

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI
szemle

85. ÉVFOLYAM

2009. 2. SZÁM



**A SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS ALLERGIOLÓGIAI KLINIKA
JUBILEUMI KIADVÁNYA
DR. DOBOZY ATILA EGYETEMI TANÁR
70. SZÜLETÉSNAJJA ALKALMÁBÓL**

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

Szerkesztőbizottság elnöke:

Dobozy Attila dr.

Főszerkesztő:

Temesvári Erzsébet dr.

Szerkesztő:

Ablonczy Éva dr.

Pónyai Györgyi dr.

A szerkesztőbizottság tagjai:

Baló Mátyás dr.	Korom Irma dr.
Bata-Csörgő Zsuzsa dr.	Marschalkó Márta dr.
Battyáni Zita dr.	Nagy Endre dr.
Black Anikó dr.	Nagy Károly dr.
Daróczy Judit dr.	Nebenführer László dr.
Farkas Beatrix dr.	Podányi Beáta dr.
Gyulai Roland dr.	Remenyik Éva dr.
Horkay Irén dr.	Schneider Imre dr.
Horváth Attila dr.	Ifj. Simon Miklós dr.
Hunyadi János dr.	Somlai Beáta dr.
Husz Sándor dr.	Szegedi Andrea dr.
Kárpáti Sarolta dr.	Török László dr.
Kemény Lajos dr.	Várkonyi Viktória dr.

TARTALOM

85. évf. 2009. 2. szám

<i>Kemény Lajos dr.:</i> Dr. Dobozy Attila egyetemi tanár köszöntése 70. születésnapja alkalmából	31
<i>Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Altmayer Anita dr., Garaczi Edina dr., Boros-Gyevi Márta dr., Kenderessy Szabó Anna dr., Belső Nóra dr., Kormos Bernadett, Lászlóné Gordos Edit, Baunoch Judit, Kemény Lajos dr.:</i> A lymphocita transzformációs teszt a gyógyszertúlérzékenységi reakciók diagnosztikájában	34
<i>Gyulai Roland dr., Gaál Magdolna dr., Tabák Réka dr., Bali Gábor dr., Kui Róbert dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr.:</i> Citokinek, kemokinek és terápiás befolyásolásuk lehetőségei psoriasisban	37
<i>Husz Sándor dr., Kiss Mária dr., Korom Irma dr., Jánossy Tamás dr., Mihályi Lilla dr., Molnár János dr.:</i> Kísérletes bullosus pemphigoid modell egérben rekombináns módon előállított antigenikus epitópok segítségével	42
<i>Kemény Lajos dr., Kinyó Ágnes dr., Hambalkó Szabolcs, Bebes Attila, Kiss Mária dr., Polyánka Hilda, Kiss-László Zsuzsanna dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Nagy Ferenc dr., Széll Márta dr.:</i> A COP1 az UVB-indukált jelátviteli út tagja humán keratinocitákban	49
<i>Korom Irma dr., Varga Erika dr., Altmayer Anita dr., Baltás Eszter dr., Oláh Judit dr., Kemény Lajos dr.:</i> Langerhans sejtes histiocytosis felnőttkorban	55
<i>Morvay Márta dr., Altmayer Anita dr., Gaál Magdolna dr., Boros-Gyevi Márta dr., Varga József dr., Kemény Lajos dr.:</i> Teleangiectasia kezelése régen és napjainkban	62
<i>Oláh Judit dr., Csoma Zsanett dr., Ócsai Henriette dr., Gyulai Roland dr., Orvos Hajnalka dr., Varga Anita dr., Kemény Lajos dr.:</i> Az újszülöttkori kékfény kezelés növelheti-e a felnőttkori melanoma kockázatát?	67
<i>Széll Márta dr., Szabó Kornélia dr., Szegedi Krisztina dr., Belső Nóra dr., Balogh Klára dr., Polyánka Hilda, Francziszti László, Oláh Judit dr., Bata-Csörgő Zsuzsanna dr., Kemény Lajos dr.:</i> A genomikai és molekuláris biológiai kutatások multifaktoriális bőrbetegségekben	73
<i>Szolnoky Győző dr., Szabad Gábor dr., Meszes Angéla dr., Kemény Lajos dr.:</i> A kiegészítő kézi nyirokdrenázs kezelés javítja a vénás lábszárfelekéylek gyógyhajlamát	79
<i>Varga János dr., Pintér Sándor dr., Mohos Gábor dr., Kis Erika dr., Kocsis Ádám dr., Nagy Katalin dr., Kemény Lajos dr.:</i> Kutyaharapás után kialakult felső ajak hiány rekonstrukciója Kazanjian lebennyel	83
Kongresszusi beszámoló	87
A Magyar Bőrgyógyászok Fekete Zoltán Alapítványának beszámolója	88
Kongresszusi naptár	90
A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.	

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT HIVATALOS KÖZLEMÉNYE
OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN DERMATOLOGICAL SOCIETY

President of editorial board:

A. Dobozy MD

Editor – in – chief:

E. Temesvári MD

Editor:

É. Ablonczy MD

Gy. Pónyai MD

Editorial Board:

M. J. Baló MD	I. Korom MD
Zs. Bata-Csörgő MD	M. Marschalkó MD
Z. Battyáni MD	E. Nagy MD
A. Black MD	K. Nagy MD
J. Daróczy MD	L. Nebenführer MD
B. Farkas MD	B. Podányi MD
R. Gyulai MD	É. Remenyik MD
I. Horkay MD	I. Schneider MD
A. Horváth MD	M. Simon Jr. MD
J. Hunyadi MD	B. Somlai MD
S. Husz MD	A. Szegedi MD
S. Kárpáti MD	L. Török MD
L. Kemény MD	V. Várkonyi MD

CONTENTS

Vol. 85. N° 2. 2009.

Lajos Kemény:

Laudation of Prof. Dr. Attila Dobozy at his 70 Birthday	31
<i>Zsuzsanna Bata-Csörgő, Anita Altmayer, Edina Garaczi, Márta Boros-Gyevi, Anna Kenderessy Szabó, Nóra Belső, Bernadett Kormos, Edit Lászlóné Gordos, Judit Baunoch, Lajos Kemény dr.:</i>	
Lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions	34
<i>Rolland Gyulai, Magdolna Gaál, Réka Tabák, Gábor Bali, Róbert Kúti, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Lajos Kemény:</i>	
Cytokines, chemokines and their therapeutic manipulation in psoriasis	37
<i>Sándor Husz, Mária Kiss, Irma Korom Irma, Tamás Jánossy, Lilla Mihályi, János Molnár:</i>	
Experimental bullous pemphigoid generated in mice with antigenic epitopes	42
<i>Lajos Kemény, Ágnes Kinyó, Szabolcs Hambalkó, Attila Bebes, Mária Kiss, Hilda Polyánka, Zsuzsanna Kiss-László, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Ferenc Nagy, Márta Széll:</i>	
COP1 contributes to UVB-induced signalling in human keratinocytes	49
<i>Irma Korom, Erika Varga, Anita Altmayer, Eszter Baltás, Judit Oláh, Lajos Kemény:</i>	
Langerhans cell histiocytosis in adults	55
<i>Márta Morvay, Anita Altmayer, Magdolna Gaál, Márta Boros-Gyevi, József Varga, Lajos Kemény:</i>	
Treatment of facial teleangiectasias in the past and nowadays	62
<i>Judit Oláh, Zsanett Csoma, Henriette Ócsai, Rolland Gyulai, Hajnalka Orvos, Anita Varga, Lajos Kemény:</i>	
Does the neonatal blue light therapy increase the risk of melanoma in adults?	67
<i>Márta Széll, Kornélia Szabó, Krisztina Szegedi, Nóra Belső, Klára Balogh, Hilda Polyánka, László Franciszti, Judit Oláh, Zsuzsanna Bata-Csörgő, Lajos Kemény:</i>	
Genomic and molecular biology investigations in multifactorial skin diseases	73
<i>Győző Szolnoky, Gábor Szabad, Angéla Meszes, Lajos Kemény:</i>	
The adjunctive manual lymph drainage improves the healing of venous-origin leg ulcers	79
<i>János Varga, Sándor Pintér, Gábor Mohos, Erika Kis, Ádám Kocsis, Katalin Nagy, Lajos Kemény:</i>	
Reconstruction of a large upper lip defect due to dog bite by Kazanjian flaps	83
Reports	87
Report of the Zoltán Fekete Foundation	88
Congress calendar	90

Dr. Dobozy Attila egyetemi tanár köszöntése 70. születésnapja alkalmából

Laudation of Prof. Dr. Attila Dobozy at his 70 Birthday

„Aki sokat tud, annak sok a dolga.”

(Lessing)



Hetvenedik születésnapja alkalmából köszöntöm munkatársai, volt kollégái és tanítványai nevében *Dobozy Attila* akademikust, a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikájának professzorát, a Szegedi Orvostudományi Egyetem volt rektorát. Tiszteletére ajánljuk e szám dolgozatait.

Dobozy Attila Szegeden született 1939. május 5-én. Általános és középiskoláit Mezőtúron végezte. Érettségi után a Szegedi Orvostudományi Egyetemre jelentkezett. Másodéves egyetemistaként – mint tudományos diákköri hallgató – az *Obál* professzor által vezetett Élettani Intézetben kezdett dolgozni. Az orvosi egyetemmel párhuzamosan négy szemesztert végzett a József Attila Tudományegyetem vegyész szakán is.

A gyógyító munka iránti vágya teljesült, amikor *Simon Miklós* professzor meghívására 1968-ban a Bőr- és Nemikórtani Klinikán kezdhetett el dolgozni. A korábban erősen morfológiai jellegű bőrgyógyászati kutatásokba funkcionális szemléletet vitt. *Simon* professzor úr tovább erősítette benne a szakma nemzetközi szintű művelésének fontosságát. Bejárva a szakmai és tudományos ranglétrát, 1986-ban nevezték ki a szegedi Bőrgyógyászati

Klinikára intézetvezető egyetemi tanárnak. Egyik legfontosabb feladatának az akkor már Európa-szerte ismert szegedi Bőrgyógyászati Klinika hagyományainak és színvonalának megőrzését tekintette. Irányítása mellett a Klinika ezeket az értékeket nemcsak megőrizte, hanem jelentősen tovább is fejlesztette. Korszerűsítette a betegellátás, az oktatás és a kutatás feltételeit. A betegellátás területén a korábban rendelkezésre álló nagy kórtermekből korszerű, négyágyas kórtermeket alakított ki, plasztikai sebészeti osztályt és műtőt hozott létre, szociális ellátó helyeket alakított ki. Jelentősen fejlesztette a járóbeteg-ellátást, számos új profilambulanciát létesített, egy teljesen új ambulanciát is kialakított. Hazai és külföldi pályázatokból, valamint adományokból a klinika műszerparkját felújította és modern számítógépes hálózatot épített ki. A diagnosztikában a legkorszerűbb immunológiai és molekuláris biológiai módszereket honosította meg. *Dobozy* professzor – kinevezése után is – sokat dolgozott a laboratóriumban, irányította a tudományos kutatómunkát. Vezetőként is megtartotta munkatársaival azt az emberséges hangot, amely kinevezése előtt jellemezte. A klinika tudományos munkájának feltételeit számos sikeres hazai és külföldi pályázattal teremtették meg.

Dobozy professzor személyét megbecsülés és tisztelet övezi, amelyet a pályafutása alatt elnyert számos választott tisztség és megbízás, továbbá több jeles kitüntetés is tanúsít. Az egyetemi közéletben is aktívan részt vett. 1993-97 között a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Egyetem rektorhelyettese, majd 1997-99 között az Egyetem rektora volt. Az egyesített Szegedi Tudományegyetem általános rektorhelyettese, a Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszerésztudományi Centrum elnöke volt.

A tudományos életben elért eredményeit, iskolateremtő munkáját a dermatológusok a Magyar Dermatológiai Társulat Kaposi Érmével, az immunológusok a Magyar Immunológiai Társaság Éremmel, majd a Kesztyűs Loránd Emlékéremmel, a pathológusok pedig a Pro Pathologia Emlékéremmel ismerték el. Tiszteletbeli tagja a Német Dermatológiai Társaságnak és az Osztrák Bőrgyógyászati és Venerológiai Társaságnak. Az egészségügyben kifejtett szervező-irányító munkájának elismeréseként is számos kitüntetést kapott, köztük jelentősebbek a Magyar Köztársasági Érdemrend Középkeresztese, a Markusovszky Lajos Emlékérem, valamint a Batthyány-Strattmann László Emlékérem. 1998-ban a Magyar Tudományos Akadémia levelező, 2004-ben rendes tagjává választották. Az experimentális dermatológia, ezen belül a dermatoimmunológia területén elért kiemelkedő munkásságáért 2007-ben Széchenyi-díjjal jutalmazták.

A városzerte is megbecsülésnek örvendő, népszerű *Dobozy* professzor Szeged várostól 2004-ben a „Pro Urbe” díjat, majd 2009-ben a „Szegedért Alapítvány Tudományos Kuratórium Szőkefalvi-Nagy Béla”-díjat kapta.

Dobozy professzor szinte minden díjat és kitüntetést elnyert, amely szakmai, tudományos és közéleti munkásságért adható. Attila azonban az éppen aktuális gratulációinkat szerényen mindig azzal hátrította el, hogy „Higgyétek el, ezt leginkább Nektek köszönhetem, és a díj nem is annyira a saját munkám, mint a klinika teljesítménynek az elismerése”. Persze jól tudjuk, hogy a klinika teljesítménye erősen „főnök-függő”. Gyakran említette azt is, hogy egy rangos díj jót tesz a szakmának, a díj reflektorfényében nemcsak a díjazott mű, hanem a környéke is jobban látszik.

Szerencsére gyakran „látszódot” a szegedi dermatológia mind a hazai, mind a nemzetközi tudományos térképén. Ehhez jelentősen hozzájárult az is, hogy *Simon* professzor kiterjedt – elsősorban német irányultságú – nemzetközi kapcsolatait tovább ápolta és új tudományos együttműködések kezdeményezett Európa vezető kutatólaboratóriumaival. A nagy sikerű 1992-es „Immunodermatology Symposium Szeged” kongresszuson a világ vezető kutató bőrgyógyászai jöttek Szegedre, és a kétévente megrendezésre kerülő „Szeged Dermatology Days” kongresszusokon is Európa vezető bőrgyógyászai látogattak el

hozzánk. Ezen együttműködések és kongresszusok „hozádkaként” a klinika számos munkatársa töltött el éveket vagy hónapokat az amsterdami bőrklinika kutatólaboratóriumában *Jan Bos* professzor mellett és *Thomas Ruzicka* professzor laboratóriumában Münchenben, később Düsseldorfban.

Dobozy professzor fő tudományos érdeklődési területe a bőr, különös tekintettel a keratinociták immunológiai funkcióinak vizsgálatára. Munkatársaival a gyógyszerallergia diagnózisára in vitro diagnosztikus tesztet (limfocita transzformációs teszt) dolgozott ki, amely módszert ma széles körben alkalmazzák a rutin klinikai gyakorlatban a gyógyszerallergia diagnosztikájában. Elsőként mutatott rá, hogy a klasszikus Kaposi sarcoma kialakulásában a sejtes immungyengeség szerepet játszik. Munkatársaival elsőként szolgáltatott adatokat arra, hogy a hámsejtek elő mikroorganizmusok elpusztítására képesek, ezáltal aktív szerepet töltenek be a természetes immunitásban. Jelentős megfigyeléseket tettek a pikkelysömör pathomechanizmusára vonatkozóan is, és új fényterápiás eljárást vezettek he bőrbetegségek (psoriasis, vitiligo) kezelésére.

Nagy változást hozott a klinika életében, amikor *Dobozy* professzor akadémiai kutatócsoport megalapítására nyert el támogatást és 1999-ben vezetésével megalakult az MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport. A Kutatócsoport keretében az Akadémia alkalmazásában álló kutatók és a klinika munkatársai közösen végzik munkájukat, melynek elsődleges célja a multifaktoriális bőrbetegségek hátterében álló genetikai és molekuláris folyamatok megértése. A Kutatócsoport az elmúlt tíz évben nagyon termékeny munkát folytatott, melyet a munkatársak által közzétett publikációk, elnyert pályázatok, PhD dolgozatok és tudományos diákköri tevékenység fémjeléz. Az elért eredmények azt is jól tükrözik, hogy a klinikusok és a kutatók szoros, mindennapi együttműködése milyen rendkívüli módon tudja elősegíteni egy tudományág mélyreható, eredményes művelését.

Az elért eredmények hátterében meghatározó volt a kutatói etika maradéktalan érvényesítése. a békés, baráti munkahelyi légkör és egymás munkájának önzetlen segítése, amely minden bizonnyal hozzájárult a kutatómunka eredményességéhez.

Kedves Attila!

A szakma és a kutatómunka alapjainak elsajátítása mellett sok egyebet is tanultunk Tőled: emberséget, segítőkészséget, a mások gyengéivel szembeni toleranciát, bölcsességből fakadó nagyvonalúságot. Optimizmusod, segítőkészséged és jókedved a környezeted hangulatát, viselkedését is meghatározta. A klinikán nagyon jó munkahelyi hangulat volt, ami a példád követésén kívül annak is köszönhető volt, hogy ragyogó érzékkel választot-

tad ki munkatársaidat. A javaslatokra mindig nyitott voltál, ezért bátran fordultunk Hozzád ötleteinkkel. Megtá-
nultuk Tőled továbbá, hogy mi a fontos és mi nem. Gyakran fordultunk és mind a mai napig fordulunk hozzád tanácstalanul, véleményedet kérve egy-egy általunk nagyon-nagyon fontosnak, sőt létkérdésnek tartott határ-
idős dokumentum megválaszolásával kapcsolatban. Szé-
les mosoly kíséretében adott bölcs tanácsod: „Teljesen mindegy mit írtok, úgysem olvassa el senki.” gyakran nyugtatott, nyugtat meg minket. A konferenciákon, ami-
ken Veled együtt vettünk részt, a klinika dolgozói mindig

egy csapatot alkottak, mi voltunk az időnként irigyelt „szegediek”.

Most, amikor sok szeretettel gratulálunk 70. születésnapod alkalmából, azt kívánjuk, hogy professor emeritusként erőben, egészségben élvezd továbbra azt a békés munkahelyi légkört, amely klinikánkat jellemzi, és amelynek megteremtésében Neked meghatározó szereped volt és van ma is.

Tisztelettel és köszönettel, hálás tanítványod,
Kemény Lajos

KITÜNTETÉS

Dr. Dobozy Attila egyetemi tanárt, a Magyar Tudományos Akadémia tagját a Szegedért Alapítvány tudományos kuratóriuma Szőkefalvi-Nagy Béla díj kitüntetésben részesítette 2009. március 11-én.

Professzor úrnak a Magyar Dermatológiai Társulat szeretettel gratulál, s további munkájához jó egészséget kíván.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)

A lymphocytá transzformációs teszt a gyógyszer-túlérzékenységi reakciók diagnosztikájában*

Lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions

BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR., ALTMAYER ANITA DR., GARACZI EDINA DR.,
BOROS-GYEVI MÁRTA DR., KENDERESSY SZABÓ ANNA DR., BELSŐ NÓRA DR.,
KORMOS BERNADETT, LÁSZLÓNÉ GORDOS EDIT, BAUNOCH JUDIT,
KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Szerzők egy két és fél éves vizsgálati periódusban pozitív eredményt adó lymphocytá transzformációs teszt (LTT) tanulságait összegzik, melyeket olyan 65 betegen kaptak, akiknél a gyógyszerreakciók súlyosabb volta klinikai felvételt tett szükségessé. A betegek túlérzékenységi reakciói klinikailag jól definiáltak és a gyógyszereszedéssel kapcsolatos anamnesztikus adatok is pontosak. Az eredmények bizonyítják, hogy minden típusú reakcióban lehet a gyógyszerek hatására aktiválódó lymphocytákat találni. Jelen vizsgálatban a pozitív LTT eredmények a betegek klinikai adatai alapján minden esetben relevánsnak bizonyultak.

Kulcsszavak:
lymphocytá transzformációs teszt -
gyógyszer-túlérzékenység

SUMMARY

We analyzed positive lymphocyte transformation test (LTT) results done during a two and a half year period at our clinic. These tests were performed on 65 patients with reactions to the drugs severe enough to require hospitalization. Due to the necessity of clinical admittance for these patients the observed drug reactions were clinically well defined and the drug related histories were precise. Our results show that LTT is capable of detecting drug reactive lymphocytes in vitro in all types of drug hypersensitivity reactions. In this set of patients all positive LTT results were clinically relevant based on the patients' clinical data.

Key words:
lymphocyte transformation test -
drug hypersensitivity

A Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján Dobozy Attila és Hunyadi János az 1970-es évek elején vezették be a lymphocyták blasztos transzformációjának vizsgálatát a gyógyszer-túlérzékenységi reakciók *in vitro* diagnosztikájában. Ez a vizsgálati módszer nemzetközi összehasonlításban is úttörő volt, a vizsgálattal szerzett első tapasztalatok közzétételére a Lancetben került sor 1972-ben (1). A módszer nehezen standardizálható, munkaigényes, jól felkészült és gyakorlott asszisztenciát kíván. Míg a szegedi klinikán a módszert bevezetése óta folyamatosan, jó eredményekkel alkalmaztuk a gyógyszerallergia kivizsgálásában, valószínűleg a munkaigényesség, a standardizálhatóság, egyszerűsítés lehetőségének hiánya miatt a nem-

zetközi gyakorlatban a módszer alkalmazása nem terjedt el (2, 3, 4). A 90-es évek végétől elsősorban Pichler és munkatársai munkájának köszönhetően az LTT alkalmazása a gyógyszer-túlérzékenység vizsgálatában újabb reneszánszát éli (5).

A teszt bevezetését követően hosszú ideig azt gondolták, tanították, hogy a teszt csak a sejt mediálta, késői típusú allergiás reakciók kimutatására alkalmas, ahol a T sejtek az effektor sejtek. Saját vizsgálataink és az irodalmi adatok egyértelműen bizonyítják, hogy a teszt minden típusú túlérzékenységi reakcióban pozitív lehet (6). A másik kritika a teszttel kapcsolatban a pozitív reakciók klinikai relevanciájának megkérdőjelezése (7). Pichler és munkatársai 1997-ben 923 beteg adatait feldolgozva a teszt szenzitivitását 78, specificitását 85%-osnak ítélték (5). Pontos adatokat nyerni a teszt megítéléséhez nem lehet, ehhez a betegek gyógyszerrel való provokációjára lenne

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére

szükség nagy beteganyag, ami nem kivitelezhető. Sajnos általában kisszámú betegen végzett vizsgálatok közlései alapján az *in vitro* tesztek közül az LTT-t ítéltük messze a legjobbnak. Specifikus IgE meghatározás csupán néhány gyógyszerrel lehetséges, a tesztek specifikitása az LTT-hez hasonló, de a szenzitivitása alacsonyabb. A különböző basophil aktivációs tesztek, a hisztamin felszabadulás mérése kizárólag I. típusú reakciókban jön szóba, ezek a tesztek sem könnyen kivitelezhetőek, egyelőre kevés az adat velük kapcsolatban. Szintén kevés adat áll rendelkezésre a különböző citokin - például IL-5 - felszabadulást mérő módszerek hatékonyságáról (8). Jelen munkában a Szegedi Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 2005. március és 2008. szeptember között elvégzett, pozitív eredményt adó LTT vizsgálatok adatait elemeztük azon betegeken, akik súlyos reakcióval kerültek felvételre. A betegek klinikai felvétele biztosította a pontos diagnózist és a részletes, megfelelően dokumentált anamnézist.

Betegek és módszer

1998-ig a lymphocyták blastos transzformációját a ³H-thymidin sejtekbe való beépülésével mértük. 1998-ban áttértünk egy kolorimetriás, izotópmentes módszerre, melyet az LTT vizsgálatokhoz hazánkban először a Debreceni Bőrgyógyászati Klinikán vezettek be (9). Az MTT módszer a sejtenyészetekben az élő sejtek számának meghatározását teszi lehetővé, így indirekt módon a sejtek sejtenyészetben történő szaporodása mérhető (10). Kezdetben a vizsgálatokat párhuzamosan végeztük a régi és új módszerrel, az MTT alkalmazására azután tértünk át miután 50 betegnél különböző gyógyszerekkel elvégzett vizsgálat hasonló eredményt adott mindkét vizsgálómódszerrel.

Lymphocytá szeparálás

5-10 ml heparinnal alvadástgátolt vénás vért Ficoll-Paque™-ra (GE-Healthcare, AP Hungary Kft.) rétegezzük, majd 30 percig 1600 rpm, szobahőmérsékleten centrifugáljuk. A mononukleáris sejtek a sűrűséggrádiensnek megfelelően szeparálódnak, a mononukleáris sejtréteget összegyűjtjük, a sejteket PBS-ben ismételt centrifugálásal átmoszuk.

Lymphocytá tenyésztés

A lymphocytákat 100 000 sejt/lyuk sejtszámmal 96-lyukú sejtenyészítő edénybe passzáljuk. A megfelelő gyógyszerhígításokat rámérjük a sejtekre, összesen 200 µl végtérfogatban, majd 72 órán át inkubáljuk a sejteket 37 °C-on, 5% CO₂-tartalom mellett. A negatív kontroll nem tartalmaz gyógyszert, csak a tenyésztőmédiúmot, ami RPMI 1640 (Gibco) +10%FBS (Hyclone)+ 1% L-glutamin, 1% MEM vitamin oldat, 1% antibiotikum/antimycoticum oldat (mind a Gibcótól), pozitív kontrollként 10 µg/ml phytohemagglutinin (PHA, Sigma) stimulált sejtek szolgálnak. A gyógyszereket két hígításban alkalmazzuk, néhány kivételtől (például a szalicilsav) eltekintve a gyógyszerek gyári készítményeit használjuk a vizsgálathoz. Minden gyógyszerből oldat készül, mely általában vizes hígítású. Az egyes gyógyszerek végkoncentrációját a gyógyszer terápiás vérszintje és a lymphocytá tenyésztetben mutatott toxicitása alapján határozzuk meg.

MTT teszt (dimethylthiazol-diphenyl-tetrazolium-bromide, Sigma)

A felülúszót eltávolítjuk, majd 100-100 µl színtelen RPMI (Gibco) tápoldatot mérünk a sejtekre. Ezután hozzáadjuk a sejtekhez az MTT reagenst 0,5 mg/ml-es végkoncentrációban, majd 4 órás inkubáció következik 37 °C-on, 5% CO₂-tartalom mellett. Az inkubációs idő leteltével a sejtenyészítő edényt 10 percig 200 g-vel lecentrifugáljuk, majd a felülúszót eltávolítjuk. A képződött kék színű formazán kristályokat 100-100 µl 2% 2n HCL tartalmú izopropanolban és 20-20 µl 10%-os SDS-ben oldjuk fel. A keletkezett színreakció abszorbanciáját 540 nm-en mérjük le. Pozitívnak vesszük az eredményt, ha a gyógyszer legalább az egyik hígításban 2,5x nagyobb értéket ad, mint a negatív kontroll.

A vizsgált időszakban 2005. március 1. és 2008. szeptember 30. között 3251 betegnél végeztünk LTT vizsgálatot. 65 olyan beteg volt, akinél LTT vizsgálattal pozitívítást találtunk, és akit súlyos tünetek miatt a klinikára fel kellett venni. Ennek a 65 betegnek pontosan ismert a diagnózisa és az anamnézise. A 65 betegből 50 nő és 15 férfi volt. A legfiatalabb beteg 19 éves, a legidősebb 81 éves volt. A betegek átlagéletkora 53 év. Három kivételtől eltekintve az LTT vizsgálatot a betegség gyógyulását követően pár héttel végeztük. Ha a beteg szisztémás szteroid terápiában részesült, akkor a gyógyszer elhagyását követően minimum 4 hetet vártunk a vizsgálattal.

Eredmények

A vizsgált időszakban a 3251 betegre összesen 12119 gyógyszer vizsgálata esett, ami egy betegre átlagosan 4 különböző gyógyszert jelent. A 12119 gyógyszerrel való vizsgálatból 775 pozitív eredményt kaptunk, ami a gyógyszerekre vonatkoztatva 6,4 %, 618 betegnél kaptunk pozitívítást, ez a betegek 19 %-a.

Az 1. táblázatban a klinikán kezelt és pozitív LTT eredményt adó 65 beteg diagnózis szerinti megoszlását tüntettük fel. Látható, hogy az LTT pozitívítása a különböző túlérzékenységi reakciókban egyaránt előfordul, a teszt tehát alkalmas mind a korai típusú reakciók gyógyszerreinek kimutatására, mind a késői típusú reakciókéra. A reakciók kialakulásában feltűnő a nők dominanciája, lehet, hogy a nők több gyógyszert fogyasztanak. A súlyos reakciók kialakulása inkább a közép- és idősebb korosztálynál fordul elő, talán ez is a gyógyszerfogyasztás gyakoriságával függ össze.

Az anamnézis és a tünetek alapján mind a 65 hospitalizált beteg pozitív LTT eredménye klinikailag relevánsnak volt ítéltető. A 2. táblázat az egyes kórfarmákban előfor-

Diagnózis	Betegszám	Betegek kora	Neme
súlyos anaphylaxia	6	20-62, átlag: 42 év	3 nő/ 3 férfi
urticaria, angioödema	26	19-77, átlag: 54 év	22 nő/ 4 férfi
immunkomplex vasculitis	4	32-73, átlag: 58 év	2 nő/2 férfi
maculopapulosus reakció	14	27-81, átlag: 60 év	11 nő/3 férfi
AGEP	2	75 és 79 éves	2 nő
erythaema nodosum	1	34 éves	nő
fix gyógyszerexanthema	1	65 éves	nő
erythaema multiforme	7	38-76, átlag: 54 év	6 nő/1 férfi
Stevens-Johnson syndroma	3	36-62, átlag: 48 év	1 nő/2 férfi
Lyell syndroma	1	63	nő

1. táblázat

Pozitív LTT eredményt adó betegek

Diagnózis	LTT vizsgálattal pozitív gyógyszer
súlyos anaphylaxia	szalicilsav, NeoCitran, Venoruton, Aflamin, ASS-C, Etomidat-lipuro
urticaria, angioödema	Cardilopin, Marcain, Bucain, Digimerck, Uregyt, Aleve, Aspirin, Zinnat, Controloc, Motilium, Tetran, Renitec, Plavix, Dona por, Concor, szalicilsav, ciprofloxacín, Cardura, Mebucain, „natív varázs teakeverék”, Mycosyst, Algoflex forte, Algopyrin, Humapronol, Uregyt, Lidocain, Cefzil, Rubophen, Nootropil, Etomidat-lipuro
immunkomplex vasculitis	Astrix, Amilorid, Brinaldix, Dona por
maculopapulosus reakció	Algopyrin, Mixtura pectoralis, Alfetim, Ceclor, penicillin, Klacid, Rudotel, Aclotin, Omeprazol, Vasilip, Nurofen, heparin, Béres calcium, Curam Duo, Betaserc, Nitromint, Aktil Duo, Clexane, Fragmin, heparin, Colfarit, Coverex
AGEP	Terbisil, Lamisil, Apranax
erythaema nodosum	Algopyrin
fix gyógyszerexanthemea	Algopyrin
erythaema multiforme	Ednyt, Normodipin, Cardilopin, Xanax, Amilorid, penicillin, Quamatel, Medazepam, Co-Renitec, Norvasc, Augmentin
Stevens-Johnson syndroma	Dalacin, Medazepam, Mexalen
Lyell syndroma	Salazopyrin

2. táblázat

Pozitív LTT eredményt adó gyógyszerek

duló LTT pozitívítást adó gyógyszert mutatja. Érdekes, hogy a legsúlyosabb reakcióknál sosem fordult elő több gyógyszerre pozitív reakció. Szinte minden beteg több gyógyszert szedett egyszerre a tünetek kialakulását megelőzően, így az anamnézis alapján a kiváltó gyógyszer kiválasztása nem volt lehetséges, a pozitív LTT eredmény tehát jelentős segítséget nyújtott a gyógyszer-túlérzékenység kivizsgálásában. A gyógyszerek közül a nem szteroid gyulladáscsökkentők és az antibiotikumok dominálónak fordulnak elő, ugyanakkor nagyon különböző egyéb gyógyszerek is előfordulnak, mutatva, hogy mennyire egyén-függő az egyes gyógyszerekre a túlérzékenységi reakció.

Megbeszélés

A gyógyszer indukálta adverz reakciók leggyakrabban immunreakciók, melyek valódi immuntúlérzékenységi mechanizmussal alakulnak ki. A valódi gyógyszer-túlérzékenységi reakció kialakulását mindig megelőzi szenzibilizáció, mely során gyógyszer-specifikus T sejtek, ill. bizonyos reakciókban antitestek alakulnak ki. A gyógyszerek által okozott immunreakciók kialakulását a gyógyszer tulajdonságai mellett egyéni genetikai tényezők, külső és belső környezeti hatások határozzák meg. A gyógyszerallergiák diagnosztikájában az anamnézis, a klinikai tünetek és a gyógyszeralkalmazás pontos meghatározása alapvetően fontos. Diagnosztikus segítséget *in vitro* és *in vivo* tesztek megfelelően értékelt eredményei adnak, az *in vitro* tesztek közül a leghasznosabb a lymphocytá transzformációs teszt, mint eredményeink mutatják, ez a teszt minden típusú reakcióban használható. Nem tartozik az egysze-

rűbb laboratóriumi tesztek közé, nem könnyen standardizálható, ezért nem széleskörű a használata, de a megfelelően felkészült laboratóriumban az LTT vizsgálat nagyon hasznos, a betegre nézve veszélytelen gyógyszer-túlérzékenységet vizsgáló *in vitro* módszer.

IRODALOM

1. Dobozy A., Hunyadi J., Simon N.: Lymphocyte transformation test in detection of drug hypersensitivity. (1972) *Lancet*, 16, 277.
2. Dobozy A., Hunyadi J., Kenderessy Sz. A.: Der Lymphocyten-T-transformations-Test bei Arzneimittellergien. (1976) *Z. Hautkr.* 51, 361-366.
3. Dobozy A. és mtsai.: Lymphocyte transformation test in detection of drug hypersensitivity. (1981) *Clin Exp Dermatol*, 6, 367-372.
4. Makó S. és mtsai.: Gyógyszerallergiás reakciók diagnosztikus lehetőségei-a lymphocytatranszformációs teszt a bőrgyógyászatban. (2008) *Orv Hetil*, 149, 1107-1114.
5. Nyfeler, B., Pichler, W. J.: The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. (1997) *Clin Exp Allergy* 27, 175-181.
6. Pichler, W. J., Tilch, J.: The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. (2004) *Allergy*, 59, 809-820.
7. Primeau, M.N., Adkinson, N. F.: Recent advances in the diagnosis of drug allergy. (2001) *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 1, 337-341.
8. Romano, A., Demoly, P.: Recent advances in the diagnosis of drug allergy. (2007) *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 7, 299-303.
9. Szabó I. és mtsai.: A gyógyszerallergia laboratóriumi vizsgálata lymphoblastos transzformáció kolorimetriás mérésével. (1998) *Orv Hetil*, 139, 2379-2382.
10. Denizot, F., Lang, R.: Rapid colorimetric assay for cell growth and survival. Modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. (1986) *J Immunol Methods* 89, 271-277.

*Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)*

Citokinek, kemokinek és terápiás befolyásolásuk lehetőségei psoriasisban*

Cytokines, chemokines and their therapeutic manipulation in psoriasis

GYULAI ROLLAND DR., GAÁL MAGDOLNA DR., TABÁK RÉKA DR., BALI GÁBOR DR.,
KUI RÓBERT DR., BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR., KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A pikkelysömörös plakk kialakulása bonyolult, térben és időben összerendezett sejtműködési zavar eredménye. A sejtek viselkedését és mozgását a bőrben citokinek és kemokinek határozzák meg, így ezek a molekulák alapvető szerepet töltenek be a betegség patogenezisében. A bőr, az ízületek, a körmök, és feltehetőleg az egyéb szervekben létrejövő strukturális és funkcionális károsodás hátterében a citokinek és kemokinek által mediált krónikus gyulladás áll. Az elmúlt évtizedek intenzív kutató munkájának köszönhetően a citokinek működésének befolyásolása mára a pikkelysömör terápiájának részévé vált. A cikkben a szerzők összefoglalják a citokinek és kemokinek pikkelysömörben betöltött patogenetikai szerepét, és az antipszoriaticus citokin gátlás jelenlegi és közeli jövőbeni lehetőségeit.

Kulcsszavak:

citokin, kemokin - psoriasis - TNF, Th-17

SUMMARY

The development of psoriatic plaque requires complex, chronologically and architecturally organized cellular dysfunction. Behavior and movement of cells in the psoriatic skin is orchestrated by cytokines and chemokines, thus these molecules play a pivotal role in the pathogenesis of the disease. Cytokines and chemokines cause chronic inflammation, which in turn leads to structural and functional damage not only in skin but nails, joints and other organs. Nowadays, due to intense biomedical research, modifying cytokine and chemokine effects has become part of the antipsoriatic armamentarium. The authors summarize the pathogenetic role of cytokines and chemokines in psoriasis, and the present state-of-the-art of anti-cytokine therapy of psoriasis.

