

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

## **A genomikai és molekuláris biológiai kutatások multifaktoriális bőrbetegségekben\***

### **Genomic and molecular biology investigations in multifactorial skin diseases**

SZÉLL MÁRTA DR.<sup>1</sup>, SZABÓ KORNÉLIA DR.<sup>1</sup>, SZEGEDI KRISZTINA DR.<sup>2</sup>,  
BELSŐ NÓRA DR.<sup>2</sup>, BALOGH KLÁRA DR.<sup>2</sup>, POLYÁNKA HILDA<sup>1</sup>, FRANCZISZTI LÁSZLÓ<sup>1</sup>,  
OLÁH JUDIT DR.<sup>2</sup>, BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.<sup>1,2</sup>, KEMÉNY LAJOS DR.<sup>1,2</sup>

#### **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 70<sup>th</sup> 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  $3 \times 10^9$  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 markerének ( $\alpha 5$  integrin, D1 ciklin és KGFR) expresszióját és a keratinociták proliferációját. Feltételezzük, hogy ezek az anyagok szintén átjutnak a pikkelysömörös bőr basális membránján 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 sajátosága. 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).

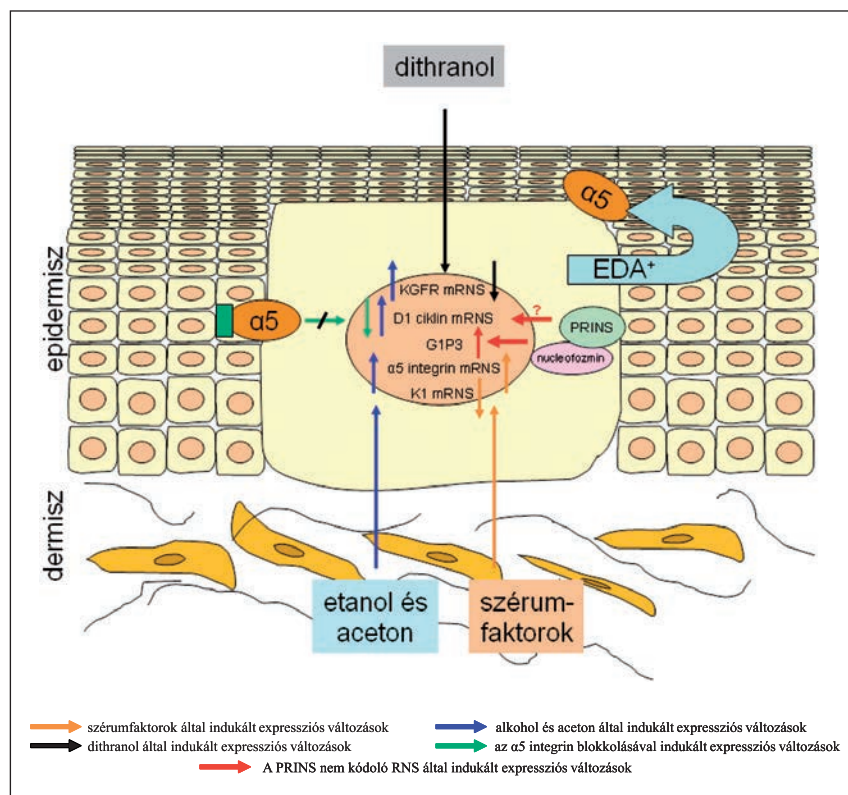
A keratinociták proliferációjával/differenciációjával és a pikkelysömör pathogenezisével kapcsolatos eredményeinket egy ábra segítségével foglaljuk össze (1. ábra), melyben az általunk tanulmányozott, a pikkelysömör pathomechanizmusában szerepet játszó külső és belső hatásokat, valamint az általuk előidézett 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) hajlamosító ill. protektív genetikai faktorainak azonosításában. Jelen közleményünkben két multifaktoriális bőrgyógyászati kórkép, a malignus melanoma és az acne vulgaris kutatásában elért eredményeinket összegezzük.

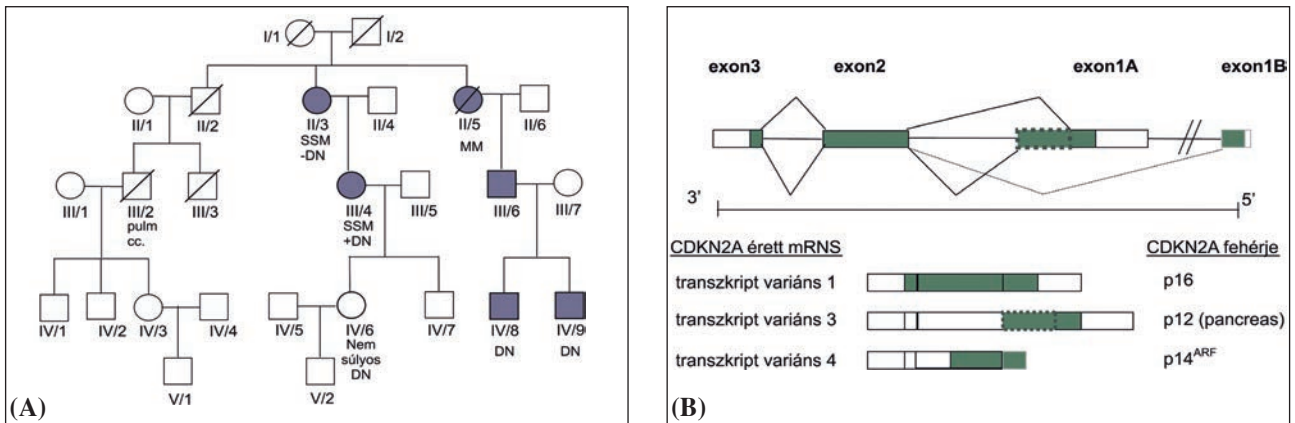
A *malignus melanomára* hajlamosító genetikai faktorok azonosítására néhány éve egy programot indítottunk Klinikánkon, melynek keretében a Klinika gondozásában álló familiáris melanomában szenvedő betegek és családtagjaik CDKN2A gén mutációit vizsgáljuk. Egy primér multiplex melanomában szenvedő beteg 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 szövetmintáiban 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).

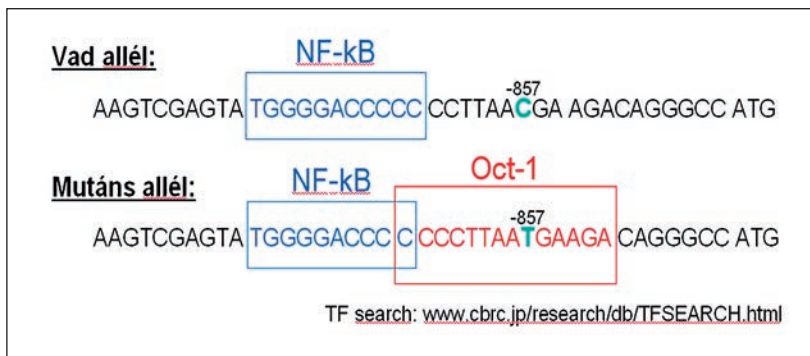
Először olyan géneket kerestünk, melyek megváltozott kifejeződést mutatnak *P. acnes* baktérium hatására tenyésztett humán keratinocitákban. Eredményeink alátámasztották azt az elképzelést, miszerint az epidermális keratinociták a professzionális immunsejtekhez hasonlóan képesek a betolakodó patogének 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 $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ ), 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 $\alpha$ ) gén részletes vizsgálatát kezdtük el, mely az egyik legismertebb és legfontosabb gyulladáscsökkentő citokint kódolja. Kétélű 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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  promóteren az NF- $\kappa$ B kötőhely közvetlen közelében.

Ennek eredményeképpen a TNF $\alpha$  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 $\alpha$  szabályozó régiójában, egy meglévő NF- $\kappa$ B kötőhely közvetlen közelében (19) (3. ábra). Ismert, hogy a TNF $\alpha$  gén immun- és gyulladásos folyamatokban történő szabályozásában kiemelkedően fontos szerepet játszik az NF- $\kappa$ B, az új kötőhely feltehetően megzavarja a TNF $\alpha$  működését.

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

Kutatócsoportunk 2000-ben végrehajtott egy ún. „differential display” kísérletet, melynek célja olyan génexpressziós 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 egyéni 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](http://www.derma.hu)

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto: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](http://www.derma.hu)

E-mail: [huderm@bor.sote.hu](mailto:huderm@bor.sote.hu)