

Dajnoki Zsolt<sup>1</sup>, Béke Gabriella<sup>1</sup>, Mócsai Gábor<sup>1</sup>,  
Kapitány Anikó dr.<sup>1</sup>, Gáspár Krisztián dr.<sup>1</sup>, Bíró Tamás dr.<sup>2</sup>,  
Veres Imre dr.<sup>3</sup>, Szegedi Andrea dr.<sup>1</sup>:

#### **A bőr immunrendszerének vizsgálata rosaceában**

(Debreceni Egyetem ÁOK, Bőrgyógyászati Allergológiai Tanszék,  
Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen<sup>1</sup>, MTA-DE „Lendület”  
Sejtélettani Kutatócsoport, Debreceni Egyetem ÁOK, Élettani  
Intézet, Debrecen<sup>2</sup>, Debreceni Egyetem ÁOK, Bőrgyógyászati  
Tanszék, Debrecen<sup>3</sup>)

Az IL-7-szerű Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) citokin a bél epithelsejtjeiben kis koncentrációban expresszálódva tolerogén hatással bír, így szerepet játszik a bél homeosztázis szabályozásában. Ezzel szemben human bőrben csak patológiás körülmények között, atopiás dermatitisben (AD) írták le, nagy mennyiségben. T helper 2-polarizációt indukálva. Kísérleteink célja, hogy topológiailag eltérő bőrtületekről [faggyúmirigy gazdag (FMG) és szegény (FMSZ)] származó egészséges és rosaceás bőrmintákban vizsgáljuk a TSLP expresszióját gén- és fehérjeszinten, illetve detektáljuk és összevessük a T és dendritikus sejtek (DC) számát az említett mintákban, mivel a TSLP közvetve e sejteken keresztül fejti ki hatását.

Kísérleteinkhez 8 rosaceás illetve 8 egészséges kontrollból FMG és FMSZ területekről nyertünk biopsziákat. A biopsziák felét immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatra használtuk TSLP, CD3+ T sejtek és CD11c+ Dck detektálása céljából. A metszetek digitalizálása után a kiértékelés Panoramic Viewer szoftverrel történt. A biopsziák másik feléből mRNS-t izoláltunk, hogy kvantitáljuk a TSLP gén expresszióját qPCR-ral. A stratum corneum (SC) TSLP-mennyiségét szintén detektáltuk immuncitokémiai módszerrel tape stripping-es mintavételt követően.

Elsőként mutattuk ki, hogy a TSLP fehérje expresszálódik FMG bőrben. Mennyisége szignifikánsan nagyobb FMG bőrben, mint a FMSZ bőrben. A rosaceás minták TSLP tartalma csökkent az FMG mintákhoz képest és szignifikánsan nagyobb, mint a FMSZ mintákban. A SC TSLP szintek vizsgálata az IHC-s vizsgálatainkkal párhuzamos eredményt mutatott. Génszinten nem találtunk szignifikáns különbséget a minták TSLP expressziója között. A FMG és rosaceás minták T sejt és DC számai szignifikánsan nagyobbak a FMSZ mintákéhoz képest, illetve a rosaceás minták T sejt és DC tartalma szignifikánsan magasabb a FMG mintákéhoz viszonyítva.

A TSLP jelenléte FMG bőrben és a hozzá társuló emelkedett T sejt és DC szám gyulladásmentes környezetben arra utal, hogy a TSLP-nek alacsony koncentrációban a bél epithelium mellett a bőrben is tolerogén szerepe lehet. Alátámasztani látszik következtetésünket, hogy a rosaceás jellemző gyulladásban a lecsökkent TSLP szint mellé kiugróan magas T sejt és DC szám társul.

Dobos Gábor dr., Claudia Richter dr., Carina Trojahn dr.,  
Ulrike Blume-Peytavi dr., Jan Kottner dr.:

#### **Terhelés által kiváltott változások az emberi bőr érdességében és szerkezeti merevségében immobilitás során**

(Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Németország)

A dekubitusz idős és immobilis betegek gyakori bőrbetegsége. Jellemzően csontos felszínek felett, mint a keresztcsont régióban, a bokán vagy a lapockák fölött jelentkezik. Kialakulásában a fizikai terhelés, különösképpen a nyomás és légyszövetekben kialakuló nyíróerők jelentős szerepet játszanak. A bőr öregedésére jellemző érdesség-növekedés és szerkezeti rugalmasságban történő változások sérülékennyé teszik a bőrt. Kísérletünk célja a bőr terhelésének következményeként esetlegesen kialakuló változások leírása volt.