Key words:

cytokine, chemokine - psoriasis - TNF, Th-17

Citokinek a psoriasis patogenezisében

A korai psoriasis kutatások középpontjában a gyulladásos folyamatok tanulmányozása állt, mivel a gyulladást általában fontos élettani folyamatnak tartották, illetve számos egyéb betegség esetén is központi jelentőséggel bírt. A pikkelysömör esetében a gyulladásos folyamatokat érintő kezdeti kutatások a prosztaglandinok és leukotriének mediátor szerepének tanulmányozására irányultak (4, 34). Az interleukinek felfedezésével azonban az érdeklődés hamarosan a citokinek, később pedig a kemokinek felé fordult (29). Szemben az arachidonsav származék prosztaglandinokkal és leukotriénekkal, a citokinek és a kemokinek kis méretű, 6-60 kd molekulású fehérjék. A szervezet csaknem valamennyi sejtje – aktivált állapotban – képes a szintetizálásukra, hatásukat specifikus receptorokon ke-

resztül, autokrin, juxtakrin vagy parakrin módon fejtik ki. A citokinek elsősorban a proliferáció, a differenciálódás, illetve a pro- és antiinflammatorikus fehérjék szekréciójának szabályozásáért felelősek, míg a kemokinek – bár némely hatásukban a citokinekkel átfedést mutathatnak – elsősorban a célsejtek mozgásának irányítását végzik. A gyulladásos folyamatok során a citokinek és a kemokinek a sejtek közötti interakciókban alapvető jelentőségűek, részt vesznek többek között az immunválasz, a sebgyógyulás, az angiogenezis, a hematopoezis, a szöveti újraképződés finomhangolásában.

A citokinek felfedezésével a kutatók a pikkelysömörös tünetes és nem tünetes bőrből igyekeztek kimutatni azok jelenlétét vagy éppen hiányát. Az immundermatológusok már korán felismerték az akkoriban ETAF-nak (epidermális sejtekből származó timocita aktiváló faktor) nevezett, később interleukin 1-re (IL-1) keresztelt citokinnek a bőr gyulladásos folyamataiban betöltött jelentőségét (16, 28).

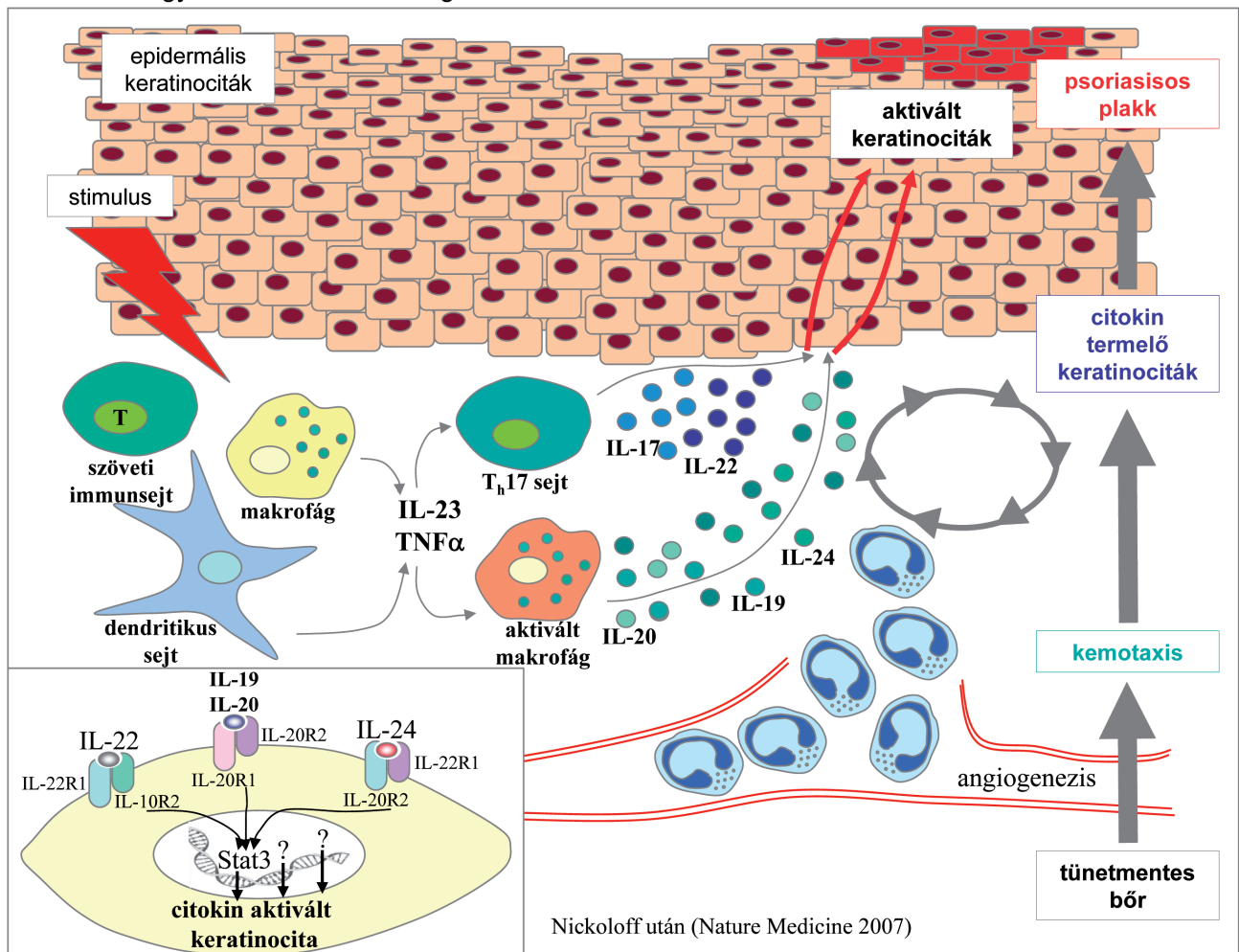
* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére

A citokin és kemokin család napjainkra már több tucat tagot számlál, melyek közül számos fontos szerepet tölt be a bőr fiziológiás működésében és a különböző betegségek kialakulásában.

A citokin-mintázatok osztályozására és immunológiai jelentéskörnyezetbe történő helyezésére *Mossmann* dolgozta ki a T-helper (Th)-1/Th-2 elméletet (18). A Th-1 citokin hálózat alapján működő immunreakcióban a képződő IL-2, gamma interferon (IFN- γ) és tumor nekrozis faktor (TNF) α hatására végeredményben T-sejt mediált reakció jön létre. Ezzel szemben a Th-2 folyamatban az IL-3, IL-4, IL-5 és IL-10 végső soron humorális vagy B-sejt mediált immunválasz kialakulásához vezet. A két típusú immunreakció egymást kölcsönösen kizárja, és önmagát erősíti. Az úgynevezett Th-1/Th2 paradigma logikusnak tűnik, hiszen segítségével jól elkülöníthetők egymástól a különböző patogénekre adott immunológiai válaszreakciók (T- vagy B-sejtes/humorális). Mivel psoriasisban sem specifikus patogént sem autoantigént nem sikerült egyértelműen azonosítani, a betegséget az autoimmun/immunmediált kórképek csoportjába sorolták. A Th-1/Th-2 osztályba sorolás kérdése csak az úgynevezett citokin-hálózat elmélet kidolgozása során tisztázódott (22) (1. ábra). A modell szerint a rezidens immunsejtek (T sejtek, Langerhans sejtek) és a hámsejtek a tünetmen-

tes bőrben nyugalmi állapotban vannak. A kóros események sorozatát egy úgynevezett veszély (danger) jel indítja el, ami lehet exogén ok (pl. trauma során felszabaduló citokinek vagy patogén asszociált molekulák Toll-like receptorhoz kötődése) vagy endogén stimulus (például hősook fehérjék felszabadulása, HIV-1 vagy gyógyszerek szervezetbe jutása). Ezen hatások következtében a psoriasisos tünetmentes bőrben nagyrészt proinflammatorikus, 1-es típusú citokinek szabadulnak fel (az antigénprezentáló sejtekből és a keratinocitákból elsősorban TNF α , a T sejtekből IFN- γ). Ezzel szemben 2-es típusú citokinek (pl. IL-4, IL-10) nem képződnek megfelelő mennyiségben. A gyulladással mediátorok felszabadulásának több lényeges következménye is van. A keratinociták proliferációja felgyorsul, és maguk is fontos citokin-forrássá válnak, ami autokrin módon a folyamat felerősödését eredményezi. A citokinek hatására a keratinocitákon és az endotélsejteken különböző adhéziós molekulák (pl. ICAM és VCAM) expresszálódnak, ami az ezek felismerésére képes sejtfelszíni struktúrákkal (pl. LFA-1) rendelkező leukociták beáramlásának nyit kaput. Az immunsejtek érpályából történő kilépését a gyulladással területről a vérbe áramló kemotaktikus hatású kemokinek, például a CXCL8 (IL-8), CCL5 (RANTES), CCL27 (CTACK) is elősegítik. Itt jegyezzük meg, hogy

1. Ábra. Magyarázatot lásd a szövegben.



az IL-8 psoriasisban betöltött funkciójának tisztázásában eminens szerep jutott a Dobozy professzor vezette szegedi kutatócsoportnak is (11-13). A bevándorló sejtek között nagy számban találhatóak CD4⁺CD45RO⁺ memória T sejtek, melyek hordozzák az endothelsejtek E- és P-szelektinjeit felismerő, úgynevezett bőr-homing CLA (cutan leukocita antigén) molekulát és a CCR10 kemokin receptort (a CCL27 receptorát). A bőrben a T sejtek maguk is aktiválódnak, ami további gyulladáshoz vezető mediátorok (TNF α , IFN γ , IL-2, IL-17, IL-20, IL-22, IL-23) felszabadulását eredményezi, ezzel is erősítve a folyamat önfenntartóvá válását. Mindezek alapján egészen az elmúlt évekig a pikkelysömört egy Th-1 típusú betegségnek tartottuk (30, 33).

A krónikus gyulladáshoz kapcsolatos kutatások legújabb eredménye az IL-12/IL-23 hatására IL-17 citokint termelő sejtek felfedezése volt (9, 35). Az új elmélet szerint a Th-1/Th-2 típusú immunsejtek mellett létezik egy harmadik, az IL-17 szintézis miatt Th-17-re keresztelt T-sejt csoport is. A Th-17 sejtek az autoimmunitásban és a krónikus gyulladáshoz vezető folyamatokban töltnek be központi szerepet. Röviddel a Th-17 sejtek felfedezését követően felmerült az IL-17 esetleges szerepe psoriasisban is, mivel hatására a bőrben neutrophil akkumuláció következik be, és befolyásolja a bőr barrier funkciót is. A Th-17 sejtek ugyanakkor IL-6 és IL-23 hatására IL-22 termelésére is képesek, ami alapvető jelentőségű a psoriasisra jellemző keratinocita hyperprolifерáció kialakulásában (24, 37). Legújabb vizsgálatok szerint pedig összefüggés mutatható ki a psoriasisra való hajlam és az IL-23 útvonal genetikai eltérései között (20, 21). A fentiek figyelembe vételével napjainkra a pikkelysömör patogenezisének magyarázatára egy Th-1/Th-17 modell körvonalazódik (21, 23).

A citokin gátlás lehetősége a psoriasis kezelésében

Természetesen a citokin-hálózat modell sem tartalmazza az összes, a psoriasisban szerepet játszó citokint és kemokint. A lista mégis jelentős, az egymásra ható fehérjék pedig rendkívül bonyolult hálózatot alkotnak. Mindebből elméletileg arra a következtetésre juthatnánk, hogy egy-egy citokin vagy kemokin terápiás célú gátlása vagy felerősítése hasztalan próbálkozás. A gyakorlat azonban ennek épp az ellenkezőjét igazolta, amiből mindenképp azt a következtetést vonhatjuk le, hogy vannak a psoriasis patogeneziséhez szempontjából alapvető jelentőségű és másodlagos fontosságú citokinek.

Az immunológiai folyamatok fontosságára a végső bizonyítékot psoriasisban egy véletlen terápiás megfigyelés szolgáltatta: a ciklosporin A kezelésben részesülő vesetranszplantált betegek pikkelysömöre látványosan javult (19). A ciklosporin az intracellulárisan elhelyezkedő calcineurin inhibitoraként a T sejtek aktivációjához nélkülözhetetlen citokinek (elsősorban az IL-2) termelődését és felszabadulását gátolja. A ciklosporin antipszoriaticus hatékonysága így meggyőzően bizonyította a T-sejtek és az immunológiai folyamatok központi jelentőségét a pikkelysömör patogenezisében. A molekula nagy mérete

miatt nem penetrál a hámon keresztül, ezért csak szisztémás formában alkalmazható. Egy másik calcineurin inhibitor, a tacrolimus (FK506), a ciklosporinnal 50-100-szor hatékonyabban képes a T sejt aktiváció gátlására, pikkelysömörben való szisztémás alkalmazása azonban egyelőre nem terjedt el, lokális formában pedig nem hatékony (38).

A ciklosporinnal végzett klinikai vizsgálatok megnyitották az utat a célzott antipszoriaticus immunterápiák előtt. Ilyen szerek voltak a DAB389-IL2 (diftéria toxin és IL-2 molekula fúziójával előállított szer) és a CTLA4Ig (CTLA4 és IgG molekula fúziója) (1, 6), melyek a hozzájuk fűzött terápiás reményeket ugyan nem váltották be maradéktalanul, de alapvető ismeretekkel bővítették a pikkelysömör patogenezisééről és kezeléséről alkotott elképzeléseinket. Szintén nem vezetett gyakorlatban is alkalmazható terápiás eljárásokhoz a Th-2 útvonal felerősítése rekombináns citokinek (IL-10, IL-4, IL-11) segítségével (2, 5, 32).

Az első valóban hatékony, célzottan ható anti-citokin molekula a TNF α neutralizálására kifejlesztett rekombináns kiméra (egér részleteket is tartalmazó humán fehérje) infliximab volt. Az infliximabot eredetileg szepszis elleni szernek szánták, de hamarosan kiderült, hogy abban az indikációban nem hatékony. Ugyanakkor reumatoid arthritis állatmodelleken, majd később klinikai vizsgálatokban is, az infliximab jelentősen csökkentette a klinikai tüneteket. A pikkelysömörös bőrtünetek kezelésére az anti-TNF szerek az arthritis psoriatica közvetítésével kerültek át, amikor bebizonyosodott, hogy az ízületi panaszok mellett ezek a molekulák rendkívül hatékonyan javítják a psoriasisos bőrtüneteket is (7, 17, 26, 27). A klinikai gyakorlatban jelenleg három anti-TNF szer áll a bőrgyógyász rendelkezésére. Az infliximab és az adalimumab monoklonális anti-TNF α immunglobulinok, míg az etanercept a humán TNF-receptor két láncából és az emberi IgG Fc doménjéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. Az etanercept adagolása hetente 1x vagy 2x50 mg szubkután injekcióban, az infliximabé 2, 4, majd 8 hetente történik 5 mg/kg infúzióban, míg az adalimumabot 160 mg telítő dózis után kéthetente 80 mg-os dózisban kell alkalmazni. Az anti-TNF szerek rendkívül hatékonyan csökkentik a pikkelysömörös tüneteket, tizenkét hetes kezelés hatására a különböző vizsgálatokban a betegek több mint felénél tapasztaltak legalább 75%-os javulást (egyes vizsgálatokban ilyen mértékű javulást a betegek 80%-ánál is regisztráltak). Az anti-TNF szerek rendkívül effektívek a pikkelysömör komplikált (pl. pustulosus) formáiban is.

Az antipszoriaticus szerek legújabb csoportját már célzottan a pikkelysömörös bőrtünetekben lejátszó patogenetikai folyamatok ismeretében fejlesztették ki. Már a Th-17 sejtek psoriasisban betöltött szerepének első bizonyítékai felvetették az útvonal terápiás célból történő gátlásának lehetőségét. Mind az IL-12 mind az IL-23 tartalmaz egy p40 nevű alegységet. Az IL-12 heterodimer egy p40 és egy p35 alegységből épül fel, míg az IL-23 egy p40 és egy p19 komponensből. A közös p40 alegység ellen kifejlesztett antitest (ustekinumab) javította a psoria-

sis klinikai tüneteit, és csökkentette a pikkelysömörös bőrben jelenlévő gyulladásozó citokinek és kemokinek mennyiségét(10, 31). További klinikai vizsgálatok a igazolták, hogy az ustekinumab biztonságos, és rendkívül hatékony a psoriasisos bőrtünetek kezelésében(15, 25), illetve arthritis psoriaticában csökkenti az ízületi tüneteket is (8). Az ustekinumabot az EMEA a közelmúltban regisztrálta plakk típusú psoriasis kezelésére. Hasonlóan biztató klinikai vizsgálatok folynak egy másik IL-12/IL-23 ellenes monoklonális antitesttel (ABT-874) kapcsolatban is psoriasisban(14, 36).

Az anti-citokin terápiák jelentősen különböznek az úgynevezett klasszikus gyógyszereinktől. Hatásukat célzottan, egy molekula működésén keresztül fejtik ki. Többnyire viszonylag nagyméretű, fehérje természetű anyagok, ami parenterális bejuttatási módot igényel. Lebontásuk, kiválasztásuk ugyanakkor nem kötődik egyik szervhez sem, ezért klasszikus szerv- illetve szövettoxicitással nem kell számolni. Az anti-citokin kezelésekkal kapcsolatos legfontosabb megfontolást a szerek hosszú távú krónikus immunosuppresszív hatása jelenti, ami elméletileg a fertőzések és malignus daganatok veszélyét növelheti. A biológiai készítmények klinikai alkalmazása során eddig viszonylag kevés melléhatás jelentkezett, de a rendelkezésre álló adatok többsége csak rövid vagy középtávú követést tartalmaz.

Megbeszélés

A citokinek és kemokinek alapvető szerepet töltenek be a psoriasisos plakk kialakításában és fenntartásában. A patogenetikai folyamatok jobb megértésével újabb és újabb terápiás lehetőségek kerül(het)nek a felszínre, melyek közül a citokinek és kemokinek, mint extracelluláris mediátorok, ideális célpontot jelentenek a biotechnológiai ipar számára. Várhatóan folyamatosan új szerek kerülnek majd a klinikus eszköztárába, melyek gyakorlati alkalmazása feltételezi a háttérben zajló immunológiai folyamatok értését. Fontos feladatunk továbbá az új szerek valódi helyének megtalálása a pikkelysömör komplex klinikai kezelésében, a hosszú távú mellékhatások részletes feltérképezése, az alap- és klinikai kutatások részéről pedig újabb terápiás célpontok azonosítása. Remélhetőleg így a bőr immunológiai viselkedésének és a psoriasis immunopatogenezisének jobb megértéséből más gyulladásozó betegségekben szenvedők is profitálhatnak majd, csakúgy, mint ahogy a reumatológia fejlődése elősegítette a pikkelysömörös betegek gyógyítását.

Rövidítések jegyzéke: IL – interleukin, ETAF – epidermális sejtekből származó timocita aktiváló faktor, Th – T-helper, TNF – tumor nekrozis faktor, IFN – interferon, HIV – humán immundeficiencia vírus, ICAM-1 – intercelluláris adhéziós molekula-1, VCAM-1 – vaszkuláris sejt adhéziós molekula-1 (CD106), LFA-1 – limfocita funkció-asszociált antigén-1, CLA – cutan leukocita antigén, CXCL – C-X-C típusú kemokin ligand, CCL – C-C típusú kemokin ligand, CCR – C-C típusú kemokin receptor, RANTES – regulated upon activation, normal T cell expressed and secreted (CCL5) kemokin, CTACK – cutaneous T cell-attracting chemokine (CCL27), CTLA4 – citotoxikus T limfocita antigén 4 (CD152), EMEA – European Medicines Agency

Köszönetnyilvánítás

Köszönet dr. Szabó Kornéliának a kézirat elkészítésében nyújtott segítségéért.

A közlemény az OTKA K-73548 sz. pályázat támogatásával készült.

IRODALOM

1. Abrams J. R. és mtsai.: CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* (1999) *103*, 1243-52.
2. Asadullah K. és mtsai.: Interleukin 10 treatment of psoriasis: clinical results of a phase 2 trial. *Arch Dermatol* (1999) *135*, 187-92.
3. Blauvelt A.: T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* (2008) *128*, 1064-7.
4. Brain S. D. és mtsai.: Psoriasis and leukotriene B4. *Lancet* (1982) *2*, 762-3.
5. Ghoreschi K. és mtsai.: Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nat Med* (2003) *9*, 40-6.
6. Gottlieb S. L. és mtsai.: Response of psoriasis to a lymphocyte-selective toxin (DAB389IL-2) suggests a primary immune, but not keratinocyte, pathogenic basis. *Nature Medicine* (1995) *1*, 442-447.
7. Gottlieb A. B. és mtsai.: Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* (2004) *51*, 534-42.
8. Gottlieb A. és mtsai.: Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* (2009) *373*, 633-40.
9. Iwakura Y., Ishigame H.: The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* (2006) *116*, 1218-22.
10. Kauffman C. L. és mtsai.: A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12 p40 antibody in subjects with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol* (2004) *123*, 1037-44.
11. Kemény L. és mtsai.: Cytokine system as potential target for antipsoriatic therapy. *Exp Dermatol* (1994) *3*, 1-8.
12. Kemény L. és mtsai.: Role of interleukin-8 receptor in skin. *Int Arch Allergy Immunol* (1994) *104*, 317-22.
13. Kemény L. és mtsai.: The interleukin-8 receptor: a potential target for antipsoriatic therapy? *Eur J Pharmacol* (1994) *258*, 269-72.
14. Kimball A. B. és mtsai.: Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* (2008) *144*, 200-7.
15. Leonardi C. L. és mtsai.: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* (2008) *371*, 1665-74.
16. Luger T. A. és mtsai.: Epidermal cell (keratinocyte)-derived thymocyte-activating factor (ETAF). *J Immunol.* (1981) *127*, 1493-1498.
17. Mease P. J. és mtsai.: Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* (2005) *52*, 3279-89.
18. Mosmann T. R., Coffman R. L.: TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual Review of Immunology* (1989) *7*, 145-173.
19. Mueller W., Herrmann B.: Cyclosporin A for psoriasis. *N Engl J Med* (1979) *301*, 555.
20. Nair R. P. és mtsai.: Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* (2008) *128*, 1653-61.

21. *Nair R. P. és mtsai.*: Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet* (2009) *41*, 199-204.
22. *Nickoloff B. J.*: The cytokine network in psoriasis. *Arch.Dermatol.* (1991) *127*, 871-884.
23. *Nograles K. E., Brasington R. D., Bowcock A. M.*: New insights into the pathogenesis and genetics of psoriatic arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* (2009) *5*, 83-91.
24. *Nograles K. E. és mtsai.*: Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol* (2008) *159*, 1092-102.
25. *Papp K. A. és mtsai.*: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* (2008) *371*, 1675-84.
26. *Papp K. A. és mtsai.*: A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* (2005) *152*, 1304-12.
27. *Reich K. és mtsai.*: Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* (2005) *366*, 1367-74.
28. *Sauder D. N. és mtsai.*: Epidermal cell production of thymocyte activating factor (ETAf). *J.Invest.Dermatol.* (1982) *79*, 34-39.
29. *Sauder D. N.*: Immunology of the epidermis: changing perspectives. *J Invest Dermatol* (1983) *81*, 185-6.
30. *Schlaak J. F. és mtsai.*: T cells involved in psoriasis vulgaris belong to the Th1 subset. *J.Invest.Dermatol.* (1994) *102*, 145-149.
31. *Toichi E. és mtsai.*: An anti-IL-12p40 antibody down-regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol* (2006) *177*, 4917-26.
32. *Trepicchio W. L. és mtsai.*: Interleukin-11 therapy selectively downregulates type I cytokine proinflammatory pathways in psoriasis lesions. *J Clin Invest* (1999) *104*, 1527-37.
33. *Uyemura K. és mtsai.*: The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J.Invest.Dermatol.* (1993) *101*, 701-705.
34. *Verhagen A. és mtsai.*: Confirmation of raised phospholipase A2 activity in the uninvolved skin of psoriasis. *Br J Dermatol* (1984) *110*, 731-2.
35. *Weaver C. T. és mtsai.*: Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity* (2006) *24*, 677-88.
36. *Wu J. J.*: Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: ABT-874 in clinical trials. *J Am Acad Dermatol* (2008) *58*, 1083.
37. *Zheng Y. és mtsai.*: Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* (2007) *445*, 648-51.
38. *Zonneveld I. M. és mtsai.*: Topical tacrolimus is not effective in chronic plaque psoriasis. A pilot study. *Arch Dermatol* (1998) *134*, 1101-2.

*Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)¹,
Sebészeti Műtéttani Intézet (igazgató: Boros Mihály dr., egyetemi tanár)² és az
Orvosi Mikrobiológiai és Immunológiai Intézet
(igazgató: Mándi Yvette dr., egyetemi tanár) közleménye³*

Kísérletes bullous pemphigoid modell egérben rekombináns módon előállított antigenikus epitópok segítségével*

Experimental bullous pemphigoid generated in mice with antigenic epitopes

HUSZ SÁNDOR DR.¹, KISS MÁRIA DR.², KOROM IRMA DR.¹, JÁNOSSY TAMÁS DR.²,
MIHÁLYI LILLA DR.¹, MOLNÁR JÁNOS DR.³

ÖSSZEFOGLALÁS

A bullous pemphigoid (BP) szubepidermális hólyagképződéssel járó autoimmun kórkép. A betegségben szöveti és keringő autoantitestek mutathatók ki a hemidesmosomális citoplazmatikus plakk protein BP230 és a transzmembrán protein BP180 ellen. Szerzők vizsgálni kívánták a humán BP230 protein patogenetikai szerepét. A humán BP230 protein egy kiválasztott antigenikus epitópja segítségével (BP230 2479-2499) nyúlban poliklonális antitest-termelést idéztek elő. Ezen antigenikus epitóp 67%-os homológiát mutatott az egér BP230-as antigénjével. A nyúlban termelt antiszérumból tisztított IgG meghatározott mennyiségét (5 mg és 1,2 mg IgG/50 µl) injektálták újszülött CBA egerek hátbőrébe subcutan. Egy nap elteltével egy egérnél hólyagképződés, az egerek többségében erythema alakult ki, valamint pozitív sodrási tünetet észleltek. Az 1,2 mg-mal injektált egerekben a reakció kisebb mértékű volt. Kontroll nyúl antiszérumból tisztított IgG semmilyen reakciót nem okozott. A kísérleti adatok alapján megállapítható, hogy a BP230 ellen termelt antitestek a BP klinikai és immunológiai jellegzetességét provokálták újszülött egerekben. Ez arra utal, hogy a BP230 autoantitesteknek jelentős patogenetikai szerepük van a BP kialakulásában.

Kulcsszavak:

bullous pemphigoid - szubepidermális hólyagképződés - BP 230 protein - antigenikus epitóp - kísérletes egér modell

SUMMARY

Bullous pemphigoid (BP) is an autoimmune blistering skin disease. The disease is characterized immunologically by tissue-bound and circulating autoantibodies targeting the hemidesmosomal cytoplasmic plaque protein BP230 and the type II transmembrane protein BP180. To investigate the pathogenic role of anti-BP230 antibodies, rabbit polyclonal antibodies were generated against an antigenic epitope of the human BP230 antigen (2479-2499), which shows 67% homology in the human and the mouse BP230. Purified IgG from the rabbit anti-serum was transferred subcutaneously into the dorsal skin of neonatal isogenic CBA/Ca (CBA) mice in a dose of 5mg or 1.2mg IgG/50 µl. After 24h, 1 of the mice injected with 5 mg IgG exhibited blisters, the others show erythematous skin with fine persistent wrinkling of the epidermis. The mice injected with 1.2mg IgG developed less severe symptoms. None of these symptoms was seen in mice injected with IgG from control rabbit anti-serum. These findings demonstrate that antibodies against BP230 can elicit the clinical and immunological features of BP in neonatal mice, suggesting that anti BP230 antibodies may possibly play a pathogenic role in this disease.

Key words:

Bullous pemphigoid - subepidermal blister formation - protein BP 230 - antigenic epitopes - experimental mouse model

A bullous pemphigoid (BP) szubepidermalis hólyagképződéssel járó autoimmun kórkép. A betegség diagnózisa a jellegzetes klinikai kép alapján szövettani, immunhisztol

ológiai (direkt és indirekt immunfluoreszcencia, valamint salt-split-skin technika) és immunoblot segítségével történik (1). A betegség patomechanizmusának pontosabb megismeréséhez nagymértékben hozzájárultak azok a vizsgálatok, amelyek felderítették a BP autoantigének elsődleges struktúráját, aminosav szekvenciáját (2, 3, 4). A

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére

BP „major” antigén 230 kDa nagyságú intracelluláris dezmoszómalis plakk protein. A BP „minor” antigén 180 kDa méretű transzmembrán protein, amelynek antitest kötő részei a transzmembrán régiót követő, nem kollagén természetű extracelluláris részen, az ún. NC16A domain-ben helyezkednek el. A BP180 ellenes antitestek közvetlen szerepét a patogenezisben több klinikai és kísérletes megfigyelés támasztja alá. Tenyésztett keratinocita kultúrákban a BP 180 ellenes antitestek IL-6 és IL-8 szekréciót idéznek elő (5) és humán bőr fagyasztott metszeteken az antitestek az epidermisz és a dermisz elválását okozzák (6). BP-ben szenvedő betegekben a BP180 NC16A ellenes antitestek titere párhuzamosan változik a betegség súlyosságával (7). A BP180 ellenes autoantitestek patogenetikai jelentőségét kísérletes egér modellen is megalapozták (8).

A BP230 fehérje immundomináns epitópjainak jellemzése szintén megtörtént, de az anti-BP230 autoantitestek hólyagképződésben betöltött szerepe kevésbé ismert. A BP230 protein immundomináns epitópjai a fehérje C terminális végén található, amelyekkel a keratin intermedier filamentumokhoz kapcsolódik (9). *Skaria és mtsai* vizsgálataiból kiderült, hogy a BP-ben szenvedő betegek többségében (84%) a BP230 fehérje C terminális egyik szubdoménje ellen irányulnak az autoantitestek (10).

Korábbi közleményeinkben már beszámoltunk arról, hogy a BP230 és a BP180 fehérjék szerkezetének ismeretében sikerült a betegség alapját képező autoantigéneket immunológiailag jól reprezentáló antigenikus epitópopokat kiválasztani, majd rekombináns technikával *E. coli*-ban előállítani és a BP diagnosztizálására egyszerű ELISA rendszert kidolgozni. A BP230 kettő, a BP180 egy epitópját választottuk ki a betegszérumok immun reaktivitása alapján, a fúziós konstrukciókban az epitópopokat homo- ill. heterodimerként alkalmaztuk, fúziós partnerként a glutathion-S-transferáz (GST) szerepelt. A konstrukciók együttes alkalmazásával 90%-os érzékenységgel sikerült kimutatni a betegség-specifikus antitesteket a betegszérumból (11-13).

Fúziós konstrukcióink között volt egy rekombináns protein (GST-BP1112), amely a humán BP230 fehérje antigenikus peptidjét (BP1) trimer formában tartalmazta, hozzákapszolván a BP180 fehérje BP2 antigenikus peptidjét. A BP1 antigenikus peptid 67%-os homológiát mutatott a humán és az egér BP230 fehérje vonatkozásában. Ezzel ellentétben a BP2 epitóp, amely a BP180 fehérje antigenikus peptidje, szerkezetében teljes szekvencia divergenciát mutatott a humán és egér fehérje között. Ennek alapján úgy gondoltuk, hogy a GST-BP1112 rekombináns protein ellen irányuló antitestek alkalmasak lehetnek a BP230 autoantitestek patogenetikai szerepének vizsgálatára újszülött egér modellben. Negatív kontrollként bevontuk vizsgálatainkba GST-BP22 rekombináns fehérjét, amely a BP2 antigenikus szegmenetet tartalmazta duplikátum formában.

Mivel az autoantitestek a hólyagképződés folyamatában fontos, de részleteiben nem tisztázott szerepet játszanak, ezért a meglévő fúziós konstrukciók birtokában célul tűztük ki egy olyan egér modell kidolgozását, amelyen tanulmányozható a hólyagképződés mechanizmusa. Az autoan-

tigéneket reprezentáló konstrukciókkal nyulakat immunizáltunk és a nyúlsavókkal próbáltuk a BP klinikai és immunhisztológiai tüneteit előidézni újszülött egérmodellen.

Anyakok és módszerek

Az immunizáláshoz használt rekombináns fehérjék struktúrája

A BP autoantigének szekvenciája a Swiss-Prot és TrEMBL adatbankokból származott; az antigenikus epitópopokat a Wisconsin Package, Version 8 (Genetic Computer Group, Madison, Wisconsin, USA) PeptideStructure és PlotStructure programjai segítségével választottuk ki. Ezek az epitópopok a következők voltak:

BP1: WTQEPQPLEEKWQHRVVEQIP (BP230, AC Q03001; 2479-2499)

BP2: RSILPYGDSMDRIEKDRLQGMAP (BP180, AC Q02802; 507-528)

A rekombináns fehérjék sematikus diagramjait, valamint a humán és egér BP230 és BP180 antigenikus peptidszakaszok szekvenciájának összehasonlítását az 1. ábrán tüntettük fel.

Az immunizáláshoz használt rekombináns fehérjék előállítása

A következőkben a kiválasztott szintetikus epitópopokat kódoló ketős szárlú DNS szekvenciákat kémiai szintetizáltattuk és a glutathion-S-transferáz (GST) gént kódoló fúziós-expressziós vektorhoz kapcsolva vittük be *E. coli* DH5- α sejtekbe (13). Két fúziós-konstrukciót állítottunk elő, melyek a peptidet hetero-oligomerként tartalmazták: GST-BP1112, GST-22. A GST fúziós partner előnye volt, hogy segítségével a felszaporított sejtek lizátumából egy lépésben nyertük vissza a rekombináns termékeket affinitás kromatográfiával Glutathion-Sepharose gyanta felhasználásával.

Nyulak immunizálása a rekombináns fehérjékkel; a nyúlsavók immun reaktivitásának ellenőrzése

Mindkét konstrukcióval (GST-BP1112 és GST-BP22) két-két nyulat immunizáltunk, komplett, majd inkomplett Freund adjuváns segítségével. Az immunizálás közben és a befejezés után ellenőriztük az antitest titerek alakulását az immunizálandó anyaggal szemben ELISA és Western blot vizsgálatokkal, valamint biológiai szubsztrátokon a korábban ismertetett módszerekkel (11, 12).

Egerek oltása az immunizált nyúlsavókból (anti-GST-BP1112 és anti-GST-BP22) tisztított IgG-vel

A kísérlethez használt CBA/Ca egerek 12-24 órásk voltak, testsúlyuk 1,3-1,8 g volt. Négy független indukciós kísérlet történt. Összesen hét állatot oltottunk a hátbőrükön szubkután, 5 mg anti-GST-BP1112 nyúl IgG/50 μ l és 16 állatot 1,2 mg IgG/50 μ l koncentrációval. A kontroll egerek (n=16) anti-GST-BP22-t és normál humán nyúl IgG-t kaptak ugyanazon dózisban, illetve csak PBS oltást kaptak.

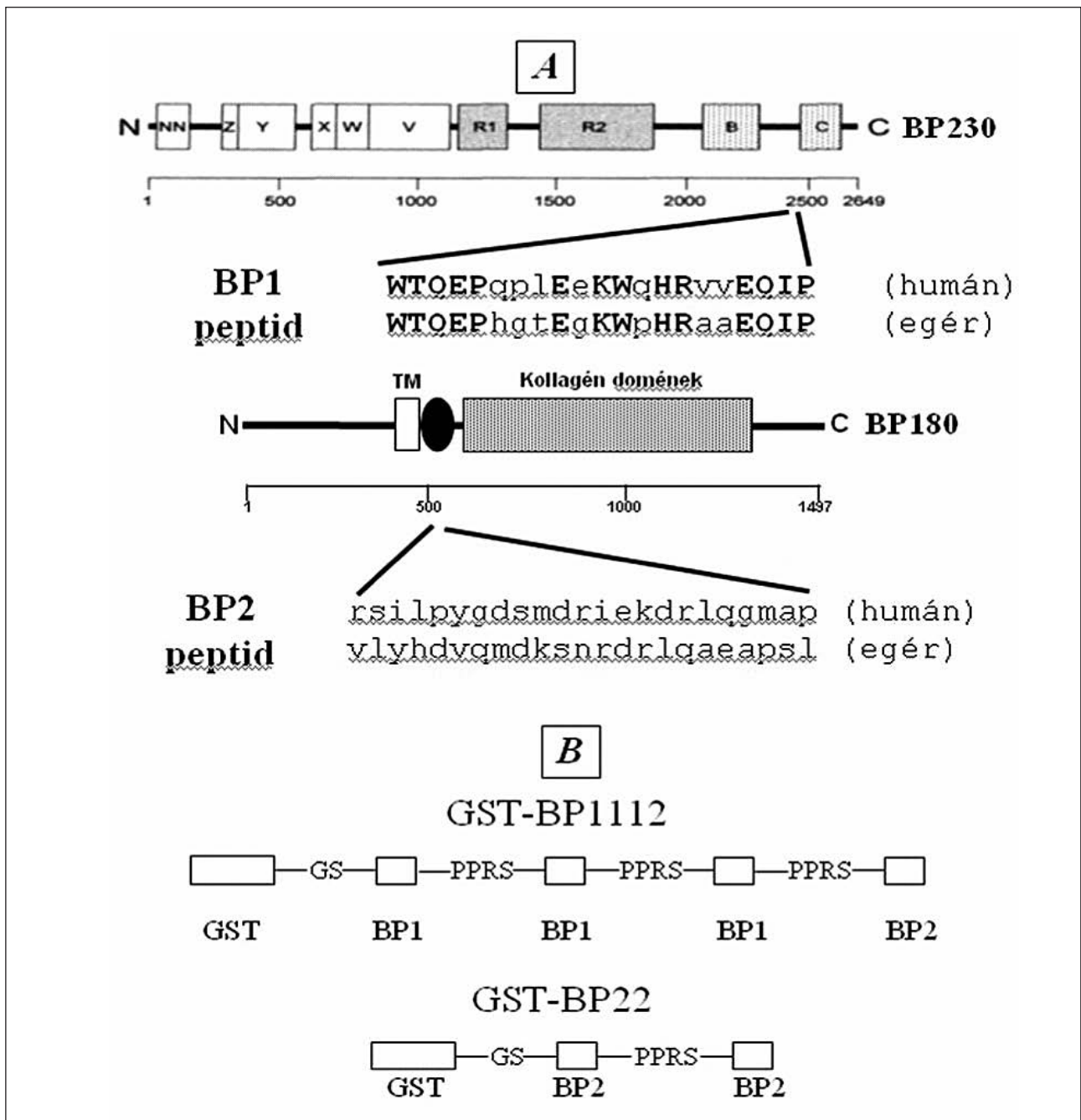
Az állatok értékelése

Az egereket az oltások után 12 és 24 óra múlva vizsgáltuk. A bőrtüneteket Liu és mtsai (8) gyakorlata alapján értékeltük: | nincs bőrtünet; + enyhe erythemás reakció az oltás körül; ++ kifejezett erythema és pozitív sodrásai tünet (a bőr enyhe sodrására az epidermisz elválása a dermisztől); +++ erős erythema és hólyagképződés. Az állatokat 24 óra elteltével leöltük, perilezionális bőrből direkt immunfluoreszcenciás vizsgálatot végeztünk FITC-el jelzett anti-nyúl IgG-vel és FITC-el jelzett anti-egér C3 ellenanyagokkal az IgG és C3 depozíció kimutatására. Paraffinba ágyazott, hematoxin-eozinál festett metszeteken a bőr hisztológiai változásait értékeltük.

