neutrofilokat: fontos szerepe van az IgA vasculitisekben (vese, bőr), hólyagos bőrbetegségben, IgA antitestek desmocollin (IgA pemphigus), kollagén XVII (lineáris IgA bullosus betegség:LABD), DHD



Methaemoglobin ellenőrzése (norm:1,5%, 10-20% felett tünetek)
Glükóz-6-foszfát dehidrogenáz (G6PDH)

Arch Pharmacol. 2022 PMID: 36125533

Az **IVIG** bőrbetegségekben alkalmazott terápiája relatíve nagyobb dózisban ajánlott, 2 g/testsúlykg, amit az összdózistól függően 2-5 nap alatt elosztva adunk a betegeknek. Az infúziós kezelés a betegségtől és annak aktivitásától függően 4 hetente ismételhető. A terápiás alkalmazás során különösen fontos a szer lassú i.v. adagolása.

Egér hólyagos betegségek modell: IVIG kezelés hatékonysága a neonatális Fc receptorok (FcRn) kifejeződésével összefüggésben van. IVIGben lévő FcRn antitestek hozzájárulnak így módon a patológiás autoantitestek mielőbbi lebontásához.

Az FcRn receptorok részt vesznek az IgG molekula életidejének szabályozásában, pinocytosissal és a lysosomális degradáció megakadályozásával akadályozzák a lebontását.

Efgartigimod egy humán IgG1 Fc fragment, az FcRn természetes ligandjának magasabb affinitású változata

Az Efgartigimodot úgy tervezték, hogy az endogén IgG receptorkötését megakadályozza, ezáltal a recirkulációt csökkentse és elősegítse a lysosomális degradációját, anélkül, hogy az IgG termelését akadályozná

Csak az IgG-t célozza, IgM, IgA nem változik, nem csökkenti a szérum albumint és nem növeli a cholesterol szintet.

Vyvgart is indicated as an add-on to standard therapy for the treatment of adult patients with generalised **Myasthenia Gravis (gMG)** who are anti-acetylcholine receptor (AChR) antibody positive.