A helyileg illetékes etikai bizottság által engedélyezett exploratív kísérletünkben húsz egészséges, hatvan évnél idősebb önkéntesen vevőnk mérésüket. Az önkénteseket arra kértük, hogy háton fekvő helyzetben töltsenek 90 percet egy standard klinikai ágyon, ellenőrzött körülmények között. Bőrük érdességét és szerkezeti rugalmasságát a fekvés előtt, majd terhelés után azonnal és tíz perccel később mértük nem invazív eszközökkel a keresztcsont felett, a jobb bokán és a hátközépen. Ugyanezt a protokollt megismételtük 150 perces terheléssel.

A bőr érdessége a terhelés után 18,1%-kal csökkent a jobb bokán ( $p = 0,022$ ), míg a többi bőrfelületen változatlan maradt. A szerkezeti nyúlékonyság a keresztcsont felett ( $p = 0,005$ ) és a bokán nőtt

( $p = 0,002$ ) a terhelés után, míg a bőr rugalmatlansága leginkább a keresztcsont felett és a hátközépen növekedett. Az említett változások tíz perccel a terhelés után helyreálltak.

Az érdességben és szerkezeti merevségben mért változások a terhelés során kialakuló nagyobb szöveti deformációra utalhatnak. A mért eltérések különböző kiterjedése a különböző anatómiai adottságokkal magyarázhatóak: egyrészt a stratum corneum tízszer vastagabb a sarkon, mint más testrészekben, másrészt a szubkután zsírpárnák mérete eltérő az említett testrészekben. Ezen eltérések a dekubitusz különböző etiológiájára utalhatnak a különböző testrészekben.

Emri Eszter<sup>1</sup>, Janka Eszter Anna<sup>1</sup>, Boros Gábor<sup>1</sup>, Beke Lívia<sup>2</sup>,  
Hegeđús Csaba<sup>1</sup>, Méhes Gábor dr.<sup>2</sup>, Remenyik Éva dr.<sup>1</sup>,  
Emri Gabriella dr.<sup>1</sup>:

#### **A tumor-ellenes T-sejt válasz és a redox homeosztázis közötti összefüggés kután melanoma malignumban**

(Debreceni Egyetem ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen<sup>1</sup>,  
Debreceni Egyetem ÁOK, Patológiai Intézet, Debrecen<sup>2</sup>)

A kután melanoma malignum (CMM) prognózisa függ a tumorsejtek tulajdonságaitól, valamint a tumor-ellenes immunválasztól. Molekuláris markerek használata, melyek jellemzik a tumorsejtek és mikro környezet viszonyát, segíthetnek a metasztázis kockázatának azonosításában és új terápiás célpontok meghatározásában.

Összehasonlítottuk a citotoxikus T-sejt marker CD8 és a redox homeosztázis komponens hem-oxigenáz-1 (HMOX1) fehérjék kifejeződését áttétet nem adó ( $n = 23$ ) és hematogén áttétes ( $n = 23$ ) primer melanoma mintákon, retrospektív módon szöveti microarray segítségével. Korábban ugyanezekben a mintákon vizsgáltuk a metallo-thionein (MT), CD68, CD163 és CD1a expressziót. Statisztikai módszerekkel kerestünk további lehetséges összefüggéseket a tumor áttétképző tulajdonsága, a redox jellemzők és a lokális immunválasz milyensége között.