Eredmények

Az immunizált nyulak séruma alkalmasnak bizonyult a BP passzív átvitelére

A GST-BP1112 és GST-BP22 rekombináns fehérjékkel immunizált nyulak savójának jellemzése humán és egér bőr metszeteken történt immunfluoreszcenciás vizsgálat-
tal és Western blot technikával, ill. ELISA módszerrel az



1. ábra

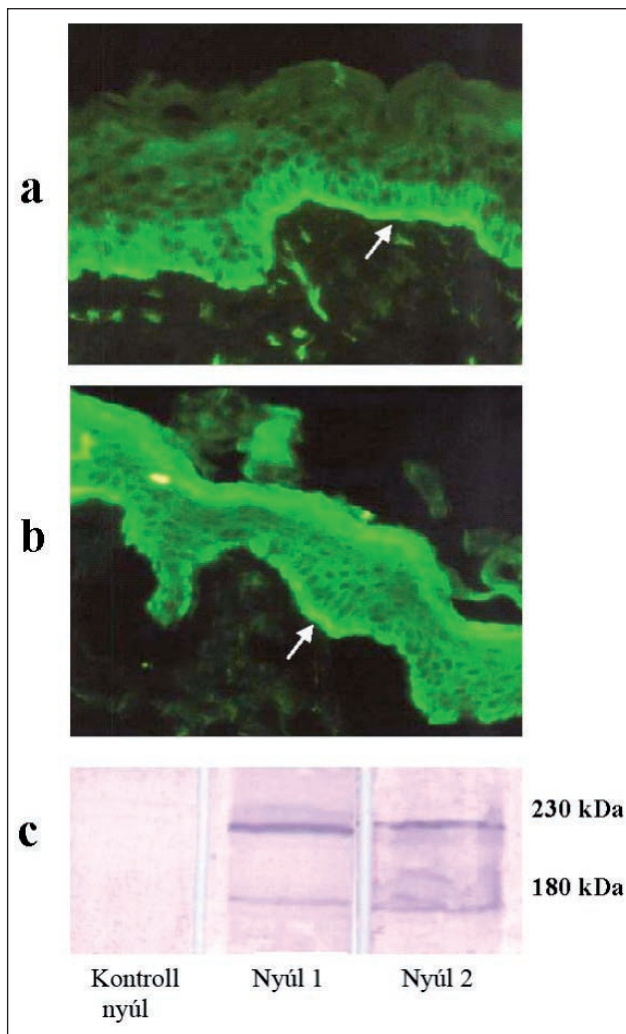
A humán-egér BP230 protein BP1 antigenikus peptidek és a humán-egér BP180 protein BP2 antigenikus peptidek szekvenciájának összehasonlító analízise (A).

Az immunizáláshoz felhasznált GST-BP1112 és GST-BP22 rekombináns fúziós proteinek szerkezeti diagramja (B).

Jelölések: N † fehérje N terminális vége; C † fehérje C terminális vége; GST † glutathion-S transzferáz; GS † kapcsoló dipeptid; PPRS † kapcsoló tetrapeptid.

adott antigenikus peptidekkel szemben. Mind a négy nyúl immunsavója (2 GST-BP1112-immunizált, 2 GST-BP22-immunizált) lineáris IgG depozíciót mutatott a bazális membrán mentén normál humán bőr készítményeken (2a. ábra). Az antitest titerek magasak voltak: 1:2840 a GST-BP1112 immunizált nyulak esetében és 1:5680 a GST-BP22 immunizált állatokban. Az IgG depozíció a BP-nek megfelelően az epidermális oldalon volt megfigyelhető a

„salt-split-skin” preparátumon (2b. ábra). Erős specifikus immunreaktivitást mutattunk ki 230 kDa-nál humán bőr fehérje extraktumon Western blot módszerrel az anti-GST-BP1112 nyúl immunsavót használva (2c. ábra). Az ELISA vizsgálatok is igazolták az egyes immunsavók specificitását. Összefoglalva megállapítottuk, hogy az immunizált nyulak titeré és specificitása alkalmasnak tűnt a kísérletes egér modellhez.



2. ábra

- Az immunizált nyúlserumok specificitásának vizsgálata
- 2a.** GST-BP1112 rekombináns fehérjével immunizált nyúlserum lineáris IgG depozíciót mutat normál humán bőr bazális membránja mentén (hígítás: 1:240).
- 2b.** A lineáris IgG depozíció a bazális membrán epidermális részén jelenik meg a humán bőr „salt-split-skin” készítményen (hígítás 1:480).
- 2c.** GST-BP1112 rekombináns fehérjével immunizált nyúlserum erős reaktivitást mutat 230 kD-nál humán epidermális fehérjekivonaton (Western blot technika).

A BP klinikai és immunhisztológiai tüneteinek indukciója újszülött egerekben

Újszülött CBA (12-24 h) egereket oltottunk szubkután anti-GST-BP1112 és anti-GST-BP22 nyúl immunsavókból izolált és tisztított IgG-vel két különböző dózisban (5,0 mg IgG/50 μ l vagy 1,2 mg IgG/50 μ l). 24 órával később klinikai vizsgálat történt, majd az egereket leöltük és hisztológiai, valamint immunhisztológiai vizsgálatot végeztünk. Az összesített eredményeket az 1. táblázatban tüntettük fel.

Az oltás után 24 óra múlva a PBS-sel, az anti-GST-BP22 és normál nyúl IgG-vel oltott egereken az oltás helye feltisztult (3b. ábra, alsó egér). Ugyanakkor az anti-



a



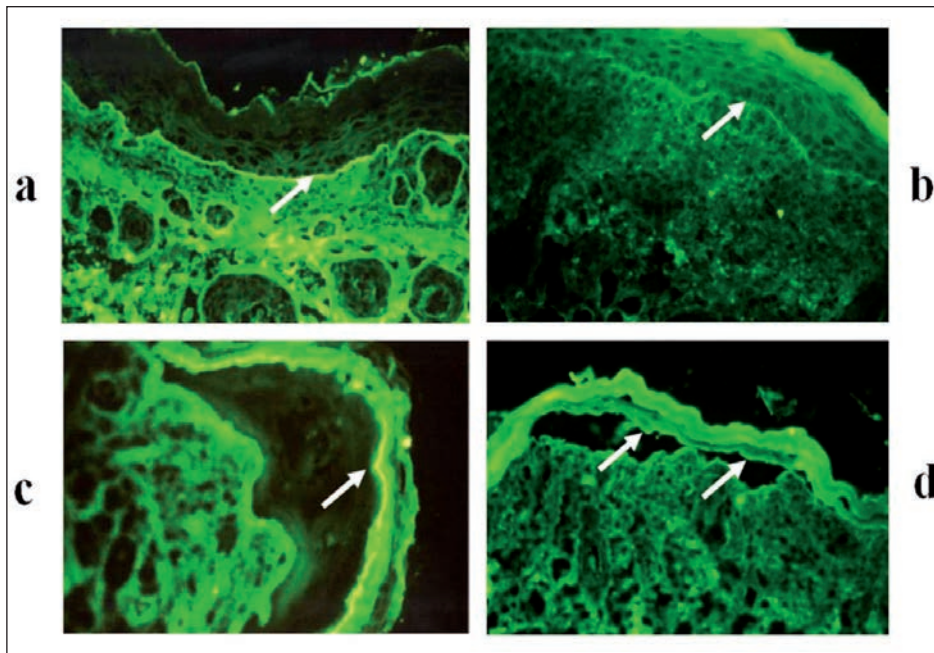
b

3. ábra

Immunizált nyúlserumból tisztított IgG-vel szubkután oltott újszülött egerek klinikai tünetei

- 3a.** Hólyagképződés a GST-BP1112 rekombináns fehérjével immunizált nyúl IgG-vel oltott egéren az oltás után 24 órával.
- 3b.** Pozitív sodrási tünet a GST-BP1112 rekombináns fehérjével immunizált nyúl IgG-vel oltott felső egéren. Az alsó egér normál nyúl IgG-vel oltott és bőre tünetmentes.

GST-BP1112 IgG-vel oltott állatokon az állatok többségében az oltás helye körül erythemát és pozitív sodrási tünetet észleltünk (3b. ábra, felső egér), sőt két állat esetében hólyagképződést figyeltünk meg (3a. ábra). A nagyobb IgG dózissal oltott egerek (n=7) klinikai tünetei súlyosabbak voltak. Ezen hét egér közül 1 mutatott klinikailag hólyagképződést (+++), 4-nél pozitív volt a sodrási tünet (++) és 2 egernél konstans erythemát (+) figyelhetünk meg. 16 egeret oltottunk a kisebb dózissal (1,2 mg IgG/ μ l), közülük 1 mutatott hólyagképződést (+++), 5-nél volt pozitív a sodrási tünet (++) , 6 egernél figyeltük meg az erythemát (+) és 4 egér teljesen tünetmentes maradt.



4. ábra

GST-BP1112 rekombináns fehérjével immunizált nyúl IgG-vel oltott egerek bőrének immunhisztológiai analízise.

- 4a. Lineáris nyúl IgG lerakódás a bazális membrán mentén az oltott egér bőrében.
 4b. Halványan megfigyelhető egér C3 felszaporodás a bazális membrán mentén.
 4c. Szubepidermális hólyagképződés, a nyúl IgG depozíció az egér bazális membrán epidermális részén figyelhető meg.
 4d. Szubepidermális hólyagképződés, egér C3 felszaporodás az egér bazális membrán epidermális részén.

Az állatok leölése után a perilezionális bőrből mintákat vettünk. Az immunhisztológiai vizsgálatok igazol-

ták a nyúl IgG depozíció kialakulását lineárisan a bazális membrán mentén (4a. ábra) 19 egernél a 23-ból, amelyek anti-GST-BP1112 IgG-vel voltak oltva és 11 egér esetében szubepidermális hólyagképződést is észleltünk (4c. ábra). A nyúl IgG depozíció a hólyagok epidermális oldalán látszott (4c. ábra). *In situ*, egér C3 kötődést 11 állatnál figyeltünk meg. A C3 lerakódás erőteljesebb volt a léziós bőrben (4d. ábra), bár a nem léziós bőr szintén mutatott gyenge reaktivitást (4b. ábra). A kontroll állatokban, amelyeket normál vagy anti-GST-BP22 nyúl IgG-vel oltottunk, sem nyúl IgG, sem egér C3 depozíciót nem észleltünk (1. táblázat).

Az állatok bőrből mintákat vettünk fénymikroszkópos vizsgálatra is. Hematoxin-eozin festéssel a kontroll állatoknál normál epidermiszt és dermiszt találtunk patológiás eltérés nélkül. Az

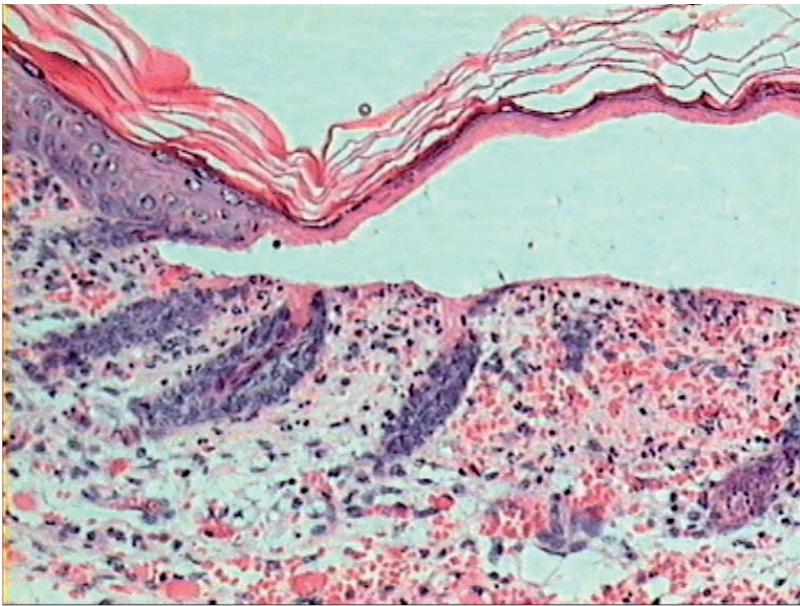
anti-GST-BP1112 nyúl IgG-vel oltott egerek bőrében több helyen szubepidermális hólyagképződést találtunk.

Kezelés	Dózis (mg IgG)	Egerek száma	Klinikai tünetek*	Direkt immunfluoreszcencia IgG* C3*	Hisztológia
Kezelés nélkül	–	7	– (7)	– –	Eltérés nélkül
PBS	–	5	– (5)	– –	Eltérés nélkül
Normál Nyúl IgG	5	6	– (6)	– –	Eltérés nélkül
Anti-GST-BP22 nyúl IgG	5	5	– (5)	– –	Eltérés nélkül
Anti-GST-BP22 nyúl IgG	1.2	4	– (4)	– –	Eltérés nélkül
Anti-GST-BP1112 nyúl IgG	5	7	+ (2) konstans erythema	± – (2)	Diffúz gyulladáshozos reakció Szubepidermális hólyagképződés granulocita infiltrációval
			++ (4) sodrási tünet	+ + (3) + – (1)	
			+++ (1) hólyagképződés	+ + (1)	
Anti-GST-BP1112 nyúl IgG	1.2	16	– (4)	– – (4)	Eltérés nélkül Diffúz gyulladáshozos reakció Szubepidermális hólyagképződés granulocita infiltrációval Szubepidermális hólyagképződés intenzív granulocita infiltrációval
			+ (6) konstans erythema	+ + (2) + – (4)	
			++ (5) sodrási tünet	+ + (4) + – (1)	
			+++ (1) hólyagképződés	+ + (1)	

* Egerek száma zárójelben

1. táblázat

Anti-GST-BP1112 and anti-GST-BP22 nyúl IgG-vel kezelt újszülött CBA egerek klinikai, immunhisztológiai és hisztológiai eredményei



5. ábra

GST-BP1112 rekombináns fehérjével immunizált nyúl IgG-vel oltott egér léziós bőrének histológiai vizsgálata. Hematoxin-eozin festés, az epidermisz és a dermisz elválása, szubepidermális hólyag-képződés figyelhető meg. Granulociták felszaporodása a szubepidermális bulla közelében a dermiszben.

Egyes területeken a dermális felszínhez közel granulocita infiltrációt figyeltünk meg (5. ábra).

Megbeszélés

Jelen munkánkban egy kísérletes egér modellen azt vizsgáltuk, hogy a BP230 ellenes autoantitestek milyen szerepet tölthetnek be a BP-re jellemző szubepidermális hólyagképződésben. Kimutattuk, hogy a humán BP230 protein BP1 antigenikus epitópja (erősen homológ szekvencia humánban és egérben) ellen irányuló ellenanyagok képesek előidézni újszülött egerekben a BP karakterisztikus klinikai, immunpatológiai és histológiai jeleit.

Mivel a BP230 intracelluláris molekula, ezzel szemben a BP180 egy transzmembrán protein, elterjedt az a felfogás, hogy a BP180 ellen irányuló autoantitestek a valódi patogén ellenanyagok, a BP230 elleni antitestek megjelenése csak epifenomenon. Ugyanakkor számos klinikai és kísérletes munka alátámasztja a feltevést, hogy a BP230 ellenes antitestek is szerepet játszhatnak a hólyagképződésben (15, 16) és ez a kérdés további vizsgálatokat igényel.

A korai próbálkozások kudarcot vallottak a BP kísérletes kiváltására a betegek szérumának passzív átvitelével egérbe vagy tengerimalacba. Ennek az volt az oka, hogy a BP180 protein teljes szekvencia divergenciát mutat a humán és egér BP180 antigenikus helyein. Liu és mtsai-nak egy szellemes megoldással sikerült a problémát kikerülni és egér BP180 ellenes ellenanyagok felhasználásával létrehozott egy egér modellt, amely mutatta a BP klinikai, immunpatológiai és histológiai jeleit (8). Kimutatták, hogy a léziók helyén komplement aktiváció történik, neutro-

rofilek gyűlnek össze a dermo-epidermális junció mentén és proteázok szabadulnak fel (17, 18). Sitaru és mtsai más kísérletes modell felhasználásával szintén arra a következtetésre jutottak, hogy a BP180 ellenes autoantitestek jelenléte idézi elő a hólyagképződést (6). Összességében a fenti adatok egyértelműen bizonyítják az anti-BP180 elleni antitestek direkt patogenetikai jelentőségét. Ugyanakkor az intracelluláris BP230 protein ellenes autoantitestek szerepe még korántsem tisztázott. Korman és mtsai megvizsgálták BP-ben szenvedő betegek bőréből eluált autoantitestek antigenikus specificitását és kimutatták, hogy az autoantitestek többsége a BP230 protein ellen irányul. Ennek alapján felvetették a BP230 autoantitestek közvetlen részvételét a betegség kialakulásában (15). Továbbra is kérdéses maradt, hogyan jönnek létre autoantitestek a betegekben az intracelluláris BP230 ellen és ezek az antitestek valóban képesek-e előidézni a bazális membrán károsodását. Immunelektronmikroszkópos vizsgálatok demonstrálták, hogy kísérletes körülmények között a BP230 ellenes antitestek a

hemidezmoszómák intracelluláris részéhez kötődnek, a BP180 ellenes antitestek pedig a BP180 fehérje transzmembrán jellegéből adódóan a hemidezmoszómák intra- és extracelluláris részéhez egyaránt képesek kapcsolódni (19). Fentiek alapján megállapítható, hogy az autoantitestek képesek behatolni az élő sejtekbe és módosíthatják a sejtek működését (20).

Munkánkat összefoglalva megállapítható, hogy megfelelően kiválasztott, kevés aminosavból álló, rekombináns módon előállított antigenikus peptidek alkalmasak diagnosztikus célra (12) és alkalmasak további kísérletes munkák, patogenetikus vizsgálatok elvégzésére, kísérletes BP modell előállítására. Az előbbieken részletesen ismertetett munkánkkal azt igazoltuk, hogy a BP patomechanizmusában nemcsak a BP180 ellenes antitesteknek van szerepük, hanem a BP230 ellen irányulóknak is, annak ellenére, hogy a BP230 intracelluláris protein. Hogy ez milyen szöveti károsodások következtében kerül a felszínre, további vizsgálatok tárgya, de bizonyos, hogy a komplementtel együtt részt vesz a szubepidermális hólyagképződésben.

A munka az OTKA T 032495 és T 034964, T 026014, valamint az ETT 413/2003 pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM

1. Husz S., Kiss M.: Autoimmun hólyagos bőrbetegségek. In: Klinikai Immunológia. Ed: Czirják László. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest (2006) 342-350.
2. Stanley J. R. és mtsai: Isolation of complementary DNA for bullous pemphigoid antigen by use of patients' autoantibodies. J. Clin. Invest. (1988) 82, 1864-1870.

3. *Sawamura D. és mtsai:* Human bullous pemphigoid antigen (BPAG1). Amino acid sequences deduced from cloned cDNAs predict biologically important peptide segments and domains. *J. Biol. Chem.* (1991) *266*, 17784-17790.
4. *Giudice G. J., Emery D. J., Diaz L. A.:* Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180. *J. Invest. Dermatol.* (1992) *99*, 243-250.
5. *Schmidt E. és mtsai:* Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* (2000) *115*, 842-848.
6. *Sitaru C. és mtsai:* Autoantibodies to bullous pemphigoid antigen 180 induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin. *J. Invest. Dermatol.* (2002) *118*, 664-671.
7. *Schmidt E. és mtsai:* Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol.* (2000) *136*, 174-178.
8. *Liu Z. és mtsai:* A passive transfer model the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal protein BP180. *J. Clin. Invest.* (1993) *92*, 2480-2488.
9. *Yang Y. és mtsai:* An essential cytoskeletal linker protein connecting actin microfilaments to intermediate filaments. *Cell* (1996) *86*, 655-665.
10. *Skaria M. és mtsai:* IgG antibodies from bullous pemphigoid patients recognize multiple antigenic reactive sites located predominantly within the B and C subdomains of the COOH-terminus of BP230. *J. Invest. Dermatol.* (2000) *114*, 998-1004.
11. *Kiss M. és mtsai:* Identification of different circulating antibodies in patients with bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris by means of immunoblotting. *Acta Microbiol. Immunol. Hung.* (1996) *43*, 115-123.
12. *Husz S. és mtsai:* Bullosus pemphigoid autoantitestek kimutatása ELISA módszerrel rekombináns módon előállított antigenikus epitópok segítségével. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1999) *75*, 101-104.
13. *Marczinovits I. és mtsai:* An alternative purification protocol for producing hepatitis B virus X antigen on a preparative scale in *Escherichia coli*. *J. Biotechnol.* (1997) *56*, 81-88.
14. *Laczkó I. és mtsai:* Conformational consequences of coupling bullous pemphigoid antigenic peptides to glutathione-S-transferase and their diagnostic significance. *J. Pept. Sci.* (2000) *6*, 378-386.
15. *Korman N. J.:* In situ-bound antibodies eluted from the skin of patients with bullous pemphigoid are preferentially directed against the 230-kD bullous pemphigoid antigen. *J. Invest. Dermatol.* (1995) *105*, 824-830.
16. *Borradori L.:* Autoantibodies against BP230 and BP180 in bullous pemphigoid (BP): which is important? *JEADV* (2002) *16* (Suppl. 1), 6A.
17. *Liu Z. és mtsai:* The role of complement in experimental bullous pemphigoid. (1995) *J. Clin. Invest.* *95*, 1539-1544.
18. *Liu Z. és mtsai:* A major role for neutrophils in experimental bullous pemphigoid. (1997) *J. Clin. Invest.* *100*, 1256-1263.
19. *Ishiko A. és mtsai:* Human autoantibodies against the 230-kD bullous pemphigoid antigen (BPAG1) bind only to the intracellular domain of the hemidesmosome, whereas those against the 180-kD bullous pemphigoid antigen (BPAG2) bind along the plasma membrane of the hemidesmosome in normal human and swine skin. (1993) *J. Clin. Invest.* *91*, 1608-1615.
20. *Alarcon-Segovia D. és mtsai:* Broken dogma: penetration of autoantibodies into living cells. (1996) *Immunol. Today* *17*, 163-164.

SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: **Kemény Lajos dr., egyetemi tanár**)¹,
MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged
(kutatócsoport vezető: **Kemény Lajos dr., egyetemi tanár**)²,
SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Orvosi Genetikai Intézet
(igazgató: **Szabó János dr., egyetemi tanár**)³ és **MTA- SZBK Növénybiológiai Intézet**
(igazgató: **Vass Imre dr.**)⁴ közleménye

A COP1 az UVB-indukált jelátviteli út tagja humán keratinocitákban*

COP1 contributes to UVB-induced signaling in human keratinocytes

KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}, KINYÓ ÁGNES DR.¹, HAMBALKÓ SZABOLCS¹,
BEBES ATTILA¹, KISS MÁRIA DR.¹, POLYÁNKA HILDA², KISS-LÁSZLÓ ZSUZSANNA DR.³,
BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.¹, NAGY FERENC DR.⁴, SZÉLL MÁRTA DR.^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

Az UVB sugárzás számos gén kifejeződését befolyásolja a humán sejtekben. Az UVB által indukált szignál transzdukciós folyamatok azonban még nem teljesen tisztázottak. A szerzők a Constitutive photomorphogenic protein 1 (huCOP1) szerepét vizsgálták a keratinociták UVB-re adott válaszában. Eredményeik szerint (i) a huCOP1 mind a sejtmagban, mind a citoplazmában kifejeződik tenyésztett keratinocitákban, (ii) UVB hatására a COP1 mRNS és fehérje szintje csökken, és (iii) megváltozik a huCOP1 sejten belüli eloszlása. Az eredmények a COP1 negatív szabályozó szerepét valószínűsítik a keratinociták UVB-re adott sejtválaszában.

Kulcsszavak:

Constitutive photomorphogenic protein 1 (COP1) - p53 fehérje - UVB - keratinocita

SUMMARY

UVB-irradiation has been shown to trigger a broad range of changes in gene expression in human cells. However, factors involved in the UVB-induced signaling mechanisms are still not well understood. Here the authors showed that huCOP1, an E3 ligase contributes to orchestrating UVB response of keratinocytes. It is shown that (i) huCOP1 protein is expressed both in the nucleus and the cytoplasm of cultured keratinocytes, (ii) UVB reduces levels of huCOP1 mRNA and protein and (iii) induces changes of huCOP1 subcellular localization. These results suggest the negative regulatory role of huCOP1 in UVB response of keratinocytes.

Key words:

Constitutive photomorphogenic protein 1 (COP1) - p53 protein - UVB - keratinocyte

A humán bőr az elsődleges védelmi barrier, mely védi szervezetünket olyan környezeti károsító tényezőkkel szemben, mint az UV sugárzás. Az UV fény a legfontosabb fizikai karcinogén a környezetben, és az epidermisz az elsődleges célpontja. Az UVB sugárzás számos gén kifejeződését változtatja meg humán keratinocitákban. A keratinociták stressz reakciójában (1) központi szerepet tölt be a p53 fehérje, mely transzkripciós faktorként aktiválódik a DNS károsodást kiváltó genotoxikus stressz tényezők hatására, és megállítja a sejtciklust vagy apoptózist indukál, a kiváltó károsító tényező mértékétől függően (1). A tumor szuppresszor p53 fő antagonistái az E3 ubiquitin li-

gázok, úgy mint az Mdm2, Pirh2 és COP1 (2). Jelen tanulmányunkban a p53 negatív regulátorát, a COP1 fehérjét (constitutive photomorphogenic protein 1) vizsgáltuk.

A COP1 ubiquitin ligázról kimutatták, hogy közvetlenül váltja ki a p53 ubiquitin-függő degradációját, mely a citoplazmában lévő 26S proteozómában megy végbe. A COP1-et először növényekben írták le, pontosabban az *Arabidopsis thaliana*-ban (AtCOP1), a lúdfűben, mint a fényindukálta növekedés központi szabályozó fehérjéjé (3). Az AtCOP1 sejten belüli eloszlása a fényviszonyoknak megfelelően szabályozódik (4, 5). Hasonlóan az AtCOP1-hez, az emlős COP1 jelen van mind a sejtmagban, mind a sejtek citoplazmájában (3). A huCOP1 overexpresszióját kimutatták emlős és ovárium karcinómában, de a COP1 pontos szerepe a humán sejtekben egyáltalán

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére

nem tisztázott (6). Több, E3 ligázzal végzett korábbi vizsgálat beszámolt ezen fehérjék DNS-károsító hatásra adott reakciójáról vad típusú p53-at expresszáló sejtekben.

Mivel a humán sejtekben nem megy végbe fény indukálta növekedés, a COP1 szerepe az UVB irradációra adott sejtválaszban a mai napig tisztázatlan. Különösen fontos lenne ez humán keratinocitákban, azon sejtekben, melyek a bőr felső rétegeként folyamatos UVB sugárzásnak vannak kitéve. Célul tűztük ki, hogy megismerjük a huCOP1 funkcióját a humán keratinocitákban, azt hogy hogyan modulálja a sejten belüli folyamatokat, különös tekintettel az UVB sugárzásra bekövetkező választ. Jelen vizsgálatainkban elsőként írtuk le a huCOP1 lokalizációját humán keratinocitákban, valamint a huCOP1 UVB besugárzásra adott reakcióját. Eredményeink azt sugallják, hogy a huCOP1 fehérje fontos szerepet tölt be a keratinociták UVB-re adott válaszában, és ez a szerep elsősorban negatív regulátor funkciót jelent az epidermalis sejtek UVB-re adott válaszában.

Módszerek

Sejttenyésztés

A sejttenyésztéshez szükséges sejteket egészséges egyének plaztikai beavatkozásból származó bőrmintáiból nyertük. Az így kapott humán epidermalis keratinocitákat szérumentes Keratinocita Bazál Médiumban (Gibco) tenyésztettük.

A HaCaT immortalizált humán keratinocita sejt vonalat Dr. N. E. Fusening (Heidelberg, Germany) bocsátotta rendelkezésünkre. A HaCaT sejteket magas cukortartalmú DMEM oldatban (Gibco) tenyésztettük. A sejteket 37 °C-on és 5% CO₂ tartalmú közegben tartottuk.

Immunitokémia

A keratinocitákat a speciálisan erre a célra tervezett tenyésztő tárgylemezen növesztettük szubkonfluens állapotig (BD Falcon). A lemezekon lévő sejteket 2% paraformaldehidben fixáltuk, majd az elsődleges ellenanyaggal (poliklonális nyúl anti-humán COP1, Bethyl) inkubáltuk. A kontroll metszeteket az anti-COP1 ellenanyag és a COP1 blokkoló fehérje 3:1 arányú keverékével festettük. A TBST-vel történő öblítések után a metszeteket Alexa Fluor 488 festékhez konjugált másodlagos antitesttel inkubáltuk, végül DAPI festéket használtunk a sejtmagok megfestéséhez. A detektáláshoz és analízishoz Tissue FACS (Tissue Gnostics) készüléket és FV 1000 konfokális mikroszkópot (Olympus) használtunk.

Konstrukciók

A pSUPER vektor alapú rendszert (Oligoengine, Seattle, WA, USA) alkalmaztuk a rövid interferáló RNS-ek (siRNS) transziens kifejeztetéséhez, amelybe a COP1 gén 53 nukleotid hosszúságú szakaszát építettük.

Nukleofekció

A COP1 expresszió génspecifikus csendesítésére a keratinociták egy részét COP1 siRNS termelő konstrukcióval (siCOP1), másik részét az üres pSUPER vektorral (Sp) transzfektáltuk. A transzfekcióra szánt DNS-t Qiagen Plasmid Mini Kit-tel (Qiagen, Hilden, Germany) tisztítottuk. A keratinociták transzfekciójához nukleofekciót alkalmaztunk, melyhez nukleofekciós készüléket (Amaxa, Cologne, Germany) és a Human Keratinocyte Kit-et (VPD-1002; Amaxa) használtunk (7).

UVB sugárzás

UVB sugárforrásként FS20 lámpát (Westinghouse, Pittsburgh, PA, USA) használtunk. Ez a készülék 250 és 400 nm közötti tartományban emittál. A szubkonfluens sejttenyészeteket különböző dózisu UVB fényel kezeltük. Az irradáció idejére a tápoldatot eltávolítottuk, a keratinocitákat 10, 20, 40 és 60 mJ/cm² UVB fényel sugaroztuk. A kezelés után 2 ml keratinocita szérumentes médiumot adtunk a sejtekhez.

Reverz transzkripció és kvantitatív valós idejű RT-PCR (Q-RT-PCR)

A sejt kultúrákból TRIzol reagenssel (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) total RNS-t izoláltunk 12 órával az UVB besugárzás után. 1

µg RNS-ből cDNS-t állítottunk elő iScript™ cDNS Synthesis Kit-et használva (Bio-Rad) a gyártó utasításait követve. A COP1 és p53 mRNS szintű kifejeződésének vizsgálata valós idejű RT-PCR segítségével történt a megfelelő specifikus primerek alkalmazásával. Belső kontrollként a 18S riboszómális RNS expresszióját mértük, ehhez viszonyítva határoztuk meg a relatív génextpressziós szinteket.

Western-blot analízis

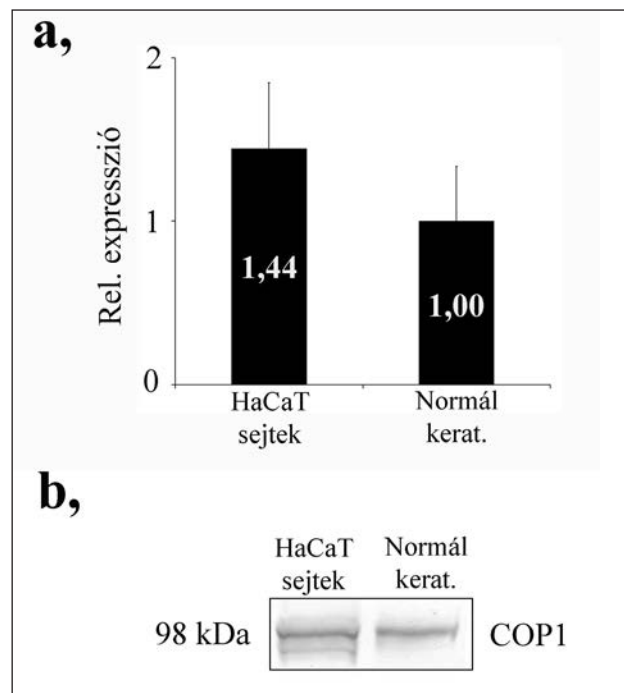
A sejtekből 24 órával az UVB kezelés után fehérje kivonatot nyertünk. A Western-blot analízis elvégzésére az egyenlő mennyiségű fehérjét tartalmazó mintákat SDS-PAGE-n futtattuk, majd nitrocellulóz membránra blottoltuk (Bio-Rad). A membránokat ezután Tris-puffrel sőtartalmú oldatban blokkoltuk, majd az elsődleges egér monoklonális anti-humán p53 ellenanyaggal (Calbiochem), vagy nyúl poliklonális anti-humán COP1 ellenanyaggal (Bethyl), vagy nyúl monoklonális anti-aktin ellenanyaggal (Sigma-Aldrich) történő inkubálás következett. Másodlagos ellenanyagként alkalikus foszfatáz konjugált kecske anti-egér IgG-t (Sigma-Aldrich) és anti-rabbit IgG-t (Sigma-Aldrich) alkalmaztunk. A blottokon látható festődést végül 5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate/nitroblue tetrazolium (BCIP/NBT, Sigma-Aldrich) segítségével jelenítettük meg.

Eredmények

A normál humán tenyésztett keratinociták és a HaCaT keratinociták kifejezik a COP1-et.

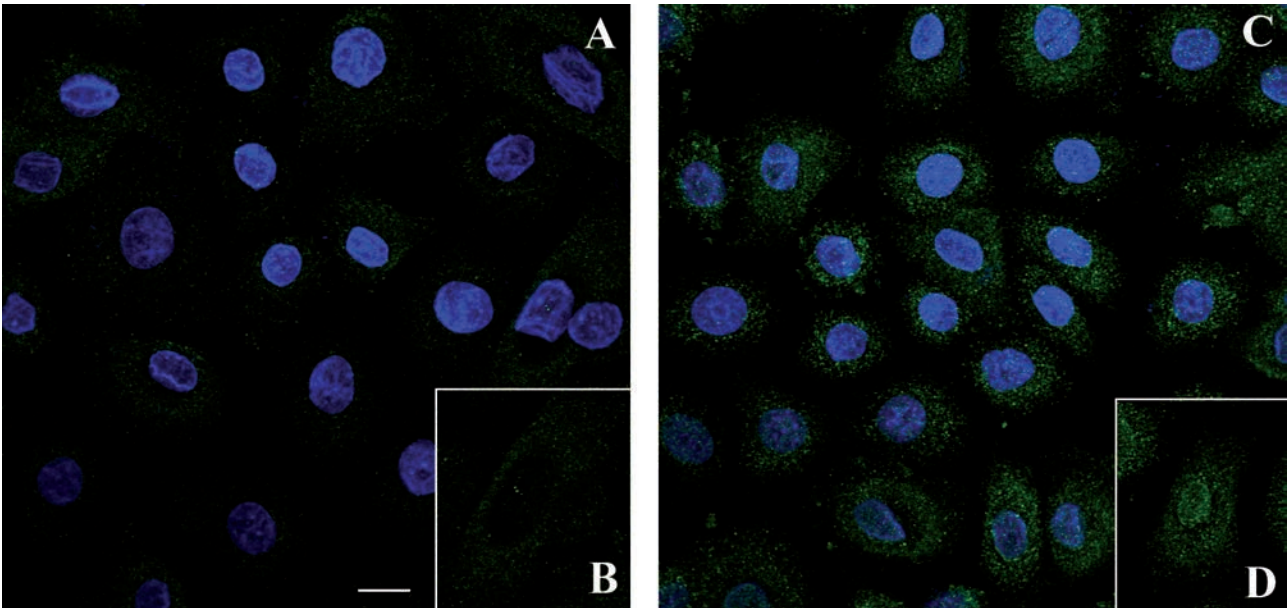
Elsőként célul tűztük ki a COP1 mRNS és fehérje kifejeződésének kimutatását normál humán tenyésztett keratinocitákban és HaCaT keratinocitákban. A COP1 mRNS egyaránt detektálható volt keratinocitákban és HaCaT keratinocitákban, habár a HaCaT keratinociták valamivel nagyobb mértékű expressziót mutattak (n=3) (1. ábra).

A COP1 fehérje szintén kifejeződött mind keratinocitákban, mind immortalizált HaCaT sejtekben: mindkét sejt típus nagy mennyiségben expresszálta a COP1 fehérjét. Ahogy a Western-blot eredmény is mutatja, a HaCaT sejtekben nagyobb mennyiségű COP1 fehérje fejeződik ki, mint normál keratinocitákban (1. ábra).



1. ábra

A keratinociták és HaCaT keratinociták egyaránt expresszálják a COP1 mRNS-t és fehérjét



2. ábra

A keratinocitákat tenyésztő tárgylemezen tenyésztettük, majd 2%-os paraformaldehiddel fixáltuk. (A) A kontroll sejteket COP1 blocking peptid és anti-COP1 ellenanyag 3:1 arányú keverékével; (B) a többi sejtet anti-COP1 ellenanyaggal festettük. (A) A kontroll sejtekben festődést nem detektáltunk, (B) míg a többi sejtben mind a citoplazmában, mind a sejtmagban sikerült COP1 festődést detektálnunk.

Mivel a HaCaT sejtek abnormálisan magas és stabil p53 fehérje szintet expresszálnak, a COP1 fehérje p53 reguláló szerepének vizsgálatára normál keratinocitákat alkalmaztunk a továbbiakban (8).

A COP1 sejten belüli lokalizációja humán keratinocitákban.

A COP1 sejten belüli lokalizációját immuncitokémiával határoztuk meg tenyésztett humán keratinocitákban.

A COP1 fehérje mind a sejtmagban, mind a citoplazmában expresszálódik a keratinocitákban (2. ábra), hasonlóan a korábban már leírt, különböző sejtvonalakban kapott eredményekhez. Stresszmentes környezetben a COP1 immunfluoreszcens festődése túlnyomórészt a sejtmagban jelenik meg, és csak mérsékelt pozitívitás látszódik a citoplazmában.

A COP1 mRNS expressziója csökken UVB besugárzás után keratinocitákban.

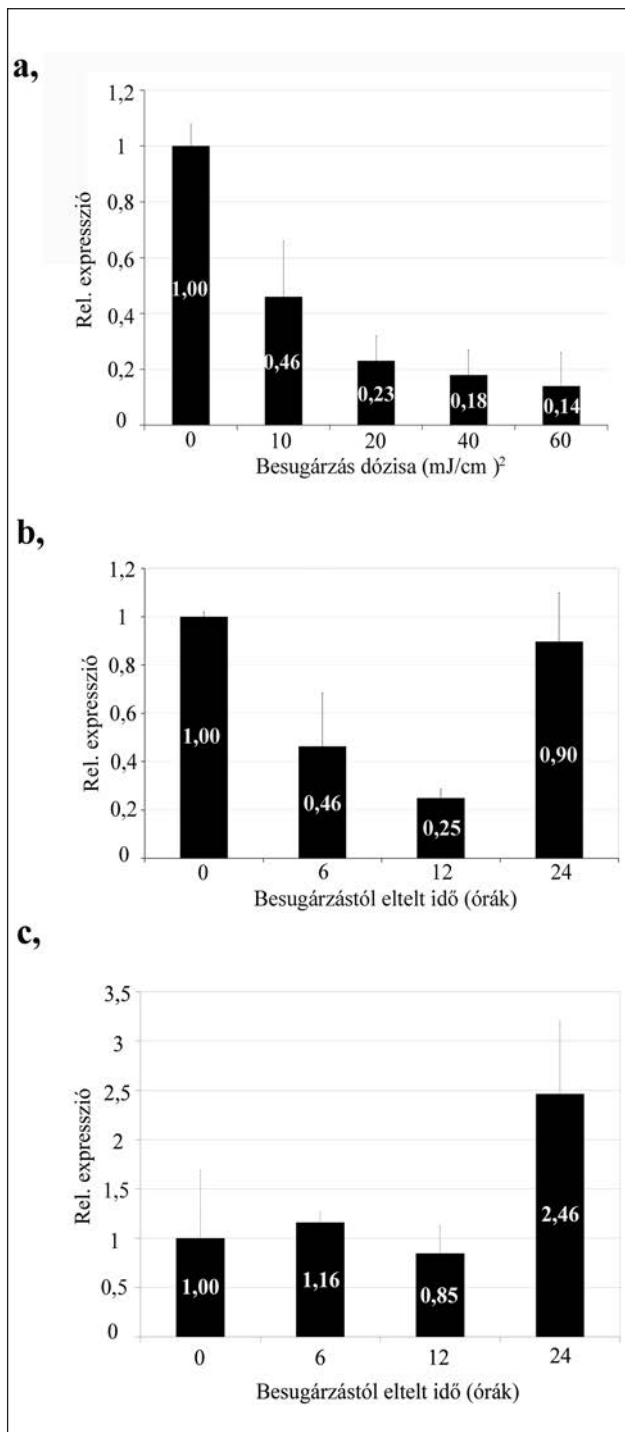
Előzetes kísérletként MTT vizsgálatot végeztünk, hogy meghatározzuk a legnagyobb, de még nem toxikus dózist, melyet az UVB-vel történő besugárzások során alkalmazni tudunk. A sejteket 0, 10, 20, 40, 60 mJ/cm² dózisú UVB fényel kezeltük, majd meghatároztuk a COP1 mRNS expressziójának dóziszfüggő változását (3. ábra), valamint a sejtek túlélését MTT-vel (ábra nem látható). Az előzetes vizsgálat eredménye alapján a 40 mJ/cm² értéket választottuk a további kísérletekhez, mint legnagyobb, nem toxikus dózist. A COP1 és p53 mRNS expressziójának UVB besugárzás hatására végbemenő változását időgömbön határoztuk meg az alábbiak szerint: 40 mJ/cm² UVB fényel történő besugárzás után különböző időpontokban (0, 6, 12, 24 óra) gyűjtöttük be a keratinocitákat (n=3). Ezután totál RNS-t izoláltunk és RT-PCR segítségével

analízist végeztünk, hogy a COP1 és p53 mRNS szintjét meghatározzuk. A COP1 mRNS szintje közvetlenül az UVB expozíció után csökkenni kezdett, majd csaknem detektálhatatlanul alacsony szintet ért el mintegy 12 óra elteltével, és lassan emelkedett, 24 óra eltelte után megközelítve az eredeti értéket 24 óra után (3. ábra). A p53 mRNS szintje röviddel az irradiáció után jelentős változást nem mutatott, azonban 24 órával a besugárzás után kifejezett növekedést detektáltunk (3. ábra).

UVB besugárzás hatására csökken a COP1 fehérje expressziója és megváltozik a fehérje sejten belüli eloszlása keratinocitákban.

40 mJ/cm² UVB besugárzás után, hasonlóan az RNS vizsgálatokhoz, különböző időpontokban (0, 6, 12, 24 óra) fehérjelizátumokat nyertünk keratinocitákból (n=6). A COP1 és p53 fehérje expresszióját Western-blottal határoztuk meg. Normál humán keratinocitákban a COP1 fehérje UVB-indukálta csökkenését mutattuk ki. Bár a COP1 mRNS csökkenése viszonylag korán, már 6 órával az UVB besugárzás után láthatóvá válik, (3. ábra), fehérjeszinten csak 24 órával a besugárzás után láthatunk markáns csökkenést (4. ábra). A p53 fehérje szintje, mint az már korábban is jól ismert volt, röviddel az UVB irradiáció után megnövekszik, és tartósan emelkedett szinten marad (4. ábra).

A továbbiakban nem csak a COP1 mennyiségi változását, hanem a sejten belüli eloszlásának megváltozását is vizsgáltuk UVB hatására. A COP1 fehérje immunfluoreszcens festéssel történő detektálása a fehérje sejten belüli eloszlásának megváltozását mutatta 40 mJ/cm² UVB fényel történt kezelés után normál humán keratinocitákban (4. ábra). Érdekességként egy markáns perinukleáris



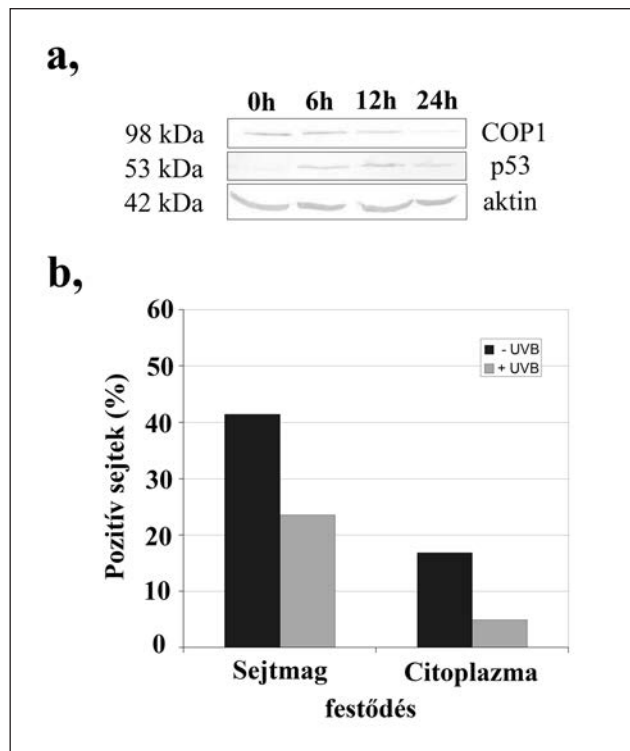
3. ábra

COP1 és p53 mRNA szintű kifejeződése normál humán keratinocitákban valós idejű RT-PCR segítségével.

(a) A COP1 mRNA expresszió dóziszfüggő változása növekvő dózisu UVB besugárzás (0, 10, 20, 40, 60 mJ/cm²) hatására keratinocitákban.

(b) A COP1 mRNA expresszió változása az idő függvényében 40 mJ/cm² UVB irradáció után.

(c) A p53 mRNA expresszió változása az idő függvényében 40 mJ/cm² UVB besugárzás után.



4. ábra

(a) A COP1 és p53 fehérje szintje normál humán keratinocitákban 40 mJ/cm² UVB fény után 24 órával.

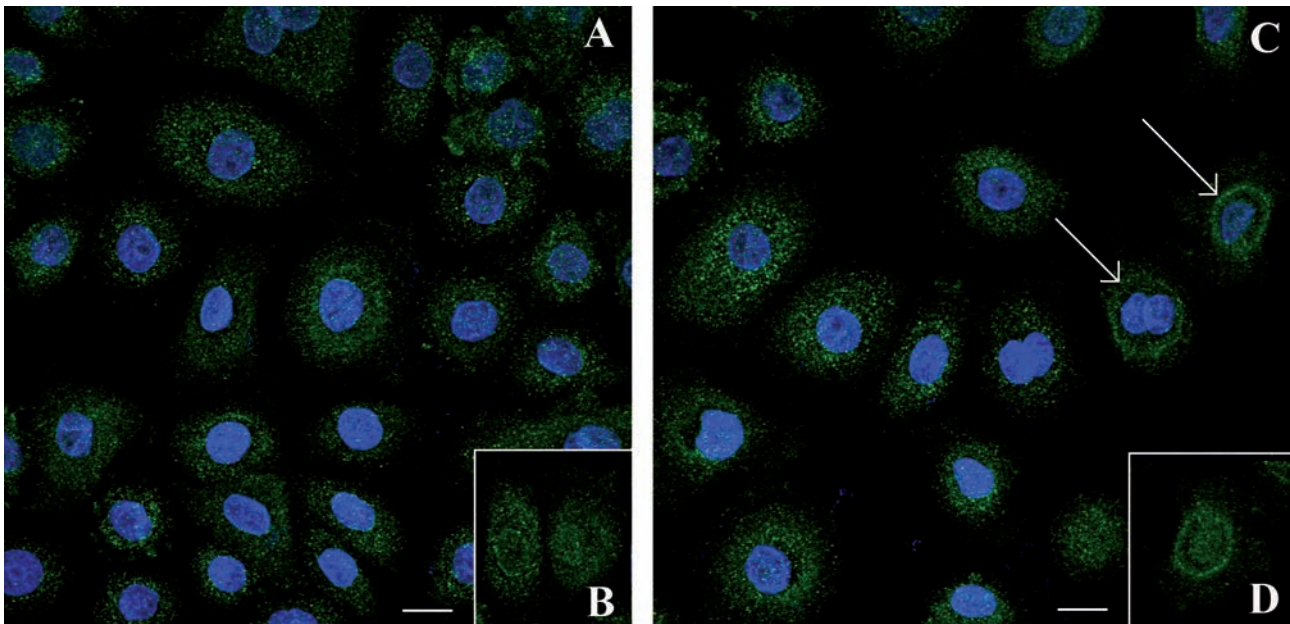
A fehérjék szintjét Western-blottal határoztuk meg, a felvitt minták egyenlő fehérje tartalmát az aktin jelzi.

(b) A COP1 festődés csökkenése mind a sejtmagban, mind a citoplazmában hasonló mértékű.

COP1 festődést észleltünk az UVB-irradiált keratinociták citoplazmájában. Az immunfluoreszcens festődés kvantitálása azt mutatta, hogy a COP1 expressziója megközelítően azonos mértékben csökken mind a sejtmagban, mind a citoplazmában az irradálást követően (5. ábra).

Megbeszélés

A COP1 jól konzervált fehérje a különböző fajokban: nélkülözhetetlen a növények normál, fény-indukálta növekedésében (9), és ugyancsak jelen van a különböző sejtvonalakban is (10) (11) (3). A COP1 overexpresszióját kimutatták emlő és ovárium karcinómában (6). A COP1 specifikus ubiquitin ligáza számos növényi fehérjének és kulcsfontosságú transzkripciós faktor a proteozóma-függő fehérje degradációban (12) (3) (13). A humán COP1 fehérje szerkezetének nagymértékű konzervációja az *Arabidopsis*-beli megfelelőjével a funkcionális hasonlóság lehetőségét is sugallja (11). Korábbi elemzések azt mutatták, hogy a sejtvonalakban található COP1, hasonlóan a növényi AtCOP1-hez, szintén szerepet játszik az ubiquitilációban és szubsztrátja saját ubiquitilációs aktivitásának is (14).



5. ábra

A COP1 sejten belüli lokalizációja megváltozik UVB hatására.

A sejtek citoplazmájában és sejtmagjában a COP1 festődés csökkenése látható, míg a COP1 egy része a citoplazmában egy perinukleáris gyűrűt formál (fehér nyíl).

Munkánkban elsőként azonosítottuk a COP1-et humán keratinocitákban. Hasonlóan más humán sejtvonalakhoz, keratinocitákban is detektálható a fehérje expressziója mind a sejtmagban, mind a citoplazmában (3). Eredményeink alapján a COP1 lokalizációját döntően nukleárisnak találtuk, a citoplazma jóval alacsonyabb intenzitást mutatott stresszmentes körülmények között.

Az UVB sugárzás a legfontosabb és legkifejezettebb genotoxikus károsító tényező a keratinociták számára. Míg a p53 RNS és fehérjeszintű növekedése UVB hatására korábban is ismert volt, addig tanulmányunk előtt nem vizsgálták a COP1 expresszióra gyakorolt hatását humán sejteken. Jelen eredményeink azt mutatják, hogy a COP1 mRNS bifázisos reakciót mutat UVB hatására, közvetlenül a besugárzás után csökken, majd lassú növekedés detektálható a késői órákban. Ellentétben az mRNS bifázisos profiljával, a COP1 fehérje lassú, markáns csökkenése következik be UVB hatására. Egy korábbi vizsgálatban Savio és mtsai (2007) UVC hatására bekövetkező COP1 fehérje növekedésről számoltak be HeLa és U2OS sejtekben, míg a COP1 mRNS változásában egy hasonló bifázisos reakciót észleltek (15). Ezek a megfigyelések jelzik azt, hogy az UV fény eltérő módon befolyásolja a COP1 fehérje szintjét keratinocitákban és tumor sejtvonalakban. Ehhez kapcsolódóan utalnánk egy másik vizsgálatra, melyben rövid ionizáló sugárzás hatására bekövetkező COP1 fehérje csökkenésről számoltak be humán fibroblasztokban. Ez a mechanizmus egy ATM-kináz mediálta folyamat része, és magába foglalja a COP1 fehérje helyspecifikus foszforilációját, melyet auto-ubiquitiláció és a fehérje degradációja követ (16).

Ugyancsak analizáltuk a COP1 sejten belüli eloszlásának változását normál keratinocitákban. UVB hiányában

intenzív COP1 festődés döntően a sejtmagban detektálható, amint az ismert volt már emlős sejtekben (3,11). UVB irradáció hasonló mértékű csökkenést eredményez mind a sejtmagban és mind a citoplazmában, valamint jelentős mennyiségű festődés jelenik meg a sejtmag körüli citoplazmában. Mindez azt jelenti, hogy az UVB nem csak a COP1 fehérje csökkenését eredményezi, hanem egy kifejezett sejten belüli átrendeződést is kivált. Az UVB fény ugyancsak az AtCOP1 sejten belüli eloszlásának megváltozását eredményezi növényekben (4,5,9,17). Az *Arabidopsis thaliana*-ban leírt eredmények az AtCOP1 UVB hatására bekövetkező sejtmagi akkumulációját írják le, és az AtCOP1 pozitív reguláló szerepét valószínűsítik az UVB-re adott válaszban (18).

Eredményeink elsőként igazolják a COP1 mRNS és fehérje jelenlétét normál tenyésztett keratinocitákban és HaCaT sejtekben. Vizsgálataink jellemezték a COP1 sejten belüli eloszlását keratinocitákban, és kimutatták, hogy az UVB fény hatására COP1 mRNS és fehérjeszint csökkenés következik be. Tanulmányunk alapján kijelenthetjük, hogy a COP1 fontos szerepet játszik a keratinociták UVB-re adott reakciójában.

Köszönetnyilvánítás

Ez a munka az OTKA K68680 ETT 548/2006, OTKA NI62007, NKFP1-00004/2005, GVOP-3.2.2-2004-07-0010/3.0. támogatásával valósult meg.

IRODALOM

1. Decraene D., Smaers K. és mtsai: A low UVB dose, with the potential to trigger a protective p53-dependent gene program, increases the resilience of keratinocytes against future UVB insults. *J Invest Dermatol* (2005) 125, 1026-1031.

2. *Corcoran C. A., Huang Y. és mtsai:* The p53 paddy wagon: COP1, Pirh2 and MDM2 are found resisting apoptosis and growth arrest. *Cancer Biol Ther* (2004) 3, 721-725.
3. *Yi C., Wang H. és mtsai:* An initial biochemical and cell biological characterization of the mammalian homologue of a central plant developmental switch, COP1. *BMC Cell Biol* (2002) 3, 30.
4. *von Arnim A. G., Deng X. W.:* Light inactivation of Arabidopsis photomorphogenic repressor COP1 involves a cell-specific regulation of its nucleocytoplasmic partitioning. *Cell* (1994) 79, 1035-1045.
5. *Yi C., Deng X.W.:* COP1 - from plant photomorphogenesis to mammalian tumorigenesis. *Trends Cell Biol* (2005) 15, 618-625.
6. *Dornan D., Bheddah S. és mtsai:* COP1, the negative regulator of p53, is overexpressed in breast and ovarian adenocarcinomas. *Cancer Res* (2004) 64, 7226-7230.
7. *Distler J. H., Jungel A. és mtsai:* Nucleofection: a new, highly efficient transfection method for primary human keratinocytes*. *Exp Dermatol* (2005) 14, 315-320.
8. *Ferenczi K., Burack L. és mtsai:* CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: blood and skin comparisons by flow cytometry. *J Autoimmun* (2000) 14, 63-78.
9. *Osterlund M. T., Hardtke C. S. és mtsai:* Targeted destabilization of HY5 during light-regulated development of Arabidopsis. *Nature* (2000) 405, 462-466.
10. *Dornan D., Wertz I. és mtsai:* The ubiquitin ligase COP1 is a critical negative regulator of p53. *Nature* (2004) 429, 86-92.
11. *Bianchi E., Denti S. és mtsai:* Characterization of human constitutive photomorphogenesis protein 1, a RING finger ubiquitin ligase that interacts with Jun transcription factors and modulates their transcriptional activity. *J Biol Chem* (2003) 278, 19682-19690.
12. *Suzuki G., Yanagawa Y. és mtsai:* Arabidopsis COP10 is a ubiquitin-conjugating enzyme variant that acts together with COP1 and the COP9 signalosome in repressing photomorphogenesis. *Genes Dev* (2002) 16, 554-559.
13. *Mazzucotelli E., Belloni S. és mtsai:* The e3 ubiquitin ligase gene family in plants: regulation by degradation. *Curr Genomics* (2006) 7, 509-522.
14. *Yi C., Li S. és mtsai:* Major vault protein, in concert with constitutively photomorphogenic 1, negatively regulates c-Jun-mediated activator protein 1 transcription in mammalian cells. *Cancer Res* (2005) 65, 5835-5840.
15. *Savio M. G., Rotondo G. és mtsai:* COP1D, an alternatively spliced constitutive photomorphogenic-1 (COP1) product, stabilizes UV stress-induced c-Jun through inhibition of full-length COP1. *Oncogene* (2008) 27, 2401-2411.
16. *Dornan D., Shimizu H. és mtsai:* ATM engages autodegradation of the E3 ubiquitin ligase COP1 after DNA damage. *Science* (2006) 313, 1122-1126.
17. *Wang H., Kang D. és mtsai:* Evidence for functional conservation of a mammalian homologue of the light-responsive plant protein COP1. *Curr Biol* (1999) 9, 711-714.
18. *Oravec A., Baumann A. és mtsai:* Constitutively photomorphogenic1 is required for the UV-B response in Arabidopsis. *Plant Cell* (2006) 18, 1975-1990.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)

Langerhans sejtes histiocytosis felnőttkorban* Langerhans cell histiocytosis in adults

KOROM IRMA DR., VARGA ERIKA DR., ALTMAYER ANITA DR., BALTÁS ESZTER DR.,
OLÁH JUDIT DR., KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A ritka előfordulású Langerhans sejtes histiocytosis (LCH) felnőttkorban változatos tünetekkel jelentkező, ismeretlen etiológiájú megbetegedés. A tradicionális felosztás mellett újabb klasszifikáció alkalmazása javasolt: egy vagy több szervre lokalizálódó és/vagy zavart szervi működéssel kísért formák. A bőrtünetek az esetek 30-50%-ban fordulnak elő.

20 év alatt a SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 14 beteget kezeltek LCH miatt. A betegek felénél több szervre lokalizálódó, súlyos tünetekkel kísért forma állt fenn. A különböző kezelési módok alkalmazásával 9 betegnél jó illetve kielégítő eredményt lehetett elérni, 5 beteg azonban meghalt. Eredményeiket rövid irodalmi áttekintéssel vetik össze.

Kulcsszavak:
felnőttkori Langerhans sejtes histiocytosis -
bőrtünetek - kezelési módok

SUMMARY

Fourteen patients with adult Langerhans cell histiocytosis (LCH) have been treated over a twenty-year-period at the Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged. According to the organ involvement and clinical course different treatment modalities have been employed. Five patients died of the disease and nine patients are improved and symptom-free or well with minor clinical signs.

Adult LCH is a rare disease with unknown etiology. Depending on the organs involved LCH has been classified into three forms: single system disease, multisystem disease and multisystem disease with organ dysfunction. Skin symptoms occur in approximately 50% of cases.

Key words:
adult Langerhans cell histiocytosis -
symptoms - treatment

A histiocytás tumorok származhatnak a Langerhans sejtekből vagy a makrophag/monocytá sejtekből. A kétféle sejtvonal immunhistochemiai módszerekkel és elektronmikroszkópos vizsgálattal jól elkülöníthető.

A Langerhans sejtes histiocytosisra (LCH) a CD1a pozitív dendritikus sejtek proliferatioja jellemző (7). Ritka előfordulású, változatos klinikai megjelenésű, nem tisztázott etiológiájú betegség. Megoszlanak a vélemények, hogy daganatos betegség, immunregulációs zavaron alapuló betegség vagy reaktív kórkép. Számos szervet érinthet, lefolyása a nagy mortalitású, főleg fiatal gyermekkorban fellépő formáktól a krónikus lefolyású, inkább felnőtteken jelentkező kórképekig terjed. A klasszikus osztályozás szerint három típusa ismert a kórképnek: Letterer-Siwe betegség, Hand-Schüller-Christian betegség, eosinophil granuloma; majd 1987-ben a „Histiocytic Society” a betegség három stádiumát különböztette meg: egy szervre lokalizált betegség, multiplex rendszerbetegség, több

szervet érintő (multisystemás) rendszerbetegség szervi funkciózavarokkal.

Chu és mtsai (5) alternatív elnevezésként akut disszeminált LCH, multifocalis krónikus LCH és focalis krónikus LCH formát javasoltak. Prognosztikai faktor az életkor, az érintett szervek száma, az életfontosságú szervek zavart működése.

A felnőttkorban jelentkező LCH 1-2/10⁶, szignifikánsan alacsonyabb, mint a gyermekkorban jelentkező formák. A bőrtünetek gyakorisága 30-50% között mozog az irodalmi adatok alapján.

Betegek

Az elmúlt 20 évben (1987-2007 között) SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán 14 beteget észleltünk LCH gyanújával, ebből a kivizsgálás során egy betegnél indeterminált sejtes histiocytosis igazolódott, a többi LCH-nak bizonyult. A férfi-nő arány 5:9, az életkori megoszlás 24-91 év, az átlag életkor 53 év volt. Betegeink adatait, tüneteit az 1. táblázat tartalmazza, melyből kitűnik, hogy közel 50%-ban több szervre lokalizált, súlyos klinikai tünetek jelentkeztek. Ugyancsak táblázatban foglaltuk össze (2. táblázat) a kezelési módokat és a kórlefolását.

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapjára írt közlemény

Beteg	Kor/ nem	Fej	Hajlat	Egyéb bőrtünet	Geni- tália	Bőrtünet	Csont	Tüdő	Endokrin	Lympho ret. rendszer.
1.	24/♀	-	+	-	-	Pruritus, papulák	-	-	-	-
2.	40/♀	-	+	+	-	Pruritus, papulák, csomók	+	+	-	+
3.	82/♀	+	+	+	-	Pruritus, papulák, plakkok, erosiok	-	-	-	+
4.	47/♀	-	-	+	+	Tömött, ulcerált plakkok, csomók	-	-	-	-
5.	72/♂	+	+	+	-	Pruritus, erythema, plakkok	-	+	-	+
6.*	30/♂	-	-	+	-	Tömött plakkok, csomók	-	+	-	-
7.	68/♀	-	+	+	-	Papulák, plakkok, erosiok	-	-	+	+
									Diabetes insipidus	
8.	91/♀	-	+	+	-	Pruritus, papulák	+	-	-	-
9.	51/♀	-	-	-	+	Vulva erosio, szájnyh. fekély	+	-	+	-
									Diabetes insipidus	
10.	36/♂	+	+	+	+	Papulák, plakkok, erosiok	-	+	+	+
									Diabetes insipidus	
11.	50/♂	-	+	+	-	Pruritus, erythema, plakkok, csomók	-	-	+	+
									Diabetes mellitus	
12.	65/♀	+	+	+	-	Erythema, plakkok, erosiok	-	-	-	+
										ITP
13.	66/♀	-	+	+	-	Égő nyelv, szájnyh. fekély, papulák	-	-	+	-
									Diabetes insipidus	
14.	56/♂	+	-	+	-	Papulák, csomók, erosiok	-	+	+	+
									Diabetes insipidus	

1. táblázat
Betegeink klinikai adatai

Megbeszélés

Az ismeretlen etiológiájú LCH felnőttkori formájáról esetközlések mellett irodalmi összefoglalók is megjelentek az elmúlt években: *Lieberman és mtsai* 1996-ban (10) 238 esetet elemeztek, *Baumgartner és mtsai* (4), *Arico és mtsai* 2003-ban (3) 274 esetről, *Gotz és Fichter* 2004-ben (8) 58 esetről számolt be. 2008-ban cseh szerzők (1) 18 év időtartam alatt 17 felnőtt beteget észleltek változatos tünetekkel.

Magyar közlemény disszeminált histiocytosis X címmel Dolgos és mtsai-tól (6), *Zubonyai és mtsai-tól* (16), ill.

gyermekkori esetismertetés *Török és mtsai* (15) tollából jelent meg. *Arico* összefoglalója szerint (3) a bőr a 3. leggyakoribb érintett szerv a tüdő és a csont után, főleg akkor, ha a betegség multisystemás formában jelentkezett.

Betegeink bőrtünetei pruritus, papula-plakk-csomó, erosio illetve fekély formájában jelentkeztek, 6 betegnél a fejen, hajjas fejbőrön (1. ábra), 10 betegnél a hajlatok bőrén (2. ábra), 3 betegnél a genitális bőrterületen (4, 9, 10. beteg), 12 betegnél pedig egyéb testtájakon (3. ábra); gyakran egy betegen több lokalizációban is.

5 betegnél találtunk tüdő, 3 betegnél csontérintettséget, 5 betegnek volt diabetes insipidusa, 8 betegnél pedig a

Beteg	Sebészi kezelés	Helyi steroid	Systemás steroid	PUVA	Cytostaticum	Lefolyás
1.	-	+	-	-	-	Panaszmentes
2.	+	+	+	-	-	Javult
3.	-	+	-	-	-	Exitus
4.	+	+	-	-	-	Panaszmentes
5.	-	+	+	-	+	Exitus
6.*	-	+	+	+	+	Exitus
7.	-	+	+	-	+	Exitus
8.	-	-	-	-/+	-	Exitus
9.	-	+	+	-	-	Panaszmentes
10.	-	-	+	-	+	Jelentős javulás
11.	-	+	-	-	+	Javult
12.	-	+	+	-	-	Javult
13.	-	+	-	-	-	Javult
14.	-	+	-	-	+	Javult

2. táblázat

Betegeinknél alkalmazott kezelések és a kórlefordulás



1. ábra

Hajas fejbőr papulosus tünetei (14. beteg)



3. ábra

Különböző súlyosságú bőrtünetek a törzsön
(13. és 7. beteg)



2. ábra

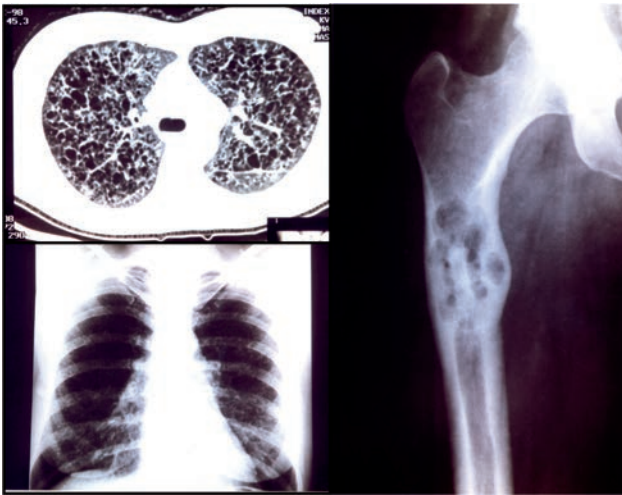
Hajlatok és genitális bőrterület tünetei (10. beteg)

lymphoreticularis rendszer érintettsége volt kimutatható. 1 betegünk idiopathiás thrombocytopeniában szenvedett (12. beteg).

2. betegünkél a bőrtünetek mellett a jobb femuron osteolytikus csontlesio, a mellkas-rtg és CT felvételen dif-fúz „honey-comb like” interstitialis betegség, multiplex apró cysták voltak kimutathatók (4. ábra).

A diagnózist az érintett szervből végzett szövettani vizsgálat biztosítja. A bőrben lévő infiltrátumban Langerhans sejteket, lymphocytákat és eosinophil granulocytákat találunk. Immunhistochemiailag a Langerhans sejtek felszínén a CD1a antigén kimutatható, emellett a sejtek S100 protein pozitívak (5. ábra). Elektronmikroszkóppal a Birbeck granulomok kimutatása kórjelző lehet (6. ábra). Vannak közlések egy relatíve új monoclonalis antitestről, a langerinről (CD207), amely közvetlenül a Birbeck granulomokhoz kapcsolódó II. típusú transzmembran fehérje ellen képződik (11, 12).

A betegség gyanújakor a diagnózis és a terápia miatt szükséges staging vizsgálatok végzése: csontscintigraphia, mellkas- és csontrentgen, hasi UH, rutin laboratóriu-



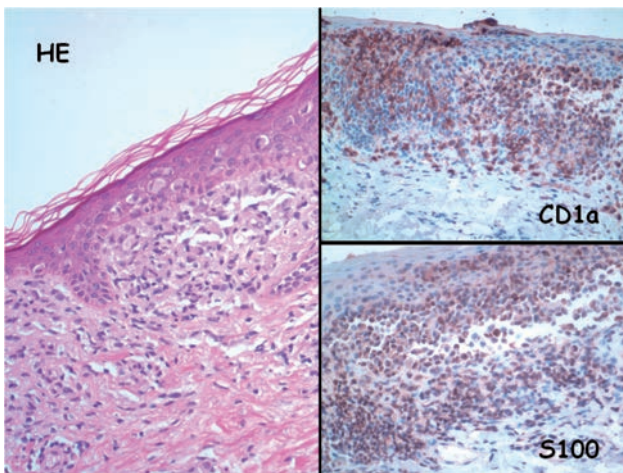
4. ábra

Tüdő és csont érintettséget igazoló elváltozások képalkotó vizsgálatokkal



7. ábra

Axillaris bőrtünetek, majd belső steroid és methotrexat kezelés utáni tünetmentes állapot (10. beteg)



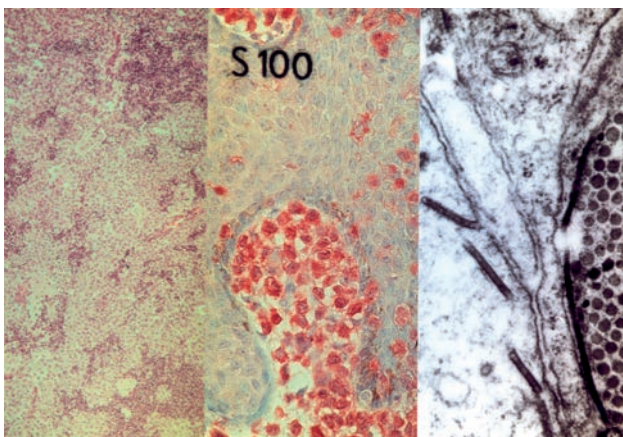
5. ábra

A hámban és a dermisben lévő Langerhans sejtek, erős diffúz CD1a és S100 protein pozitívitás (13. beteg)



8. ábra

Langerhans sejtes histiocytosis bőrtünetei, helyi steroid és belső methotrexat kezelés utáni állapot (14. beteg)



6. ábra

Langerhans sejtek HE, S100 protein festéssel, valamint elektronmikroszkóppal a jellegzetes Birbeck granulumok (4. beteg)

mi vizsgálatok, HRCT, légzésfunkció, csont MRI, endokrinológiai kivizsgálás, endoszkópos vizsgálatok, esetenként csontvelő biopszia, nőgyógyászati vizsgálat.

Differenciál diagnosztikailag a bőrtünetek a genodermatosisok közül a keratinizációs zavarokkal járó Darier betegséget, hólyagos betegségeket (Hailey-Hailey), impetiginizáció esetén bakteriális és atkás infekciót utánozhatnak (9). Az indeterminált sejtes histiocytosis klinikailag hasonló képpel járhat, de a Bierbeck granulumok hiánya elkülöníti a kórképet az LCH-től (6. beteg) (13).

A kezelési lehetőségek a klinikai tünetek és a szervi érintettség alapján különbözőek.

Stocksclaeder és Sucker (14) összefoglaló közleményükben ismertetik a 2004-ben készült első nemzetközi tanulmányban javasolt terápiás elveket (LCH-AI), majd a további terápiás lehetőségeket a betegség különböző manifesztációiban. *Allen és McClain* (2) terápiás protokollok mellett a betegség múltját, jelenét és jövőbeli terápiás lehetőségeit taglalják 2007-ben megjelent közleményükben.

Sebészi eltávolítás, helyi és systemás steroid kezelés, PUVA kezelés, irradiáció, retinoidok, cytostaticumok (vinblastine, etoposide, cyclophosphamid, methotrexate) mellett fontos a megfelelő szubsztitúciós kezelés.

Betegeink közül két esetben (2. és 4. beteg) sebészi kimetszésre volt szükség, 2 beteg kapott fénykezelést. Közülük az indeterminált sejtes histiocytosisos betegünkénél (6. beteg) átmeneti javulás következett be, míg időse nőbetegünkénél (4. beteg) általános állapotromlás és gyors progresszió miatt csak egy alkalommal volt mód a fénykezelésre. A belső kezelések közül elsősorban a szteroid és a methotrexate terápia (6 illetve 7 betegnél) hozott eredményt. A helyi szteroid kezelés gyakran jó kiegészítő terápiás mód volt (7-8. ábra). Új kezelési eljárásokról szintén jelentek meg közlemények: CD1a antigén elleni monoclonalis antitest használata, immunmoduláló szer (thalidomid) adása, anti CD52 monoclonalis ellenanyag, alemtuzumab alkalmazása (14).

A betegség lefolyása és prognózisa több tényezőtől függ: beteg-, betegség- és kezelésfüggő. 14 betegünk közül ötöt elvesztettünk, 9 jó, illetve kielégítő állapotban van a megfelelő szubsztitúciós kezelés, illetve egyéb kiegészítő kezelés mellett. Rendszeres kontrollvizsgálatok, gondozás szükséges, a betegség recidívája, illetve a második malignomák korai felismerése, megelőzése miatt.

IRODALOM

1. Adam Z. és mtsai.: Langerhans cell histiocytosis in adult patients—a disease with many faces. Experience of a centre and an overview of the disease symptoms. *Vnitr Lek.* (2008) 54, 1063-80.
2. Allen C. E., McClain K.L.: Langerhans cell histiocytosis: a review of past, current and future therapies. *Drugs Today (Barc)* (2007) 43, 627-43.
3. Arico M. és mtsai.: Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* (2003) 39, 2341-48.
4. Baumgartner I. et al.: Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med Pediatr Oncol* (1997) 28, 9-14.
5. Chu T.: Langerhans cell histiocytosis. *Australas J Dermatol* (2001) 42, 237-42.
6. Dolgos J. és mtsai.: Disszeminált histiocytosis X. *Orv. Hetil.* (1988) 129, 663-66.
7. Favara B. E. és mtsai.: Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee on histiocytic/reticulum cell proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med. Pediatr Oncol* (1997) 29, 157-166.
8. Gotz G., Fichter J.: Langerhans'-cell histiocytosis in 58 adults. *Eur.J.Med.Res.* (2004) 9, 510-14.
9. Kartono F. és mtsai.: Crusted norwegian scabies in an adult with Langerhans cell histiocytosis. Mishaps leading to systemic chemotherapy. *Arch. Dermatol* (2007) 143, 626-28.
10. Lieberman P. H. és mtsai.: Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol*, (1996) 20, 519-52.
11. McKee P. H., Calonje E, Granter SR: Cutaneous lymphoproliferative diseases and related disorders. In: *Pathology of the skin with clinical correlations* (McKee PH, Calonje E, Granter SR) 3rd ed. Philadelphia Elsevier Mosby (2005) 1457-68.
12. Satter E. K., High W. A.: Langerhans cell histiocytosis: A case report and summary of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Dermatology Online Journal* (2008) 14, 3.
13. Sidoroff A. és mtsai.: Indeterminate cell histiocytosis—a clinicopathological entity with features of both X and non-X histiocytosis. *Br. J. Dermatol* (1996) 134, 525-32.
14. Stocksclaeder M. és Sucker C.: Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur. J. Haematol.* (2006) 76, 363-68.
15. Török L. és mtsai.: Perianalis fekély, mint a gyermekkori Langerhans-sejtes histiocytosis vezető tünete. *Orv. Hetil.* (1998) 139, 433-35.
16. Zubonyai C. és mtsai.: Disszeminált histiocytosis X felnőttkori esete. *Orv. Hetil.* (1996) 137, 1371-74.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)

Teleangiectasia kezelése régen és napjainkban*

Treatment of facial teleangiectasias in the past and nowadays

MORVAY MÁRTA DR., ALTMAYER ANITA DR., GAÁL MAGDOLNA DR.,
BOROS-GYÉVI MÁRTA DR., VARGA JÓZSEF DR., KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az arcon lévő hajszálértágulatok kezelése 30 évvel ezelőtt még egy fájdalmas, mellékhatásokkal járó, sokszor inefektív beavatkozás volt. A különböző vaszkuláris lézerek szülékek és az IPL technika elterjedésével már szelektíven, minimális és átmeneti mellékhatásokkal lehet igen hatékonyan eltüntetni a vörös teleangiectasiákat, diffúz bőrpírt.

A referáló közleményben a szerzők áttekintést adnak a teleangiectasia kezelésében használt a különböző típusú vaszkuláris lézerekről, a figyelembe veendő lézerfizikai paramétereikről és azok beállításáról. Hasznos tanácsokkal szolgálnak az IPL vagy vaszkuláris lézert alkalmazó gyakorló bőrgyógyászoknak, hogy milyen értágulatot mivel és hogyan érdemes kezelni.

Kulcsszavak:
Teleangiectasia - vaszkuláris lézer - IPL

SUMMARY

The treatment of facial teleangiectasias was a painful, frequently ineffective process with several side effects in the past. During the last 30 years with the help of new vascular lasers and IPL sources, the red teleangiectasias and diffuse facial erythema can effectively disappear with minimal or no side effects. This article provides a review of the medical literature, which concludes how and with what type of parameters different vascular laser devices and IPL sources should be used in the effective and safety treatment of facial teleangiectasias.

Key words:
Teleangiectasia - vascular laser - IPL

Az arci értágulatok, a „borvirágos orr” az érintett betegek számára igen komoly problémát jelent. Az arcon lévő teleangiectasiák kifejlődésének pontos oka legtöbbször ismeretlen. Sokszor a krónikus fényártalom, alkoholfogyasztás, nikotin, helytelen kozmetikumok használata, szteroid terápia, sugár- vagy hormonkezelések, rosacea, autoimmun betegség vagy familiáris diszpozíció állhat a háttérben. Ritkán észlelhető a primér értágulat, a naevus teleangiectaticus.

Az értágulatok klinikailag lehetnek vonalas, pontozott, hálózatos vagy pókhálószerű megjelenésűek, méretük 0,1-1,0 mm-ig (átlagosan 0,2-0,5 mm) szokott változni. A pókangiómák közepén kis artériás értágulat látható, míg a hálózatos és vonalas erek apró vénatágulatok.

Szövettanilag a dermis felső részében láthatóak a dilataált postcapillaris venulák, megvastagodott érfalakkal, melyet gyakran kísér egy diffúz erythema (rubeosis) is.

Jelen közleményünkben összefoglaljuk az arci teleangiectasiák kezelési lehetőségeit.

Múlt

A teleangiectasiák kezelésére hosszú ideig csak a finom tűvel végzett *diathermia* állt rendelkezésre. Ez a nem szelektív, fájdalmas beavatkozás behúzódtott vagy hypopigmentált hegecskéket, ritkábban hyperpigmentációt vagy hypertrophiás heges göbcséket eredményezett és gyakori volt a kezelés ineffektivitása miatti recidíva (1).

A *scleroterápia* nem terjedt el az arc értágulatainak kezelésében, mivel gyakran járt komplikációkkal. Apró pontokból álló necrosis, mikroembolizáció jön ilyenkor létre, mely kisebbedést, hyperpigmentációt hagyhat hátra és a kezelés nagyon fájdalmas (2).

Az első, hatékony, kevés mellékhatással járó kezelést az arci értágulatokra az *514 nm-es argonlézer* megjelenése hozta, melynek fénye jól elnyelődik az oxyhemoglobinnal, a penetrációja a dermo-epidermális junctionig, kb. 0,5 mm-re terjed ki. Az argonlézer alacsony penetrációs rátája, a nem specifikus abszorpciója, a kiterjedt radiális diffúzió és a target ér hődiffúziója miatt az érkárosodás mellett a felette lévő epidermis is sérül, mely miatt nem ritka a hegesezés, főleg az orrszárnnyakon és a nasolabiálisan (3).

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére

A *széndioxid lézert* is kipróbálták az arci értágulatok terápiájában, de mivel nem szelektíven a vizet vaporizálja, erősen károsodhatnak a kívánt erek mellett a környező szövetek is. A hatás, mellékhatás nagyon hasonlít ilyenkor a diatermiás kezelésekéhez (4).

A *rézgőz (578 nm) és réz bromid (511 nm)* ezek az ún. „kvázi-folytonos hullámhosszúságú” lézerek a kis kaliberű értágulatoknál szintén hatékonyak, de nemigen terjedtek el, mert gyakran maradt vissza szekunder hyperpigmentáció, valamint bevezetésük idején jelentek meg a hatékonyabb, impulzus üzemmódú festék- és Nd:YAG lézerek (5).

Az *argon pumpálta festéklézer (ATDL)* még folyamatos üzemmódú volt, de a sárga, 577-595 nm-es lézertény már szelektíven nyelődött el és a kis sugárnyaláb átmérő, a többszöri kezelés a teleangiectasiák jelentős elhalványodását okozta, viszonylag fájdalommentesen (1).

Jelen

A *Nd:YAG (1064 nm)* lézer az impulzusait nagyon magas energiasűrűséggel és hosszú impulzus idővel tudja generálni, így elsősorban a nagyobb kaliberű, mélyebben fekvő értágulatok, haemangiómák kezelésében vált be. Arci hajszálértágulatokra kis sugárnyaláb átmérővel, ritkán és óvatosan kell alkalmazni az esetleges mellékhatások miatt (6).

A *hosszú pulzusú frekvencia kettőzött Nd:YAG-KTP (532 nm)* is bizonyította hatékonyságát. A KTP lézer a 0,5 mm-nél kisebb ereknél mutatott hasonlóan jó eredményt mint a festéklézer, de a foltszerű rubeosist nem lehet vele kezelni. A KTP lézerkezelés során az erek kontrakciója és eltűnése azonnal látható, purpura csak nagyon ritkán keletkezik, s a kezelés alig jár fájdalommal (7).

A *villanólámpával gerjesztett festéklézer (FLPDL, PDL) (585, 595 nm)* a leghatékonyabb technika a pókangiómák és a teleangiectasiák kezelésében. Kis, kb. 1 héti fennálló purpura képződés mellett a tágult kis erek koagulációját, az erek kontrakcióját eredményezi. Átlagosan 1-3 kezelés szükséges a hatékony terápiához, mellékhatás nagyon ritkán elsősorban átmeneti hyperpigmentáció formájában jelentkezhet. A PDL kezelésekről számos publikáció jelent meg, a betegek többségénél több mint 70%-os kivilágosító hatásról számoltak be (8).

Az eredeti PDL készülékek a 450 mikroszekundumos pulzus idő miatt purpurát okoztak a bőrön, mely sokszor kellemetlen, nehezen fedhető volt a betegek számára. Az újabb PDL rendszerek lehetővé teszik számos paraméter, így az energiasűrűség, a pulzus időtartam, a spot méret és felszíni hűtés változtatását, mely lehetőséget teremt a „láthatatlan”, purpura mentes érkezelésnek. Az egyik lehetőség, az energiasűrűség purpura küszöb alattira való csökkentése. Ekkor egy ülésben többször is végig kell pásztázni a szubpurpurás dózissal az érintett területet. A „*multi-pass*” szubpurpurás dózisú kezelés az értágulatokat nem zárja el annyira hatékonyan, mint a purpurás dózisban adott egyszeri festéklézer, viszont a diffúz környéki erythemára igen jó kivilágosító hatású. A nagyobb

kaliberű erek elzárására hatékonyabb az egyszeri purpurás dózis, míg a vékonyabb erek és az erythema jobban reagálnak a non-purpurás kezelésekre (9). Másik lehetőség a *purpura képződés nélküli, egyszeri lézerkezelés*, amikor nagy spot mérettel és hosszú impulzus idővel végeznek (10).

Az *intenzív pulzáló fényterápia (IPL)* széles spektrumú villanólámpa segítségével folyamatosan, 500-1200 nm-es tartományban emittálja a fényt. Szűrő filterekkel szűkíthető ez a tartomány, hogy minél jobban nyelődjön el a nagyenergiájú fény a célszerv különböző kromofóráiban. Az IPL-t elsősorban non-ablatív fotorejuvenációra, szőrtele-nítésre használják. Hatékony az IPL az érelváltozások kezelésében is, elsősorban a rosacea teleangiectatica vékony értágulatai és erythemája halványodik jól az IPL hatására (11).

Terápia: mit, mivel, miért?

Fontos szakmai kérdés annak eldöntése, hogy az egyes bőrelváltozásokat milyen lézerrel kell kezelni. Ismerni kell a bőrben lévő kromofórák fény elnyelési spektrumait és a lézerek fizikai tulajdonságait is. Nem lehet mindent azonos séma szerint lézerezni.

Az erek színe, nagysága, mélysége, kiterjedtsége, az intravaszkuláris nyomás mellett figyelembe kell venni a hullámhosszat, a sugárnyaláb átmérőjét, az impulzus időtartamát és az energiasűrűséget is.

Fontos a *megfelelő hullámhossz* megválasztása. Az erekben lévő oxyhemoglobinnal elnyelési maximuma 600 nm alatt van, majd egy szélesebb sávban a 800-1100 nm-nél is van egy „peak”. A heterogén vaszkuláris léziókat változtatható paraméterekkel kell kezelni.

A *spot-méret*, vagyis a sugárnyaláb átmérője is meghatározó az erek kezelésénél, mivel a kisebb spot a felületesebb, vékonyabb, kisebb targetekre, a nagyobb spot a mélyebben fekvő, nagyobb méretű targetekre alkalmazható hatékonyan. A nagyobb spot méret viszont szórhatja a fényt, emiatt nagyobb lesz a fotokoaguláció és az ödéma.

Az *impulzus ideje*, vagy pulzus tartam is fontos az érkezeléseknél. Ezt elsősorban az ér volumene határozza meg. A kisebb átmérőjű erekre rövid impulzus kell, de ha túl rövid az impulzus idő, akkor ödéma lép fel. Az egymásra adott impulzusok, a gyors egymás utáni applikáció is hasonló ödemát eredményez.

Az *energiasűrűség* önmagában nem fejez ki semmit, csak a hullámhosszal együtt értelmezhető. Az energiasűrűség (fluence) megválasztása elsősorban az ér színétől, de a mélységétől, méretétől is függ. A lilás, kék erekben jobban elnyelődik a fényenergia, mint a rózsaszín vagy vörös színűekben, emiatt ezek kisebb energiát igényelnek.

A kisebb, vékonyabb erek fényabszorpciója gyengébb, mivel kevesebb kromofórat tartalmaznak, így kompenzatorikusan nagyobb energiát igényel a koagulációjuk.

Az anatómiai elhelyezkedés miatt az intravaszkuláris nyomás is befolyásolja a termokoagulációt. A nagyobb

nyomású területek, mint pl. az orr vagy a lábszárak nagyobb energiasűrűséget igényelnek.

Groot (2003) és munkatársai (12) egy jól használható algoritmust dolgoztak ki az Nd:YAG lézerrel történő érkezelésekre.

A felületes, vékony, vörös erekből álló teleangiectasiák esetén a leghatékonyabb PDL festéklézer és a KTP lézer.

A festéklézer akkor zárja el a kisereket gyorsan, kevés ülésben, ha rövid az impulzus hossza és nagy az energiasűrűség, viszont ekkor egy 7-10 napig fennálló purpura keletkezik a bőrön. Szubpurpurás dózisban is lehet kezelni a teleangiectasiákat, de ilyenkor több kezelésre van szükség és kevésbé hatékony a lézerkezelés.

A mélyebb, vastagabb erekre inkább a Nd:YAG és a kombinált Cynergy MultiPlex lézer a leghatékonyabb. Ez utóbbi egy PDL festék és Nd:YAG kombinációjából áll, melynél a hemoglobint methemoglobinná alakító festéklézer fényét néhány tized másodpercen belül követi a methemoglobinban jól elnyelődő Nd:YAG lézer fénye. Előnye, hogy kisebb Nd:YAG energiasűrűségre van szükség, s emiatt csökken a szövetkárosodás(13). A diffúz bőrpírt a lézerek közül egyedül a festéklézer képes eredményesen csökkenteni.

A pókangiómák az Nd:YAG, KTP és néha a festéklézerrel is akár egyszeri kezeléssel eltüntethetők.

Smit és munkatársai (2005) (14) 1993 és 2003 között publikált prospektív, objektív vagy kontrollált tanulmányokat kerestek és elemeztek a teleangiectasiák lézerkezeléséről. Ezek alapján a pulzáló festéklézer bizonyult a legjobbnak, mivel az esetek többségénél már egyszeri kezelés után 70-100%-os kivilágosodást eredményezett.

Az IPL nem specifikus és nem olyan szelektív mint a lézerek, de az 500-1100 nm-es emissziója miatt, megfelelő szűrő filter alkalmazásával, értágulatokat is jól lehet vele kezelni. Az IPL hatékonyságát is hasonló paraméterek befolyásolják, mint a lézerekét, bár itt a spot mérete nem döntő fontosságú, viszont nagyon fontos a beteg bőrtípusának és aktuális pigmentáltságának a figyelembe vétele.

Vastagabb ereket hosszabb impulzus idővel és nagyobb energiasűrűséggel kell kezelni. Figyelni kell a paraméterek beállításánál a „terápiás ablak”-ra, azaz az optimális energiasűrűségre, mely változik a bőrtípussal és a pigmentációval. Ha ezt a sávot túllépik, mellékhatásként égési sérülések, hegek, színi eltérések keletkezhetnek. Ha viszont a terápiás ablaknál gyengébb energiát alkalmaznak, eredménytelen lesz a kezelés. Kétszer nem szabad IPL terápia esetén ugyanarra a területre

rávillantani, de hagyni kell egy kb. 10%-os átfedést, hogy ne legyen csíkozott a terület.

Az arci értágulatok esetén a világos, nem pigmentált bőrön a vékony vörös erecskéket kevesebb energiával kell kezelni, mint a vastag, kék ereket. A diffúz bőrpír is jól reagál az IPL kezelésre.

Az IPL átlag 4 kezelést követően az arci teleangiectasiás betegek kb. 70-80%-nál tudott 70-100%-os kivilágosodást eredményezni, mely tartóssága 51,6 hónap volt (11).

Retamar és munkatársai (2004) (15) IPL-el kezelt teleangiectasiás betegek 67,1%-nál kiváló, 30,7%-nál jó kivilágosodást értek el és csak 2,1%-nál volt gyenge az eredmény.

Clementoni és munkatársai (2006) (1) egy retrospektív tanulmány keretében 1000 beteget analizáltak, akiket az arci értágulataik és tűzfoltjaik miatt IPL kezelésben részesítettek. A betegek 89,7 %-a 75-100%-nál észleltek kivilágosodást, mely nem korrelált a kezelt terület nagyságával, a betegek életkorával vagy bőrtípusával. Minimális (6,76 %) volt a mellékhatás, mely elsősorban a kezelést követően rövid ideig tartó duzzanatban, bőrpírban, hypopigmentációban nyilvánult meg. Nagyon sok függött a kezelő orvos tapasztalatától, gyakorlottságától is.

A szegedi Bőrklínikán Dobozy professzor úr, jövőbe látó gondolkodásának köszönhetően az országban az elsők között vált lehetővé a modern lézertechnika alkalmazása.

1991 óta több ezer beteget kezeltünk a lézereambulancián. Betegeink kétharmada vaszkuláris elváltozások miatt kereste fel rendelésünket. 2006-ig az értágulatokat argonlézerrel (Aesculap DL 5000) koaguláltuk, nagyon jó eredménnyel (1. ábra). Az arci teleangiectasiák az irodalmi adatokhoz hasonlóan, 2-3 lézerezés után több mint 70%-ban mutattak kivilágosodást.



A

1A. ábra

Orron lévő teleangiectasia kezelés előtt



B

1B. ábra

3 argonlézer kezelés után



2A. ábra

Diffúz erythema és teleangiectasia kezelés előtt



2B. ábra

3 IPL kezelés után

Ezt az irányvonalat vitte tovább Kemény professzor úr, melynek köszönhetően 2004 nyarán egy IPL (Ellipse IPL) készüléssel, majd 2007 tavaszán a világon egyedülálló technikát alkalmazó Cynergy MultiPlex vaszkuláris lézerekészülékkel bővült az eszköztárunk. Ezek a modern technikai eszközök lehetővé teszik az egyre növekvő számú hajszálértágulat és egyéb, nemcsak vaszkuláris elváltozásokban szenvedő betegek legmegfelelőbb, leghatéko-

nyabb és mellékhatások nélküli kezelését. A diffúz erythema IPL kezelése során elért jó eredmény mutatja a 2. ábra. Egy alkalommal végzett festéklézer kezelés hatására a hajszálér tágulat jelentős csökkenése észlelhető (3. ábra).

Megbeszélés

Továbbra is felvetődik a kérdés, hogy az arci teleangiectasiák kezelésére a vaszkuláris lézerek vagy IPL készülék a



3A. ábra

Arcon lévő teleangiectasia kezelés előtt



3B. ábra

egyszeri Cynergy 585 nm festéklézer kezelés után

jobb és választandó eszköz. Az IPL mellett szól, hogy nagyobb a kezelőfej, gyorsabb, szélesebb az indikációs spektrum és olcsóbb a lézereknél a készülék, viszont gyakoribbak a mellékhatások. A vaszkuláris lézerek sokfélék, specifikusak, a kis spot méret miatt pontosabban, kevés vagy szinte semmi mellékhatással lehet velük dolgozni.

Ross és munkatársai (2005) (16) szintén irodalmi adatok vizsgálata alapján azt állapították meg, hogy a jó minőségű IPL készülékek, az 532 és 585, 595 nm-es lézerek egyformán biztonságosan és hatékonyan javítják az arcon lévő hajszálér tágulatokat.

Saját tapasztalataink is arra mutatnak, hogy mind a lézer, mind az IPL eredményes eszközök a teleangiectasia terápiájában.

Nagyon fontos, hogy a kezelés egyénre szabott, ne sematikus legyen és a kezelő orvos a megfelelő elméleti tudás mellett nagy szakmai, gyakorlati tapasztalattal is rendelkezzen.

IRODALOM

1. *Clementoni M.T. és mtsai.*: Intense pulsed light treatment of 1,000 consecutive patients with facial vascular marks. *Aesthetic Plast Surg* (2006) 30, 226-232.
2. *Staubesand J.I., Seydewitz V.*: Ultrastructural changes following paravascular and intraarterial injection of sclerosing agent: An experimental contribution to the problem of iatrogenic damage. *Phlebologie* (1991) 20, 1.
3. *Landthaler M., Hohenleutner U.*: Laser therapy of vascular lesions. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* (2006) 22, 324-332.
4. *Kaplan I., Peled I.*: The carbon dioxide laser in the treatment of superficial telangiectases. *Br J Plast Surg* (1975) 28, 214-215.
5. *McCoy S.E.*: Copper bromide laser treatment of facial telangiectasia: results of patients treated over five years. *Lasers Surg Med* (1997) 21, 329-340.
6. *Bucci J., Goldberg D.*: Past, present, and future: vascular lasers/light devices. *J Cosmet Laser Ther* (2006) 8, 149-153.
7. *Galeckas K.J.*: Update on lasers and light devices for the treatment of vascular lesions. *Semin Cutan Med Surg* (2008) 27, 276-284.
8. *Goldberg D.J.*: Laser removal of pigmented and vascular lesions. *J Cosmet Dermatol* (2006) 5, 204-209.
9. *Iyer S., Fitzpatrick R.E.*: Long-pulsed dye laser treatment for facial telangiectasias and erythema: evaluation of a single purpuric pass versus multiple subpurpuric passes. *Dermatol Surg* (2005) 31, 898-903.
10. *Ross E.V. és mtsai.*: Use of a novel pulse dye laser for rapid single-pass purpura-free treatment of telangiectases. *Dermatol Surg* (2007) 33, 1466-1469.
11. *Schroeter C.A. és mtsai.*: Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. *Dermatol Surg* (2005) 31, 1285-1289.
12. *Groot D. és mtsai.*: Algorithm for using a long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of deep cutaneous vascular lesions. *Dermatol Surg* (2003) 29, 35-42.
13. *Varju G.*: A lézerek és a széles spektrumú pulzáló fény a bőrgyógyászatban. *Bőrgyógyász Info* (2007) 3, 139-145.
14. *Smit J.M. és mtsai.*: Pulsed dye laser treatment, a review of indications and outcome based on published trials. *Br J Plast Surg* (2005) 58, 981-987.
15. *Retamar R.A. és mtsai.*: Treatment of linear and spider telangiectasia with an intense pulsed light source. *J Cosmet Dermatol* (2004) 3, 187-190.
16. *Ross E.V. és mtsai.*: Intense pulsed light and laser treatment of facial telangiectasias and dyspigmentation: some theoretical and practical comparisons. *Dermatol Surg* (2005) 31, 1188-1198.

*Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Kemény Lajos dr. egyetemi tanár)*

Az újszülöttkori kékfény kezelés növelheti-e a felnőttkori melanoma kockázatát?*

Does the neonatal blue light therapy increase the risk of melanoma in adults?

OLÁH JUDIT DR., CSOMA ZSANETT DR., ÓCSAI HENRIETTE DR.,
GYULAI ROLLAND DR., ORVOS HAJNALKA DR., VARGA ANITA DR., KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÓ

A melanoma malignum általános népegészségügyi probléma világszerte, ezért elengedhetetlen primer preventív lépés azon alkati és környezeti faktorok feltárása, amelyek hozzájárulhatnak a kórkép kialakulásához.

Munkánk célkitűzése az volt, hogy meghatározzuk a festékes anyajegyek prevalenciáját az egészséges populáció különböző korcsoportjaiban.

Vizsgálatainkhoz két, szűrőjellegű bőrgyógyászati vizsgálaton átesett egészséges egyének kórtörténeti adatait és bőrgyógyászati státuszát használtuk fel. 1320 tinédzser korú és 618 egészséges felnőtt (21-71 éves) bőrgyógyászati szakvizsgálata során felmértük a festékes anyajegyek számát és azok jellegét. A kórtörténeti adatokból kiemelten foglalkoztunk az újszülöttkori sárgaságra és annak kékfény kezelésére vonatkozó adatokkal.

A megvizsgált egészséges tinédzserek között szignifikánsan nagyobb atípusos naevus prevalenciát találtunk azoknál, akik újszülöttkorukban sárgaságban szenvedtek, és emiatt kékfény kezelésben is részesültek. A felnőtt korosztály tekintetében a kékfény kezelés bevezetését követően, azaz 1968 után születettek között mind az atípusos anyajegyek, mind a közönséges naevusok prevalenciája jóval magasabb volt, mint az idősebb korosztályban.

Eredményeink azt jelzik, hogy az újszülöttek kékfény kezelése az élet folyamán nagyobb számú pigmentált laesio, elsősorban közönséges- és dysplastikus naevus kialakulását eredményezheti. A bőrdaganatok primer prevenciójában így a kékfény kezelés figyelembevétele mindenképpen szükséges.

Mivel mai ismeretünk szerint az ún. kernicterus megelőzésének leghatékonyabb módja a kékfény kezelés, így nélkülözhetetlen eljárásról van szó. Ennek tudatában azonban a kékfény kezelés indikációjának pontos meghatározása és annak betartása rendkívül fontos feladata a neonatológiának és a kékfény kezelés késői mellékhatásainak megismerése is további vizsgálatokat igényel.

Kulcsszavak:

melanoma malignum - rizikótényezők - újszülöttkori sárgaság - kékfény kezelés - dysplastikus naevus

SUMMARY

Malignant melanoma is an increasing public health problem worldwide; accordingly, identification of the constitutional and environmental factors which contribute to the development of the disease, and hence identification of the individuals at high risk of melanoma, is an indispensable step in all primary prevention efforts. The main aim of the present study was to assess the prevalence of different pigmented lesions among the healthy population. A cross-sectional study was performed in two secondary schools and in a company screening program. A total of 1320 schoolchildren and 618 adult underwent a whole-body skin examination. A standardized questionnaire was used to collect data on neonatal jaundice and blue light therapy.

As neonatal blue light phototherapy has been used for the treatment of neonatal jaundice since 1968 in Hungary, we investigated whether there is a difference in the occurrence of dysplastic nevi between those born before and after 1968. Neonatal blue-light phototherapy was associated with a significantly higher prevalence of dysplastic nevi among the schoolchildren. The prevalence of dysplastic nevi was significantly higher in those born in or after 1968 than in those born before 1968.

We found that neonatal blue light phototherapy could have an effect on dysplastic naevus development. As clinically atypical nevus is the most important independent phenotypic risk factor for the development of malignant melanoma, our data highlight the need for the dermatological screening of children with a history of neonatal phototherapy. Phototherapy with blue lamps is a standard and essential therapeutic modality in neonatal care for prevention of kernicterus, and further studies are therefore necessary to establish its potential long-term effects.

Key words:

malignant melanoma - risk factors - neonatal jaundice - blue-light phototherapy - dysplastic nevi

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére

Világszerte megfigyelhető tendencia, hogy a bőr malignus melanomájában (MM) szenvedő betegek száma folyamatosan nő. Az elmúlt harminc évben Magyarországon meghatszorosodott a festékes daganat incidenciája, és 1975 óta hozzávetőleg megduplázódott a MM mortalitási rátája is. Nemzeti Rákregiszterünk adatai szerint napjainkban a MM csupán a 15. leggyakrabban diagnosztizált daganat, viszont ha arra gondolunk, hogy manapság is több százan halnak meg évente ebben a jól szűrhető daganatban, érthető, hogy fontos népegészségügyi problémával állunk szemben (1, 2). Számos epidemiológiai vizsgálat tűzte ki célul a MM-hoz vezető kockázati tényezők feltárását. Legtöbbször azt erősítették meg, hogy a betegség kialakulását alkati sajátosságok és környezeti tényezők egyaránt befolyásolják.

Az epidemiológiai jellegű vizsgálatok eredményei igazolták, hogy a kaukázusi populációban a nagyszámú közös melanocytás naevus (CMN) és a klinikailag atypusos melanocytás naevus (CAMN) jelenti a legfontosabb önálló fenotípusos markert a MM kialakulására (3). Egy korábbi felmérés során munkacsoportunk is azt találta, hogy a CAMN-t hordozó egyéneknél nemcsak a bőr-, hanem az uvea melanoma kockázata is jelentősen megnő. Az uvea melanomákat vizsgálva megállapítottuk, hogy a rosszabb prognózist mutató szövettani típusú tumorok aránya lényegesen nagyobb volt az anyajegyeken, mint az CAMN-t nem hordozó betegeken (3-6).

Mai tudásunk szerint a MM létrejöttében az egyik legfontosabb környezeti tényező az ultraibolya (UV) sugárzás. Jól ismert, hogy az UV fény biológiai hatása dózisfüggő és rendkívül szerteágazó. Az ép bőrön korai reakcióként napégés (erythema), gyulladás, átmeneti pigmentáció, a bőr megvastagodása, D3 vitamin szintézis és immunmoduláció jön létre. A kültakaró patológiás reakciójaként fénydermatózisok alakulhatnak ki és több, már meglévő bőrbetegség is súlyosbodhat a napfény hatására. Az UV fény okozta immunológiai hatásokról *Remenyik és munkatársai* számoltak be 2008-ban a *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemlében* (7).

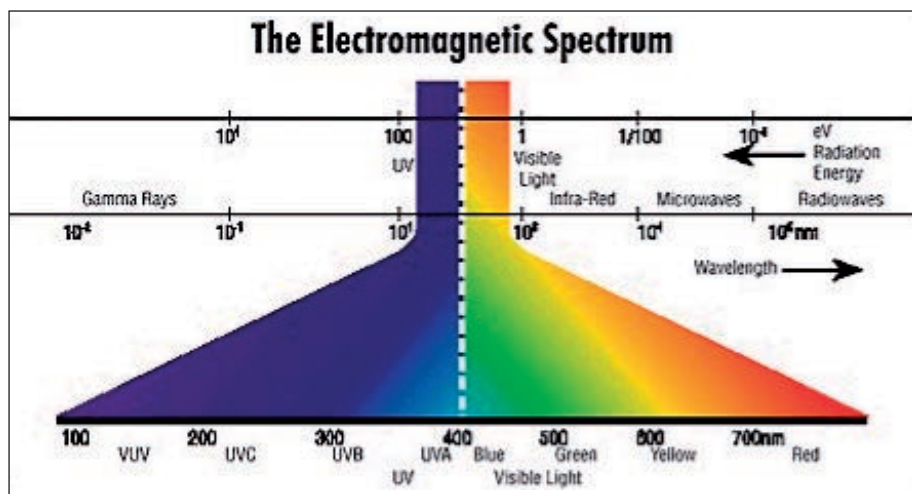
Az élet során összeadódó UV sugárzás késői mellékhatásként a bőr öregedését (photoaging) okozza és nem utolsósorban az örökítőanyag károsító hatása (szomatikus mutációk) révén fontos szerepet játszik a bőrdaganatok kialakulásában is.

Meta-analízisek tették egyértelművé, hogy leginkább a kisgyermekkorú és tinédzserkorú napégések és az intermittáló napfényhatás növeli meg a MM kockázatát (8). A jellegzetes pigmentációs karakter - a Fitzpatrick-féle beosztás szerinti I-es vagy II-es fényérzékenységi csoportba tartozó bőrtípus, a szőke vagy vörös haj, a világos szemszín, vagy a szeplőre való hajlam - szintén

magasabb rizikófaktort jelent (9-12). Mindemellett a családi-, illetve a saját kórtörténetben korábban előfordult MM, és/vagy nem melanocytá eredetű egyéb bőrdaganatok, az immunszuppresszió, bizonyos genetikai mutációk (CDKN2A vagy CDK4 mutáció, Melanocortin Receptor 1 gén polymorfizmusai) és a xeroderma pigmentosum különböző variánsai is predisponálnak a rosszindulatú festékes daganat kialakulására. Potenciális rizikófaktor még a magasabb társadalmi-gazdasági státusz, az előrehaladott életkor, a rendszeres szolárium használatával elszenvedett UV károsodás és a különböző fényérzékenyítő vegyületekkel (pl. psoralen) és UV fényvel (UVA, UVB, NB-UVB) végzett terápia is (13-19).

Dél-Magyarországon évek óta megfigyelhető, hogy az országos átlagnál jóval magasabb a MM incidenciája és prevalenciája is. Az elmúlt 2 évben, a MM-ban szenvedő új betegek százezere lakosra vonatkoztatott incidenciája Szeged városában elérte a hamincat. Évtizedes, kitartó prevenciók aktivitásunk (iskolai és vállalati „szűrőkampányok”, „strandszűrések”, aktív felvilágosító média tevékenység) eredményének tartjuk elsősorban, hogy MM-s betegeink az országos átlaghoz viszonyítva nagyobb számban kerülnek felismerésre. Többségük jobb prognózissal, korán diagnosztizált daganatban szenved, ugyanakkor sajnálatos, hogy évtizedek óta változatlanul magas az előrehaladott tumorral orvoshoz forduló betegek abszolút száma. Elsősorban ezek az epidemiológiai adatok sarkallták munkacsoportunkat annak a kérdésnek a vizsgálatára, hogy – szűkebb környezetünkben, a Dél-Alföldön – vajon milyen környezeti vagy genetikai tényezők befolyásolhatják a MM magas prevalenciáját?

A kékfény kezelés során alkalmazott fénysugár elektromágneses spektruma a 430 nm és 490 nm közötti hullámhossz tartományban van, mely a látható fényből a legközelebb esik az UV-A spektrumhoz (1. ábra). Munkacsoportunkban már évtizedekkel korábban felmerült annak a gondolata, hogy az újszülöttkori icterus terápiajában alkalmazott kékfény kezelés szintén egy potenciális rizikófaktor lehet a pigmentált anyajegyek számának és progressziójá-



1. ábra

Az elektromágneses spektrumban az UV-fény és láthatófény spektrumából a kékfény és az UVA tartomány szomszédos egymással (Forrás: Internet)

nak alakulása szempontjából. A kékfény kezelés késői biológiai hatásának vizsgálata azonban csak az ezredforduló után került kutatási érdeklődésünk fókuszába.

Módszer

Epidemiológiai adatainkból felismerve a primer prevenció fontosságát, 2001-től széleskörű, szisztematikus felvilágosító programokat és szűrő jellegű bőrgyógyászati vizsgálatokat végeztünk a város iskoláiban és több vállalat dolgozóinál. Vizsgálatainkhoz Szeged két gimnáziumában 1320 tinédzser korú tanuló (14 és 18 év között, 614 fiú, átlagos életkor 16,28 év és 706 leány, átlagos életkor 16,25 év) bőrgyógyászati szakvizsgálata során szerzett adatainkat használtuk fel. A megvizsgált diákok közül 747-en szülei segítségével egy kérdőívet is kitöltöttek. A kérdőívvel arra kerestünk választ, hogy a pigmentált bőrelváltozások, illetve az anyajegyek kialakulásában szerepet játszó egyes fenotípusos jellegek, környezeti és egyéb tényezők között milyen összefüggés áll fenn. Emellett a kérdőív olyan kérdéseket is tartalmazott, melyek a diákok újszülöttkori anamnézisére, így a koraszülöttségre, neonatális icterusra, és a neonatális kékfény kezelésre vonatkoztak. Jelen dolgozatban csak a kékfény kezelést érintő kérdéseket dolgoztuk fel.