Gyógyszer indukálta késői túlérzékenységi reakciók

IV.a Th1/gIFN monocita

Nikkel kontakt dermatitisz

IV.b Th2/IL-5 eozinofil

DRESS: Drog indukálta hypereosinophila szisztémás tünetekkel

IV.c CD8+ FasL/perforin/granzim B citotoxicitás

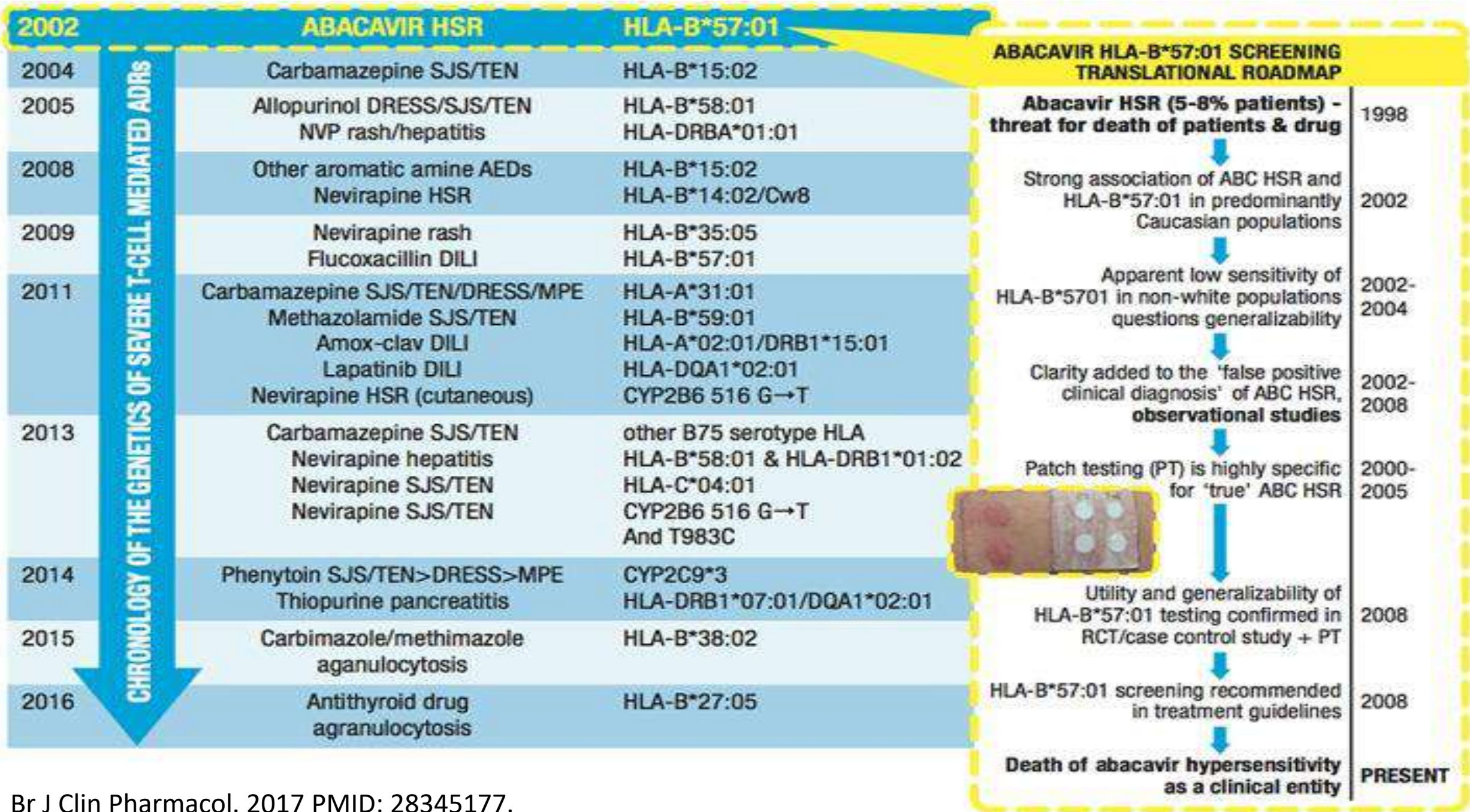
TEN: Toxikus epidermális nekrolízis, Lyell szindróma

IV.d IL-8/GM-CSF neutrofil

AGEP: Akut generalizált exanthematozus pustulózis

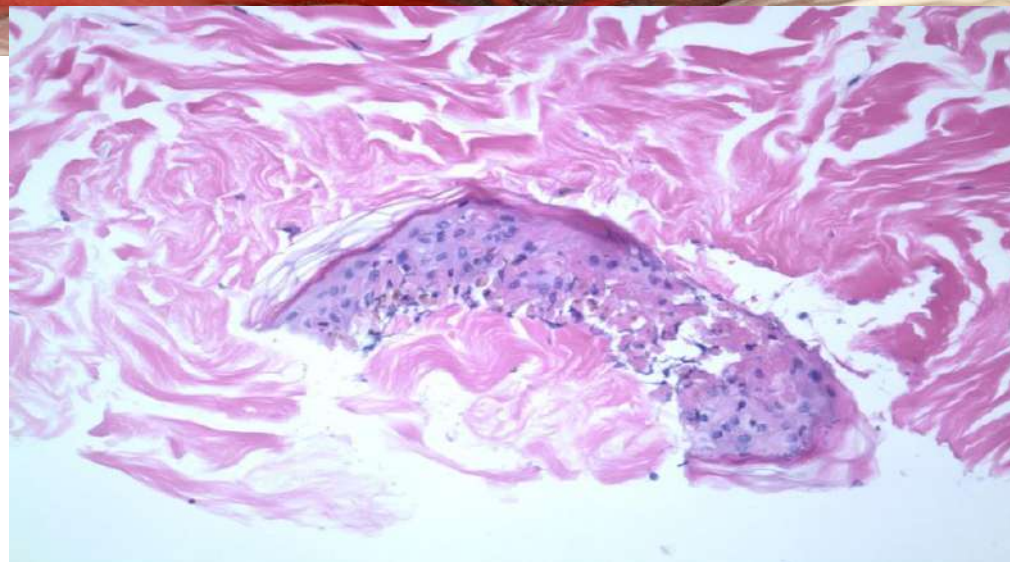
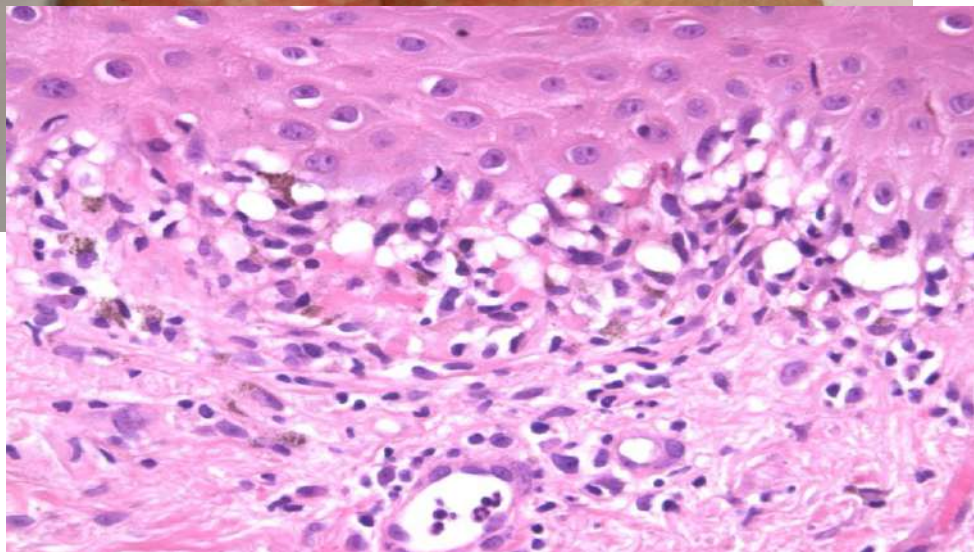


HLA asszociált gyógyszer túlérzékenységi reakciók:
Vírusinfekció szerepe: HHV6, HHV7, EBV



CHRONOLOGY OF THE GENETICS OF SEVERE T-CELL MEDIATED ADRS









Lamotrigin

SCORTEN

7 pont

életkor (40 év<)

malignus tumor az anamnézisben

BSA - testfelszín (necrolysis 10%<, de mikor határozzuk meg?)

pulzus (120/min <)

UN (10mmol/L<)

HCO3 (20mmol/L>)

glucose (14mmol/L<)

SCORTEN 5: 90% < mortalitás

Mortalitás a szakirodalomban

- **Korea: 23,7%**
- **India: 26,6%**
- **India: 26,7%**
- **USA: 15,3%**
- **Indonézia: 46,6%**
- **Szenegál: 60%**
- **Nigéria: 26,7%**

2005-2022 között kezelt TEN betegek: 20 beteg 13 nő 7 férfi

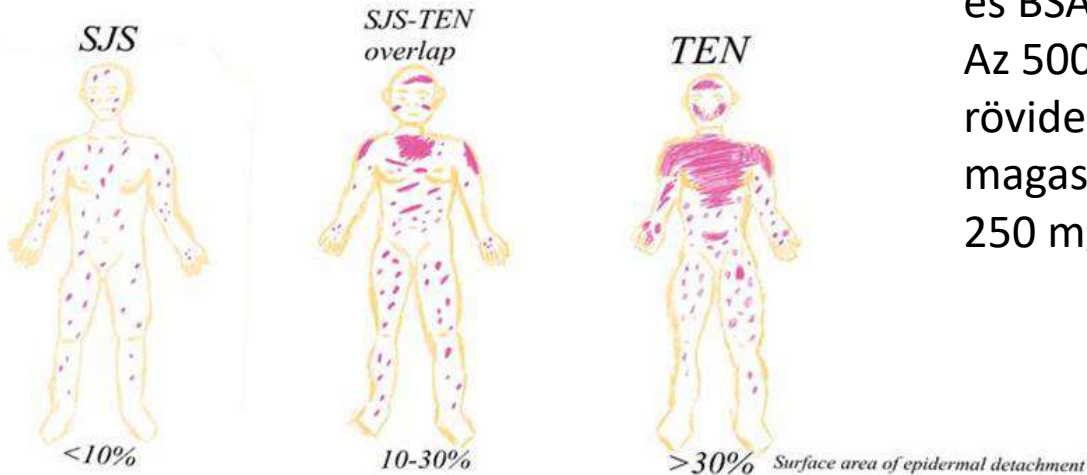
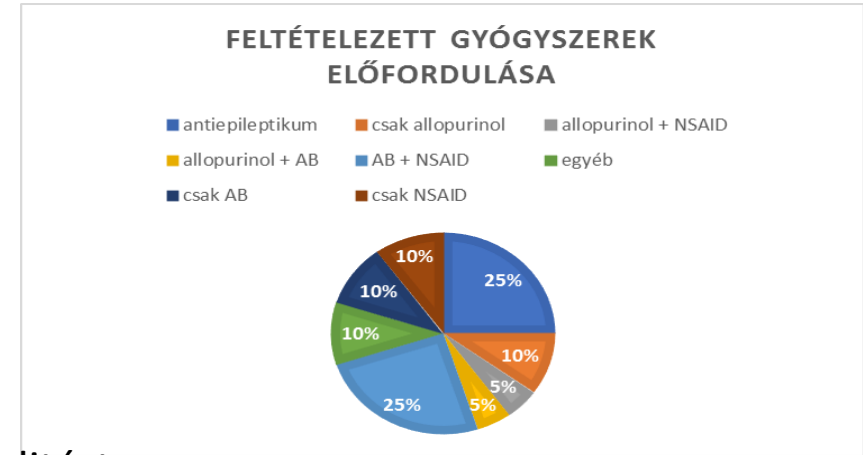
Az átlag SCORTEN érték alapján (3,45) a várható mortalitás 35,3% lenne az irodalmi adatok alapján. Ám klinikánkon a mortalitás 15% volt.

A társbetegségek jelenléte, az életkor és a BSA növeli a mortalitást. Összefüggés az ápolási napok száma és BSA között.

Az 500 mg-os kezdődózisú szteroid rövidebb ápolási időt eredményezett magasabb BSA érték ellenére, mint a 250 mg-os kezdődózisú

Új terápiás lehetőségek, ajánlások:
Sztémás szteroid-dózis kérdése!
IVIg kérdése
Ciklosporin
TNF gátló adása

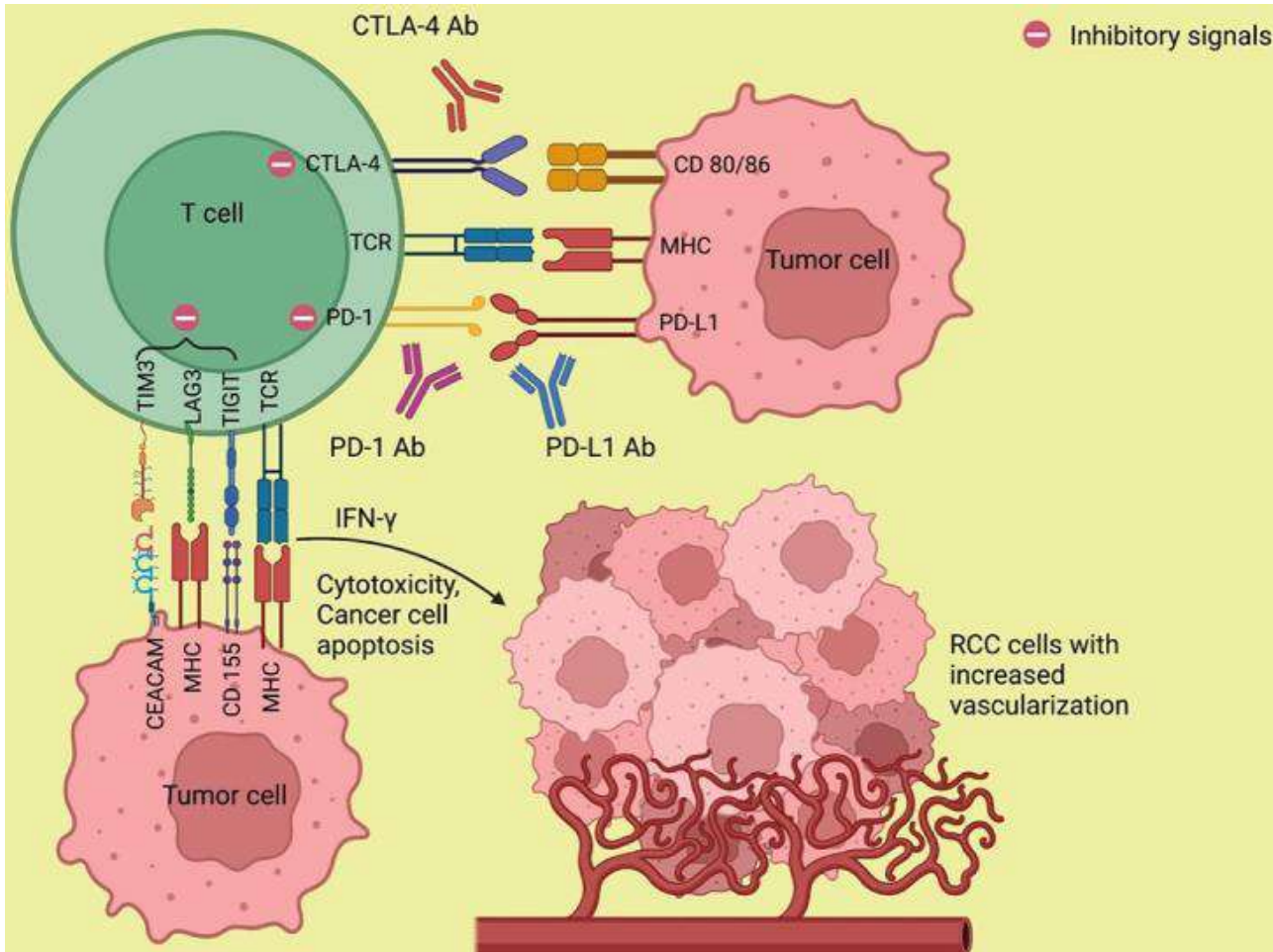
Recent progress in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: diagnostic criteria, pathogenesis and treatment. Br J Dermatol. 2024 PMID: 39141587.