Az áttétet nem adó melanomákhoz képest az áttétet adó tumorokra jellemző volt a tumorsejtek alacsony HMOX1 expressziója ( $p = 0,003$ ), mindazonáltal a tumort infiltráló, HMOX1-et expresszáló, nyúlványos morfológiát mutató sejteknek a szignifikánsan gyakoribb előfordulása ( $p = 0,039$ ). A peritumorális CD8+ sejtek jelenléte szignifikánsan gyakoribb volt hematogén metasztázis nélküli CMM mintákban ( $p = 0,008$ ). A peritumorális CD8 pozitivitás együtt járt a CD68+ ( $p = 0,048$ ), illetve CD163+ ( $p = 0,003$ ) tumor-infiltráló sejtek hiányával. Korábbi vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a redox szabályozásban szintén részt vevő cink-homeosztatisz fehérje, a MT tumorális jelenléte, mely szignifikánsan gyakoribb volt az áttétet adó tumorokban, lineárisan korrelált a CD68+ tumor-infiltráló makrofágokkal ( $p = 0,003$ ). A tumorsejtek HMOX1 pozitivitása ugyanakkor a CD68+ ( $p = 0,019$ ), valamint CD163+ ( $p = 0,003$ ) tumor-infiltráló sejtek jelenlétével inverz korrelációt mutatott. Emellett, szignifikáns lineáris összefüggést találtunk a tumorális HMOX1 és a peritumorális CD8 pozitivitás ( $p = 0,014$ ) között. A peritumorális CD1a+ sejtek jelenléte korrelált mind a tumorsejtek HMOX1 expressziójával ( $p = 0,001$ ), mind a peritumorális CD8 pozitivitással ( $p = 0,005$ ).

Eredményeink arra utalnak, hogy a reaktív oxigén gyökök termelődése és az antioxidáns útvonalak aktiválódása a melanomasejtekben és melanoma-asszociált immunsejtekben szerepet játszhat a tumor-progresszió, illetve a tumor-ellenes lokális immunválasz szabályozásában.

TÁMOP-4,2,2, A-11/1/KONV-2012-0031; OTKA K105872; NK101680

Erdei Lilla<sup>1</sup>, Tax Gábor<sup>1</sup>, Bolla Beáta Szilvia<sup>1</sup>,  
Urbán Edit dr.<sup>2</sup>, Kemény Lajos dr.<sup>1,2</sup>, Szabó Kornélia dr.<sup>3</sup>:

**Propionibacterium acnes-indukálta TLR szignalfolyamatok negatív szabályozóinak azonosítása és jellemzése keratinocitákban**  
(SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>1</sup>, SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged<sup>2</sup>, MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged<sup>3</sup>)

A *Propionibacterium acnes* (P. acnes) baktérium tagja az egészséges bőr mikroflórájának, azonban opportunistá patogénként részt ve-

het különböző betegségek kialakulásában, mint például az acné vulgaris patogenezise során. Ismert, hogy az epidermális keratinocitákban a baktérium hatására veleszületett immun- és gyulladási folyamatok indulnak a patogénfelismerő Toll-like receptorok (TLR) aktiválásán keresztül. Kevésbé ismert azonban ezen folyamatok negatív szabályozása, mely a folyamatok lecsendesítése révén védelmet nyújthat a szabályozatlan, gyakran destruktív jellegű gyulladás kialakulásától. Munkánk során ezért célul tűztük ki már más rendszerekben már leírt, a TLR szignalfolyamatok negatív szabályozó elemeinek (SIGIRR, TOLLIP, TNIP1 és TNFAIP3) kifejeződésének jellemzését humán in vitro tenyésztett immortalizált keratinocitákban (HPV-KER). Ezen szabályozók mRNS szintű kifejeződését és ezek változását különböző filogenetikai csoportba tartozó *P. acnes* 889 (IA) és 6609 (IB) baktériumtörzsek hatására valós idejű RT-PCR módszerrel detektáltuk, fehérjeszintű vizsgálatainkat, valamint a TLR szignalfolyamatok aktivációjának követését western blot analízissel végeztük. A baktériumkezelés hatására az NF- $\kappa$ B p65-ös alegységének mennyisége dóziszfüggő módon nőtt a sejtmagban, ami fokozódó TLR aktivációra utal. A négy vizsgált negatív szabályozó mRNS szinten jelen volt a HPV-KER sejtekben. Közülük a TNIP1 és a TNFAIP3 expressziója gyors, tranzienst módon emelkedett a *P. acnes* kezelés hatására, melynek maximumát 12 órával a kezelést követően mértük. A különböző *P. acnes* törzsek hatásában nem találtunk jelentős különbséget. Emellett az alkalmazott baktérium dózis emelésével párhuzamosan mindkét gén mRNS szintű kifejeződése fokozódott, melynek hátterében az NF- $\kappa$ B dóziszfüggő aktivációja és nukleáris transzlokációja állhat. Fehérje szinten a baktérium kezelés hatására a TOLLIP mennyisége tranzienst csökkenést, míg a TNFAIP3 szintje növekedést mutatott. Eredményeink arra utalnak, hogy keratinocitákban a *P. acnes* mennyiségétől függően dóziszfüggő TLR aktiváció következik be. A bőrsejtekben is kifejeződnék azonban a TLR szignalfolyamatokat negatívan szabályozó molekulák, melyeknek a gyulladási folyamatok kontrollálása révén fontos szerepük lehet a bőrsejtek és a kommenzális flóra elemei közötti egyensúly fenntartásában.