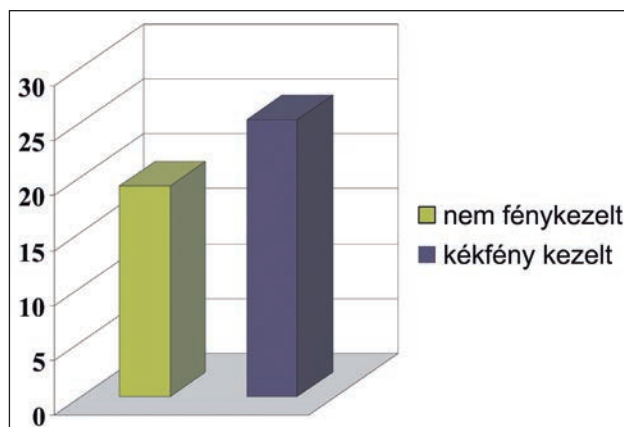
Magyarországon 1968-ban vezették be a kékfényt az újszülöttkori sárgaság kezelésére, ezért a következőkben megvizsgáltuk, hogy vajon van-e különbség az CAMN előfordulási gyakoriságában az 1968 előtt és után születettek között. 2006-ban egy munkahelyi szűrővizsgálat során 618 egészséges, 21 és 71 év közötti személyt vizsgáltunk meg (312 férfi és 306 nő, életkor = 21-71 év, átlagos életkor = 41,6 év). A megvizsgált dolgozók közel fele a munkájának nagy részét a szabadban, míg a másik fele irodában végezte.

Az egészséges egyének kiutakaróját bőrgyógyász szakorvosok, dermato-onkológusok felügyeletével rezidensek és a dermatoonkológia iránt érdeklődő, előzetesen legalább fél éves speciális képzést kapott orvostanhallgatók vizsgálták. A bőrgyógyászati státuszban elsősorban a festékes anyajegyek számának (10 alatt, 10>50, 50>100, 100<) és jellegzetességeinek (szeplő, lentigo, CMN, CAMN,) detektálására fókuszáltunk.

A statisztikai analízist SPSS 15.0 program segítségével végeztük el. A kékfény kezelés és az anyajegy prevalencia összefüggését χ^2 próbával értékeltük. A festékes anyajegy kialakulásának relatív kockázatát az esélyhányados és a 95%-os confidencia intervallum kiszámításával határoztuk meg.

Eredmények

Eredményeink szerint a CMN anyajegyek előfordulási gyakorisága közel azonos volt a kékfény kezelésben részesült és kékfény kezelésben nem részesült tinédzser csoportban, azonban a fényterápiában részesült gyermekek körében gyakrabban fordult elő nagyszámú, 100 feletti CMN. Ezzel szemben a CAMN prevalenciája szignifikánsan nagyobb volt a kékfény kezelésben részesült diákok körében ($\chi^2 = 4.08$; $df = 1$; $P = .0433$ [Statistica 7.1; StatSoft, Inc, Tulsa, OK]): CAMN gyakorisága 19,1% volt a fénykezelésben nem részesült, míg 25,2% a fénykezelésben részesült csoportban. Az újszülöttkori kékfény kezelést kapott diákoknál 1,32-szeresére emelkedett az CAMN kialakulásának rizikója



2. ábra

A klinikailag atípusos anyajegyek prevalenciája szignifikánsan nagyobb volt a kékfény kezelésben részesült diákok körében ($\chi^2 = 4.08$; $df = 1$; $P = .0433$ [Statistica 7.1; StatSoft, Inc, Tulsa, OK]): az atípusos anyajegyek gyakorisága 19,1% volt a fénykezelésben nem részesült, míg 25,2% a fénykezelésben részesült csoportban.

(esélyhányados: 1,43; 95% konfidencia intervallum: 1,010–2,026). (2. ábra) (20).

Azt tapasztaltuk, hogy a kékfény kezelés bevezetése után született felnőttek körében szignifikánsan magasabb volt a CAMN gyakorisága ($\chi^2=17.26$, $df=1$, $p=0.00003$; SPSS vs.15.5, SPSS Inc., Chicago, Illinois). ACAMN gyakorisága 36,3% volt az 1968 után születettek körében, míg 21,2% volt az 1968 előtt született felnőttek körében. (I. táblázat) Ugyancsak összehasonlítottuk a CAMN gyakoriságát a kékfény terápia bevezetése előtt és után 10 évvel született felnőttek körében ($n=371$, 190 férfi és 181 nő, életkor=29-48 év, átlagos életkor=38,4 év). Hasonló eredményt kaptunk: a kékfény kezelés bevezetése után 10 évvel született egyének körében szignifikánsan magasabb volt a CAMN előfordulási gyakorisága ($\chi^2=4.99$, $df=1$, $p=0.0265$) (1. táblázat).

		CAMN		Eredmények		
		Nem	Igen	χ^2 -próba	p-érték	OR [95% CI]
Születési év	1935-1985 (n=618)			17,26	0,00003	2,12 [1,48; 3,04]
	1968. előtt	283	76			
	1968. után	165	94			
	1958-1977 (n=371)			4,92	0,02654	1,67 [1,06; 2,63]
1958-1967	131	42				
1968-1977	129	69				

1. táblázat

A klinikailag atípusos naevusok (CAMN) prevalenciája összehasonlítva a kékfény kezelés bevezetését (1968. évet) megelőzően, és az ezt követően (1968. után) születettek között összesen ($n=618$, 312 férfi és 306 nő, életkor:21-71 év, átlagos életkor=41,6 év), és 10 évre szűkített korcsoportokban az 1958-1967. és 1968-1977 születettek körében ($n=371$, 190 férfi, 181 nő, életkor: 29-48 év, átlagos életkor: 38,4, OR=odds ratio/ esélyhányados, CI= 95% confidencia intervallum SPSS vs. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois.).

Megbeszélés

Az érett újszülöttek közel kétharmadában, míg a koraszülöttek több mint háromnegyedében az első élethéten különböző súlyosságú sárgaság jelentkezik. Ezt rendszerint a bőrben felhalmozódott nem konjugált, nem poláris, zsírban oldódó, indirekt bilirubin okozza. A fiziológiás icterusért egyrészt a magzati vörösvértestek gyors szétesését követő emelkedett bilirubinszint felelős, másrészt hozzájárul az indirekt hyperbilirubinaemia kialakulásához a májban a bilirubin konjugáció átmeneti éretlensége is. Nagyobb koncentrációban a nem konjugált bilirubin bizonyos körülmények között súlyos neurotoxicus hatással bír. Megfelelő terápia hiányában a zsírdékony, indirekt bilirubin átjuthat a vér-agy gáton, felhalmozódhat a törzsdúcok területén, ezáltal súlyos központi idegrendszeri károsodást, kernicterust idézve elő az arra hajlamos újszülöttekben.

A sárgaság és az indirekt hyperbilirubinaemia nagy intenzitású, látható spektrumba tartozó fény hatására csökken. A bilirubin a legnagyobb mértékben a kék tartományban (425-475 nm) nyeli el a fényt. Emellett a széles spektrumú fehér és kék, a szűk spektrumú (szuper) kék és zöld fény is hatásosan csökkenti a bilirubin szintet. Míg a kékfény biztosítja a szabad bilirubin fotoaktiválásához a megfelelő hullámhosszúságot, a zöldfény, hatással lehet az albuminhoz kötött bilirubin fotoreakciójára. A bőrben lévő bilirubin megköti a fényenergiát, ezáltal a toxikus, natív, nem konjugált bilirubin fotoizomerizáció útján átalakul egy kevésbé toxikus, vízdékony izomerré, amely konjugáció nélkül kiválasztódik az epében. A fénykezelés emellett egy irreverzibilis reakció révén is átalakítja a natív bilirubint, így az ugyancsak konjugáció nélkül tud a vesén keresztül kiürülni. A terápiás effektus a hatásos hullámhosszba tartozó fényenergia-kibocsátástól, a fényforrás és a gyermek közötti távolságtól, a besugárzott bőrfelület nagyságától, valamint a haemolízis mértékétől, a bilirubin in vivo metabolizmusától és annak excretiójától függ. A fénykezelés korai szövődménye lehet a laza széklelet, az erythemás, maculosus kiütések, a túlmelegedés vagy lehűlés, a dehidráció és a „bronzbébi-szindróma” (21).

Kevés adatot ismerünk arról, hogy az újszülöttkori sárgaság kezelésére használt kékfény terápia hogyan befolyásolja a CMN kialakulását. Bauer (22) és munkatársai arról számoltak be, hogy az újszülöttkorukban kékfény kezelésben részesült és kékfény kezelésben nem részesült gyermekek között nincs különbség a CMN előfordulási gyakoriságában. Azonban figyelembe kell venni, hogy vizsgálatukat 2-7 éves korosztályban végezték, amikor még relatíve kevés anyajegy található egyébként is a bőrön és a CAMN kifejlődése csak a késői gyermekkorra, de leginkább a korai pubertásra tehető. Ezt követően Matichard és munkatársai azt találták, hogy az intenzív neonatális kékfény kezelésben részesült gyermekeken (8-9 éves korosztály) szignifikánsan több a CMN (23,24).

Felhasználva prevenciók kampányaink során összegyűjtött epidemiológiai adatainkat és bőrgyógyászati vizsgálataink eredményét, megvizsgáltuk egyrészt a tinédzser kor-

osztályban, másrészt a kékfény kezelés bevezetésétől, azaz 1968 óta születettek körében az anyajegyek prevalenciáját az idősebb, kékfénnyel még biztosan nem kezelt csoporttal összehasonlítva. A tinédzserek esetén eltérés mutatkozott a kék fénnel kezelt és nem kezelt csoportban a CMN és a CAMN prevalenciájában is, azonban csak CAMN vonatkozásában volt a különbség szignifikáns. Jelentősen nagyobb hányad hordozott mind CMN-t, mind CAMN-t is az 1968 óta születettek közül, mint az idősebb korosztályt képviselő csoport tagjai.

Az egyes fototerápiás berendezések között jelentős különbség van, mely a kibocsátott sugárzás spektrumában és intenzitásában is megnyilvánul. Világszerte, így hazánkban is a 425-475 nm-es hullámhossztartományú kékfényt emittáló lámpa alkalmazása terjedt el legszélesebb körben. 1968-ban vezették be Magyarországon a legtöbb neonatológiai osztályon a kékfény kezelést a kernicterus megelőzése céljából. Saját méréseink szerint a neonatológiai osztályokon napjainkban is használt kékfény lámpák által emittált fény hullámhossztartománya 370 és 600 nm között van, melynek körülbelül 0.3%-a az UVA tartományba esik. Az elektromágneses spektrumon belül a kékfény és az UV tartomány szomszédosak, így feltételezhető, hogy részben hasonló biológiai hatásokkal is rendelkezhetnek. Az UV sugárzás jelentősen fokozza a melanocyták proliferációját, a melanin termelését, emellett jelentős immunmoduláns és immunsuppresszív hatással rendelkezik. Jól ismert, hogy az immunsuppresszió növeli mind a melanoma, mind a naevusok kialakulásának kockázatát. A 0,3% UVA szennyeződés alapvetően elhanyagolhatónak tűnik, azonban a hosszú órákig, sokszor akár napokig tartó fénykezelés során az összegződő UVA hatás jelentős lehet. A magzati életben a foetus teljesen fénytől elzártan fejlődik, így a bőr melanocytái shock hatásként szenvedhetik el a hirtelen rájuk zúduló hosszas fénykezelést. Figyelembe véve az újszülöttek bőrének és immunrendszerének sajátosságait, feltételezésünk szerint a neonatális kékfény kezelés jelentős hatást gyakorolhat az epidermis éretlen melanocytáira, ezáltal a későbbi anyajegyek kialakulására.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy új epidemiológiai eredményeink arra utalnak, hogy az újszülöttkori kékfény kezelés rizikófaktora lehet a pigmentált anyajegyek kialakulásának. Mivel az anyajegyek számának növekedése a melanoma egyik fontos kockázati tényezője, így eredményeinket úgy is interpretálhatjuk, hogy az újszülöttkori kékfény kezelés a melanomára való hajlamot is növelheti. Tudatában annak, hogy a kernicterus ma is rettegett szövődmény, és a kékfény kezelés nélkülözhetetlen az újszülöttkori sárgaság kezelésében, természetesen további vizsgálatok szükségesek e terápia hosszú távú mellékhatásainak tisztázására. Hazánkban az újszülöttek jelentős százaléka részesül kékfény kezelésben. Véleményünk szerint az indikáció szigorú betartása szükséges ahhoz, hogy a fénykezelésből adódó kockázatot a legalacsonyabbra csökkenthessük. Olyan új lámpák kifejlesztése szükséges, melyben a szűk spektrumú kékfény pontosabban előállítható. Fontos lenne az UV doziméterek használata a kékfény kezelése során.

Kutatásainkat a gyermekgyógyászokkal karöltve folytatjuk tovább - részben ikerpárokon (25), részben koraszülötteken, - hogy pontosabb adatokkal szolgálhassunk e fontos neonatológiai győgmód késői kockázatára vonatkozóan. Manapság a genetikai tényezők vizsgálata alapvetően fontos minden klinikai problémakör kutatásában. Molekuláris genetikai munkacsoportunkkal közösen azt vizsgáljuk, hogy azonosíthatók-e olyan genetikai tényezők, amelyek hozzájárulnak a MM predisponáló CMN megjelenéséhez a kékfény kezelés következtében.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény az NI 62007 és a K77436 OTKA, valamint az 500/2006 ETT pályázatok támogatásával készült. Köszönettel tartozunk dr. Hencz Péter neonatológusnak, amiért a kékfényes kezelés mellékhatásainak vizsgálatára irányította figyelmünket, Dósa-Rácz Évának a statisztikai analízisért, Bartusek Dórának és Erdei Zsuzsának a vizsgálatokban való részvételért és Gyimesi Andreának a technikai segítségért.

IRODALOM

- Gaudi I., Kásler M.: Melanomás megbetegedések a Nemzeti Rákregiszter alapján. *Magy Onkol* (2003) 47, 13-17.
- Ottó S., Kásler M.: A hazai és nemzetközi daganatos halálozási és megbetegedési mutatók alakulása. A népegészségügyi programok jellegzetességei és várható eredményei. *Magy Onkol* (2005) 49, 99-107.
- Toth-Molnar E., Hammer H. és mtsai.: Cutaneous dysplastic nevi in uveal melanoma patients: markers for prognosis? *Melanoma Res* (2000) 10, 36-39.
- Hammer H., Olah J. és mtsai.: Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol* (1996) 6, 472-474.
- Hammer H., Toth-Molnar E. és mtsai.: Cutaneous dysplastic nevi: risk factor for uveal melanoma. *Lancet* (1995) 346, 255-256.
- Toth-Molnar E., Olah J. és mtsai.: Ocular pigmented findings in patients with dysplastic naevus syndrome. *Melanoma Res* (2004) 14, 43-47.
- Remenyik É., Balogh A. és mtsai.: Az ultraibolya fény immunológiai hatásai. *Bőrgyógy Vener Szle* (2008) 84, 139-145.
- Green A., Siskind V. és mtsai.: Sunburn and malignant melanoma. *Br J Cancer* (1985) 51, 393-397.
- Greene M. H., Clark W. H. J. és mtsai.: Acquired precursors of cutaneous malignant melanoma. The familial dysplastic nevus syndrome. *N Engl J Med* (1985) 312, 91-97.
- MacKie R. M., Freudenberger T. és mtsai.: Personal risk-factor chart for cutaneous melanoma. *Lancet* (1989) 2, 487-490.
- Marghoob A. A.: The dangers of atypical mole (dysplastic nevus) syndrome. Teaching at-risk patients to protect themselves from melanoma. *Postgrad Med* (1999) 105, 147-2, 154.
- Rigel D. S., Carucci J. A.: Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin* (2000) 50, 215-236.
- Dubin N., Moseson M. és mtsai.: Epidemiology of malignant melanoma: pigmentary traits, ultraviolet radiation, and the identification of high-risk populations. *Recent Results Cancer Res* (1986) 102, 56-75.
- Fargnoli M. C., Piccolo D. és mtsai.: Constitutional and environmental risk factors for cutaneous melanoma in an Italian population. A case-control study. *Melanoma Res* (2004) 14, 151-157.
- Kruger S., Garbe C. és mtsai.: Epidemiologic evidence for the role of melanocytic nevi as risk markers and direct precursors of cutaneous malignant melanoma. Results of a case control study in melanoma patients and nonmelanoma control subjects. *J Am Acad Dermatol* (1992) 26, 920-926.
- Olejniczak K., Kasprzak A.: Biological properties of interleukin 2 and its role in pathogenesis of selected diseases—a review. *Med Sci Monit* (2008) 14, RA179-RA189.
- Bruzzoni-Giovanelli H., Faille A. és mtsai.: SIAH-1 inhibits cell growth by altering the mitotic process. *Oncogene* (1999) 18, 7101-7109.
- Garbe C., Buttner P. és mtsai.: Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society. *J Invest Dermatol* (1994) 102, 695-699.
- Wiecker T. S., Luther H. és mtsai.: Moderate sun exposure and nevus counts in parents are associated with development of melanocytic nevi in childhood: a risk factor study in 1,812 kindergarten children. *Cancer* (2003) 97, 628-638.
- Csoma Z., Hencz P. és mtsai.: Neonatal blue-light phototherapy could increase the risk of dysplastic nevus development. *Pediatrics* (2007) 119, 1036-1037.
- Gies H.P., Roy C.R.: Bilirubin phototherapy and potential UVR hazards. *Health Phys* (1990) 58, 313-320.
- Bauer J., Buttner P. és mtsai.: Blue light phototherapy of neonatal jaundice does not increase the risk for melanocytic nevus development. *Arch Dermatol* (2004) 140, 493-494.
- Matichard E., Le Henanff A. és mtsai.: Effect of neonatal phototherapy on melanocytic nevus count in children. *Arch Dermatol* (2006) 142, 1599-1604.
- Dennery P. A., Seidman D. S. és mtsai.: Neonatal hyperbilirubinemia. *N Engl J Med* (2001) 344, 581-590.
- Csoma Z., Kemeny L. és mtsai.: Phototherapy for neonatal jaundice. *N Engl J Med* (2008) 358, 2523-2524.

MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged
(kutatócsoport vezető: **Kemény Lajos dr., egyetemi tanár**)¹,
SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: **Kemény Lajos dr., egyetemi tanár**)²

A genomikai és molekuláris biológiai kutatások multifaktoriális bőrbetegségekben*

Genomic and molecular biology investigations in multifactorial skin diseases

SZÉLL MÁRTA DR.¹, SZABÓ KORNÉLIA DR.¹, SZEGEDI KRISZTINA DR.²,
BELSŐ NÓRA DR.², BALOGH KLÁRA DR.², POLYÁNKA HILDA¹, FRANCZISZTI LÁSZLÓ¹,
OLÁH JUDIT DR.², BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,2}, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

A közleményben az MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport tagjai köszöntik Prof. Dr. Dobozy Attila akadémikust 70. születésnapja alkalmából. A Kutatócsoportot Dobozy Attila akadémikus 10 évvel ezelőtt, 1999-ben alapította, melynek célja multifaktoriális bőrbetegségek genomikai és molekuláris biológiai vizsgálata. A munkacsoport beszámol génexpressziós vizsgálatairól, melyben a keratinocita proliferációt és differenciációt jellemző változásokat követték, valamint azoknak az anyagoknak a hatását, amelyek feltehetően szerepet játszanak a pikkelysömört jellemző keratinocita hiperproliferáció indukciójában és fenntartásában. Genomikai vizsgálataik közül a melanómára és az acné vulgarisra hajlamosító genetikai faktorok azonosítására irányuló munkáikat emelik ki és összegzik. Végezetül a Kutatócsoport által azonosított PRINS nemkódoló RNS vizsgálatáról számolnak be, amely eredményeik szerint szerepet játszik a sejtek stressz válaszában és a pikkelysömörre való hajlam kialakításában.

Kulcsszavak:

multifaktoriális bőrbetegségek - hajlamosító faktorok - genomikai és génexpressziós vizsgálatok

SUMMARY

The members of the Dermatological Research Group of the Hungarian Academy of Sciences salute Prof. Dr. Attila Dobozy on his 70th birthday. Professor Dobozy founded the Research Group ten years ago in 1999. The aim of the Group is the genomic and molecular investigation of multifactorial skin diseases. Here the team reports on its work on gene expression studies in which they followed keratinocytes proliferation and differentiation and the effects of various substances responsible for the induction and maintenance of keratinocyte hyperproliferation that is a characteristic of psoriasis. Among their genomic studies they summarize their work on the identification of susceptibility factors for melanoma and acné vulgaris. Finally, they review the identification of a non-coding RNA, PRINS that has a role in cellular stress response and psoriasis susceptibility.

Key words:

multifactorial skin diseases - susceptibility factors - genomic and molecular biology studies

A bőrgyógyászati gyakorlatban régóta ismert, hogy egyes bőrbetegségek – melyek közül jó néhány igen súlyos tünetekkel jár, némelyikük az élettel is összeegyeztethetetlen – családi halmozódást mutatnak. A genetika 20. századi fejlődésének köszönhetően arra is fény derült, hogy ezek közül a bőrbetegségek közül vannak olyanok, amelyek mendeli öröklődés menetét követnek, recesszíven

vagy dominánsan öröklődnek, illetve egyes betegségek esetében az is nyilvánvalóvá vált, hogy nemi kromoszómához kötötten öröklődnek. Ezeket a bőrgyógyászati körképeket összefoglalóan genodermatózisoknak hívjuk. Más, jóval gyakrabban előforduló bőrbetegségek (pl. pikkelysömör, atópiás dermatitisz, vénás eredetű lábszárfekély, vitiligo, acné és melanoma) esetében szintén felfigyeltek rá, hogy a tünetek megjelenése egyes családokban gyakoribb, de a genodermatózisokkal ellentétben ezekben a körképekben nem egyértelműen levezethető az öröklő-

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére

dés menete, a megfigyelések szerint környezeti és életmódbeli tényezők is nagymértékben befolyásolják ezen betegségek kialakulását. Ez utóbbi kórképeket multifaktoriális bőrbetegségeknek hívjuk. A Prof. Dr. Dobozy Attila vezetésével 1999-ben alapított MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport célja ezen multifaktoriális bőrbetegségek genomikai, molekuláris biológiai vizsgálata.

A humán betegségek, így a multifaktoriális bőrbetegségek kutatásának is nagy lendületet adott az 1990-ben elindított Humán Genom Projekt. A nemzetközi összefogással, állami intézmények és magáncégek bevonásával létrejött grandiózus munka eredményeként napjainkra 3×10^9 bázispárnnyi humán genomi DNS szekvenálása történt meg, és a szekvencia adatok alapján megközelítőleg 30 ezer, fehérjévé is átíródó gén jelenlétét feltételezik a teljes humán genomban. A Humán Genom Projekt sikeres lezárásával kezdetét vette az ún. posztgenomi korszak. A posztgenomi korszak feladata, hogy a Projekt adatai által nyitott beláthatatlan távlatokat kihasználva megfejtse, hogy minek köszönhető az emberi rassz sokszínűsége, különböző testi, szellemi és lelki jegyeink kialakulása; és nem utolsósorban az, hogy fényt derítsen humán betegségek hátterében álló genetikai, molekuláris biológiai és immunológiai eltérésekre.

Munkánk egyik célja a pikkelysömör sejt- és molekuláris biológiai vizsgálata. A bemutatott kísérletek megtervezése, kivitelezése során nagyban támaszkodtunk a Humán Genom Projekt által szolgáltatott adatokra, gén- és fehérje expressziós eredményeink nem jöhettek volna létre ezek nélkül. A reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció (RT-PCR), majd a polimeráz láncreakció (PCR) valós idejű detektálásának megjelenésével olyan eszköz került a kezünkbe, mellyel rendkívül nagy specificitással és érzékenységgel lehet génexpressziós eltéréseket, változásokat detektálni. A betegségek pathomechanizmusának megértésében ennek rendkívül nagy jelentősége van, akár magában a beteg szövetben követjük ezeket a génexpressziós változásokat, akár az őket modellező *in vitro* kísérletekben.

Munkánk másik célja a multifaktoriális bőrgyógyászati kórképekre hajlamosító polimorfizmusok és mutációk azonosítása. Szintén a Humán Genom Projektnek, majd a valamivel később indított HapMap projektnek köszönhetően vált ismertté, hogy a humán genom variabilitásának döntő többségét az úgynevezett „single nucleotide polymorphism”-ok, SNP-k adják. Jelenlegi becslések szerint a mintegy 3 milliárd nukleotid hosszúságú emberi örökítő anyagban minden 300. nukleotid eltérést mutat. Ha az örökítő anyagban bekövetkezett változás 1%-nál nagyobb arányban fordul elő egy adott populációban, akkor polimorfizmusról beszélünk. Nagyrészt polimorfizmusaink felelősek az emberi rasszban megfigyelhető jegyek változatosságáért, különböző betegségekre való fogékonyságért, bizonyos terápiákra adott válaszkészség egyéni eltéréseiért. Az is világossá vált az elmúlt évtized igen intenzív kutatásainak köszönhetően, hogy a humán nagyrasszok, illetve egyes populációk nagy különbségeket mutatnak abból a szempontból, hogy egyes polimorfizmusok

milyen gyakorisággal fordulnak elő körükben. Természetesen ez az is maga után vonja, hogy az eltérő polimorfizmus mintázat eltérő betegségekre tesz fogékonnyá különböző népcsoportokat. Az ezzel kapcsolatos tudásunkat fogja még jobban elmélyíteni és beláthatatlan mennyiségű genomi adatot fog szolgáltatni a közelmúltban indított „1000 Genomes” projekt, melynek keretében különböző etnikumokból származó humán genomok teljes hosszúságú megszekvenálását fogják elvégezni.

Közleményünk harmadik részében egy kutatócsoportunk által azonosított, fehérjévé át nem íródó, ún. nem kódoló RNS-ről számolunk be, annak elsődleges jellemzéséről, valamint arról, hogy eredményeink szerint milyen szerepet játszik az immunmediált multifaktoriális kórkép, a pikkelysömör pathogenezisében. Már a 90-es évek elején jelentek meg olyan közlemények, amelyekben fehérjévé át nem íródó, RNS-ként működő transzkriptumokat azonosítottak és azok humán betegségekben betöltött szerepét vizsgálták (1-3). A Humán Genom Projekt adatai révén jutottunk mégis arra a meglepő felismerésre, hogy az emberi örökítő anyagnak mindössze 3%-a íródik át fehérjévé, és a fehérjéket kódoló géneink száma nem haladja meg a 30 ezret. Az is ismert azonban, hogy a humán genom megközelítőleg fele átíródik RNS-sé, valamint hogy a fehérjévé át nem íródó transzkriptumok mennyisége egyenesen arányos egy adott organizmus komplexitásával (4). Az utóbbi évek eredményei dogmaváltásra ösztönözték a kutatókat. Az évtizedekig elfogadott ún. centrális dogma, miszerint kizárólag a fehérjéket kódoló gének a fontosak, helyét elfoglalja egy olyan szemlélet, melyben a korábban „junk”-nak tekintett, fehérjévé át nem íródó humán transzkriptumok is fontos helyet kapnak, és intenzív kutatásuknak köszönhetően egyre többet tudunk szerepükről a sejtek működésének szabályozásában, ill. humán betegségek pathogenezisében (5).

Eredmények

Génexpressziós vizsgálatok pikkelysömörben

Génexpressziós vizsgálataink elsődleges célja azoknak a molekuláris faktoroknak az azonosítása és jellemzése volt, amelyek pikkelysömörben felelősek a tünetek kialakulását előidéző immunológiai trigger faktorokkal szemben fokozott keratinocita érzékenységet (6). Mivel a pikkelysömör a keratinociták kóros proliferációjával és differenciációjával járó multifaktoriális kórkép, munkánk kezdeti szakaszában kidolgoztunk egy *in vitro* modellrendszert, amelynek segítségével követni tudtuk a pikkelysömör pathomechanizmusában szerepet játszó faktorok keratinocita proliferációra és differenciációra gyakorolt hatását. A modellrendszerben az immortalizált HaCaT sejteket széruméheztetéssel és kontaktgátlással sejtnyugalmi állapotba kényszerítjük, majd passzálással és a szérum visszaadásával a sejteket szinkron osztódásra bírjuk. Ennek a modellrendszernek a segítségével megállapítottuk, hogy a szérumfaktorok, amelyek feltehetően a pikkelysömörös tünetes bőrben a basális membránjának folytonossági hiányain keresztül jutnak az epidermiszbe, a keratinociták K1 diffe-

reenciációs markerének expresszióját csökkentik, míg a proliferációs marker $\alpha 5$ integrin kifejeződését serkentik (7). Kimutattuk azt is, hogy az etilalkohol és az acetone indukálja a proliferációs markergének ($\alpha 5$ integrin, D1 ciklin és KGFR) expresszióját és a keratinociták proliferációját. Feltételezzük, hogy ezek az anyagok szintén átjutnak a pikkelysömörös bőr basális membránjára és ott aktiválják az epidermális keratinocitákat. Ez is magyarázata lehet annak a klinikai megfigyelésnek, miszerint a nagymértékű alkoholfogyasztás a pikkelysömörös betegek tüneteinek romlásához vezet (8). Egy másik kísérletsorozatunkkal kimutattuk, hogy a pikkelysömörös tünetmentes epidermisz aktivált keratinocitái kifejezik a fibronectin EDA motívumot hordozó izoformáját, melyről ismert, hogy receptorához, az $\alpha 5$ integrinhez kötődve annak nagyobb stabilitást biztosít. Feltételezzük, hogy ez az autokrin szabályozási rendszer áll a pikkelysömörös tünetmentes epidermisz keratinocitáinak magasabb szintű $\alpha 5$ integrin expressziója mögött, amely aztán hozzájárul ezen keratinociták citokin indukcióra mutatott emelkedett proliferatív válaszkészségéhez (9). A HaCaT keratinocita proliferációs/differenciációs modellrendszer segítségével azt is kimutattuk, hogy az FGFR2-IIIb receptor magas szintű kifejezése a proliferáló keratinociták sajátja. Ez a receptor molekula a keratinociták felszínén fejeződik ki és a fibroblasztok által termelt fibroblaszt növekedési faktorok receptora. Az FGFR2-IIIb mRNS mind a tünetmentes, mind a tünetes pikkelysömörös epidermiszben magasabb szinten fejeződik ki, mint az egészséges epidermiszben, feltételezzük tehát, hogy ez a receptor molekula is szerepet játszik a pikkelysömör pathomechanizmusában (10). Szintén a szinkronizált HaCaT keratinociták vizsgálatával bizonyítottuk, hogy a D típusú ciklinek a sejtciklus különböző szakaszaiban töltenek be szabályozó szerepet és hogy a D1 ciklin fehérje magasabb szinten és eltérő intracelluláris mintázattal fejeződik ki a tünetes epidermisz keratinocitáiban, mint az egészséges epidermiszben. Vizsgálataink szerint a fibronectin- $\alpha 5$ integrin ligand-receptor indukált jelátviteli folyamatok részt vesznek a D1 ciklin mRNS expressziójának szabályozásában, és hozzájárulnak a pikkelysömörben megfigyelhető keratinocita hiperproliferációhoz (11).

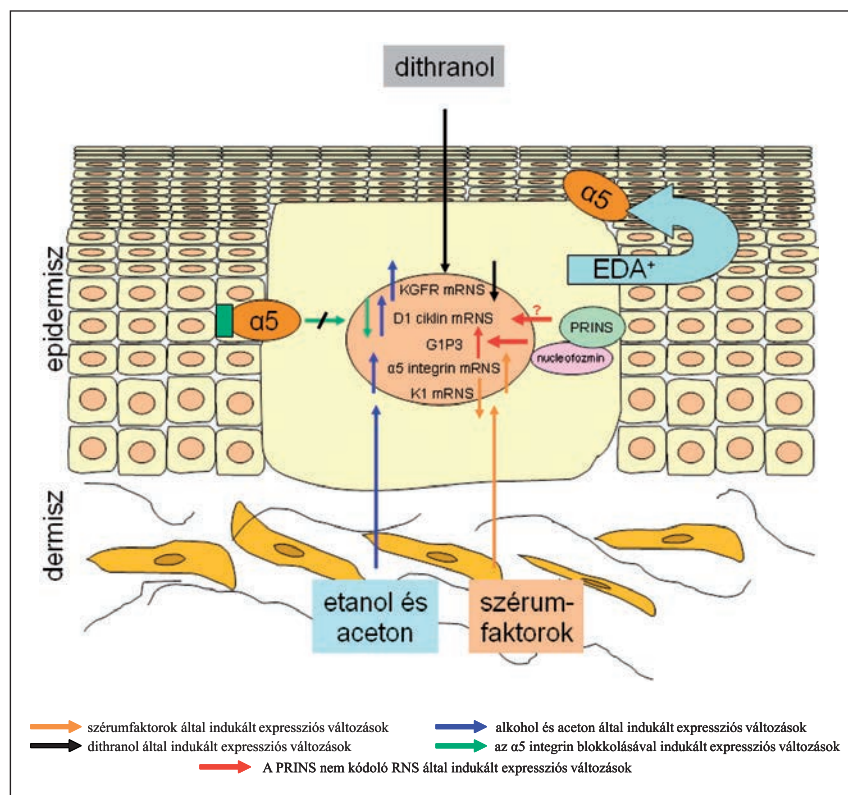
A keratinociták proliferációjával/differenciációjával és a pikkelysömör pathogenezisével kapcsolatos eredményeinket egy ábra segítségével foglaljuk össze (1. ábra), melyben az általunk tanulmányozott, a pikkelysömör pathomechanizmusában szerepet játszó külső és belső hatásokat, valamint az általuk előidézett génextpressziós változásokat tüntettük fel.

Genomikai vizsgálatok multifaktoriális bőrbetegségekben

Kutatócsoportunk számos multifaktoriális bőrbetegség genomikai vizsgálatán dolgozik. Az elmúlt években jelentős eredményeket értünk el a vitiligo (12) és a vénás eredetű lábszárfekély (10,13) hajlamossító ill. protektív genetikai faktorainak azonosításában. Jelen közleményünkben két multifaktoriális bőrgyógyászati kórkép, a malignus melanoma és az acne vulgaris kutatásában elért eredményeinket összegezzük.

A *malignus melanomára* hajlamossító genetikai faktorok azonosítására néhány éve egy programot indítottunk Klinikánkon, melynek keretében a Klinika gondozásában álló familiáris melanomában szenvedő betegek és családtagjaik CDKN2A gén mutációit vizsgáljuk. Egy primér multiplex melanomában szenvedő beteg és családtagjainak genetikai elemzése során egy rendkívül ritka, melanoma predisponáló CDKN2A mutációt (P48T) azonosítottunk, elsőként homozigóta formában. Mivel a mutációról mindaddig csak négy olasz vagy Brazíliában élő olasz származású családban számoltak be, feltételezzük, hogy az alapító mutáció vagy Olaszországban keletkezett és vándorolt valahogyan Magyarországra, vagy hazánkból került az észak-olasz vidékekre, majd onnan tovább Brazíliába is (14, 15).

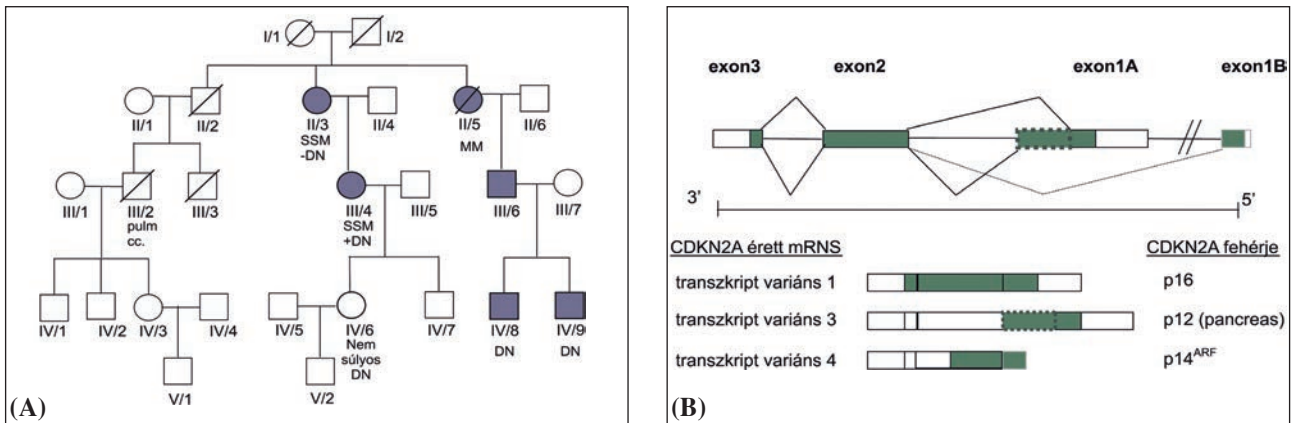
Egy másik, familiáris melanomában és dysplasticus naevus syndromában szenvedő Szeged környéki család ta-



1. ábra

A keratinociták proliferációjával/differenciációjával és a pikkelysömör pathogenezisével kapcsolatos eredményeink összefoglalása.

Részletes magyarázatot lásd a szövegben.



2. ábra

Introni mutáció azonosítása a CDKN2A génen egy familiáris melanómára hajlamos családban. (A) Családfa; Rövidítések magyarázata: MM: malignus melanoma; SSM: szuperficiálisan terjedő melanoma; DN: dysplastikus naevus; a tele alakzatok azokat a családtagokat jelölik, akik heterozigóta formában hordozzák az IVS1+37 G/C mutációt. (B) A CDKN2A gén exon-intron szerkezete, a génről átíródó érett mRNS variánsok és fehérje termékek.

nulmányozása során (2a. ábra) egy újabb CDKN2A mutációt azonosítottunk. A mutáció a gén introni szakaszát érinti (IVS1+37 G/C), ill. a CDKN2A génről átíródó pancreas specifikus fehérje izoforma esetében G63R aminosav cserét okoz (2b. ábra). Jelenleg is folyó munkánk célja annak eldöntése, hogy az azonosított mutáció hatással van-e a CDKN2A mRNS splicing folyamataira és vajon így módon szerepet játszik-e a melanómára való hajlam kialakításában. Munkánk során egyrészt az érintett család tagjainak szövetszövetmintáiban tanulmányozzuk a CDKN2A splice variánsait, másrészt egy *de novo* előállított CDKN2A minigén segítségével *in vitro* kísérletekben tanulmányozzuk a IVS1+37 G/C mutáció hatását az mRNS splicing-ra.