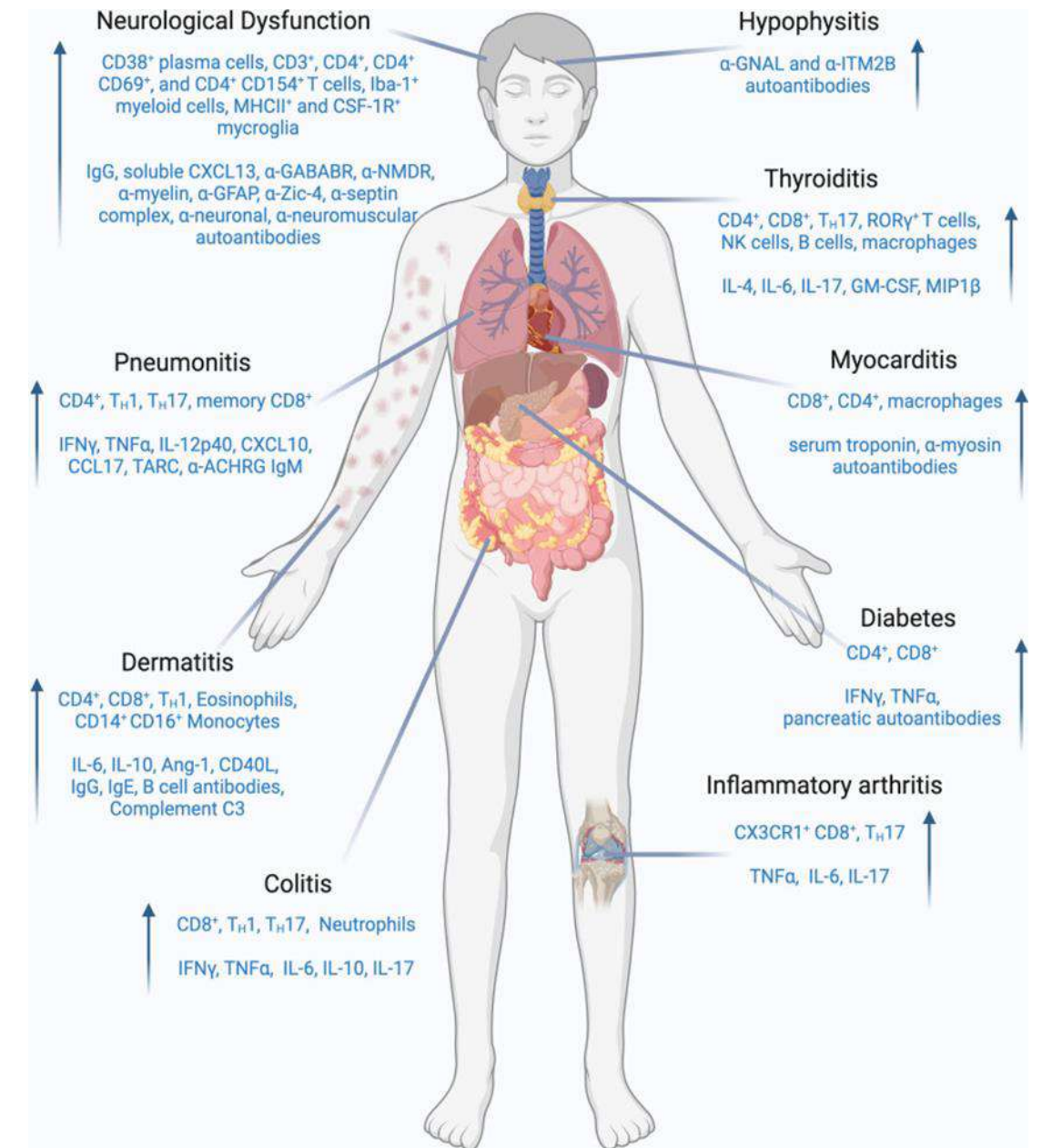
SJS - Stevens-Johnson syndrome

TEN - Toxic epidermal necrolysis

Az immunkapcsolt terápia mellékhatásai

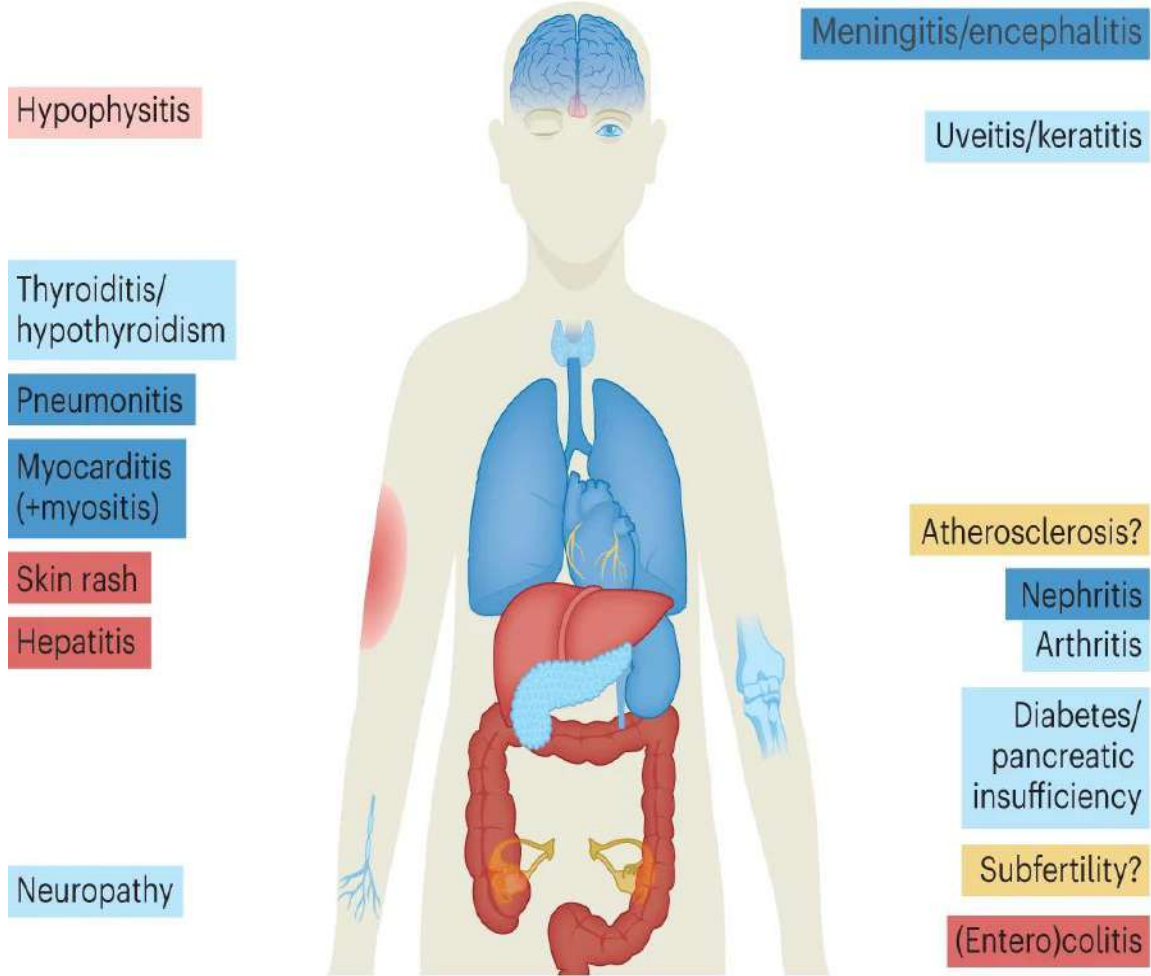
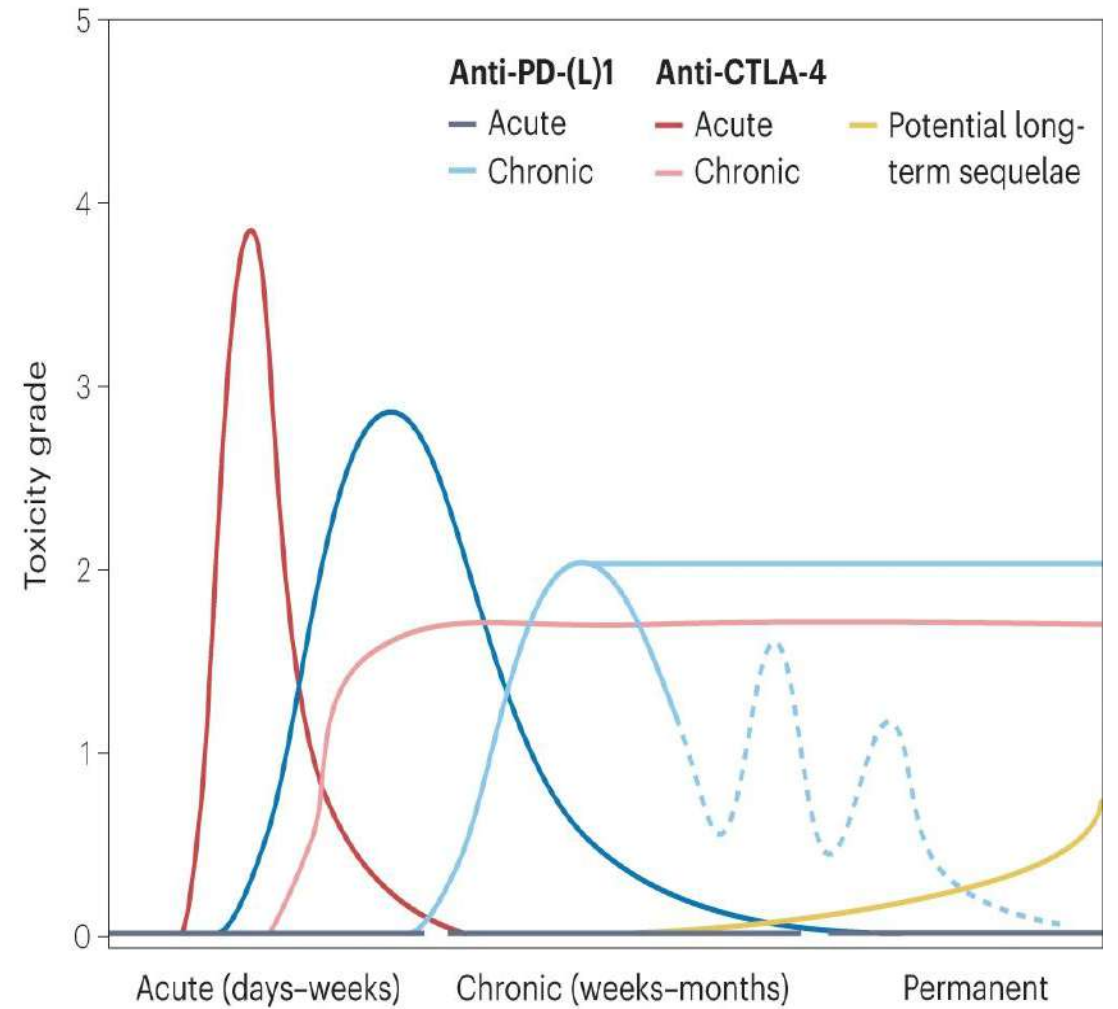


Emerging resistance vs. losing response to immune check point inhibitors in renal cell carcinoma: two differing phenomena. *Cancer Drug Resist.* 2023 PMID: 37842239;



Toxicity in the era of immune checkpoint inhibitor therapy. *Front Immunol.* 2024. PMID: 39247203.

IR-AE csoport	gyakoriság	Kórkép	CTLA4i	kombo	PD1/L1i
kután	30-60%	Dermatitis, hólyagos autoimmun, súlyos			
gasztrointesztinális	10-30%	colitis			
hepatikus	11-29%	hepatitis			
endokrin	10-28%	hypophysitis			
		Pajzsmirigy rendellenesség			
		diabetes			
neurológiai	1-12%	meningitis			
		Guillan-Barré szindróma			
		Myositis, Myasthenia szindróma			
pulmonológiai	10%	pneumonitis			
vese	1-6%	Nephritis, akut veseelégtelenség			
reumatológiai	<5%	Arthritis, arthalgia			
hematológiai	3,6%	AHIA, ITP, autoimmun neutropenia, aplasztikus anemia			
kardiovaszkuláris	1%	Myocarditis, pericarditis, aritmia, elégtelen kamrafunkció, vasculitis			
szemészeti	1%	Oculáris myasthenia, szemgyulladás			
		Uveitis			

a**b**

Clinical and translational attributes of immune-related adverse events.
 Nat Cancer. 2024 PMID: 38360861.



Köszönöm a figyelmet!



MTA
Kiváló
Kutatóhely