Fazekas Barbara<sup>1</sup>, Németh István Balázs dr.<sup>1</sup>, Farkas Katalin<sup>2</sup>, Nagy Ferenc dr.<sup>2</sup>, Kemény Lajos dr.<sup>1</sup>, Ádám Éva dr.<sup>3</sup>, Széll Mária dr.<sup>4</sup>:  
**A humán konstitutív fotomorfogén protein 1 szerepet játszik a mikroszatellita instabilitásban humán keratinocitákban**  
 (SZTE ÁOK, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged<sup>1</sup>, MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged<sup>2</sup>, MTA-Szegedi Biológiai Kutató Központ, Növénybiológiai Intézet, Szeged<sup>3</sup>, SZTE ÁOK, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged<sup>4</sup>)

A konstitutív fotomorfogén protein 1 (COP1) gént lúdfűben (*Arabidopsis thaliana*) írták le először. Egy E3 típusú ubiquitin ligáz kódol, mely számos transzkripciófaktor proteozóma dependens degradációjában játszik szerepet. A gén humán ortológjának (huCOP1) szerepe még nem teljesen tisztázott. Nem-melanóma eredetű bőrtumorokban a huCOP1 expressziója lézió specifikusan megváltozhat. Munkacsoportunk korábban kimutatta, hogy a huCOP1 a p53 fehérje együtműködő partnere. Real-time RT-PCR technikával kimutattuk, hogy stabilan csendesített siCOP1 keratinociták génexpressziós profilja eltér a mutS homolog 2 (MSH2) gének kifejeződés szintjében a kontroll sejtektől, emellett protein szinten is változás észlelhető. A mismatch repair (MMR) gének, mint az MSH2, fontos szerepet játszanak a genomikai stabilitás fenntartásában. Az MMR defektusa következtében gyakoribb a mutációs ráta, így módon fokozott rizikó lehet bőr-, és solid belső szervi tumorok kialakulására, mint az autoszomális domináns módon öröklődő Muir-Torre szindrómában is. Kísérleti eredményeink alapján valószínűsíthető, hogy a huCOP1 az Ub-proteozóma útvonalon keresztül képes befolyásolni az MSH2 fehérje kifejeződését, azonban RNS szinten a huCOP1-MSH2 relációja komplexebb szabályozást feltételez. Ezért a huCOP1 további vizsgálata ígéretes célpont lehet a MMR defektus kiváltotta bőr-, és belső szervi tumorok patogenezisének jobb megértésében.

Haluszka Dóra<sup>1,2</sup>, Csákány Attila<sup>2</sup>, Lőrincz Kende dr.<sup>1</sup>, Bánvölgyi András dr.<sup>1</sup>, Gyöngyösi Nóra dr.<sup>1</sup>, Márton Dalma<sup>1</sup>, Keszeg András<sup>1</sup>, Kolonics Attila dr.<sup>2,3</sup>, Kárpáti Sarolta dr.<sup>1</sup>, Wikonkál Norbert dr.<sup>1</sup>, Szipőcs Róbert dr.<sup>2,3</sup>:

## „FiberScope” nemlineáris mikroszkóp alkalmazása a bőrgyógyászatban

(Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikörtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest<sup>1</sup>, MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont Szilárdtest-fizikai és Optikai Intézet, Budapest<sup>2</sup>, R&D Ultrafast Lasers Kft., Budapest<sup>3</sup>)

Az utóbbi évek jelentős áttörést hoztak a nemlineáris 3D mikroszkópia bőrgyógyászatban történő kutatási és klinikai alkalmazása területén. A bőrben található kromofórok közel infravörös tartományban (670-1300 nm) történő gerjesztése biztonságos, jelölés nélküli képalkotást tesz lehetővé nagy térbeli és időbeli felbontás mellett. A jelenleg már piacon lévő, és az in vivo humán diagnosztikai mérésekhez szükséges engedélyekkel rendelkező Dermalnspect berendezés még a hagyományos szilárdtest-lézer fényforrással működik. Elterjedését jelentősen korlátozza a berendezés ára, valamint mérete, így a nehezen megközelíthető területek vizsgálata, illetve az eszköz hordozhatósága korlátozott. Mindkét szempontból jelentős előrelépést jelent az általunk nemrégiben bőrgyógyászati szempontok alapján kifejlesztett „FiberScope” rendszer, amelyben fényforrásként egy, a közel infravörös tartományban működő optikai szállézer és erősítő rendszert, míg a képalkotáshoz egy kisméretű, saját fejlesztésű pásztázó mikroszkópot használunk. Az alkalmazott hosszabb gerjesztési hullámhossz mélyebb penetrációt és biztonságosabb képalkotást tesz lehetővé. Az alkalmazási területek közül részletesen beszámolunk a biztonságtechnikai vizsgálatok, valamint a különböző immunológiai jelenségek, metabolikus szindróma okozta elváltozások, és nem-melanóma bőrtumorokkal kapcsolatos mérések eredményeiről. Eredményeink igazolják, hogy a femtoszekundumos szállézer alkalmazása megfelelő in vivo képalkotást tesz lehetővé, ezzel segítve egy új diagnosztikai eszköz fejlesztését és elterjedését a dermatológiában.

Hegedűs Csaba dr.<sup>1</sup>, Boros Gábor dr.<sup>1</sup>, Emri Eszter<sup>1</sup>, Mikó Edit dr.<sup>1</sup>, Karikó Katalin dr.<sup>2</sup>, Emri Gabriella dr.<sup>1</sup>, Bai Péter dr.<sup>3,4</sup>, Remenyik Éva dr.<sup>1</sup>:

## Az UV sugárzás hatása a mitokondriumokra

(Debreceni Egyetem ÁOK, Bőrgyógyászati Tanszék, Debrecen<sup>1</sup>, Department of Neurosurgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA<sup>2</sup>, Debreceni Egyetem ÁOK, Orvosi Vegytani Intézet, Debrecen<sup>3</sup>, MTA-DE „Lendület” Sejtbiológiai és Jelátviteli Kutatócsoport, Debrecen<sup>4</sup>)

A ciklobután pirimidin dimerek (CPD) szerepe az UVB sugárzás által kiváltott stressz-válaszban kevésbé karakterizált. Még kevesebbet tudunk a CPD-k mitokondriális metabolizmus, a sejt energiaállapotát (NAD-függő PARP és SIRT enzimeket) befolyásoló hatásáról. Munkacsoportunknak korábban egy fotolízis transzfekeációs keratinocita modell létrehozva, microarray kísérletben sikerült kimutatnia a mitokondriális funkcióknak és a sejt energiaállapotának a szabályozásával kapcsolt gének CPD-függő és -független expresszió-változását. Jelen tanulmányban több, a mitokondriális aktivitásra jellemző paraméter változását vizsgáltuk HaCaT keratinocitákon UVB-irradiációt (10 mJ/cm<sup>2</sup>) követően. 6 órával a besugárzás után a PARP1, PARP2, SIRT1, SIRT3 és SIRT4 izoformák mRNS-szintjének növekedését tudtuk kimutatni. A légzési lánc egyes komplexek tagjai (Ndufa2, Ndufb5, ATP5g1, CYCS) szintén magasabban expresszálódtak, mely összhangban áll a mitokondriális aktivitást jellemző OCR/ECAR arány növekedésével. Emellett több, anyagcsere útvonalakat szabályzó fehérje (SIRT1, AMPK, GSK3, p-ACC) szerepét igazoltuk az UVB sugárzást követő metabolikus változásokban. A mitokondriális diszfunkcióra jellemző paraméterként megnövekedett ROS produkciót és membránpotenciál emelkedést tapasztaltunk. A kapott adatok arra utalnak, hogy a sejtek akut stresszre adott adaptációs válaszában elindításában kiemelt szerepe van a mitokondriumoknak, a megfelelő metabolikus változások létrejöttének, melyek az UVB által aktívan szabályozott folyamatok.

Munkánkat támogatta: TÁMOP 4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031, TÁMOP-4.2.2. A-11/1/KONV-2012-0025, OTKA K105872, PD83473, Mecénatura Mec-8/2011, Bolyai ösztöndíj (BP)