Az *acne vulgaris* a humán populáció mintegy 80-90%-át érintő bőrelváltozás, melynek kialakulásában számos tényező szerepet játszik. A serdülőkor idején bekövetkező hormonális változások következménye a fokozott sebum termelés, mellyel egy időben a *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) baktérium kolonizációja is megfigyelhető. Túlzott mértékű elszaporodásuk az epidermális keratinociták működészavarával együtt nagyban hozzájárul a pubertáskori acne kialakulásához. Laboratóriumunkban régóta vizsgáljuk a fenti tényező pontos szerepét, illetve az események ok-okozati összefüggéseit a tünetek kialakulása során (16).

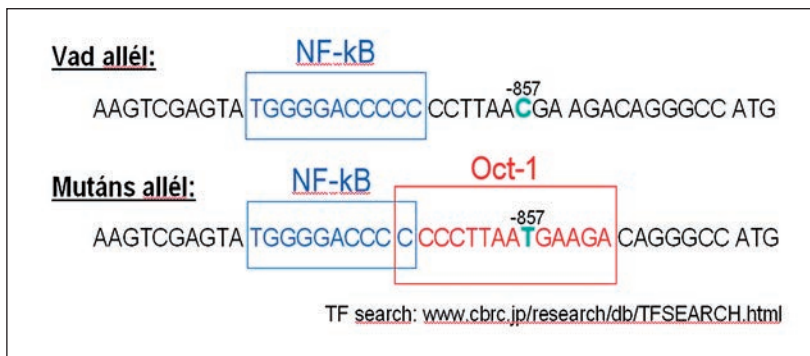
Először olyan géneket kerestünk, melyek megváltozott kifejeződést mutatnak *P. acnes* baktérium hatására tenyésztett humán keratinocitákban. Eredményeink alátámasztották azt az elképzelést, miszerint az epidermális keratinociták a professzionális immunsejtekhez hasonlóan képesek a betolakodó patogének felismerésére, és ellenük aktív válasz indítására. Ennek során számos, a veleszületett immunrendszer elemeiként számon tartott gén kifejeződése megváltozik, melyek közül a legismertebbek a gyulladáskeltő citokinek (TNF α , IL-1 α), a kemokinek (IL-8), illetve az antimikrobiális hatású fehérjéket kódoló gének (hBD2). A felsorolt gének mindegyike emelkedett

expressziót mutatott a baktériumkezelés hatására a hámsejtekben (17,18).

Ezt követően a tumor nekrosis faktor alfa (TNF α) gén részletes vizsgálatát kezdtük el, mely az egyik legismertebb és legfontosabb gyulladáscsökkentő citokint kódolja. Kétéltű fegyver, ugyanis mind alulműködése, mind pedig túlzott mértékű kifejeződése kóros folyamatok elindulását eredményezi, ami azt sugallja, hogy pontos szabályozása elengedhetetlen a szöveti homeosztázis fenntartása során. Ismert, hogy TNF α gén szabályozó (promóter) régiójában számos olyan egynukleotidos eltérés (Single Nucleotide Polymorphism – SNP) található, melyek hozzájárulhatnak a gén kifejeződésében megfigyelhető allél specifikus eltérések kialakításához olyan módon, hogy egyes, a gén kifejeződését szabályozó transzkripciós faktor kötőhelyeket elronthatnak, és/vagy újak kialakulását eredményezhetik. Ezen tulajdonságuk következménye az is, hogy ezek a promóter polimorfizmusok számos betegség esetében hajlamosító faktorként szerepelhetnek.

Ezt követően a TNF α gén szabályozó régiójában található 5 polimorfizmus szerepét vizsgáltuk az acne kialakulása során, ezek a -1031, -863, -857, -308, -238 jelűek voltak. Retrospektív eset-kontroll vizsgálatokat végeztünk mintegy 160 kontroll és 250 acne vulgarisban szenvedő egyén mintájának felhasználásával. Ennek során a begyűjtött perifériás vérmintákból genomikus DNS-t izoláltunk, majd PCR alapú módszerekkel történő elemzést követően meghatároztuk az egyes egyének genotípusát.

Így kapott eredményeink azt mutatták, hogy a -1031, -863, és a -238 SNP esetében nincs eltérés az egyes genotípusok megoszlása között acne vulgarisban, ezek a polimorfizmusok feltételezhetően nem vesznek részt az acnéra való hajlam kialakításában. Ezzel szemben a -308-as polimorfizmusnál a mutáns allél magasabb arányban fordult elő az acnéban szenvedő nőkben, így ennek az SNP-nek feltehetően szerepe lehet az acne kialakulása során. A -857-es SNP esetében ezzel szemben a mutáns T allél ritkábban fordult elő a gyulladáscsökkentő bőrtünetektől szenvedő



3. ábra

A -857-es SNP jelenlétekor egy új OCT-1 transzkripció faktor kötőhely alakul ki a TNF α promóteren az NF- κ B kötőhely közvetlen közelében.

Ennek eredményeképpen a TNF α gén szabályozása megváltozhat, a gén eltérő mértékű aktivációjához vezethet a különféle genotípust hordozó egyéneknél.

egyének csoportjában, vagyis ez az SNP feltételezhetően protektív, védő funkcióval rendelkezik. Irodalmi adatok azt sugallják, hogy a mutáns allél jelenlétében egy új, OCT-1 transzkripció faktor kötőhely alakul ki a TNF α szabályozó régiójában, egy meglévő NF- κ B kötőhely közvetlen közelében (19) (3. ábra). Ismert, hogy a TNF α gén immun- és gyulladásos folyamatokban történő szabályozásában kiemelkedően fontos szerepet játszik az NF- κ B, az új kötőhely feltehetően megzavarja a TNF α működését.

A PRINS nem-kódoló RNS azonosítása és szerepe a pikkelysömör pathogenezisében

Kutatócsoportunk 2000-ben végrehajtott egy ún. „differential display” kísérletet, melynek célja olyan génextpressziós különbségek azonosítása volt, amelyek a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszt jellemzik. A kísérlettel azonosítottunk egy mRNS-szerű nem-kódoló RNS-t, melyet PRINS-nek neveztünk el (Psoriasis Susceptibility Related RNA Gene Induced by Stress), és elsődleges jellemzése során bebizonyítottuk, hogy szerepet játszik a sejtek stressz válaszában és feltehetően a pikkelysömörre való hajlam kialakításában (20).

Kísérleti eredményeink arra utalnak, hogy a PRINS gén magasabb szintű kifejeződésének inkább a pikkelysömörre való hajlamnak, nem pedig magának a pikkelysömörös tünetnek a kialakításában van szerepe. Érdekes megfigyelésünk volt az is, hogy a PRINS gén expressziója igen nagy egyéni különbségeket mutatott, amikor tünetes/tünetmentes pikkelysömörös epidermisz mintákban hasonlítottuk azt össze: bár a minták átlaga azt mutatta, hogy a tünetmentes epidermiszben szignifikánsan magasabb a gén expressziója, két beteg anyagában mégis azt találtuk, hogy a tünetes és a tünetmentes epidermiszben megközelítőleg egyenlő mértékű volt a PRINS expressziója. Feltételezzük, hogy azonosítottunk egy olyan újabb faktort, amelynek nagy egyedi különbségeket mutató kifejeződése a pikkelysömör klinikai heterogenitását tükrözi. Azt sem

zárhatjuk ki azonban, hogy a PRINS gén nagy egyéni különbségeket mutató kifejeződése annak köszönhető, hogy valamely még nem azonosított, az expresszióját befolyásoló faktor működése tér el nagymértékben a pikkelysömörös betegek körében. Elképzelhető, hogy a PRINS magasszintű kifejeződése a pikkelysömörös tünetmentes keratinocitákban az őket körülvevő abnormális extracelluláris környezet hatását tükrözi, de nem zárhatjuk ki annak a lehetőségét sem, hogy a PRINS nem kódoló RNS valamilyen módon részt vesz a keratinociták proliferációjának/differenciációjának szabályozásában. Erre vonatkozó előzetes adataink szerint a PRINS nem kódoló RNS szabályozza az antiapoptotikus hatású, G1P3 mRNS expresszióját

(Szege di és mtsai, a kézirat elbírálás alatt), valamint fizikailag kölcsönhat a nukleofozmin nevű fehérjével (Szege di és mtsai, a kézirat előkészítés alatt). A nukleofozminról a közelmúltban kimutatták (21), (1. ábra) hogy a kromatin tartalmú CCCTC kötő faktornal (CTCF) együttműködve részt vesz a D1 ciklin expressziójának szabályozásában. A D1 ciklin fehérje pikkelysömörben megfigyelhető emelkedett expresszióját munkacsoportunk is részletesen elemezte (11). Pikkelysömörrel kapcsolatos kutatómunkánk egyik ígéretes aspektusának tartjuk, hogy a betegség pathogenezisének kétfajta, sejtszintű és molekuláris biológiai, megközelítésből vizsgáló munkánk eredményei ezen a ponton feltételezhetően találkozni fognak. A PRINS-nukleofozmin komplex keratinociták D1 ciklin expressziójában és sejtciklus szabályozásban betöltött szerepének tisztázására további kísérleteket fogunk végezni a közeljövőben.

A PRINS nem kódoló RNS-sel kapcsolatos, jelenleg is folyó munkánkkal egyrészt hozzájárulunk a pikkelysömörre hajlamosító molekuláris faktorok azonosításához, másrészt napjaink molekuláris biológiai kutatásainak egyik új ágához, a nem-kódoló szabályozó RNS-ek azonosításához és funkcióik megismeréséhez is adatokat szolgáltat (5).

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat az NI68680, K68680, K61541, K77436 és PD73458 jelű OTKA, 530/2006, 500/2006 és 548/2006 ETT, az NKFP1-00004/2005 jelű Jedlik Ányos, a GVOP-3.1.1-2004-05-0104/3.0, és GVOP-3.1.1-2004-05-0149/3.0 pályázatok támogatásával készült.

IRODALOM

1. Biran H. és mtsai: Human Imprinted Genes As Oncodevelopmental Markers. Tumor Biology (1994) 15, 123-134.
2. Lukiw W.J. és mtsai: BC200 RNA in normal human neocortex, non-Alzheimer dementia (NAD), and senile dementia of the Alzheimer type (AD). Neurochem Res (1992) 17, 591-597.
3. Tiedge H. és mtsai: Primary structure, neural-specific expression, and dendritic location of human BC200 RNA2. J Neurosci (1993) 13, 2382-2390.

4. Taft R. J. és mtsai: The relationship between non-protein-coding DNA and eukaryotic complexity. *Bioessays* (2007) 29, 288-299.
5. Széll M. és mtsai: The enigmatic world of mRNA-like ncRNAs: Their role in human evolution and in human diseases. *Seminars in Cancer Biology* (2008) 18, 141-148.
6. Bata-Csörgő Zs. és mtsai: Fibronectin and alpha5 integrin regulate keratinocyte cell cycling. A mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis. *J Clin Invest* (1998) 101, 1509-1518.
7. Pivarcsi A. és mtsai: Serum factors regulate the expression of the proliferation- related genes alpha5 integrin and keratin 1, but not keratin 10, in HaCaT keratinocytes. *Arch Dermatol Res* (2001) 293, 206-213.
8. Farkas A. és mtsai: Ethanol and acetone stimulate the proliferation of HaCaT keratinocytes: the possible role of alcohol in exacerbating psoriasis. *Arch Dermatol Res* (2003) 295, 56-62.
9. Széll M. és mtsai: Proliferating Keratinocytes Are Putative Sources of the Psoriasis Susceptibility-Related EDA (Extra Domain A of Fibronectin) Oncofetal Fibronectin. *J Invest Dermatol* (2004) 123, 537-546.
10. Nagy N. és mtsai: Single nucleotide polymorphisms of the fibroblast growth factor receptor 2 gene in patients with chronic venous insufficiency with leg ulcer. *J Invest Dermatol* (2005) 124, 1085-1088.
11. Belső N. és mtsai: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and in psoriasis. *J Invest Dermatol* (2008) 128, 634-642.
12. Széll M. és mtsai: The Arg160Trp allele of melanocortin-1 receptor gene might protect against vitiligo. *Photochem Photobiol*(2008) 84, 565-571.
13. Nagy N. és mtsai: Tumor Necrosis Factor-alpha -308 Polymorphism and Leg Ulceration - Possible Association with Obesity. *J Invest Dermatol* (2007) 127, 1768-69.
14. Széll M. és mtsai: First detection of the melanoma-predisposing proline-48-threonine mutation of p16 in Hungarians: was there a common founder either in Italy or in Hungary? *Melanoma Res* (2007) 17, 251-254.
15. Balogh K. és mtsai: A CDKN2A gén ritka, ivarsejtvonal-beli mutációja egy multiplex primer melanómában szenvedő betegben és családjában. *Bőrgyógy Vener Szle* (2008) 84, 71-75.
16. Koreck A. és mtsai: The role of innate immunity in the pathogenesis of acne. *Dermatology* (2003) 206, 96-105.
17. Pivarcsi A. és mtsai: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int Immunol* (2003) 30 15, 721-730.
18. Nagy I. és mtsai: Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol* (2005) 124, 931-938.
19. van Heel D.A. és mtsai: Inflammatory bowel disease is associated with a TNF polymorphism that affects an interaction between the OCT1 and NF(kappa)B transcription factors. *Hum Mol Genet* (2002) 11, 1281-1289.
20. Sonkoly E. és mtsai: Identification and characterization of a novel, psoriasis susceptibility-related noncoding RNA gene, PRINS. *J Biol Chem* (2005) 280, 24159-24167.
21. Liu H. és mtsai: Transvection mediated by the translocated cyclin D1 locus in mantle cell lymphoma. *J Exp Med* (2008) 205, 1843-1858.

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

A MAGYAR DERMATOLÓGIAI TÁRSULAT
HIVATALOS KÖZLEMÉNYE

Szerkesztőség címe: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

**BŐRGYÓGYÁSZATI
ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE**

OFFICIAL JOURNAL OF THE HUNGARIAN
DERMATOLOGICAL SOCIETY

Adress of editorial board: 1085 Budapest, Mária u. 41.

Internet: www.derma.hu

E-mail: huderm@bor.sote.hu

*Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika
(igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)*

A kiegészítő kézi nyirokdrenázs kezelés javítja a vénás lábszárfekélyek gyógyhajlamát*

The adjunctive manual lymph drainage improves the healing of venous-origin leg ulcers

SZOLNOKY GYŐZŐ DR., SZABAD GÁBOR DR., MESZES ANGÉLA DR.,
KEMÉNY LAJOS DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A vénás eredetű lábszárfekélyek alapvető oki kezelési módszere a kompressziós terápia, míg a nyirokkeringési zavarok hatékonyan kezelhetők a komplex ödémacsökkentő fizioterápiával. A szerzők a kézi nyirokdrenázs hatását vizsgálták ulcus crurisban. Eredményeik alapján a kézi nyirokdrenázs kezelés hatékony kiegészítője a vénás lábszárfekélyeknél használt kompressziós terápiának.

Kulcsszavak:

ulcus cruris - nyirokdrenázs - kompressziós terápia

SUMMARY

The standard therapy of venous leg ulcers is compression, whereas lymphatic insufficiency can efficiently be treated with complex decongestive physiotherapy. The authors investigated the efficacy of manual lymph drainage in the treatment of leg ulcer. The results suggest that manual lymph drainage plays an efficient adjunctive role to compression therapy applied in venous leg ulcers.

Key words:

ulcus cruris - lymph drainage - compression therapy

A vénás lábszárfekély krónikus seb, a krónikus vénás elégtelenség legsúlyosabb formája, amely az összes krónikus seb kb. 75-80 %-át teszi ki. Megkülönböztethetünk elsődleges, vagyis veleszületett billentyű-insufficienciát, illetve másodlagos megbetegedést, azaz a következményeket tekintve az elsődleges varikozitást és a másodlagos varikozitást egyaránt (1). A másodlagos varikozitás és a következményes vénás elégtelenség leggyakoribb oka a mélyvénás trombózis következtében kialakuló posttrombotikus szindróma. Az összes forma tartósan fennálló, fokozott hidrosztatikai vénás nyomást, ezáltal vénás hipertenziót okoz. Ellentétben az egészséges vénákkal, vénás megbetegedés során a lábszárban járáskor nem csökken le a nyomás; izomkontrakció alatt a vádli területén futó vénaszakaszban visszafolyás jön létre, ami további nyomásnövekedéshez vezet. Ez a magas nyomás a lábszár vénákról a bőrkapillárisokra tevődik át, kapilláris hipertóniát hoz létre, majd a cutis mikroangiopátiáját idézi elő (2). Egészséges erek esetén állaskor a nyomás magasabb, aktív izommunka során ez lecsökken. A vénás nyomás növekedése miatt kialakuló lábszárfekély másik fő oka, a vénabillentyűk elégtelen mű-

ködésén túl, az izompumpa keringést serkentő hatásának elmaradása vagy jelentős csökkenése. A vénás rendszerben a csúcsnyomás az úgynevezett „gaiter area”-ban található. A kapillárisok területén lévő pangás a mikrocirkuláció romlását, ezáltal szöveti hipoxiát eredményez (2). A pangás ezen túl endothelsejtek falának károsodását okozza, ami a fehérvérsejtek kitapadását fokozza a kapilláris falához. A kapilláris endothelsejtek duzzadtá válnak és sok helyen mikrotrombusok képződnek (2). Az érfalak megvastagodnak. A leukocyták – más okok miatt is – csapdába esnek, eltömítik a kapillárisokat, belőlük proteolitikus enzimek, szabadgyökök, citokinek, kemo-taktikus anyagok szabadulnak fel és ezek még több polimorfonukleáris granulocitát vonzanak magukhoz (3). Ezekből további proteolitikus enzimek szabadulnak ki, és létrejön a szövet- és kapilláris károsodás, valamint a növekedési faktorok lebontása (3). Az elinduló gyulladás végül átterjed a lokális nyirokkapillárisokra is. Másfelől nézve, a vénás túlnyomás magas filtrációs nyomást okoz, így megnövekedett mennyiségű folyadék jelenik meg a szövetekben. Így áteresztődik a plazma, és a vérsejtes elemei is kijutnak az interstíciumba és később perikapilláris és intersticiális ödéma jön létre. Ez a helyi ödéma végül a hám- és kötőszöveti sejtek elhalását is eredményezheti. Feltételezhető, hogy a perikapilláris és

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére

intersticiális szövetekben lezajló folyamatok az okai az ismétlődően kialakuló gyulladás és defektus kialakulásának.

Ha a hidrosztatikai nyomás meghaladja a nyirokkerin-gés befogadó képességét, akkor kezdetben egy alacsony fehérje tartalmú ödéma jön létre. Egy idő után a nyirokér endothelsejtek közötti ún. „open-junction”-ok nem tudják a folyadékcserelődést biztosítani, azaz az intersticiumból a nyirokköteles folyadékot elszállítani (4). Ezzel párhuzamosan nő a fehérje átérésztés, amit nyirok érpályából való veszítése követ. Később limfödéma (magas fehérje tartal-mú ödéma) alakul ki a vénás pangásos fekély fennállása mellett. Az előbbiekkal magyarázható, hogy a krónikus sebek a sebgyógyulás során a gyulladáson fázisban ma-radnak és nem zajlik le az akut sebgyógyulásban látható folyamat.

Mind a vénás, az artériás fekélyek és az őket körülvevő területre jellemző a mikrocirkulációs zavar. Tekintet nél-kül az eredetre, a sarjszövetben lévő kapillárisok kifeje-zett, ún. mikroödémába ágyazódnak be és nem mutatnak morfológiai eltérést (5).

A vénás lábszárfekélyek esetén az elsődleges feladat a kiváltó ok felderítése, és ennek megfelelően a kezelé-si terv felállítása. A terápia alapja a patofiziológiai és a morfológiai eltérések ismerete. A pontos leírás a CEAP osztályozás segítségével érhető el (6). A vénás és a nyi-rokáramlás javításának leghatékonyabb módszere a megfelelő fizioterápia, ami a következő elemeket öleli fel: nyirokdrenázs (kézi vagy gépi kezelés), és külső kompresszió (7). Mozgáskor az ún. inelasztikus (az eredeti hossz 100% alatti megnyúlási képességű) pólyák munkanyomása, fekvő helyzetben az ún. elasztikus pólyák, illetve az ezeknek megfelelően viselkedő harisnyák nyugalmi nyomása jelentős (8). Nagyon fontos az intenzív mozgásterápia (az érintett alsó végtag mobilizá-lása, figyelembe véve a bokaizü-let mozgékonyosságát is) (9).

A kompressziós terápia mind 1-2 rétegű inelasztikus pólyákkal, mind nagyrészt inelasztikus tulaj-donságú harisnyákkal, mind több, nagyrészt elasztikus összetevőt tartalmazó, de összességében inelasztikus viselkedésű kompressziós rendszerekkel nagyon jó eredményt ad a krónikus vénás elégtelenség talaján kialakult fekélyek kezelésében (8). Azt is bi-zonyították, hogy a pneumatikus gépi kompresszióval együtt alkalmazott kompresszió javítja a feké-lyek gyógyhajlamát (10). Arra vo-natkozóan ugyanakkor nincsen adat, hogy a fekélyek körül, az érintett végtagon, illetve a test

egyéb tájékain együtt végzett kézi nyirokdrenázs kezelés milyen módon befolyásolja a vénás lábszárfekélyek gyó-gyulását.

Kitűzött célunk az volt, hogy megvizsgáljuk, hogy a kombinált nyiroködéma csökkentő kezelés hogyan hat a krónikus lábszárfekélyek gyógyulására, tehát van-e össze-függés a nyirokkerin-gés javítása és a sebgyógyulás folya-mata között. A kézi nyirokdrenázs kezeléson alapuló komplex ödémacsökkentést hasonlítottuk össze csak kompressziós pólyázásban részesülő betegek lábszárfeké-lyeinek gyógyulásával.

Betegek és módszerek

17 krónikus vénás elégtelenségben szenvedő beteget vontunk be a vizsgálatba és a betegek I-1 cél lézióját vizsgáltuk és a betegeket komplex ödémacsökkentő fizioterápiás kezelésben részesítettük. A kontroll csoportban 9 beteget vizsgáltunk, akik rövid megnyúlású pólyákkal és megfelelő vattapólyás alápárnázással többrétegű kompressziós pólyázásban részesültek. A vizsgálatot a Szege-di Tudományegyetem Orvostikai Bizottsága jóváhagyta. A bevá-lasztási kritériumok a következők voltak: 18 év feletti nő-és férfi-betegek, legalább 3 hónapja fennálló vénás lábszárfekély, a fekély legalább egyik átmérője 1 cm-es, 0,8-nál nagyobb boka-kar index (ABPI), diabetesz es, artériás vagy kevert fekély, súlyos helyi vagy szisztémás fertőzések, dekompenzált kardiális vagy légzési zavar, aktív rosszindulatú daganatos betegség, cukorbetegség vagy etil-alkohol okozta neuropátia, inzulin vagy nem-inzulin de-pendens cukorbetegség. Antibiotikum, immunszuppresszáns, cito-toxikus vagy venotonikus gyógyszereket sem fogyaszthattak a vizsgálati időszak alatt és természetesen vénás sebészeti beavat-kozást sem lehetett végezni a vizsgálat során. A betegek vénás rendszerét color-duplex ultrahang vizsgálattal ítéltük meg és a CEAP alapján osztályoztuk. Betegeink fő jellemzőit az I., II., III. és a IV-es táblázatok mutatják.

Beteg	Életkor (év)	Nem	Korábbi mélyvénás trombózis	Fekély helye	Kezelés	Kezdeti terület (cm ²)	Végso terület (cm ²)
1.	59	Férfi	–	Jobb láb	MLD+C	0,863	0
2.	61	Férfi	1x	Bal láb	MLD+C	0,785	0
3.	73	Nő	–	Jobb láb	MLD+C	2,82	1,69
4.	62	Nő	–	Bal láb	MLD+C	5,49	4,66
5.	44	Férfi	–	Jobb láb	MLD+C	31,4	21,76
6.	75	Nő	–	Bal láb	MLD+C	65,94	47,1
7.	70	Nő	–	Jobb láb	MLD+C	76,53	63,74
8.	75	Férfi	–	Jobb láb	MLD+C	0,75	0

I. táblázat

az 1. csoport betegeinek adatai (MLD: kézi nyirokdrenázs, C: kompressziós kezelés)

Beteg	Életkor (év)	Nem	Korábbi mélyvénás trombózis	Fekély helye	Kezelés	Kezdeti terület (cm ²)	Végso terület (cm ²)
1.	85	Nő	–	Jobb láb	MLD+C	7,45	3,14
2.	82	Férfi	–	Jobb láb	MLD+C	9,42	2,82
3.	69	Nő	–	Jobb láb	MLD+C	5,88	4,71
4.	60	Férfi	–	Jobb láb	MLD+C	27,475	25,24
5.	58	Nő	1x	Jobb láb	MLD+C	43,96	29,35
6.	76	Férfi	–	Jobb láb	MLD+C	47,1	21,98
7.	76	Férfi	–	Jobb láb	MLD+C	8,24	0,785
8.	75	Nő	–	Bal láb	MLD+C	13,73	4,71
9.	56	nő	–	Bal láb	MLD+C	30	20,1

II. táblázat

A 2. csoport betegeinek adatai (MLD: kézi nyirokdrenázs, C: kompressziós kezelés)

Beteg	Életkor (év)	Nem	Kezelés	Korábbi mélyvénás trombózis	Fekély helye	Kezdeti terület (cm ²)	Terület az 5. napon (cm ²)	Terület a 10. napon (cm ²)
1.	50	Nő	C	–	Jobb láb	6,28	4,55	3,45
2.	32	Nő	C	–	Bal láb	9,29	7,25	5,91
3.	53	Férfi	C	–	Jobb láb	5,29	3,79	2,82
4.	52	Nő	C	–	Bal láb	1,93	1,29	0,27
5.	69	Nő	C	–	Jobb láb	12,19	11,3	11,02
6.	65	Férfi	C	1x	Bal láb	7,03	6,14	4,28
7.	55	Férfi	C	–	Bal láb	4,71	3,61	2,82
8.	71	Nő	C	–	Bal láb	51,84	48,08	46,72
9.	60	Férfi	C	–	Bal láb	26,29	22,6	21,41

III. táblázat

A kontroll csoport (3. csoport) betegeinek adatai (MLD: kézi nyirokdrenázs, C: kompressziós kezelés)

	1. csoport	2. csoport	3. csoport	P1	P2
Férfi/nő arány	4/4	3/6	5/4	P<0,05	P<0,05
Átlagos életkor (év)	64,87 (44-75)	70,77 (56-85)	56,33 (32-71)	P<0,05	ns
Kezdeti fekély terület (cm ²)	23,07 (0,75-65,94)	21,47 (5,88-43,96)	13,87 (1,93-51,84)	P<0,05	ns
Fekély fennállása (hónapok)	25,37 (4-40)	15,88 (3-60)	6,11 (3-16)	ns	ns

IV. táblázat

A három betegcsoport adatai. P1 az 1. és a 3. csoport közötti, P2 a 2. és a 3. csoport közötti különbségek szignifikanciaszintjét jelzi (ns: nem szignifikáns)

Kezelési módszer

A betegek kezelése naponta egy alkalommal történt. Az első csoportban öt egymást követő munkanapon, míg a második és a harmadik, kontrollcsoportban tíz egymást követő alkalommal. A ennek során részesült a beteg a nyirokdrenázsban, a sebellátásban, valamint a kompressziós többrétegű bandázs felhelyezésében. A hétvégén a bandázst cseréltük és a fekélyt kötöttük át. Minden alkalommal standard módon, 45 perct vett igénybe a kezelés. A drenázst az adott végtagon, a fekély körül, valamint a végtagból elmozdított nyirok befogadására a test egyéb részein végeztük (11) A nyirokdrenázs után minden beteg kezelt alsó végtagjára egy textil csőpólyát raktunk, azért, hogy a felette lévő bandázs anyagokkal a bőr ne érintkezzen közvetlenül. A lábujjakat 2 darab 4 cm széles textilpólyával tekertük be. A lábujjak tövétől egészen a térdhajlatig vagy combtőig 12 cm széles vattapólyát tekertünk fel. többrétegű kompressziós bandázs került, amit egyénre szabottan (a vénás keringési zavar elhelyezkedésének megfelelően) térdhajlatig vagy combtőig tekertünk fel. Ezek fölé rövid megnyúlású, 10 cm széles kompressziós pólyákat tekertünk fel. A legfelső réteget a megfelelő nyomáseloszlás és a pontos rögzítés érdekében öntapadós, 12 cm széles, alacsony nyomású rögzítő-pólya alkotta. A bokákhoz az ödéma függvényében vese alakú tömör szivacsot raktunk. Ezt a bandázst a beteg nem csak nappal, hanem az éjszaka során is – egészen a következő kötéscsereig – viselte (11).

Az összes beteg a kezelés végeztével a sebére Ung. ad vulnera FoNo kenőccsel megkent steril mull lapot kapott. A sebszéléket olajos gézzel körbetakarítottuk, a sebet 0,1%-os octenidin-hidroklorid oldattal átítattott gézzel töröltük le A fekély köré hűtőpasztát tettünk, ami védi a sebkörnyéket a sebváladék okozta irritációtól. Ezután steril fedőlapokkal és mull kötöző pólyákkal fedtük az adott részeket, amelyeket hipoallergén ragtapasszal rögzítettünk egymáshoz. Gyógyszeres kezelésként legfeljebb fájdalomcsillapítást alkalmaztunk.

Mérések

A vizsgálatok elsődleges végpontja a fekélyek területének csökkenési sebességének mérése volt a kezeléseik végén.

A kezelés megkezdése előtt és a kezelés végén minden betegnél

megmértük a fekély két legnagyobb átmérőjét (12). Az átmérőkből hozzávetőleges területet számoltunk a következő képlettel: $\pi(a/2)(b/2)$, ahol a és b a két legnagyobb átmérő. A terület csökkenési sebességét (cm²/nap) úgy számoltuk ki, hogy kivontuk egymásból a kezelés előtti és utáni területeket és elosztottuk a kezelés napjának számával (13).

A méréseket az 1. csoportban a kezelés elején, azaz a 0. napon és végén, azaz a 5. napon, a 2. csoportban szintén a kezelés elején, azaz a 0. napon és végén, azaz a 10. napon végeztük. A kontroll csoportban az 5 és a 10. kezelési napokon is elvégeztük a fekélyek területének meghatározását, ezáltal a terület csökkenésének sebességét is meghatároztuk.

A statisztikai értékelést kétmintás t-próbával végeztük.

Eredmények

Minden betegnél egyértelmű javulást láttunk a kezelés után, amit természetesen objektív méréseink is alátámasztottak.

A megfigyelések végén az 1-es csoportban két fekély begyógyult. Egyik krónikus seb sem mutatta a kritikus kolonizáció vagy a kifejezett infekció jeleit. 5 napos kezelés során az 1-es csoport és a kontroll, a 3-as csoport fekély gyógyulási sebessége között nem volt statisztikailag kimutatható különbség (0,36±0,23 cm²/nap és 1,14±1,42 cm²/nap, külön-külön; df=15, p=0,12).

10 napos kezelés során a 2-es és a kontroll, 3-as csoport fekély gyógyulási sebessége között a 2-es csoport javára jelentős különbséget találtunk (0,29±0,13 cm²/nap és 0,89±0,73 cm²/nap, külön-külön; df=16, p=0,027).

Megbeszélés

A vénás eredetű keringési zavarokban az oki terápia, azaz a vénás áramlás fokozása és az ödéma csökkentése széles körben elfogadott. Ezzel szemben jóval kevesebben gondolnak arra, hogy a vénákban kialakuló hidrosztatikai nyomás fokozódásakor a szövetek között felhalmozódó részben nyirokköteles folyadékot csak egy ideig képes a nyirokrendszer elszállítani és következményesen helyi, vagy az egész végtagon vénás elégtelenséggel szövődött nyiroködéma, másnéven flebo-limfödéma alakul ki. *Macdonald* és munkacsoportjának vizsgálatai alapján a nem-vénás eredetű alsó végtagi krónikus sebek mintegy 80%-nál lehet találni generalizált vagy sebkörüli nyiroködémát (4). *Eliska és munkacsoportja* vénás elégtelenség talaján kialakult lábszárfekélyeket azért vizsgált, mert kíváncsiak voltak arra, hogy milyen a fekélyekben és közvetlen környezetükben a nyirokkeringés (14). Olyan láb-

szárfekélyes betegeket vizsgáltak, akiknél a fekély szomszédságában az előrehaladott vénás elégtelenség jeleként dermatoliposclerosis alakult ki. A felületes rétegben egyetlen nyirokeret sem találtak bármelyik fekélyt is vizsgálták. A középső rétegben fénymikroszkópos vizsgálattal szintén nem találtak nyirokeret, bár az elektronmikroszkópos vizsgálat néhány fekélyben egy-két nyirokkapillárist ki tudott mutatni. A mély rétegben alig néhány, kifejezetten tágult és billentyűvel rendelkező gyűjtő nyirokeret sikerült megfigyelni, amelyek a talpi és a bokarégió felől jövő gyűjtő nyirokerek folytatásai. Mindegyik szövettani minta rendkívül erőteljes, intersticiális ödémát mutatott. A mélyréteg tágult nyirokereit megpróbálnak ugyan a folyadékszaporulattal megbirkózni, de a minták értékelése alapján ez nem sikerül. A fekélyek területén lévő roppant csekély nyirokérhálózata fekélyek heggel történő gyógyulása után sem regenerálódik megfelelően. Ugyanez a munkacsoport hegyszöveteket követett nyomon és azt találták, hogy kialakul nyirokér újraképződés, ami képes áttörni a hegyszövetet, bár a nyirokerek mind átmérőjükben, mind pedig kapacitásukban elmaradnak a normál nyirokerekétől.

Van Geest és munkatársai tartós, III-as fokozatú kompressziós harisnyát adtak betegeikre és azt tapasztalták, hogy a lábszárfekélyek nedvedzése jelentősen csökkent (15). *Drinkwater és munkacsoportja* azt mutatta ki, hogy igen előnyös, ha csökken az exsudáció mértéke, mert ez gátolja az angiogenezist a krónikus sebben (16). Ugyanezen kutatócsoport eredményei szerint a krónikus, igen rossz gyógyhajlamú fekélyek csak egy részében mutatható ki csökkent érképződés, míg másik hányadukban kifejezett, de hatástalan angiogenezis figyelhető meg, valamint a kóros mennyiségű sebváladék az érképződésen túl gátolja a hámsejtek és a kötőszöveti sejtek proliferációját is. Az ödéma csökkentése növeli még a transzkután oxigénnyomást és növeli a kapillárisok sűrűségét. Mind a kézi nyirokdrenázs, mind pedig a gépi kompressziós kezelés csökkenti a kapilláris filtrátum mennyiségét és javítja a mikrocirkulációt (17).

A kizárólagos, egyéb fizioterápia nélküli kompresszió alkalmazását eddig számos tanulmány vizsgálta, ahol ezek különböző módjait hasonlították össze. Hat vizsgálat egységesen állította azt, hogy bármilyen nemű kompressziós pólyázás hatékonyabb, mint az enélkül alkalmazott fekélykezelés. Amikor többretegű pólyázásokat hasonlítottak össze, akkor az inelasztikus kompresszió egyértelműen hatékonyabbnak bizonyult az elasztikus bandázssal szemben. Nem volt szignifikáns különbség a négyretegű kompressziós pólyázás és más szintén magas nyomást biztosító többretegű módszer között (18). A többretegű kompresszió eredményesebben szolgálja a vénás lábszárfekélyek gyógyulását, mint az egyretegű rugalmas pólyázás. A magas nyomás hatékonyabb a fekélykezelésben, mint az alacsonyabb nyomás.

A lábszárfekélyek kezelésében nem végeztek összehasonlító tanulmányokat a kézi nyirokdrenázs hatásosságát vizsgálva. A mi vizsgálatunk volt az első, amelyik ezt vizsgálta és azt tapasztaltuk, hogy a tisztán alkalmazott kompresszióval összehasonlítva a kezelés hosszának növe-

lése előnyösen befolyásolja a fekélyek gyógyhajlamát. Ezzel szemben négy randomizált és kontrollált vizsgálat áll rendelkezésre a pneumatikus kompressziós pumpák hatásosságának bizonyítására (10). Ezek közül mindössze egy találta azt, hogy a kompressziós bandázssal együtt alkalmazott gépi kompresszió hatékonyabb, mint a rugalmas pólyázás önmagában.

A további kutatások egyik célja az, hogy megfejtjük, hogy a nyirokdrenázs hatására a nyirokerek viselkedése megváltozik-e, valamint kialakul-e a gyógyult fekély területén egy addiginál erősebb nyirokérhálózat (19), mely ha csak részben is, de biztosítani tudja a szövetek között rekedt folyadék megfelelő elvezetését, kiküszöbölve az akár fekélyképződéshez vezető további szövődeményeket.

IRODALOM

1. *Nicolaides A. N.*: Investigation of chronic venous insufficiency. A consensus statement. *Circulation* (2000) *102*, e126-e163.
2. *Stacey M. C. és mtsai*: Pericapillary fibrin deposits and skin hypoxia precede the changes of lipodermatosclerosis in limbs at increased risk of developing a venous ulcer. *Cardiovasc Surg* (2000) *8*, 372-80.
3. *Yager D. R., Nwomeh B. C.*: The proteolytic environment of chronic wounds. *Wound Repair Regen* (1999) *7*, 433-441.
4. *Macdonald J. M.*: Wound healing and lymphedema: A new look at an old problem. *Ostomy Wound Management* (2001) *47*, 52-57.
5. *Gschwandtner M. E. és mtsai*: Microcirculation is similar in ischemic and venous ulcers. *Microvasc Res* (2002) *62*, 226-235.
6. *Eklöf B. és mtsai*: Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. *J Vasc Surg* (2004) *40*, 1248-1252.
7. *Sackheim K., De Araujo T. S., Kirsner R. S.*: Compression modalities and dressings: their use in venous ulcers. *Dermatol Ther* (2006) *19*, 338-347.
8. *Partsch H. és mtsai*: Classification of compression bandages: practical aspects. *Dermatol Surg* (2008) *34*, 600-609.
9. *Padberg F. T. Jr, Johnston M. V., Sisto S. A.*: Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial. *J Vasc Surg* (2004) *39*, 79-87.
10. *McCulloch J. M. és mtsai*: Intermittent pneumatic compression improves venous ulcer healing. *Advances in Wound Care* (1994) *7*, 22-26.
11. *Földi M., Kubik S.*: Lehrbuch der Lymphologie. (2002) Gustav-Fischer Verlag
12. *Goldman R. J., Salcido R.*: More than one way to measure a wound: An overview of tools and techniques. *Adv Skin Wound Care* (2002) *15*, 236-245.
13. *Partsch H.*: Evidence based compression therapy. *VASA* (2004) *34*, Suppl.63.
14. *Eliska O., Eliskova M.*: Morphology of lymphatics in human venous crural ulcers with lipodermatosclerosis. *Lymphology* (2001) *34*, 111-123.
15. *van Geest A. J. és mtsai*: An impressive therapeutic result of class III compression stockings in a patient with longstanding, extensive, combined leg ulcer. *J Eur Acad Dermatol Venerol* (2000) *14*, 15-17.
16. *Drinkwater S. L. és mtsai*: Effect of venous ulcer exsudates on angiogenesis in vitro. *Br J Surg* (2002) *53*, 451-456.
17. *Partsch H., Flour M., Coleridge-Smith P.*: Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease. Consensus based on experimental data and scientific evidence under the auspices of the UIP. *Int Angiol* (2008) *27*, 193-218.
18. *Partsch H. és mtsai*: Multicentre, randomised controlled trial of four-layer bandaging versus short-stretch bandaging in the treatment of venous leg ulcers. *Vasa* (2001) *30*, 108-113
19. *Bollinger A., Isenring G., Franzeck U. K.*: Lymphatic microangiopathy: a complication of severe chronic venous insufficiency. *Lymphology* (1982) *15*, 60-65.

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Kemény Lajos dr., egyetemi tanár)¹, Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Traumatológiai Klinika (igazgató: Simonka János Aurél dr., egyetemi tanár)², Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Fogászati és Szájsebészeti Klinika (igazgató: Nagy Katalin dr., egyetemi tanár)³

Kutyaharapás után kialakult felső ajak hiány rekonstrukciója Kazanjian lebennyel*

Reconstruction of a large upper lip defect due to dog bite by Kazanjian flaps

VARGA JÁNOS DR.¹, PINTÉR SÁNDOR DR.², MOHOS GÁBOR DR.¹, KIS ERIKA DR.¹, KOCSIS ÁDÁM DR.¹, NAGY KATALIN DR.³, KEMÉNY LAJOS DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők bemutatnak egy kutyaharapás következtében kialakult extrém súlyos, skalp- és arcsérült beteget, akinél az elsődleges traumatológiai ellátását követően a felsőajak hiány rekonstrukcióját Kazanjian és Abbé lebeny kombinációjával oldották meg. Az elsődleges rekonstrukciónál a koponya fedése omentum majus mikrovasculáris lebenyplasztikával történt a jobb arcfélnél az arteria facialis és véna retromandibuláris end-to-end anastomosisával.

A sebészi ellátás kihívást jelentett a táplálói artériák részleges hiánya és a környezetben bekövetkezett súlyos lágyrész sérülés miatt.

Kulcsszavak:
ajak - hiány - lebeny - sebészet

SUMMARY

The authors present an extremely severely injured patient bitten by a dog with scalp and facial injuries, after the initial trauma treatment period, the lip defect was reconstructed with a combination of Kazanjian and Abbe flaps.

In the first stage of reconstructive surgery, the skull was covered with a microvascular flap of the greater omentum, and the end-to-end anastomosis between of the right facial artery and retromandibular vein was performed. The surgery was challenged by the partial lack of arteries and serious damage of the surrounding soft tissue.

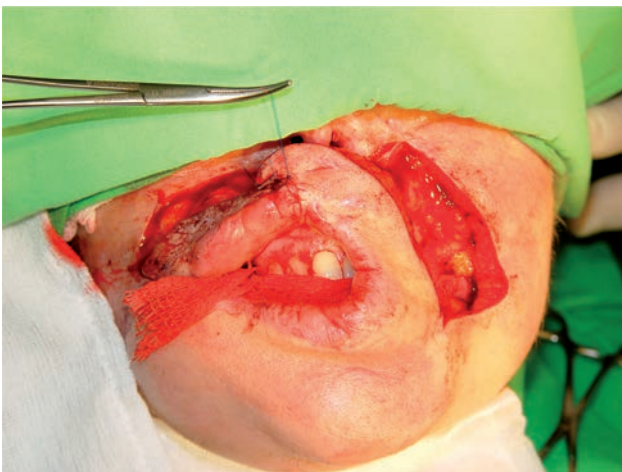
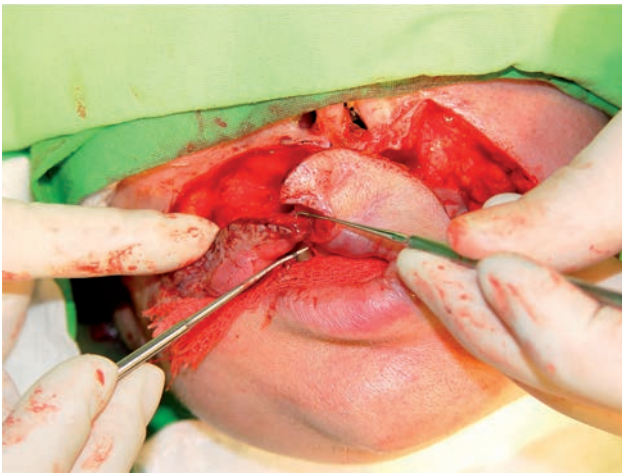
Key words:
lip - defect - flap - surgery

Perioralis defektusok kialakulhatnak malignus folyamat, trauma vagy veleszületett defektus következtében. A felsőajak-hiány pótlása komplex probléma. A kicsi, teljes vastagságú defektusok, melyek az ajak negyedének vagy harmadának a hiányát jelentik, primer zárást tesznek lehetővé. A defektus szélessége ilyenkor rendszerint nem haladja meg a 2 cm-t. Helyi lebenyt kell használni minden esetben, ha lehetséges, mert a lokális lebenyek adják a legjobb funkcionális és esztétikai eredményt. A lebeny struktúrája ilyenkor hasonló leginkább a pótlandó szövethez, és az adó oldal károsodása is csökkenthető (1, 2).

Ha a defektus az ajak 1/3 v. 2/3-ra terjed, a rekonstrukcióra alkalmas lehetséges lebeny technikák a következők: a keresztezett ajak lebeny, mint az *Abbé* vagy *Estlander*

lebeny (2, 3), a körkörös-rotációs lebeny mint a *Karapandzic* vagy a *Gillies* lebeny (2, 4), a nasolabialis lebeny, valamint *Kazanjian* fordított lebenye (7). Többlépéses rekonstrukciónál kombinált lokális lebenyeket alkalmazunk. A rekonstrukció első lépésénél, mint pl. a kiterjesztett *Karapandzic* lebeny, vagy a *Kazanjian* lebeny, helyreállítja az orális sphinctert (2, 5, 6.), majd ezt követően alkalmazzuk a keresztezett ajak lebenyt, mely helyreállítja a szimmetriát és a volumet a felső és alsó ajak között (5). Természetesen használhatunk távoli lebenyeket mikrovaszkuláris technikával (mikrovaszkuláris lebenyek), vagy myocután lebenyeket is. Leggyakrabban használt lebeny a radiális alkari lebeny, amelyet gyakran transzportálnak a *palmaris longus* innal, az ajak alátámasztásához (2, 8). Ez a lebeny egyben érző lebeny is, mert a lebenyben lévő ideget, a *nervus cutaneus antebrachii lateralis* a *nervus mentalis*hoz vagy a *nervus alveolaris inferior*hoz tudjuk adap-

* Dr. Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár 70. születésnapja tiszteletére



1. ábra

A műtét menete a megfelelő lebeny kiszabásával és a rétegek egyesítésével

tálni, és ezzel biztosítjuk a lebeny érző funkcióját. Totál vagy közel totál ajak defektusnál kitűnő megoldás.

Alkalmazhatóak még alternatív szabadlebenyek is, mint a gracilis szabad lebeny (9) vagy a temporalis scalp szabad lebeny, kívül hajmenetesített területtel, belül mucosa réteggel (10). Nagy ajakdefektus esetén a teljes rekonstrukció a sebész számára minden esetben nagy kihívást jelent.

Esetismertetés

Az 57-éves nőbeteg otthonában saját kutyája támadta meg. A harapások következtében súlyos skalp és arcsérülést szenvedett, a helyszínen újraéleszteni kellett. A 42 napos intenzív osztályos és traumatológiai ellátását követően osztályunkra történő felvételekor a sérülés következtében a felsőajak kb. 70%-ban hiányzott, oldalsó szélei hegesen letapadtak, felső fogsor szabadon maradt, a nyálkahártya fájdalmasan kiszáradt, a beteg táplálkozása, beszéde korlátozott volt. A tracheostoma sebe gyógyult, a beteg kielégítő táplálását jejunostomán keresztül biztosítottuk, ezt a kezelést befejezéséig fenntartottuk.

A műtét során a felső ajak defektusának pótlására bal oldalról, az alsó ajak területéről Kazanjin lebenyt forgattunk fel. A műtétnél a bőrt a mentolabialis és nasolabialis vonallal paralel metszettük be. A metszés mélységénél keresztül vágtuk a bőrt, a subcutan szöveteket megőriztük. A műtét folytatásaként jobb oldalon a letapadt szélénél leválasztottuk az orbicularis oris rostjait. A rostok azonosítása, szétválasztása után azokat eredeti pozícióban egyesítettük. A defektus zárása rétegenként történt meg, de csak a jó musculáris egyesítést követően. A felső rekonstruált ajakkal megteremtettük a beteg szájának zárását, a fogsor fedését és a táplálkozás lehetőségét (1. ábra).

A kezelés második lépésében Abbe szerinti keresztzett ajak lebenyt alkalmaztunk, mellyel helyreállítottuk a szimmetriát és a volument az alsó és felsőajak között (2. ábra).

A kialakult microstománál következő lépésben elvégzett mucosaplasztikával állítottuk helyre a funkció és esztétikum szempontjából elfogadható nagyságot.



2. ábra

Keresztzett ajak lebeny (Abbe-lebeny) alkalmazása a volumen és szimmetria helyreállítására a felső és alsó ajak között



3. ábra
Az ajak rekonstrukció előtt (A) és azt követően (B)

A műtéti területen az érzés 3 hónap múlva visszatért, az ajak mozgása kb. 6 hónap elteltével vált teljessé. Az ajak rekonstrukciót követően mind a funkcionális mind az esztétikai eredmény kielégítő volt (3. ábra).

Megbeszélés

Az ajak kiemelkedő helyet foglal el az önmagunkról kialakított testképben, és sok különböző másodlagos jelentést is hordoz magában. Fontos szerepet játszik az esztétikai megjelenésnél, a kommunikációnál, a mindennapi kapcsolat létesítésénél, a beszédnél. Ez kapcsolatban van a normál morfológiával és az intakt motoros és szenzoros ellátással. Bár az ajak egyharmadának, teljes vastag kímetszésekor direkt egyesítésével a sebszéléknek tudjuk primeren zárni a sebet, a nagyobb defektusok zárásánál lokális vagy távoli lebeny alkalmazása szükséges. Ha a defektus az ajak 70-80%-át éri el, az ajkat rekonstruálhatjuk a maradék ajkaszövet szétosztásával. Nagyobb defektus megköveteli járulékos szövetek használatát. A keresztezett *Abbé* lebeny, *Estlander* és *Gilles* lebeny és ezek módosításai a legjobban ismert módszerei az ajak rekonstrukciójának (11, 12, 13). A keresztezett ajak lebenyeknél fontos megőrizni az artériás táplálást és életképességet.

A *Kazanjian* által leírt neurovascularis myocutan lebeny egy jól megalapozott, biztonságos, ajánlható metódus mind az alsó ajak, mind a felsőajak rekonstrukcióban. Más lebenyekkel ellentétben a fontos különbség az, hogy megőrizzük az intakt motoros és szenzoros beidegzést és elkerüljük az orbicularis oris rostjainak átmetszését, ezáltal minimalizáljuk a sphincter denervációját és atrofiját és fokozzuk az ajak mozgását, érzését.

Elkerülhetők azok a problémák, amelyek a távoli és a mikrovaskularis lebenyeknél előfordulhat. Harmonizál a szomszédos szövetekkel, és az új orális sphincter is jó működésű. A lebeny egy kitűnő megoldásnak tűnik, kombinálva *Abbe* lebennyel részleges vagy csaknem teljes ajak hiány rekonstrukciójánál.

Betegünknel a felső ajak hiánya a sérülést követően kb. 75%-a volt a felsőajak teljes volumenének. A rekonstrukciót követően a szájnylás minimális mértékben megkisebbedett, mert a rendelkezésre álló és felhasználható épen maradt környező szövetek erősen redukáltak voltak. A kialakult microstománál következő lépésben elvégzett mucosaplasztikával állítottuk helyre a funkció és esztétikum szempontjából elfogadható nagyságot. A száj mozgása, csücsörítés, táplálkozás, beszéd, evőeszköz használata teljes mértékben kivitelezhető volt. A posztoperatív szakban nem volt sebgyógyulási zavar. A kielégítő esztétikai eredmény a beteg szociális beilleszkedését teljessé tette. A

súlyos traumát elszenvedő betegnél a rekonstrukció rendkívül leszűkült lehetősége miatt a kombinált lebeny alkalmazását megfelelőnek tartjuk mint lehetséges választást a felső ajak pótlása céljából. Az ajak pótlása mind a funkció mind az esztétikum szempontjából megfelelő eredményt adott.

IRODALOM

1. *Coppit G. L., Lin D. T., Burkey B. B.*: Current concepts in lip reconstruction. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* (2004) 12(4), 281-7.
2. *Anvar B. A., Evans B. C., Evans G. R.*: Lip reconstruction. *Plast. Reconstr. Surg.* (2007) 120(4), 57e-64e.
3. *Krunic, A. L., Weitzul, S., Taylor R. S.*: Advanced reconstructive techniques for the lip and perioral area. *Dermatol.Clin.* (2005) 1, 43-53.
4. *McCarn K. E., Park S. S.*: Lip reconstruction. *Facial Plast.Surg.Clin.North Am.* (2005) 13(2), 301-14.
5. *Ethunandan M., Macpherson D. W., Santhanam V.*: Karapandzic flap for reconstruction of lip defects. *J Oral Maxillofac Surg.* (2007) 65(12), 2512-7.
6. *Karapandzic M.*: Reconstruction of lip defects by local arterial flaps. *Br.J.Plast.Surg.* (1974) 27(1), 93-7.
7. *Kazanjian V. H., Roopenian A.*: The Treatment of lip deformities resulting from electric burns. *Am J Su.* (1954) 88(6), 884-90.
8. *Kushima H. és mtsai*: Functional reconstruction of total lower lip defects with a radial forearm free flap combined with a depressor anguli oris muscle transfer. *Ann Plast Surg.* (1997) 39(2), 182-5.
9. *Lengelé B. G. és mtsai*: Total lower lip functional reconstruction with a prefabricated gracilis muscle free flap. *Int.J Oral Maxillofac.Surg.* (2004) 33(4), 396-401.
10. *Chang K. P. és mtsai*: Total upper lip reconstruction with free temporal scalp flap: long-term follow-up. *Head Neck.* (2003) 25(7), 602-5.
11. *McGregor I. A., McGregor F. M.*: *Cancer of the Face and Mouth.* Churchill Livingstone, Edinburgh, (1986)
12. *Baker S. R., Swanson N. A.*: *Local Flaps in Facial Reconstruction.* Mosby-Year Book, St. Louis, (1995)
13. *Smith P. G., Muntz H. R., Thawley S. E.*: Local myocutaneous advancement flaps. Alternatives to cross-lip and distant flaps in the reconstruction of ablative lip defects. *Arch Otolaryngol.* (1982) 108(11), 714-8.

Az újonnan megválasztott MDT Vezetőség nevében szeretettel köszöntünk minden Társulati Tagot!

Az új vezetőség fontos célkitűzése a bőrgyógyász szakma elismertségének fokozása. Tevékenységünkkel szeretnénk a szakma súlyát megőrizni, és még inkább megbecsült részévé válni a magyar orvostársadalomnak. Továbbá, célunk a gondozott betegek, a kezelt beteganyag megőrzése, valamint a terápiás és diagnosztikai eszköztár megőrzése és gyarapítása. Ezek eléréséhez szükséges a széleskörű kapcsolatépítés, a magas szintű szakmai tudás fenntartása és állandó képzése, ösztöndíjak, szakmai utazások támogatása, pályázatokon való részvétel.

Ebben az évben kiemelt esemény a magyar bőrgyógyászati szakma életében a Budapesten megrendezendő ESDR Kongresszus. A MDT új vezetősége szeretné kifejezni, hogy az előző vezetőséghez hasonlóan elkötelezett híve a kongresszus sikeres megvalósításának. A magas szintű szakmai színvonal és a meleg baráti vendégfogadás biztosítása céljából az MDT jelenlegi vezetősége is, erkölcsi felelősséget érezve, a Semmelweis Egyetemet és a kongresszus elnökét, Kárpáti professzornőt támogatja.

Örömmel tudatjuk, hogy a Társulat taglétszáma folyamatosan növekszik. Jelenleg 847 tagunk van. A növekvő tagsággal párhuzamosan kiadásaink is növekednek, ezért kérjük tagjainktól a rendszeres tagdíjfizetést. A Magyar Dermatológiai Társulat 2009. évi tagdíja nem emelkedett, tehát rezidenseknek 2000 Ft, nyugdíjasoknak 1000 Ft, aktív tagoknak 5000 Ft egy évre. Ezt befizethetik a honlapon részletesen kifejtett módokon, postai csekken, banki átutalással, vagy a budapesti MDT Titkárságon személyesen.

A MDT tagság nemcsak a tagdíjbefizetés kötelezettségét rója a tagokra, hanem számos, egyre bővülő szolgáltatásokat is nyújt. Hagyományosan, a tagság megkapja a Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle c. folyóiratunkat. A honlap üzemeltetésével gyorsan és színvonalas formában juthat bőrgyógyászati, kongresszusi információkhoz. Tagjaink kongresszusi részvételéhez anyagi támogatást nyújtunk, ebben az évben 1.000.000 Ft-os keret erejéig. A pályázati feltételeket és a pontrendszert folyóiratunk következő számában, valamint a honlapunkon (www.derma.hu) hamarosan minden tagunk számára elérhetővé tesszük. Minden évben támogatást nyújtunk az egyetemek Tudományos Diákköri Kongresszusainak, melyek alkalmával díjazzuk a legjobb bőrgyógyászati témájú előadót. Ugyancsak díjazzuk a MDT Nagygyűlés legjobb előadásait, posztereit.

Ezekben a tevékenységeinkben kérjük a tagság aktív részvételét és támogatását, hogy céljaink a jövőben eredményekben is megmutatkozhassanak!

Debrecen, 2009. március 23.

Üdvözlettel:

Prof. Dr. Kemény Lajos
az MDT elnöke

Dr. Szegedi Andrea
az MDT főtitkára

Magyar-Német Bőrgyógyászati Társaság VII. Találkozója

2008-ban június 6. és 8. között idén hazánkban a Magyar-Német Bőrgyógyászati Társaság (MNNDT) ez évi sorrendben 7. találkozója. A vándorgyűlés otthonadója ezúttal a főváros Budapest volt, pontos helyszínül pedig a gyönyörű Margitszigeten található Danubius Health Spa Resort Hotel szolgált. Az igen hosszú és jeles múltra visszatekintő társaság emlékezetes találkozóinak történetében most először fordult elő, hogy a magyar és német dermatológia művelői között kialakult szoros nemzetközi barátság és együttműködés jelképeként is számotartott konferenciához egy társrendezvény is csatlakozott az MDT és az MMKE által közösen szervezett és támogatott Kozmetológiai Szekció Konferenciája és Szakkiállítása.

A rendezvény konferencia-szervezési feladatait a G-Management Zrt. látta el. A *Remenyik Éva* tanárnő (Kozmetológia, szekcióvezető) *Baló-Banga Mátyás* professzor (MNNDT, magyar elnök) által közösen elnökölt társrendezvények technikai kialakítása, programtervezése során célunk volt törekedni az MNNDT-re mindig is jellemző kurrens tudományos előrelépések ismertetésén túl ezúttal kozmetológiai tárgyú előadások és tudományos ülések kialakítására, amelyek egyaránt élvezhetőek voltak a magyar célközönség, de német barátaink számára is. A Kozmetológia és MNNDT plenáris ülések előadói közül szép számban kerültek ki angolul prezentáló német vendég-előadók is.

Az Ünnepélyes megnyitót követően, amelyen az MDT, MMKE, MNNDT és a Magyar Orvosi Kamara vezetői mellett a budapesti német Nagykövetség tudományos attaséja *Lothar Schultze* is jelen volt, nyílt meg a szakmai kiállítás, és kezdődtek meg a rendezvények közös plenáris, ill. saját ülései.

Számos szakmai gyöngyszemet kísérhettek érdeklődéssel a konferencia regisztrált résztvevői, amelyben a német és hazai intézmények kutató-vezetői foglalták össze röviden egy-egy terület legfrissebb tudományos előrelépéseit. A tudományos élet egy-egy pillantéképét felvillantó poszter-szekciót is nagy érdeklődés jellemezte. Szintén új színfoltja volt az idei Konferenciának a Hisztológiai Kurzus, amelyet Berlinben élő és dolgozó magyar *Peter Kohl* professzor tartott munkatársaival, amely a Konferencián regisztrált fiatal kollégák számára ingyenesen volt látogatható.

A konferencián a hagyomány szerint tudományos és poszterdíj került kiosztásra. Ezeket a németországi Astellas cég támogatásával és tudományos igazgatójának jelenlétében adta át a DUDG német és magyar társelnöke.

A díjazott hazai előadások a következők voltak:

Tudományos díj:

Dr. Csorna Zsanett:

Az újszülöttkori kék fény kezelés hatása a klinikailag atípusos anyajegyek kialakulására

Poszter díjak:

1. Epidermolysis bullosa simplex: új mutációk a magyar populációban. *Bóna Annamária, Sajó Ráchel, Blazsek Antal, Lepesi-Benkő Réka Medvecz Márta, Kárpáti Sarolta* (Simmelweis Egyetem SE, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, SE-MTA Molekuláris Medicina Kutatócsoport, SE „Szentágotthai János” Egyetemi Tudásközpont, Budapest).
2. A keratinocyták ATP-kötő kazetta (ABC) transzporter fehérjéit az UV-fény eltérően szabályozza. *Markó L.^{1,2}, Paragh Gy.^{1,3}, Ugocsai P.¹, Bottcher A.¹, Orsó E.¹, Wikonkál N.³, Remenyik É.², Schmitz G.²* (Institute for Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University of Regensburg, Germany¹, Department of Dermatology, University of Debrecen, Hungary², Department of Dermatology, Venereology and Dermatoooncology, Semmelweis University, Budapest, Hungary³)

Szociális-társasági rendezvényekben sem volt hiányunk a konferencia során. A tudományos megmérettetések mellett kötelező programként szereplő sportesemény: a magyar-német bőrgyógyászok válogatott focimeccse idén sem maradt el. A meccs kimenetele azonban idén döntetlen volt (0:0). Ez számunkra mindenképp sikert jelent, a németek fizikai erőfölényét a magyarok okos és technikás játéka ellensúlyozta.

Az MNNDT következő ülésére Berlinben. *Blume-Peytavi* professzor asszony elnökle mellett kerül sor két év múlva.

Blazsek Antal Zsolt dr.

A Magyar Bőrgyógyászok „Fekete Zoltán” Alapítványának működése

A hazai bőrgyógyászat támogatásának fontos eszközei az alapítványok. 1994 óta működik hivatalosan a névadóról elnevezett alapítvány, melynek induló tőkét az 1995-ben adományozott 50.000.- kanadai dollárral (CAD) segítette az alapító, *Dr. Fekete Zoltán*, aki 1960-tól 1997-ig élt és dolgozott a kanadai Oshawában. Ebből az összegből és kamataiból történik meg évente egy alkalommal a beadott tudományos pályázatok legjobbjainak díjazása, mely kezdetben 1.000.- CAD, később az árfolyamtól függően 600-700 Euró áttalálásából áll. A pályázatok elbírálását az őszi hónapokban a hazai klinikák mindenkor tanszékvezetői, Kocsis Bertalan dr. berettyóújfalusi főorvos (az alapító kívánsága szerint) és a kuratórium elnöke végzi titkos szavazás formájában.

Minden bíráló szavazata egy pontot ér, szavazategyenlőség esetén a kuratórium elnöke dönt.

Ezért kell az anyagokat, a tárgyévben megjelent cikkek másolatait és/vagy a kéziratok elfogadásáról szóló értesítést 5-5 példányban postai úton eljuttatni a kuratórium címére, mely az elmúlt 2 évben Bp. 1134 Róbert Károly krt. 44-ről Bp. 1061. Podmaniczky u. 109-111-re változott. A beérkezési határidő általában október 15-e, 2009-ben ez október 16-a lesz.

A pályázatok fő célkitűzése, hogy azon fiatal, lehetőleg 35 év alatti kollégáink munkáját támogassuk, akik nemzetközi (un. impakt faktoros) folyóiratokban közölnek. Ez természetesen könnyebben megvalósítható 1-2 éves külföldi ösztöndíjas tevékenység esetén jó nevű intézményekből elindított, a hazainál lényegesen jobb körülmények mellett végzett munkák esetén. Ezért a bírálók a legmagasabb elismerést lehetőleg hazai egyetemeken, kórházakban, rendelőkben végzett magas szintű tudományos teljesítmények díjazására igyekeznek biztosítani. Sajnos az elmúlt éveknek a magyar egészségügyet és bőrgyógyászatot is fokozottan hátrányosan érintő intézkedései miatt egyre kevesebb nívós pályázat érkezik. A pályázat győztese a kialakult hagyomány szerint a szakma évenkénti nagygyűlésén számol be eredményeiről, közvetlenül a díj kiosztása után. Ennek a 15-20 perces referátumnak a többnyire zsúfolt programban történő „helybiztosítása” időnként a kuratórium elnökének komoly energiáját igényli. A díjkiosztás előtt a kuratórium ülést tart, többnyire jóváhagyva a Bíráló Bizottság javaslatát, esetleg kiegészítve a díjazottak listáját. Így kuratóriumunk egyben a hazai orvoslás prominens képviselői (I.BVSZ 2008/5. sz.) is megismerik szakmánk helyzetét, problémáit és az újabb eredményeket.

E beszámoló *I. táblázatában* szereplő, 2006. évre jelzett további támogatást nyújtott alapítványunk a Semmelweis Egyetem Bőrgyógyászati és Bőronkológiai Klinikája „*Földvári Ferenc*” alapítványának. A gyökerek a régebbi múltra nyúlnak vissza; Földvári Ferenc professzor tette lehetővé Fekete Zoltán szakmai fejlődését, elindítva őt a klinikusi és tudományos pályán, amelynek révén alapítónk bevándorlóként a 90-es évek elejére a legjobban kereső orvosok egyike lett újonnan választott hazájában. A *Földvári* hagyatékából díjazott fiatal ambiciózus klinikusok megfelelő kiválasztásával példát mutat és tükröt tart egy kisebb közösség tagjainak épülésére.

Magyar bőrgyógyászok „Fekete Zoltán Alapítványa; MDT – 2008. december

Év	Bevételek	Működési ktsg.	Pályázat	Egyéb kifiz.-k
2006	101.831.-	276.902.-	169.000 (650.- E)	141.855.- utazási 244.400. Földvári Σ = 386.255.-
2007	159.135.-	265.326.-	176.505 (700.- E)	200.000.- utazási támogatások
2008	149.854.-	252.981.-	--	150.000.- utazási támogatások

Végül alapítványunk – főként a kuratórium elnökének a Magyar-Német Bőrgyógyász Társaság (DUDG), mint MDT-szekció elnökévé történt megválasztása következtében – relatíve kis összegű, de szélesebb körben terített támogatást folyósít a Német Dermatológiai Társaság (DDG) rendezvényein történő részvételhez. Mint ismertes a DUDG hazai bejegyzése önálló jogi személyiségű társaságként nem lehetséges. Ezért anyagi eszközökkel sem rendelkezik. A „*Fekete Zoltán*” alapítvány ezt az ürt igyekszik kitölteni lehetőségei szerint szerény mértékben. Célunk az, hogy az 1995-ben Berlinben létrehozott, számunkra akkor és azóta is igen megtisztelő, és tagjaink számára is komoly lehetőségeket biztosító német-magyar szervezet ne sorvadjon el, az egyoldalú (kizárólag a német tagtársak fizetnek egyre nehezebben behajtott évi 50.- Eur tagdíjat) finanszírozás következtében. A jövőbeni támogatások folyósításához csatlakozunk az MDT 2009-ben felállított pontrendszeréhez.

Ennek speciális adaptálása a következőkben foglalható össze:

Részvétel/Prezentáció német vagy DUDG kongresszuson

Meghívott képviselő, előadó:	5 pont
A résztvevő bejelentett előadása orális elfogadás esetén:	3 pont

Az Alapítvány számlájának és tőkéjének alakulása a beszámolási időszakban

Évek	Folyószámla	Tőke (Eur.)	Tőke (Ft)
2006	64.206.-	29.167.-	7.583.420.-
2007	164.113.-	26.750.-	6.745.013.-
2008	30.269.-	25.495.-	6.628.700.-

Csökkenés a 3 év alatt: 14,4%; → 4,8%/ év

A résztvevő bejelentett posztere
elfogadás esetén:

1 pont

A pályázó munkahelye szerint:
magánorvosi rendelőben:
egyetemi, klinikán/oktató akkreditált
intézményben:
nem klinikai, nem oktató nem akkreditált
intézményben:

+1 pont

+2 pont

+1 pont

Amennyiben a prezentációt a Bőrgyógyászat és Venero-
lógiai Szemlében is megjelenteti: + 1 pont valamennyi ka-
tegóriában.

Regisztrált DUDG tag:

+1,5 pont

Ha az adott évben még nem kapott
támogatást:

+ 0.5 pont

Alapítványunk a támogatást „felülről zárt kassza” for-
májában nyújtja, melynek összegét a kuratórium határo-
zza meg évente.

gyengülésével a számok jelentősen módosultak. Jó hír,
hogy – vállalva a mindenkori pénzváltások többletmunká-
ját – tőkénk főként euróban van és abban is kamatozik.
Számláinkat a Budapest Bank vezeti. Az alapítvány által a
beszámolási periódusban díjazott pályázók listáját a *III.*
táblázat mutatja.

Az Alapítvány díjazottjai:

- 2006: Oroján Iván dr. (Kecskemét-Szeged)
- 2007: Nagy Nikoletta dr. (Szeged)
- 2008: ld. DUDG díjak – BVSZ 2008/5.

→ (mindketten több nívós, külföldi lapban
megjelent közleménnyel)

Prof. Dr. Baló (Banga) J. Mátyás
(HM- ÁEK Bőrgyógyászati Osztály)
a kuratórium elnöke

Kitüntetés

Prof. Dr. Baló-(Banga) József Mátyásnak beosztásában hu-
zamos időn át végzett eredményes munkája elismeréseként
Dr. Szekeres Imre a Magyar Köztársaság honvédelmi mi-
nisztere A „*Honvédelemért Kitüntető Cím*” I. osztályú ér-
demérmét adományozta. Az átadásra 2008. november 15-én
a Honvédelmi Minisztériumban került sor.

KONGRESSZUSI NAPTÁR 2009

45. DDG Drezda

Helyszín: Drezda, Németország
Időpont: 2009. április 29 – május 2.
Szervező: Frau Elke Schmeckenbecher
Információ: Frau Annette Gleich
MCI - Berlin Office
10117 Berlin, Markgrafenstraße 56
Tel.: 030 / 20459-50
ddg@mci-berlin.d

V. Szegedi Bőrgyógyászati Továbbképző

Hét és Ünnepi Tudományos Ülés

Dobozy Attila akadémikus, egyetemi tanár

70. születésnapja alkalmából

Helyszín: IH Rendeztvényközpont,
6721 Szeged, Felső-Tiszapart 2. / SZTE JATIK
(József Attila Tanulmányi és Információs Központ –
6722 Szeged, Ady tér 10.)
Időpont: 2009. május 4-8.
Szervező: Dr. Kiss Mária
Információ: Nagy Károly
Congress & Hobby Service Kft.
6725 Szeged, Boldogasszony sgt. 53.
Tel.: (62) 484-531
info@prof-congress.hu
<http://prof-congress.hu/2009/derma7>

7. Melanoma Világkongresszus –

5. EADO Kongresszus

Helyszín: Bécs, Ausztria
Időpont: 2009. május 12-16.
Szervező: Hubert Pehamberger, MD (Professor and Head
Division of General Dermatology);
Rainer Kunstfeld, MD (Assoc. Professor of Dermatology
Department of Dermatology Medical University of Vienna)
Információ: Congress Partner GmbH / MCI
Wilhelminenstr. 80–82,
1160 Vienna, Austria
Tel.: 0043 (0)1 406 22 35
Congress@worldmelanoma2009.com
www.worldmelanoma2009.com

MDT Gyermekbőrgyógyászati Szekció Továbbképző Napok

Helyszín: Budapest, Danubius Health Spa
Resort Helia****
Időpont: 2009. május 15-16.
Szervező: MDT Gyermekbőrgyógyászati Szekció,
Dr. Szalai Zsuzsanna PhD
Információ: Bagdi Károly,
Convention Budapest Kft.,
kbagdi@convention.hu,
www.convention.hu

10. Nemzetközi Bőrgyógyászati Kongresszus

Helyszín: Prága, Csehország
Időpont: 2009. május 20-24.
Információ: icd2009@icd2009.com
president@icd2009.com
secretariat@icd2009.com
www.icd2009.com

ESDR Budapest

Helyszín: Semmelweis Egyetem,
1089 Budapest Nagyvárad tér 4.
Időpont: 2009. szeptember 9-12.
Szervező: ESDR Office
Információ: Sipos Alice
MOTESZ Kongresszusi és Utazási Iroda
Tel.: 1/311-6687
esdrbudapest2009@motesz.hu
www.esdr.org, www.motesz.hu

IV. Magyar Gyermekbőrgyógyászati Vándorgyűlés

Helyszín: Tengelic
Időpont: 2009. szeptember 25-26.
Szervező: Dr. Harangi Ferenc
Információ: Tolna Megyei Önkormányzat
Balassa János Kórháza, Gyermekosztály
7100 Szekszárd, Béri Balogh Á. u. 5-7.
Tel.: 74/501-607
e-mail: harangi.ferenc@tmkorhaz.hu

18. EADV Congress

Helyszín: Berlin, Germany
Időpont: 2009. október 7-11
Információ: www.eadv.org

István Kórház – Tanfolyam

Helyszín: Budapest
Időpont: 2009. november 13.
Szervező: Prof. Dr. Daróczy Judit
Információ: daroczy@istvankorhaz.hu
Tel.: 1/280-13-68

III. Debreceni Bőrgyógyászati Napok

Helyszín: Kölcsey Központ,
4026 Debrecen, Hunyadi út 1-3
Időpont: 2009. november 19-21.
Szervező: Prof. Dr. Remenyik Éva
Információ: Debreceni Egyetem OEC, B
őrgyógyászati Klinika
4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.
Tel.: 52 442-204
dermatologia@dote.hu; remenyik@dote.hu
www.dermatology.dote.hu

Magyar STD Társaság XIV. Nagygyűlése –

Venerológiai Továbbképző Tanfolyam

Helyszín: Budapest

Időpont: 2009. november 26-28.

Szervező: Magyar STD Társaság,

dr. Várkonyi Viktória, dr. Tisza Tímea

Információ: Bagdi Károly,

Convention Budapest Kft,

kbagdi@convention.hu,

www.convention.hu

Magyar Dermatológiai Társulat 82. Nagygyűlése /

Dermatopharma kiállítás

Helyszín: Budapest

Időpont: 2009. december 10-12.

Szervező: Prof. Dr. Kemény Lajos

Információ: SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai
Klinika

6720 Szeged, Korányi fasor 6.

office@derma.hu

www.derma.hu

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot
a hirdetések elfogadására,
de a hirdetések tartalmáért nem vállal felelősséget.