

*Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika  
(igazgató: dr. Remenyik Éva egyetemi tanár)<sup>1</sup>,  
Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Fogorvostudományi Kar  
(dékán: dr. Hegedűs Csaba egyetemi tanár)<sup>2</sup>*

## **A súlyos kombinált immunhiányos egér – humán bőr kiméra modell lehetőségei az experimentális dermatológiában**

### **Possibilities of immunodeficient mouse – human skin chimeric in vivo model in experimental dermatology**

LUKÁCS LEVENTE DR.<sup>2</sup>, JUHÁSZ ISTVÁN DR.<sup>1</sup>

#### **ÖSSZEFOGLALÁS**

*A laboratóriumi rágcsálók széles körben használható, relatíve olcsón végezhető, reprodukálható eredményeket ígérő in vivo kísérleti rendszert biztosítanak számos klinikai experimentális területen. Sajnos a leginkább elterjedt kísérleti egerek bőre nem, vagy csak igen korlátozottan alkalmas a humán bőr élettani vagy patológias válaszainak tanulmányozására. A humán bőr akár teljes vastagságban történő transzplantációját napjainkra már kidolgozták és a kutatók részére jelenleg szép számmal állnak rendelkezésre olyan immundeficiens egerek, melyek a xenograftok hosszabb távú túlélését is biztosítani képesek. A meglévő lehetőségeket és azok fontosabb alkalmazási területeit veszi számba az áttekintés*

**Kulcsszavak:**  
**SCID egér - humán bőr xenograft -  
in vivo kísérleti modell - kísérletes  
bőrgyógyászat**

#### **SUMMARY**

*Laboratory rodents provide an in vivo experimental model system which can be widely and at the same time reproducibly and relative economically used for a number of clinical fields of investigation. Unfortunately skin of the most widely used animals, lab mice, can not be used or can only be utilized with severe restraints for experimentation of physiological or pathological processes of human skin. The transplantation methodology of grafting split- or full thickness human skin has been worked out by now, and in addition, several strains of immunodeficient mice are there for the researchers' availability. These murine models allow for survival of xenografts even for a prolonged period of time. The paper summarizes the current options, and the most important experimental fields where achievements have been made.*

**Key words:**  
**SCID mouse - in vivo experimental model -  
human skin xenograft - dermatological  
research**

Az emberi bőr szerkezeti felépítése, működése és funkcionális jelentősége már régóta elég jól ismert. Az utóbbi évtizedek során tovább bővültek a bőr egyes alkotóelemeire vonatkozó ismereteink. Ezt a lényeges fejlődést elsősorban azok az *in vitro* alkalmazható módszerek tették lehetővé, melyek segítségével a bőrt alkotó különféle sejtek szeparálhatók, tenyésztethetők, és melyek révén az egyes sejtek kölcsönhatásai reprodukálható módon tanulmányozhatók. E kutatások eredményei számos új teória megalapozásában bizonyultak nélkülözhetetlenek, egyben azonban számos olyan újabb kérdést vetnek föl, melyek közül jó néhánynak a megválaszolása csak *in vivo* körülmények között lehetséges.

Az emberi bőr élettani és kóros folyamatainak vizsgálatához nagy segítséget jelentenek a konvencionális labora-

tóriumi állatokon végzett kísérletek. A főmlősökön végzett kísérletezés mind költségessége miatt, mind pedig etikai szempontból távol áll az ideálistól, a leggyakrabban használatos rágcsálók bőrének szerkezete pedig nagy fokban eltér az emberi bőrtől. Az embereken végezhető kísérletek skálája ugyancsak etikai megfontolások miatt meglehetősen szűkös. Ez indokolja, hogy olyan modellrendszerek kerüljenek kidolgozásra, melyek segítségével a humán bőrben lejátszódó folyamatok *in vivo* vizsgálhatók (1. táblázat).

Kézenfekvő, hogy felértékelődnek azok az experimentális megoldások, melyekkel az emberi bőr jellemző tulajdonságait, szerkezeti és funkcionális sajátosságait megtartó humán bőrbiopsziák túlélését biztosíthatjuk. A bőrszövet explantációja segítségével, vagyis tenyésztőedénybe kihe-

Egértörzs	Immunhiány típusa	Referencia
Nude	T (csaknem intakt B lycy, magas NK aktivitás)	Flanagan S. P. 1966
SCID	T, B, (nem elhanyagolható NK, leaky fenotípus)	Bosma M. 1983
Nude/SCID	T, B, (előzőekhez képest jobb graftolhatóság)	Takizawa Y., 1996
SCID/Beige	T, B, NK	Froidevaux S., 1991
BNX (Beige/Nude/XID)	T, B, LAK, NK (leaky fenotípus)	Kamel-Reid S., 1988
RAG- 1	T, B, NK,	Mombaerts P., 1992
NOD/SCID	T, B, NK, makrofág (letális provírus – rövid élettan.)	Prochazka M., 1992
Nude/NOD/SLID	T, B, NK, makrofág	Meyerrose T. E., 2006
NOD/SCID/B2m(null)	T, B, NK, makrofág (totál deficiencia – rövid élettant.)	Kollet O., 2000
NOD-scid IL2Rgamma(null)	T, B, NK, makrofág (murin MHC I-II hiány: GVHD-)	Shultz L. D., 2008

1. táblázat

lyezett, akár a folyadék-levegő interfázisra emelt humán bőrben limitált időtartam – általában maximum 48 óra – áll rendelkezésre, hogy megfigyeléseket végezhessünk. Ha ez az intervallum elegendő, akkor könnyen, olcsón és gyorsan előállítható élő bőrszövethez jutunk, amelynek előnye, hogy a kísérletek gyakorlatilag a létrehozást követően azonnal kezdhetők. Ha azonban hosszabb, bonyolultabb kölcsönhatásokat vizsgáló, több napos megfigyelést igénylő kísérleti rendszerben gondolkozunk, akkor a fenti megoldás nem megfelelő. Az emberi szövetek immundeficiens állatokba való xenotranszplantációjával azonban bizonyítottan hosszú távú túlélésük biztosítható, így a humán bőrben tervezett kísérlet kifizetése akár több hónapos is lehet.

#### Humán bőr xenotranszplantációján alapuló modellek

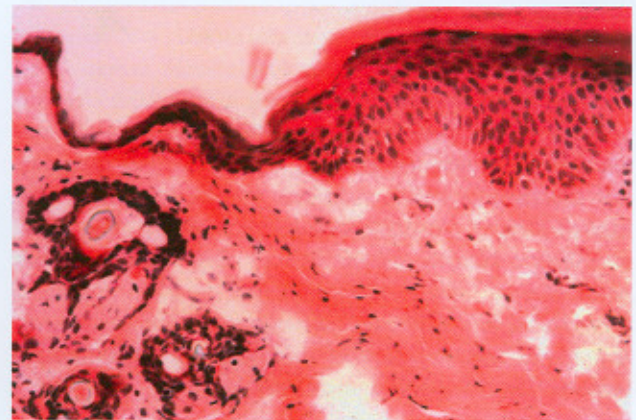
A szabadon átültetett bőr lehet teljes vagy részvastagságú, ez utóbbit a klinikai zsargonban szokás félvastag bőrnak is nevezni. A részvastagságú bőrátültetéshez levett bőr metszési síkja a papillaris dermisben halad. A vételi technika nagy előnye – a donor szempontjából, hogy a donor terület a keresztben elmesztett szőrtüszők hámjából gyorsan újra hámosodni képes. Hátránya viszont, hogy az átültetett bőr csak kevés humán irha komponens tartalmaz, mely nem alkot egybefüggő réteget, és hogy a bazálmembrán és a bazális sejtsor sem marad intakt. A teljes vastagságú bőrátültetési technika a hámot és az irhát egyaránt tartalmazó bőr átültetését jelenti (1. ábra),



1. ábra

Humán teljes vastag bőr transzplantátum klinikai képe a SCID egérbe való beültetés után 4 héttel

melynek vétele esetén az adó területet sebészi varrattal zárni kell. Nagy előnye ennek az átültetési módszernek, hogy a túlélő bőr megőrzi az átültetés előtti szerkezetét, és tartalmazza annak valamennyi kulcsfontosságú összetevőjét, így a teljes bazális hámszövetet és bazálmembránt, valamint az irha ereit és egyéb komponenseit (2. ábra). A különféle laboratóriumi állatokra, többek között



2. ábra

Humán bőr graft és a befogadó egér bőre átmeneti zónájának mikroszkópos képe, kilöködés, gyulladás jelei nélkül

rágcsálókra történő szabad bőrátültetés technikáját Billingham és Medawar dolgozták ki (4). A homológ vagy autológ, Reverdin vagy Thiersch módszere szerint levett felhámot, vagy fél vastag bőrt, varrat nélkül, az egér bőrén ejtett 1 cm átmérőjű sebbe illesztették, és pigmenteloszlási zavarok, valamint kémiai karcinogenezis vizsgálatára használták fel (5). Csupaszigérré ültetett humán bőr kísérleti felhasználásáról először 1973-ban számoltak be (46). Kruger és munkatársai kémiai prokarcinogének hatását vizsgálták csupaszigérré ültetett sertés eredetű xenotranszplantátumon (31). Az eredeti bőrátültetési technikán több-kevesebb mértékben szinte valamennyi azt alkalmazó kutatócsoport módosított (3, 21), azonban abban mindegyik megegyezett, hogy az átültetett bőr graft részvastagságú volt. Nagy előrelépést jelentett a teljes vastagságú bőrátültetési technika egér modellben történő adaptálása, mely néhány technikai nehézség leküzdésével vált lehetségessé (59). Az átültetett bőr így a hám

mellett az irha komponenst nemcsak a papilláknak megfelelő foltokban tartalmazza, hanem a dermis papilláris sávja is átültetésre kerül, annak humán eredetű extracelluláris matrix, endothel, stb. tartalmával együtt. Az így nyert transzplantátumokban a vizsgált folyamatok humán mikrokörnyezetben zajlanak, emiatt sokrétűen felhasználhatók, pl. a bőr öregedési folyamatainak vizsgálatára (19), dermato-onkológiai kutatásokhoz (29), UV besugárzás vagy karcinogének pigmentált naevusokra való hatásának vizsgálatára (33, 22), vagy pl. a psoriasisos bőr tulajdonságainak beható elemzésére (31,15, 2).

### **Immunodeficiens egértörzsek**

Az in vivo kutatási lehetőségek spektrumát jelentősen kiszélesítette a thymushiányos mutációt hordozó csupasz egér törzs felfedezése (14). A hetvenes évektől kezdve máig elterjedten használt egértörzs jellemzője a T sejt-hiány, megtartott B-sejt állomány és igen aktív természetes ölő (NK) sejt aktivitás mellett (1. táblázat). Bosma és munkatársai izolálták a VDJ-rekombináz enzim hiányban szenvedő súlyos kombinált immunhiányos (SCID) egértörzset (C.B-17 scid/scid), amely T sejt mellett B-sejt deficienciával is bír, emiatt a csupasz egérnél jobban tolerálja a xenograft beültetést (7). Komplex immunhiánya révén humán haematolymphoid sejtekkel, foetális lymphoid szövettel (32), illetve perifériás vénás vér lymphocytákkal (35) részleges emberi immunrendszer „rekonstituálható”. Emiatt az első és mindmáig a legelterjedtebben használt humanizált modell a HIV fertőzés patofiziológiájának tanulmányozására. Hátránya, hogy az immundeficiencia penetranciája egyenként változó, és a SCID egerek NK aktivitása sem elhanyagolható. A SCID egér beige színű variánsa (SCID/beige) éppen ezt a kísérleti szempontból hátrányos tulajdonságot küszöböli ki: a beige mutáció ugyanis NK aktivitás hiánnyal jár (17). A BNX (Beige/Nude/XID) egértörzs hátrányos mutációjának végeredménye egy hasonlóan sokrétű immunhiány, de a B sejt defektust itt a BTK (Bruton Tyrosine Kinase) enzim defektusa okozza (27). Kevésbé vált elterjedté a kombinált immundefektussal bíró csupasz SCID egér (52). A NOD (non-obese diabetikus) egértörzsnek is kitenyésztették SCID mutációval is rendelkező változatát (NOD/SCID), amely az előzőekhez képest jelentős makrofág deficienciában is szenved. Hátránya a rövid élettartam (43). Csúszásos bőri változata is elérhető (Nude/NOD/SCID), (34), mindkét törzs hátránya a rövid élettartam. A legújabb generációs  $\beta$ 22 mikroglobulin-deficiens {B2m(null)} NOD/SCID egerek a további immunhiány miatt a korábbiaknál is alkalmasabbak humán őssejtekkel történő rekonstitúcióra és az őssejtek reprodukálható kísérletes funkcionális vizsgálatára (29). Ezen törzsnek is hátránya a rövid élettartam, ezért csak rövid távú kísérletek, pl. homing vizsgálatára bizonyultak alkalmasnak. Ugyanezen célra több kutatócsoport egymástól függetlenül fejlesztett ki immundeficiens egértörzsek-ből génebeszeti eszközökkel a közös IL-2 receptor gamma láncot nem expresszáló (knock-out) egereket {IL2rgamma(null)} amelyek további lehetőségeket rejtenek

haematolymphoid szövetek és őssejtek magas hatásfokú transzplantációjára, és hosszabb távú in vivo kísérletek végzésére (48). A RAG-1 egértörzs a CB-57 egérből az 1. típusú rekombináz-aktivációs gén inaktiválásával létrehozott knock-out változat (36). A génhiba a VDJ-rekombináz rendszerét bénítja, így a törzs tulajdonságai lényegében a SCID egerekével egyezők, thymocytáik CD8<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> és IL2 receptor-pozitívok, emellett NK-sejt aktivitásuk is kisebb.

### **Onkológiai modellek**

Az immunhiányos egerekbe oltott humán solid tumorok változó mértékben, általában magas százalékban megtapadnak. Humán CTCL-ből származó sejtenyészetnek az egér bőre alá oltása lymphomatoid tumorok kialakulásához, sőt visceralis propagatiohoz vezet (54). A legtöbb humán tumor azonban rágszálókba oltást követően akkor növekszik az emberi tumorokhoz hasonlóan, ha azokat ortotopikusan adják, azaz az állatnak abba a szervébe juttatják be, amely emberi szervből eredetileg származtak. Melanoma vonatkozásában ilyen ortotop viszonyokat a bőr felső rétegei, a hám, ill. az irha biztosítanak, azonban az egér irhája nem alkalmas tumorok növelésére. Kerbel kísérletet tett egy ortotopikus melanoma modell létrehozására csupasz egerek "subdermalis", azaz egészen felszínes szubkután beoltásával (11). Az így generált tumorok az egér bőrben, a mikrokörnyezettel nem kommunikáló tumoros csomó kialakulásához, sőt pseudokapszula képződéshez vezetnek. Ezzel szemben a SCID egerekre ültetett humán bőr igazi ortotopikus mielőtt biztosít, amelyben a tenyésztett human melanoma sejtek beoltása az eredeti tumorokhoz hasonló, lokálisan invazív architektúrát eredményez (24). Herlyn munkacsoportja RAG-1 (Rekombináz-aktiváló gén-1 deficiens knock-out) egerekre ültetett humán fitymabőrben észlelte melanoma megjelenését. A graftot egyszeri DMBA kezelést követően több hónapig krónikus UV-B expozíciónak tették ki (hetente 3x a MED 2x-ével sugarazták be). A human bőrben atípusos melanocytás laesiók jelentkeztek, egy esetben pedig noduláris melanoma keletkezését észlelték (1). A docetaxel terápia hatását vizsgálva human fej-nyak tumorral xenotranszplantált SCID egerekben megállapították, hogy az ismert taxanreagens tumorok növekedését a tumorokba adott citosztatikum nem befolyásolta. Taxanérzékeny tumorok esetén a tumor fölött ejtett sebzésbe direktben adott kemoterápia effektívnek bizonyult, anélkül, hogy a sebgyógyulást zavarta volna (60). Nem csak melanoma, hanem más humán bőrtumor növekedésének kísérletes in vivo vizsgálatát is elősegítheti az immunhiányos egerekre transzplantált humán bőr modell. Basalcellás carcinoma (BCC) kísérleti állatok bőrében nagyon alacsony arányban tapad meg, míg a humán bőr xenograft által biztosított szervspecifikus mikrokörnyezet a korábbiaknál jobb tumor megtapadási arányt eredményez (18). Ez a kísérleti rendszer a humán BCC biológiájának eddigénél behatóbb megismerését, új terápiás lehetőségek tesztelését teszi lehetővé.

### **Inflammatorikus válasz vizsgálata**

A TPA indukálta bőrgyulladás természetének SCID egér bőrében történő elegáns vizsgálatával kimutatható volt mind a gyulladás, mind a Ciklosporin-A által kiváltott gyulladáscsökkentés funkcionális T-sejtektől független volta (47). A SCID egerekre ültetett humán bőrben proinflammatorikus molekulák lokális adásával steril gyulladás hozható létre, melyet gyulladásos állapotra jellemző endotheliális adhéziós molekulák expressziója kísér (59). A továbbiakban a modell lehetőségeit kihasználva sikerült a különféle citokinekkal kiváltott hasonló gyulladásos reakciókat különböző csoportba sorolni. Ezek eltérőnek bizonyultak aszerint, hogy a különféle, gyulladás kapcsán expresszálódó adhéziós molekulák ellen termelt blokkoló hatású monoklonális antitestek megakadályozzák-e a gyulladást vagy sem (42). A SCID egéren növekvő humán bőr transzplantátumba növekedési faktorok és citokinek lokális overexpresszióját előidéző adenovírus konstruktokat is be lehet injektálni. A humán bőr szerkezetét hatásosan képesek megváltoztatni a lokálisan termelődő anyagok, a VEGF és angiopoietin (neovaskularizációt előidéző), a PDGF és TGF- $\beta$  (kötőszövetes szaporulatot okozva) valamint egyes kemokinek, mint az IL-8, MCP-1, melyek gyulladásos sejteket vonzanak a graftba (20). Ezzel a módszerrel a bőr gyulladásos, tumor növekedési és sebgyógyulási folyamatainak egyes lépéseit modellezhetjük.

### **Immunbiológia, gyógyszerkutatás**

A molekuláris biológia azon ága, amely a transzlációs kutatásokkal foglalkozik, a gyógyszer-hatékonysági vizsgálatok végzését is segíti. Az alkalmazható humanizált xenotranszplantátum modellek mára a bőrgyógyászati gyógyszerek kifejlesztésének is fontos eszközévé váltak (40). Az egészséges humán bőrrel transzplantált SCID egerek később allogén módon intraperitoneálisan adott perifériás vénás vér lympho-monocyták segítségével rekonstituált egyedekben a graft területében humán T-sejtek inváziója és következményes microvascularis károsodás jelei észlelhetők (50, 37). Mivel a rágsálókban nincs LFA-3 expresszió, ez a modell biztosította az in vivo experimentális hátteret, ezzel a lehetőséget ahhoz, hogy humán LFA-3 elleni terápiás stratégiák kidolgozásra kerülhessenek. Ezen koncepció vezetett a psoriasisban effektív alefacept, humán LFA-3/IgG(t) fúziós protein kifejlesztéséhez (13). Humanizált immunhiányos SCID egerek tetanusz toxoiddal, vagy oxazolonnal végzett szenzitizációja segítségével késői típusú hiperszenzitivitási reakció in vivo létrehozása is lehetséges (53). A humán T-sejtek akkumulációja a transzplantált bőrben, perivascularisan figyelhető meg, megerősítve, hogy ezen sejtek homingja a humán bőrben történik (41, 55). A humán lymphocyták aktiválás és antitest termelés láncreakciójában feltételezhetően részt vevő citokinek megvonásával vagy túlzott mennyiségben történő adásával (10) az illető citokinek szerepe részleteiben tisztázható. A SCID egérben túlélő humán bőr xenograft segítségével TiO<sub>2</sub> partikulumok transzepidermális penetrációját sikerült vizsgálni, és további információt szerezni az intakt humán bőr nanopartikulumokkal szembeni barrier tulajdonságairól (28).

### **Autoimmun betegség modellek**

Duchosal munkacsoportja megállapítása szerint SLE betegek perifériás véréből származó monocytákkal transzplantált SCID egerek autoantitesteket termelnek (12). Az SLE jellegzetes glomerulonephritisre vagy dermatitisre utaló tünetei az alacsony humán IgG szint és a DNS ellenes antitestek hiánya miatt nem voltak kiválthatók, de hasonló kísérleti körülmények között primer biliaris cirrhosis tüneteit sikerült indukálni (30). Ha a rekonstitúció céljából atopiás dermatitises beteg perifériás vénás vér lymphocytáit alkalmazzák, az egerekben kimutathatóvá válik keringő humán IgE jelenléte, amely mennyisége IL-4 adásával fokozható (49). A gyulladásos paraméterek fokozódása bakteriális eredetű szuperantigén, Staphylococcus enterotoxin B adásával is elérhető (23). Egészséges humán bőr transzplantációját követően humán bazálmembrán antigén ellen termelt egér IgA passzív transzferével az átültetett humán bőrben a bullosus IgA betegségre jellemző vesicula képződést lehet kiváltani (58). Pemphigus vulgarisban (PV) szenvedő betegek véréből szeparált lymphocytákat adva előzőleg egészséges humán (heterológ) bőrrel transzplantált SCID egerekbe, PV-ra jellemző direkt immunfluoreszcens képet mutató erosiók jelennek meg a bőr graft területén (25). Más kísérleti rendszerben az átültetett humán bőrbe heterológ humán T sejteket adva epidermotrophismus és lichen planusra emlékeztető citotoxikus dermatitis váltható ki (9). A humán bőrrel transzplantált és később intraperitoneálisan adott humán Th sejtekkel is rekonstituált SCID egerekben a sejtek bőr irányú homingja jól demonstrálható és kemokinekkel is befolyásolható (8).

### **Psoriasis modellek**

Krueger (31) közölte először csupasz egérre ültetett psoriasisos bőr túlélését és a fenotípus megmaradását 11 héten át. Egy német munkacsoport (6) a graft plakkjaiban keverten, humán és egér eredetű keratinocytákat detektált. Nickoloff munkacsoportja (39) SCID egérbe ültetett psoriasisos plakkból származó keratotommal vett humán bőrt és 4-6 héten át figyelte meg humán T-lymphocyták és dendritikus sejtek túlélését. Későbbi kísérletekben aktivált lymphocyták graftba történő injekciójával, prepsoriasisos (psoriasisos betegből származó, nem tünetes) bőrben psoriasist tudott indukálni (38). Dán kutatók egy monoklonális antitest generáltak, mely az IL-15 által indukált T-sejt proliferációt és a monocyták TNF- $\alpha$  produkcióját effektíven gátolni képes. Ugyanez az antitest SCID egérben az átültetett psoriasisos bőr gyulladásos tüneteinek, úgymint az epidermis vastagságának, a parakeratosis mértékének, és a gyulladásos sejtek, továbbá a proliferáló keratinocyták számának csökkenését idézte elő (56). Raychadhouri és mtsai (45) intraperitoneálisan adott humanizált CD28 ellenes monoklonális antitestekkel volt képes hasonló kísérleti szituációban az átültetett psoriasisos bőr gyulladásos tüneteinek mérséklésére. Ugyanez a munkacsoport elegáns kísérlet-sorozatban bizonyította az ideg eredetű növekedési faktor (NGF) etiopatogenetikai szerepét a psoriasisos plakkok Koebner szerinti indukálásában. Megfigyeléseiket a SCID egérbe transzplantált tünetes és normál nem psoriasisos

kontroll bőr NGF-R (p75) pozitív idegszájai számának összehasonlításával is alátámasztották: előbbiben ugyanis szignifikánsan több idegrost generálódik (44). Svensson és munkatársai szerint a SCID egérbe átültetett humán bőr hasznos segítség lehet a gyógyszerkutatóknak is a lokális antipszoriaticumok kezdeti tesztelésében (51).

### Sebgyógyulás modell

NOD/SCID egerek bőrének 30 Gy lokális irradációjával előidézett súlyos radiodermatitis gyógyulását kísérték figyelemmel francia kutatók (16), akik humán csontvelői eredetű mesenchymalis őssejtek sebgyógyulásra kifejtett kedvező hatását észlelték. A sebek gyógyulása jelentősen felgyorsult, és a humán sejtek túlélését immunhisztokémiai és PCR vizsgálattal igazolták. A humán bőr sebgyógyulási fázisainak vizsgálata vált lehetségessé SCID egerek hátra ültetett teljes vastagságú bőrben ejtett sebek nyom követésével (26). A modell segítségével sorozatos biopsziákban jól megfigyelhető a dermis és a dermo-epidermális junkció extracelluláris matrix molekuláinak és az ezeket reguláló integrineknek a jellegzetes térbeni eloszlása és időbeni expressziója. Humán sejtekből mesterségesen konstruált, háromdimenziós bőr struktúra (OrCel) beépülése és a neodermis valamint a neoepidermis kialakulása is jól nyomon követhető a SCID egér modell segítségével (57). Ilyenkor a transzplantált terület köré, a humán sejtek beépülésének elősegítésére és az egér bőr egyébként igen gyors spontán regenerációjának ellensúlyozására a denudált hasfalra teflongyűrűt kell beültetni.

A kombinált immunhiányban szenvedő egerek alkalmasak haematopoietikus érett sejtekkel vagy őssejtekkel történő transzplantációra, így a humán immunrendszer rekonstitúciójára, ezen kívül a beültetett humán bőr xenograft túlélését is több hónapon keresztül képesek biztosítani. Ez a lehetőség, valamint az elérhető immundeficiens egértörzsek sokszínűsége kiváló lehetőséget teremt a humán bőr fiziológiás folyamatainak és megbetegedéseinek jobb megismerését célzó komplex kísérleti rendszerek kialakítására, változatos in vivo experimentumok tervezésére.

A cikk a Derminova Támop (TÁMOP-4.2.2-08/1/2008-0019) kutatási pályázat támogatásával jött létre.

### IRODALOM

1. Atillasoy E. S., Seykora J. T., Soballe P. W., Elenitsas R., Nesbit M., Elder D. E., Mon-tone K. T., Sauter E., Herlyn M.: UVB induces atypical melanocytic lesions and melanoma in human skin. *Am. J. Pathol.* (1998) 152, 1179-86.
2. Baker B. S., Brent L., Valdimarsson H, Powles A. V., Al-Imara L., Walker M, Fry L.: Is epidermal cell proliferation in psoriatic skin grafts on nude mice driven by T-cell derived cytokines? *Br. J. Dermatol.* (1992) 126, 105-110.
3. Baldwin W. M., Cohen N., Hrapchak B. B.: Prolonged survival of murine skin grafted across a weak histocompatibility barrier as a function of skin grafting technique. *Transplantation.* (1973) 15, 419-422.
4. Billingham R. E., Medawar P. B.: The technique of free skin grafting in mammals. *J. Exp. Biol.* (1951) 28, 385-402.
5. Billingham R. E., Orr J.W., Woodhouse D. L.: Epidermal transplantation during chemical carcinogenesis. *Nature* (1950) 166, 1080.

6. Boehncke W. H., Sterry W., Hainzl A., Scheffold W., Kaufmann R.: Psoriasisform architecture of murine epidermis overlying human psoriatic dermis transplanted onto SCID mice. *Arch. Dermatol. Res.* (1994) 286, 325-30.
7. Bosma G.C., Custer R.P., Bosma M. J.: A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. *Nature* (1983) 301, 527-530.
8. Carballido J. M., Biedermann T., Schwetzer C., de Vries J.E.: The SCID-hu Skin mouse as a model to investigate selective chemokine mediated homing of human T-lymphocytes to the skin in vivo. *J. Immunol. Methods* (2003) 273, 125-135.
9. Christofidou-Solomidou M., Albelda S. M., Bennett F. C., Murphy G. F.: Experimental production and modulation of human cytotoxic dermatitis in human-murine chimeras. *Am. J. Pathol.* (1997) 150, 631-9.
10. Coccia M. A., Weeks S. J., Knott C. L., Kuus-Reichel K.: Human IL-6 enhances human lymphocyte engraftment and activation but not human antibody production in SCIDhu PBL mice. *Immunobiology* (1998) 198, 396-407.
11. Cornil I., Man S., Fernandez B., Kerbel RS.: Enhanced tumorigenicity, melanogenesis and metastases of a human malignant melanoma after subdermal implantation in nude mice. *J. Natl. Cancer Inst.* (1989) 81, 938-944.
12. Duchosal M. A., McConahey P. I., Robinson C. A., Dixon F. J.: Transfer of human systemic lupus erythematosus in severe combined immunodeficient (SCID) mice. *J. Exp. Med.* (1990) 172, 985-988.
13. Ellis C. N., Kruger G. G.: Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N. Engl. J. Med.* (2001) 345, 248-255.
14. Flanagan S. P.: 'Nude', a new hairless gene with pleiotropic effects in the mouse. *Genet. Res.* (1966) 8, 295-309.
15. Fraki J. E., Briggaman R. A., Lazarus G. S.: Transplantation of psoriatic skin onto nude mice. *J. Invest. Dermatol.* (1983) 80, 31-35.
16. François S., Mousseddine M, Mathieu N., Semont A., Monti P., Dudoignon N., Saché A., Boutarfa A., Thierry D., Gourmelon P., Chapel A.: Human mesenchymal stem cells favour healing of the cutaneous radiation syndrome in a xenogenic transplant model. *Ann. Hematol.* (2007) 86, 1-8.
17. Froidevaux S., Loo F. A.: Quick procedure for identifying doubly homozygous immunodeficient scid beige mice. *J. Immunol. Methods* (1991) 137, 275-9.
18. Gáspár K., Bálint K., Veres L., Hunyadi J., Juhasz L.: Experiences with in vivo basal cell carcinoma model. *Bőrgyógy. Vener. Szle.* (2004) 3, 129-132.
19. Gilhar A., Pillar T., David M.: Aged versus young skin before and after trans-plantation onto nude mice. *Br. J. Dermatol.* (1991) 124, 168-171.
20. Gruss C. J., Satyamoorthy K., Berking C., Lininger J., Nesbit M., Schaidt K, Liu Z. J., Oka M., Hsu M. Y., Shirakawa T., Li G., Bogenrieder T., Carmeliet P., El-Deiry W. S., Eck Si., Rao J. S., Baker A. H., Bennet J. T., Crombleholme T. M., Velazquez O., Karmacharya J., Margolis D. J., Wilson J. M., Detmar M., Skobe M., Robbins P. D., Buck C., Herlyn M.: Stroma formation and angiogenesis by overexpression of growth factors, cytokines, and proteolytic enzymes in human skin grafted to SCID mice. *J. Invest. Dermatol.* (2003) 120, 683-692.
21. Haftek M., Ortonne J., Staquet M.: Normal and psoriatic human skin grafts on nude mice: morphological and immunochemical studies. *J. Invest. Dermatol.* (1981) 76, 48-52.
22. Herlyn D., Elder D. E., Bondi E., Atkinson B., Guerry D., Koprowski K., Clark W. H.: Human cutaneous nevi transplanted onto nude mice: a model for the study of the lesional steps in tumor progression. *Cancer Res.* (1986) 46, 1339-1343.
23. Herz U., Schnoy N., Borelli S., Weigl L., Käsbohrer U., Daser A., Wahn U., Köttgen E., Benz H.: A human-SCID mouse model for allergic immune response bacterial superantigen enhances skin inflammation and suppresses IgE production. *J. Invest. Dermatol.* (1998) 110, 224-31.
24. Juhasz L., Albelda S. M., Elder D. E., Murphy G. F., Adachi K., Herlyn D., Válví-Nagy I. T., Herlyn M.: Growth and invasion of human melanomas in human skin grafted to immunodeficient mice. *Am. J. Pathol.* (1993) 143, 528-537.

25. Juhász I., Lazarus G., Murphy G. F., Shih IM., Herlyn M.: Development of pemphigus vulgaris-like lesions in severe combined immunodeficiency disease mice reconstituted with lymphocytes from patients. *J. Clin. Invest.* (1993) 92, 2401-7.
26. Juhász I., Murphy G. F., Herlyn M., Albelda S. M.: Regulation of Extracellular matrix proteins and integrin cell substratum adhesion receptors on epithelium during cutaneous human wound healing in vivo. *Am. J. Pathol.* (1993) 143, 1458-1469.
27. Kamel-Reid S., Dick J. E.: Engraftment of immune-deficient mice with human hematopoietic stem cells. *Science* (1988) 242, 1706-9.
28. Kiss B., Biró T., Czifra G., Tóth B. I., Kertész Z., Szikszai Z., Kiss A. Z., Juhász L., Zouboulis C.C., Hunyadi J.: Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. *Exp. Dermatol.* (2008) 17, 659-67.
29. Kollet O., Peled A., Byk T., Ben-Hur H., Greiner D., Shultz L., Lapidot T.: Beta2 microglobulin-deficient (B2m(null)) NOD/SCID mice are excellent recipients for studying human stem cell function. *Blood* (2000) 95, 3102-5.
30. Krams S. M., Dorshkind K., Gershwin E.: Generation of biliary lesions after transfer of human lymphocytes into severe combined immunodeficient (SCID) mice. *J. Exp. Med.* (1989) 170, 1919-1930.
31. Krueger G. G., Manning D. D., Malouf J., Ogden B. E.: Long term maintenance of psoriatic human skin on congenitally athymic nude mice. *J. Invest. Dermatol.* (1975) 64, 307-12.
32. McCune J. M., Namikawa R., Shih C., Rabin L., Kaneshima.: Suppression of HIV infection in AZT-treated SCID-hu mice. *Science* (1990) 247, 564-566.
33. Meyer L. J., Schmidt L. A., Goldgar D. A., Piepkorn M. W.: Transplantation of hu-man nevi to nude mice: persistence of nevi from dysplastic nevus syndrome patients. *J. Invest. Dermatol.* (1991) 630.
34. Meyerrose T. E., De Ugarte D. A., Holing A. A., Herrbrich P. E., Cordonnier, T.D., Shultz L. D., Eagon J.C., Wirthlin L., Sands M. S., Hedrick M. A., Nolte J. A.: In vivo distribution of human adipose-derived mesenchymal stem cells in novel xenotransplantation models. *Stem Cells* (2007) 25, 220-7. Epub 2006 sep. 7.
35. Moiser D. E., Gulizia R. J., Baird S. M., Wilson D. B., Spector H., Spector S. A.: Human immunodeficiency virus infection of human-PBL-SCID mice. *Science* (1991) 251, 791-794.
36. Mombaerts P., Iacomini J., Johnson R. S., Herrup K., Tonegawa S., Papaioannou V. E.: RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes. *Cell* (1992) 68, 869-877.
37. Murray A. G., et al.: Dermal microvascular injury in the human peripheral blood lymphocyte reconstituted-severe combined immunodeficient (Hu-SCID) mouse/skin allograft model is T cell mediated and inhibited by a combination of cyclosporine and rapamycin. *Am. J. Pathol.* (1998) 153, 627-638.
38. Nickoloff B. J.: Characterization of lymphocyte-dependent angiogenesis using a SCID mouse: human skin model of psoriasis. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* (2000) 5, 67-73.
39. Nickoloff B. J., Kunkel S. L., Burdick M., Strieter R. M.: Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model. *Am. J. Pathol.* (1995) 146, 580-8.
40. Petersen T. K., Sorensen P.: Translational dermatology in drug discovery: perspectives for integrating humanized xenograft models and experimental clinical studies. *Drug Discov. Today* (2008) 13, 240-6.
41. Petzelbauer P., et al.: Human delayed-type hypersensitivity reaction in a SCID mouse engrafted with human T cells and autologous skin. *J. Invest. Dermatol.* (1996) 107, 576-581.
42. Pilewski J. M., Yan H. C., Juhász L., Christofidou-Solomidou M., Williams J., Murphy G. F., Albelda S. M.: Modulation of adhesion molecules by cytokines in vivo using human/severe combined immunodeficient (SCID) mouse chimeras. *J. Clin. Immunol.* (1995) 15, 122S-129S.
43. Prochazka M., Gaskins H. R., Shultz L. D., Leiter EFL: The nonobese diabetic scid mouse: model for spontaneous thymoma- genesis associated with immunodeficiency. *Proc. Nat. Acad. Sci.* (1992) 89, 3290-4.
44. Raychaudhuri S. P., Jiang W. Y., Raychaudhuri S. K.: Revisiting the Koebner phenomenon : role of NGF and its receptor system in the pathogenesis of psoriasis. *Am. J. Pathol.* (2008) 172, 961-71.
45. Raychaudhuri S. P., Kundu-Raychaudhuri S., Tamura K., Masunaga T., Kubo K., Hanaoka K., Jiang W. Y., Herzenberg L. A., Herzenberg L. A.: FR255734, a humanized, Fc-Silent, Anti-CD28 antibody, improves psoriasis in the SCID mouse-psoriasis xenograft model. *J. Invest. Dermatol.* (2008) 128, 1969-76.
46. Reed N. D., Manning D. D.: Long-term maintenance of normal human skin on con-genitally athymic nude mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (1973) 143, 350-353.
47. Reynolds N. J., Voorhees J. J., Fisher G. J.: Cyclosporin A inhibits 12-O- tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced cutaneous inflammation in severe combined immunodeficient mice that lack functional lymphocytes. *Br. J. Dermatol.* (1998) 139, 16-22.
48. Shultz L. D., Lyons B. L., Burzenski L. M., Gott B., Chen X., Chaleff S., Kotb M., Gillies S. D., King M., Mangada J., Greiner D. L., Handgretinger R.: Human lymphoid and myeloid cell development in NOD/LtSz-scid IL2R gamma null mice engrafted with mobilized human hemopoietic stem cells. *J. Immunol.* (2005) 174, 6477-89.
49. Spiegelberg H. L., Beck L., Kocher H. P., Fanslow W. C., Lucas A. H.: Role of interleukin-4 in human immunoglobulin E formation in hu-PBL-SCID mice. *J. Clin. Invest.* (1994) 93, 71 1-7.
50. Sultan P., et al.: Blockade of CD2-LFA-3 interactions protects human skin allografts in immunodeficient mouse/human chimeras. *Nat. Biotechnol.* (1997) 15, 759-762. 51.
51. Svensson L., et al.: Evaluation of the psoriasis xenograft SCID mouse model for screening of novel compounds after topical delivery. *Inflam. Res.* (2007) 56, 436-S437.
52. Takizawa Y., Saida T., Tokuda Y., Dohi S., Wang Y. L., Urano K., Hioki K., Ueyama Y.: New immunodeficient (nude-scid, beige-scid) mice as excellent recipients of human skin grafts containing intraepidermal neoplasmas. *Arch. Dermatol. Res.* (1997) 289, 213-8.
53. Taube M., Carlsten H.: Cutaneous delayed type hypersensitivity in SCID mice adoptively transferred with lymphocytes is B-cell independent and H-2 restricted. *Scand. J. Immunol.* (1997) 45, 515-20.
54. Thaler S., Burger A. M., Schulz T., Brill B., Bittner A., Oberholzer P. A., Dummer R., Schnierle B. S.: Establishment of a mouse xenograft model for mycosis fungoides. *Exp. Dermatol.* (2004) 13, 406-12.
55. Tzicopoulos A., et al.: Tuberculin-induced delayed-type hypersensitivity reaction in a model of hu-PBMC-SCID mice grafted with autologous skin. *Am. J. Pathol.* (1998) 152, 1682-1688.
56. Villadsen L. S., Schuurman J., Beurskens F., Dam T. N., Dagnaes-Hansen F., Skov L., Rygaard J., Voorhorst-Ogink M. M., Gerritsen A. F., van Dyk M. A., Parren P. W., Baadsgaard O., van de Winkel J. G.: Resolution of psoriasis upon blockade of IL-15 biological activity in a xenograft mouse model. *J. Clin. Invest.* (2003) 112, 1571-80.
57. Windsor M. L., Eisenberg M., Gordon-Thomson C., Moore G. P.: A novel model of wound healing in the SCID mouse using a cultured human skin substitute. *Australas J. Dermatol.* (2009) 50, 29-35.
58. Zone J. J., Egan C. A., Taylor T. B., Meyer L. J.: IgA autoimmune disorders: development of a passive transfer mouse model. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* (2004) 9, 47-51.
59. Yan H. C., Juhász L., Pilewski J., Murphy G. F., Herlyn M., Albelda S. M.: Human/SCID mouse chimeras: An experimental in vivo model system to study the regulation of human endothelial cell-leukocyte adhesion molecules. *J. Clin. Invest.* (1993) 91, 986-996.
60. Yoo G. H., Subramanian G., Piechocki M. P., Ensley J. F., Kucuk O., Tulunay O. E., Lonardo F., Kim H., Won J., Stevens T., Lin H. S.: Effect of docetaxel on the surgical tumor microenvironment of head and neck cancer in murine models. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* (2008) 134, 735-42.

Érkezett: 2010. III. 16.  
Közlésre elfogadva: 2010. XI. 23.