

## Kísérletes szekció előadásai

Emri Eszter, Emri Gabriella dr.<sup>1</sup>, Egervári Kristóf dr.<sup>2</sup>,  
Beke Livia dr.<sup>2</sup>, Rózsa Dávid<sup>1</sup>, Miko Edit<sup>1</sup>, Boros Gábor<sup>1</sup>,  
Nagy Georgina<sup>1</sup>, Várvölgyi Tünde dr.<sup>1</sup>, Veress Imre dr.<sup>1</sup>,  
Méhész Gábor dr.<sup>2</sup>, Remenyik Éva dr.<sup>1</sup>:

**A metallothionein-expresszió melanómában: tumorbiológiával és immunválasszal összefüggést mutató független biomarker**  
(Debreceni Egyetem Orvos és Egészségtudományi Centrum,  
Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen<sup>1</sup>, Patológiai Intézet, Debrecen<sup>2</sup>)

Melanoma malignumban az áttétképződés és szisztémás terápia hatékonysága függ a tumorsejtek jellemzőitől, mint mitotikus aktivitás, apoptózis rezisztencia, a sejtadhéziós tulajdonságok megváltozása, illetve a szervezet immunválaszától. Kevés olyan tanulmány van, ahol egyidőben vizsgálták a tumor invazivitás és a kapcsolatos immunválasz markereit fehérje szinten ugyanazon tumorszöveti mintán. Az utóbbi években írták le, hogy a metallothionein (MT)-expresszió megváltozása nemcsak az emlő, a prosztata, vagy a májrák esetén prognosztikai faktor, de melanómában is jelentőséggel bír, az over-expresszió a beteg túlélési idejének csökkenésével kapcsolatos. Ennek ellenére nem vált széles körben használt prognosztikai tényezővé, leginkább azért, mert nincsenek megerősítő vizsgálatok. Ami miatt ez mégis indokolt, hogy a MT funkcióját tekintve egyrészt antioxidáns, másrészt, mint cink-transzporter, transzkripciós faktorok és cink-dependens enzimek működését szabályozó molekula, ezek által a tumorsejtek növekedését, apoptózis-rezisztenciáját egyaránt befolyásolja. Ismert a MT-expresszió és az immunrendszer működésének összefüggése is, de egyelőre nem egyértelmű az összefüggés iránya. Az UV-sugárzás szerepe ismert a melanoma kialakulásában és humán bőrben a krónikus napfény hatására megváltozott MT-expressziót írták le, így ebből a szempontból is érdekes lehet ennek a fehérjének a vizsgálata.

Jelen projekt keretében tissue microarray analízissel vizsgáltuk klinikánk archivált, áttétet nem adó és haematogén áttétet adó primer kután melanómákból ( $n = 47$ ) származó szövettani anyagain a MT-expressziót, ezzel párhuzamosan pedig tumorral asszociált makrofágok (CD68, CD163) és dendritikus sejtek (DC-SIGN, CD1a) jelenlétét. Vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy a MT-expresszió szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő metasztatikus melanómában a Breslow tumorvastagságtól függetlenül. Szignifikánsan gyakoribb volt a CD68<sup>+</sup> és CD163<sup>+</sup> makrofágok intratumorális jelenléte is az áttétes melanómákban, míg a CD1a<sup>+</sup> sejtek peritumorális előfordulása volt gyakoribb a nem áttétes primer daganatokban. Pozitív korrelációt figyeltünk meg a tumor MT pozitivitás és a tumorinfiltráló CD68<sup>+</sup> makrofágok jelenléte, illetve a peritumorális MT<sup>+</sup> és CD1a<sup>+</sup> sejtek között.

Lengyel Zsuzsanna dr.<sup>1</sup>, Nagy András dr.<sup>2</sup>, Csernus Valér dr.<sup>2</sup>,  
Battyáni Zita dr.<sup>1</sup>:

**Cirkadián órágeinek: per1, per2, clock, és cry1 expressziója melanómában**

(Pécsi Tudományegyetem, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs<sup>1</sup>, Pécsi Tudományegyetem, Anatómiai Intézet, Pécs<sup>2</sup>)

Epidemiológiai és genetikai vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a közel 24 órás periódusú biológiai szabályozás (cirkadián ritmus) zavara elősegíti a tumorképződést. Vizsgálatunkban melanómából és mellette lévő normál bőrből vett mintákon elemeztük az órágeinek – per1, per2, clock és cry1 – expresszióját qRT-PCR módszerrel. Az eredményeket összevetettük a melanoma hisztopatológiai jellemzőivel, lehetséges összefüggést keresve. Eredményeink azt mutatták, hogy per1, per2, clock és cry1 mRNS mennyisége mérsékelten alacsonyabb a melanómában, mint a mellette lévő normál bőrben. A vizsgált órágeinek közül a clock és cry1 óráge mRNS mennyiségek reciprok összefüggést mutatnak a melanoma következő hisztopatológiai jellemzőivel: Breslow vastagság, mitotikus aktivitás, ulceráció és tumor lokalizáció.

Liszkay Gabriella dr., Plótár Vanda dr., Serester Orsolya dr.:

**BRAF mutáció melanoma malignumban**  
(Országos Onkológiai Intézet, Budapest)

Az onkogén BRAF mutáció előfordulási gyakorisága melanoma malignumban mintegy 40-60%. Ha mutáció kimutatható, célzott kezeléssel a konvencionális kemoterápiánál mintegy kilencszeres objektív válaszarány érhető el.

A mutáció gyakoriságát különböző lokalizációjú és etiológiájú, szövettani típusú melanómáknál, valamint azok metasztázisainál vizsgáltuk melanoma malignum miatt kezelt betegeinknél.

37 primer melanómánál és metasztázisnál valós idejű PCR és olvasdaspont analízist végeztünk formalin fixált paraffinba ágyazott mintákból izolált DNS-ből BRAF mutáció kimutatására.

A 37 primer tumorból 21-nél (57%) találtunk BRAF mutációt. 28 UV sugárzással összefüggésbe hozható melanómából 18 (64%) bizonyult mutánsnak, míg a napfényvel nem érintkező területekről kiinduló melanómáknál mindössze 3 (33%) volt BRAF mutációt hordozó ( $p=0,075$ ). 13 szuperficiálisan terjedő melanoma vizsgálatakor 7 esetben (54%) találtunk BRAF mutációt, 11 noduláris melanómából 8 (75%), 4 lentigo maligna melanómából 3 (75%) míg 3 nyálkahártyából kiindult tumornál 1 (33%), 3 acralis melanómánál szintén 1 (33%) esetben mutattunk ki mutációt. Mindhárom dezmoplasztikus melanoma vad típusú volt. 21 BRAF mutációt hordozó primer tumor metasztázisából 14 esetben (66%) igazoltuk a mutációt. A 16 BRAF mutációt nem hordozó, vad típusú primer tumor metasztázisának felében 8 (50%) kimutattunk BRAF mutációt.

A melanoma malignum komplex onkológiai diagnosztikájának és korszerű terápiájának a közeljövőben elengedhetetlen része lesz a tumor BRAF mutációjának ismerete. Nem elegendő azonban a primer daganat vizsgálata, hiszen a primer tumor és a metasztázis – mint tanulmányunkban is kimutattuk – BRAF mutáció tekintetében is különbözhet.

Miko Edit<sup>1,2</sup>, Remenyik Éva dr.<sup>1</sup>, Scholtz Beáta dr.<sup>2</sup>:

**A mikroRNS-ek és lehetséges szerepük a tumoros fenotípus kialakításában**

(Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum,  
Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen<sup>1</sup>, Biokémiai és Molekuláris  
Biológiai Intézet, Klinikai Genomika Központ, Debrecen<sup>2</sup>)

A mikroRNS-ek (miRNS) rövid, 18-24 nukleotid hosszúságú, egyszálú, nemkódoló RNS molekulák, melyek a génexpresszió szabályozásában vesznek részt. A target mRNS-hez kapcsolódva gátolják azok transzlációját, illetve bizonyos esetekben az mRNS degradációját váltják ki. A miRNS-ek számos sejtbiológiai folyamatban részt vesznek, mint például a fejlődés, differenciáció, proliferáció és apoptózis.

Az elmúlt néhány év kutatási eredményei azt mutatják, hogy a miRNS-ek szerepet játszanak a tumorok kialakulásának, differenciálódásának folyamatában is. A tumorbiológiában betöltött szerepüket alátámasztja az a tény is, hogy az ismert miRNS-ek nagy százaléka olyan genomi régiókban található, melyek tumorokban amplifikálódnak vagy deletálódnak. Ma már számos daganattípusban kimutatták a miRNS-ek aberráns expresszióját, valamint azt is, hogy számos tumorgátló gén, illetve onkogén szabályozásában is részt vesznek. Ismert az is, hogy fontos szereppel bírnak a bőr morfogenezisének, homeosztázisának szabályozásában és aberráns expressziójuk számos bőrbetegség kialakulásához vezethet. A miRNS-ek pontos szerepének megértése az egyes daganattípusok progressziójában és metasztázis képzésében hozzájárulhat a miRNS-ek terápiás alkalmazásához.

Boros Gábor<sup>1</sup>, Miko Edit<sup>1</sup>, Rózsa Dávid<sup>1</sup>, Emri Eszter<sup>1</sup>,  
Nagy Georgina<sup>1</sup>, Juhász Attila dr.<sup>1</sup>, Juhász István dr.<sup>1</sup>,  
Gijsbertus van der Horst dr.<sup>2</sup>, Hiromi Muramatsu dr.<sup>3</sup>,  
Drew Weissman dr.<sup>4</sup>, Karikó Katalin dr.<sup>3</sup>, Horkay Irén dr.<sup>1</sup>,  
Remenyik Éva dr.<sup>1</sup>, Emri Gabriella dr.<sup>1</sup>: