

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Bőr- és Nemikórtani Klinika
(igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)

A FOTODERMATOLÓGIA 15 ÉVE 15 YEARS OF PHOTODERMATOLOGY IN DEBRECEN

HORKAY IRÉN DR., EMRI GABRIELLA DR., SIMICS ENIKŐ DR., VARGA VIKTÓRIA DR.,
REMENYIK ÉVA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A közlemény áttekinti a fotodermatológiai klinikai, oktatási és tudományos munkát a debreceni Bőrklinikán az elmúlt 15 évben.

SUMMARY

The paper is a short review of the clinical, educational and research work on photodermatology carried out at the Department of Dermatology, Debrecen over the last 15 years.

Az utóbbi évtizedekben világszerte, így hazánkban is megszorodtak a napfény okozta bőrbetegségek, a photodermatosisek (PD-k), az akut és a krónikus napfény károsodások („photoageing”), beleértve a cutan malignomákat. Ez részben a bőr természetes és mesterséges UV expozíciójának növekedésével magyarázható, ami életmódbeli szokásoknak/változásoknak, (túlzásba vitt napozás, vízi- és téli sportok, szoláriumok használata, stb.), foglalkozással kapcsolatos fokozott UV-expozíciónak és a légkör védő ózonköpenye globális károsodásának a következménye. Másrészt a lakosság mind gyakrabban kerül kontaktusba fényérzékenyítő tulajdonságú exogén/endogén ágensekkel, többek között a folyamatosan növekvő kemizáció (ipar, mezőgazdaság), valamint újabb fotoszenzibilizáló mellékhatású gyógyszerek forgalomba kerülése következtében.

Az Alföldön érvényesülő intenzív napfény hatás miatt a debreceni Bőrklinikán országos viszonylatban nagy a fotoszenzitív bőrbetegségek és a napfény károsodások száma, ami szükségessé tette, hogy kiemelten foglalkozzunk ezekkel a kórképekkel. Mintegy 40 éve az Intézet egyik meghatározó profilja a fotodermatológia klinikai, oktatási és tudományos szempontból egyaránt, és központja az MDT 1987-ben alakult, ma már több, mint 80 tagot számláló fotodermatológiai szekciójának.

Munkacsoporthozunk 1992-ben két emberből állt, mára 6 tagúvá bővült, és időközben Ph D hallgatókkal egészült ki. Az elmúlt 15 évben elnyert nemzetközi és hazai grantjaink (3 éves TEMPUS S-JEP, 2 éves NATO kutatási támogatás az Európai Uniótól, 5 OTKA, 3 ETT, stb.), valamint egyéni egy-másfél éves ösztöndíjas tanulmányutak lehetővé tették, hogy ne csak bővítsük a fotodermatológiai profilt, hanem új utakon is elinduljunk, új, modern oktatási módszereket vezethessünk be a graduális és postgraduális képzésben egyaránt és mindehhez legyen megfelelő műszerezettségünk.

Klinikai munka

Az 1976 óta működő fotodermatológiai szakrendelés a Tiszántúli PD-ben szenvedő betegeit látja el. A diagnosztizált és gondozott anyagot 2007-ig 291 porphyria cutanea tarda (PCT), 23 erythropoeticus protoporphyria (EPP), ~ 400 polymorph fényexanthema (PFE), 32 chronicus actinicus dermatitis (CAD), közel 300 exogén fotoszenzibilizátor kiváltotta dermatosis és néhány ritkaság (például 5 xeroderma pigmentosum, 2 hydroa vacciniforme, stb.) alkotja. A friss esetek száma a 30 évvel ezelőtinek háromszorosára nőtt. Az igen változatos klinikai képpel rendelkező és különböző patomechanizmusú kórképek (idiopathiás PD-k, exogén fotoszenzibilizátorok okozta fotoallergiás és fototoxikus dermatitisek, cutan porphyriák, geno-PD-k, esetenként fotoexacerbált kórképek. 1) incidenciája az elmúlt években némileg megnőtt, a beteganyag új jellegzetességekkel színesedett. Feltűnően megnőtt a gyógyszer-okozta fotoszenzibilizáció gyakorisága, amelyért manapság elsősorban a cardiovascularis szerek, például az amiodaron és a non-steroid gyulladásgátlók tehetők felelőssé, megelőzve a korábban domináló antibiotikumokat (2). Új adatként kiderült az ezredfordulóról származó első hazai felmérésünkben, hogy a kelet-magyarországi lakosság 9%-a szenved PPF-ben (2). A 90-es évektől kezdve egyre gyakrabban diagnosztizáltunk fényérzékenységgel és polyszenzibilizációval egyaránt kísért chronicus actinicus dermatitis eseteket (3). A PCT-s beteganyagban a II. Belklinika hepatológiai szakrendelésével kollaborációban mint újabban felismerő provokáló tényezőt extrém nagy HCV fertőzöttséget észleltünk és közöltünk - a hazai irodalomban elsőként - az annak minden következményével (4, 5, 6). Ritka társulásként chronicus lymphoid leukaemiában (7), vese-dializált betegen (8) diagnosztizáltunk PCT-t, más esetben differenciáltuk gyógyszer-provokálta pseudoporphyriától (9). Néhány éve irodalmi adatok alapján haemochromatosis

génmutációk mint lehetséges rizikó faktorok után kutattunk (10, 11).

A fotoszenzitív kórképek mind pontosabb *kóriszmézésére* és *differentiálására* az elmúlt 15 évben számos új vizsgálatot vezettünk be, kezelésükre és megelőzésükre új fototerápiás eljárásokat honosítottunk meg; az ezekhez szükséges műszerezettségünk, eszköztárunk jelentősen kibővült (12, 13). Az egyes kórképek kiváltásáért felelős UV-akciós spektrum pontos meghatározására a Kossuth Lajos Tudomány Egyetemen és a budapesti Akadémiai Fizikai Kutatóintézetrel közösen solaris simulatort készítettünk (OTKA támogatás), (14, 15), az UVB és UVA érzékenység szelektív megállapítására (MED) és az idiopathiás kórképek provokációs próbájának elvégzésére Multitestert szereztünk be (TEMPUS grant, 16); a 90-es évek közepén ez utóbbival határoztuk meg a klinikai bemérésre küldött új hazai fényvédő készítmények védőfaktorát is (17). A fotoszenzibilizáló vegyületek identifikálására bevezettük a photopatch tesztet, amelyhez egy új, nagy teljesítményű lokális UVA fényforrást alkalmazunk (3); ez utóbbi egyben a lokális (krém)-PUVA kezelésre is használatos, amelynek bevezetésében a fürdő-PUVA terápiával együtt *Szegedi Andreának* van úttörő szerepe (18).

A *terápiás és preventív* célra egyaránt meghonosított új eljárások között 1994 óta, hazánkban elsőként, sikerrel alkalmazzuk a keskeny hullámsávú (narrow band) UVB fototerápiát. A 311 nm-es UV-sugárzást emittáló fénycső garnitúra a dundee-i Bőrklinika és a Philips cég grandiózus ajándéka. A fényforrást főként psoriasisban, atopiás dermatitisben, de egyéb dermatosisokban is (19) kiterjedten használjuk. A hatásosságával foglalkozó komparatív tanulmányunk (20) közlés előtt áll. 10 éve kizárólag a keskeny hullámsávú UVB-fényforrással történik az idiopathiás PD-k, leginkább a PFE, a ritkábban előforduló solaris urticaria és a CAD kora tavaszonkénti profilaktikus kúrája is.

Néhány éve az SLE betegek additív kezelésére egy UVA1 spektrumot kibocsátó kabin áll rendelkezésre (21).

A korszerű fényforrások jelentősen megnövelték a kezelt betegek számát és kiszélesítették a fototerápia indikációs területét, amelybe az előbbieket mellett mint új kórkép bevonult például a multiplex morphea, az urticaria pigmentosa és disseminált granuloma anulare (22). Jelenleg évente ~ 1 000 beteg fordul meg a fototerápiás ambulancián, akiket többségben a keskeny hullámsávú UVB fényforrással kezelünk (23).

A lakosság fénykárosodásainak prevenciójára a Kossuth Lajos Tudomány Egyetem (KLTE) munkatársaival egyszerű, egyszerűhasználatos személyi UV-dozimétereket fejlesztettünk ki (SUNTEST-család), amelyek mind hazánkban, mind az Egyesült Államokban szabadalmaztatott termékek (l. később) (24, 25, 26).

A klinikum kiegészítéseként kémiai laboratóriumunkban az elmúlt 15 évben is végeztük a 40 éve bevezetett porfirin analízist nemcsak az Intézet, hanem a Bel-, a Neurológiai és a Pszichiatriai klinika betegek számára is. Segítségével diagnosztizáltuk például 1966-ban az első hazai hydroa típusú EPP-eseteket (27), majd később néhány familiaris PCT-t (28), amelyekben a prevenció érde-

kében a családtagok közül kiszűrtük az uroporfirinogén dekarboxiláz (UROD) enzimdefektust hordozókat, 1999-ben pedig egy családi halmozódású különleges hepaticus porphyriát ismertünk fel (29).

Mindezen diagnosztikus vizsgálatok és terápiás eljárások nemcsak a Bőrklinika, hanem a klinikatelep minden rászoruló betege számára is biztosítottak. Az Intézet földszintjén 1997-ben kialakított fotodermatológiai részleg rendelője szolgálja a klinikumot, a fotodiagnosztikát, az UV-fény kezelő a terápiát és a prevenciót. Emellett ideális lehetőséget nyújt az oktatásra és korszerű fényforrásokat biztosít a kutatómunkához is.

Oktatás

A graduális képzésben 1993 óta minden évben féléves fotodermatológiai alternációt, illetve kurzust indítunk. Ezt 1998-ban probléma orientált oktatási módszerűvé (PBL) alakítottam át, tekintve, hogy a klinikai oktatásban még 1994-ben megszerveztem és azóta is koordinálok a multidisziplináris PBL alternációt, amelynek bőrgyógyászati alkalmain rendszeresen szerepelnek fényérzékeny betegek. Az elmúlt 15 évben 27 fotodermatológiai témájú diplomamunka készült munkacsoportunk tagjainak irányításával.

A fotodermatológia kezdettől fogva (1994) a DOTE "Epidemiológiai és klinikai epidemiológiai kutatások" c. egyetemi doktori programjának egyik projektje, amelynek jelenleg már két akkreditált témavezetője van (*Horvay Irén, Remenyik Éva*). Az elmúlt 15 évben munkacsoportunkban *Remenyik Éva* (30), *Wikonkál Norbert* és *Emri Gabriella* védte meg Ph D téziseit summa cum laude. Jelenleg 3 doktorandusz dolgozik a programban. Ph D hallgatóknak 1995-ben indítottuk a fotodermatológiával, 2002-ben az UV-fény okozta bőrkárosodásokkal, illetve a photocarcinogenesis-sel foglalkozó fél-fél éves kurzust, ez utóbbit *dr. Remenyik Éva* szervezésében. Nagy lendületet adott oktatómunkánknak az 1994-ben elnyert fotodermatológiai témájú TEMPUS S-JEP pályázat, amelyben kontraktorként dolgoztam. A grant 3 éven át nyújtott lehetőséget Debrecen, Budapest, Dundee, Leuven, Leiden és Heidelberg-Mannheim között oktató és hallgató cserére, vendégeladások tartására, interdisziplináris fotobiológiai/dermatológiai tanfolyamok szervezésére Magyarországon és külföldön, értékes, modern oktatási anyagok, műszerek beszerzésére. A grant segítségével 1997 májusában Debrecenben egyhetes angol nyelvű intenzív tanfolyamot rendeztünk meg nemcsak magyar, hanem külföldi Ph D hallgatók részére is. A hazai szakemberek és prominens európai fotodermatológusok által tartott előadások teljes anyagát "Photodermatology – photobiology" (31) címen kiadvány formájában jelentettük meg. Majd 1999-ben hazai bőrgyógyászoknak tartottunk egyhetes intenzív posztgraduális tanfolyamot hasonló programmal. 2004-ben az EADV budapesti Spring szimpóziumán, 2005-ben a 8. ESPD kongresszuson szerveztünk fotodermatológiai szekciót, 2006-ban pedig a szintén Budapesten rendezett interdisziplináris továbbképző fórumon vettünk részt fotodermatológiai előadásokkal.

Tudományos munka

Az elmúlt 15 évben a kutatómunkát a PD-k patomechanizmusának tanulmányozása mellett kiterjesztettük a photocarcinogenesisre is, és a korábbi sejtbioológiai, biokémiai és immunológiai vizsgálatokat, módszereket molekuláris biológiai és genetikai profillal bővítettük ki. Ehhez jelentős segítséget nyújtottak a már említett sikeres pályázatok, kollaborációk és a tartós külföldi ösztöndíjas tanulmányutak. A legfontosabb projektek és eredményeink röviden, a teljesség igénye nélkül a következőkben foglalhatók össze:

1. Az UV-DNS károsodás és reparáció (NER) vizsgálata

Korábbi kutatásaink folytatását jelentik *Emri Gabriella* experimentális vizsgálatait, amelyek ugyanakkor kötődnek a photocarcinogenesishez is. TEMPUS grantunk révén egy évig ösztöndíjasként dolgozott a leideni Bőrklinika fotobiológiai laboratóriumában, ahol elsajátította a keratinocita-melanocita ko-kultúra metodikáját. Segítségével különböző típusú sejtenyészetekben flow citometriás módszerrel tanulmányozta a micronucleus képződést, amelyből az UVB és UVA spektrum okozta dózis-függő DNS-károsodásra következtetett (32, 33). Hazatérve comet assay-vel folytatta vizsgálatait HaCaT sejteken. Az eredmények arra utalnak, hogy a fototerápiában alkalmazott különböző UV-spektrumok (keskeny hullámú UVB, UVA), illetve az ezeket felhasználó különböző foto(ke-mo)terápiás eljárások eltérő módon okoznak DNS-károsodásokat. Ily módon ezek az experimentális adatok hozzájárulnak a különböző kezelési módok hatásmechanizmusának jobb megértéséhez, de egyben közvetett információkkal is szolgálnak a kezelt kórképek, például az idiopathiás PD-k patomechanizmusára vonatkozóan is (34). Eredményeit 2004-ben foglalta össze summa cum laude megvédett Ph D téziseiben (35).

Experimentális vizsgálatokból ismert, hogy az UV-fény okozta DNS károsodás és a NER szoros kapcsolatban áll az apoptosissal, amelynek egyik első és meghatározó jellegű morfológiai jele az ún. sunburn sejt (SBC) képződés az epidermisben (36). Ezért az elmúlt 15 évben kutatómunkánkban meghatározó helyet kapott az

2. UV irradiáció indukálta SBC képződés/apoptosis tanulmányozása

Wikonkál Norbert 1992-ben a DOTE Biokémiai Intézetében humán keratinocitákat tenyésztve az irodalomban elsőként tanulmányozta sejtkultúrában ezen sejteket és megállapította képződésük idő- és dózis-függőségét (37). A következő évben a Bőrklinikán is meghonosított keratinocita tenyészetben az apoptosis háttérében álló biokémiai folyamatok közül meghatározta a transzglutamináz (TG) expressziót és aktivitást (38, 39). Ezzel párhuzamosan a verejtékben elsőként sikerült detektálni extracelluláris megjelenésű TG aktivitást. Majd a Yale egyetemen knock-out egereken folytatott vizsgálatsorozatban az E2F-1 transzkripció faktorának az SBC képződésben újabban feltételezett regulációs funkcióját tanulmányozva újabb adatokat szolgáltatott a faktornak az apoptosiban játszott szerepéhez (40).

Egy másik, szintén a Biokémiai Intézetrel közös projektünkben *Remenyik Éva* az apoptosist mint a keratinociták differenciálódásának speciális formáját vizsgálta. A kóros hámsejt proliferációval jellemezhető psoriasisos bőrlézióban immunperoxidáz módszerrel fokozott szöveti transzglutamináz expressziót, TUNEL módszerrel fokozott DNS fragmentációt tudott kimutatni, ami valószínűsíti, hogy a kórkép patomechanizmusában szerepe lehet az apoptosis folyamatának is (41). A további hisztológiai és molekuláris biológiai vizsgálatokhoz kiváló modellt szolgáltatott és nyújt a jövőben is az a három-dimenziós bőrkvivalens modell, amelyet egyéves tanulmányútján a texasi egyetem bőrgyógyászati laboratóriumában dolgozott ki (42, 43). Majd a Yale egyetemen DNS károsodások vagy egyéb szignál mechanizmusok lehetséges szerepét tanulmányozta az SBC képződésben. NER deficiens knock out egerekben végzett experimentális in vivo vizsgálatait alapján a kutatócsoport megállapította, hogy az UVB-hatásra kialakult keratinocita apoptosiban 86-90%-ban az aktívan átíródó DNS szakaszokról származó kijavítható fototermékek a felelősek (44).

A mannheimi Bőrklinikával 1994-től folyó kollaborációban *Simics Enikő* a pentoxifyllin hatását tanulmányozta az SBC képződésre egy új, supravitalis emberi bőrmódelben. A gyógyszer feltehetően antioxidánsként, valamint a TNF-alfára kifejtett gátló effektusa révén csökkenti az UVB irradiáció indukálta SBC képződést (45, 46). Majd DAAD ösztöndíjas tanulmányútján állatkísérletekben apoptotikus proto-onkogéneket és sejtproliferációs markereket vizsgált immunhisztokémiai módszerekkel. Munkacsoportunk egy másik projektjében az urokánsav fotoimmunológiai szerepével, fotoizomerizációja akció spektrumának meghatározásával foglalkozott a dundee-i Bőrklinika Photobiology unit-jában (47). Mindezen vizsgálatok eredménye része lesz készülő Ph D téziseinek.

3. Photocarcinogenesis

Tudományos munkánkban ez a területe szintén szoros kapcsolatban áll az apoptosissal. Jól ismert, hogy az UV-sugárzás carcinogen hatása többek között direkt DNS-károsodáson (timin-dimerek képződése) keresztül valósul meg, amihez indirekt sejthatások (reaktív oxigén-termékek, onkogének, stb.) társulnak. Az egyik védekező mechanizmus ilyenkor is az apoptosis, amelynek egyik kulcseleme a p53 tumor-suppresszor gén. Mutációit számos emberi malignus daganat esetében mint a tumor kialakulásában résztvevő faktort véleményezték. Az utrechti Bőrklinika fotodermatológiai laboratóriumával kollaborációban *Wikonkál Norbert* egyéves világbanki ösztöndíjas tanulmányútján non-melanoma bőrrákokban tanulmányozta a p53 tumor suppresszor gén fehérje-szintű expresszióját és ennek összefüggését az apoptosissal és más, azt reguláló (pl. bcl-2) faktorról, valamint a p53 mutációk meglétét különböző populációk tumoraiban (48, 49). A vizsgálatokat 3 éves ösztöndíjas tanulmányútján a Yale egyetemen folytatta, ahol non-melanoma bőrrákokban a p53-nak az apoptosira és a sejtciklusra kifejtett hatásaival foglalkozott. Továbbá atípusos basaliomás beteg-

anyagban eddig ismeretlen polimorfizmust fedezett fel a PTCH gén 22-es exonjában (50), amelynek valószínűleg oki szerepe van e tumorok patogenezisében, és feltehetően alkalmas lehet szűrővizsgálatra is a betegség kialakulása előtt. Kutatómunkája eredményeit 2000-ben *summa cum laude* megvédett doktori téziseiben összegezte (51).

E témakörben végzett experimentális kutatómunkát *Emri Gabriella* is egyéves DAAD ösztöndíjasként a mannheimi Bőrklinikán, ahol elsősorban környezeti faktorkok co-carcinogén hatását tanulmányozta. A formaldehid mint irritatív és/vagy allergiás kontakt dermatitist, illetve fotoszenzitivitást kiváltó környezetszennyező ágens szerepét vizsgálva humán hámsejt- és fibroblast-kultúrákban megállapította, hogy a vegyület a környezetünkben előforduló koncentrációban is növeli a micronucleusok számát, késlelteti a NER-t, ily módon hozzájárul az UV-indukált carcinogenesishez (52).

Az experimentális kutatómunkát az elmúlt években klinikai és epidemiológiai vizsgálatokkal is kiegészítettük. Egy olyan komplex laboratóriumi tesztpanel alakítottunk ki *in vivo* és *in vitro* vizsgálatokból, amely egy szűkebb populáció mintáit felhasználva alkalmas szélesebb körű biokémiai fenotípus meghatározásra, azaz alkalmas az egyéni tumor-rizikó meghatározására. A szöveti, sejt, molekuláris és genetikai eltérésekben jelentkező különbözőségeket felmérve a klinikailag fokozott kockázatot sejtető populációból kiszűrhetjük a magas rizikójú egyéneket, akik számára fokozott prevenciót javasolunk és valószínűleg meg. A távlati cél megvalósításához első lépésként megtörtént 6 év (1998-2004) anyagában a non melanoma bőrdaganatban szenvedő és műtéti kezelésben részesült betegek retrospektív vizsgálata (fotodermatológiai anamnézis, részletes klinikai/hisztológiai vizsgálat), adatainak feldolgozása és elemzése az általunk kifejlesztett „Fotoderma” internetes alapú adatbázis segítségével (53, 54). A multiplex tumoros betegek random csoportjában kérdőíves felmérés segítségével tanulmányoztuk az UV terhelést, az esetleges co-carcinogének jelenlétét. A genetikai fogékonyság, polimorfizmus későbbi vizsgálatához a betegek beleegyezésével DNS mintát gyűjtöttünk.

Emellett az előbbi adatbázis és kérdőív segítségével felmértük az UV-fény (napozás, szolárium) terhelést, napozási szokásokat, fényvédők használatát random „egészséges” populációban (300 személy) is. Az eredmények mindkét esetben arra hívták fel a figyelmet, hogy a magyar lakosság fokozott kockázatnak van kitéve és rendszeresebb felvilágosítást igényel elsősorban a bőrtumorkok intenzívebb prevenciója érdekében.

A napfény okozta bőrkárosodások és malignus bőrdaganatok megelőzését célozta a KLTE munkatársai által a 90-es években kifejlesztett, már említett UVB-érzékeny kémiai doziméter-család is, „SUNTEST” néven. Densitometriai és egyéb fizikokémiai mérések alapján spektrális érzékenysége közel azonosnak bizonyult az UVB erythema hatásfüggvényével (55). A környezetbarát személyi dózismérők klinikai vizsgálatát Intézetünkben végeztük, a tesztsíkok elszíneződése közti párhuzam alapján kiválasztva a bőrtípusoknak megfelelően biztonságos, derma-

titis solarist nem okozó napozási időtartamokat. A SUNTEST-termékeket személyi célok mellett (a leégés megelőzése) experimentális kémiai UV-dózis mérésre is alkalmasnak találtuk sejtenyészetek (keratinocita, fibroblast) UV-irradiációjakor (38).

4. Patogenetikai és genetikai vizsgálatok cutan porphyriákban

Az évek óta prosperáló hazai és az újabban kialakult nemzetközi kooperációk lehetővé tették, hogy tovább bővítsük ismereteinket cutan porphyriákban, amelyek kialakulása jól példázza az örökletes és a környezeti faktorok együttes jelentőségét.

Tudományos munkánk e területen a 90-es évek közepétől kétéves bilaterális NATO grantunk révén genetikai kutatásokkal egészült ki. Országos viszonylatban nagy számú EPP-s anyagunk egyik betegében és családjában *Remenyik Éva* a glasgowi Genetikai Intézetben egy addig még nem ismert mutációt identifikált a ferrokelatáz enzim génjében (56, 57). A további vizsgálatok a Bőrklinika TEMPUS grantból felszerelt genetikai laboratóriumában folytatódtak és az I. Belklinikával kollaborációban enzimaktivitás vizsgálatokkal egészültek ki. Majd a fotodermatológiai szakrendelésen gondozott 23 betegünk (58) és családtagjaik közül *Varga Viktória* (korábban Ph D hallgató) 2006 végéig 10 beteg DNS mintáiban térképezte fel az öröklött enzimdefektus hátterében álló lehetséges génmutációkat (59). Az eredmények Ph D téziseinek adják majd az anyagát.

A Magyarországon leggyakoribb cutan porphyria, a PCT patogenezisének vizsgálata során az ezredforduló táján 29 gondozott betegünkkel bekapcsolódtunk egy multicentrikus hazai tanulmányba, amely a HCV vírus és a hereditár haemochromatosis gén (HFE) mutációk szerepét, mint provokáló tényezőket mérte fel (60). Az eredmények amellet szoltak, hogy ezek nagy valószínűséggel független rizikófaktorok. Ugyanakkor a HFE mutációk esetenkénti előfordulása PCT-ben utal a két kórkép között lehetséges genetikai összefüggésekre.

Genetikai vizsgálatokra a barcelonai Bőrgyógyászati klinikával (*Prof. M. Lecha*) néhány éve kialakult együttműködés révén nyílt lehetőségünk. 1999-ben egy rendkívül ritka, gyermekkorban manifesztálódó familiaris PCT esetet diagnosztizáltunk (29), amelyben a részletes porfirin analízis és az uroporfirinogén dekarboxiláz (UROD) enzim aktivitásának mérése a szegedi Bőrklinikán történt (*Dr. Kószó F.*). A kórlefolyás és a laboratóriumi vizsgálatok alapján az eredeti diagnózist az igen ritka hepatoerythropoeticus porphyriára módosítottuk.

A részletes genetikai vizsgálat a barcelonai kooperációban valósult meg és egy ritka compound heterozigóta mutációt mutatott ki a probandok UROD génjén. A *J. Exp. Clin. Dermatol.*-ba benyújtott publikációban (61) rámutattunk arra is, hogy a PCT egzakt diagnózisának felállításához esetenként szükséges lehet a DNS szekvenálás, a molekuláris genetikai vizsgálat is. Az ez évben elnyert spanyol-magyar kormányközi kutatási pályázatunk új lehetőséget nyújt a genetikai vizsgálatok folytatásához.

Az előbbi fő kutatási területekhez szorosan nem kapcsolódó további projektjeink egyike a vitiligo. E fény által is progrediáló kórképpen Kósa Ágnes a 90-es évek közepén családvizsgálatokat folytatott, tanulmányozta az autoimmunitás szerepét a patogenezisben és új terápiás eljárásokat próbált ki (62). A vizsgálatok folytatása, az I. Belklinikával kollaborációban közeli terveink között szerepel.

Klinikai és tudományos munkánk eredményeiről az elmúlt 15 évben hazai rendezvényeken közel 100, nemzetközi kongresszusokon 42 előadást tartottunk és 24 angol nyelvű posztert mutattunk be, magyar nyelven 38, nemzetközi folyóiratban 40 publikációban, 5 angol nyelvű (24, 63, 64, 65, 66), 1 magyar nyelvű könyvrészletben (67) és egy angol nyelvű kiadványban (31) adtunk számot. Ez évben várható a Medicina Kiadóban a többszáz oldalas „Klinikai fotodermatológia” (2) című monográfia megjelenése, amelyben a szakirodalom áttekintése mellett összefoglaltam a hazai tapasztalatokat is.

Az elmúlt másfél évtizedben munkacsoportunk korábban kialakult gyümölcsöző nemzetközi kapcsolatai Európa vezető fotodermatológiai centrumaival (London, Dundee, Leuven, Heidelberg-Mannheim, Leiden, Barcelona) tovább erősödtek, közös projektekben, tanulmányutakban realizálódtak. Az együttműködés a klinikumban, az oktatásban és a tudományos kutatómunkában egyaránt mindnyájunk számára hasznos tapasztalatokat, értékes eredményeket hozott. 1998-ban a debreceni munkacsoport néhány magyar kollégával együtt belépett az EADV előző évben megalakult fotodermatológiai társaságába (ESPD), amelynek ülésin rendszeresen látok el elnöki tiszteket, tartunk előadásokat. 2006 őszén kapcsolódtunk be - felkérésre - az MDT fotodermatológiai szekciójának több tagjával együtt a Tudományos Akadémia által most szerveződő bizottság munkájába, amely különböző szakterületeket koordinálva a napsugárzás adverb hatásaival foglalkozik. A dundee-i Photobiology Unit felkérésére munkacsoportunk is részt vesz a rövidesen induló European Multicentre Photopatch Test Study-ban, amelynek célja standardizált teszt-anyagok összeállítása, vizsgálata és bevezetése Európában.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy továbbra is sok megvalósításra váró feladat áll előttünk klinikai, oktatási és tudományos téren egyaránt, amelyeknek munkacsoportunk igyekszik a jövőben is eleget tenni.

IRODALOM

1. Yashar S. S., Lim H.W.: Classification and evaluation of photodermatoses. *Dermatol. Ther.* (2003) 16, 1-7.
2. Horkay I.: Klinikai fotodermatológia. Monográfia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007. (nyomdában).
3. Simics E., Horkay I.: Chronic actinic dermatitis, *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1995) 71, 35-39.
4. Horkay I.: Cutaneous porphyria. *Perspectives. Nouv. Dermatol.* (1999) 18, 434-439.
5. Emri G., Tornai I., Pósán E. et al.: Porphyria cutanea tarda és hepatitis C-vírus. *Orv. Hetil.* (2001) 14, 2635-2639.
6. Varga V., Remenyik É., Emri G. et al.: Porphyria cutanea tarda, hepatitis C vírus infekció és polymyositis együttes előfordulása. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2001) 77, 119-122.

7. Remenyik E., Ujj G., Kiss A. et al.: Porphyria cutanea tarda and chronic lymphoid leukemia. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (1996) 12, 180-182.
8. Emri G., Csák J., Kószó F. et al.: Porphyria cutanea tarda in end-stage renal disease. *Dermatology* (közlés alatt)
9. Kósa Á., Mátyus J., Horkay I.: Pseudoporphyria. *Orv. Hetil.* (1994) 135, 25-27.
10. Horkay I.: Cutan porphyriák. *Magy. Alapell. Arch.* (2000) 3, 123-127.
11. Horkay I., Emri G., Varga V. et al.: A hepatopathia etiológiája porphyria cutanea tardában. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2004) 80, 113-116.
12. Szabó L. D., Bakos J., Horkay I. et al.: Ultraviolet Radiation and Skin Disorders in Hungary. *SPIE* (1994) 2134B, 64-74.
13. Horkay I.: A fotodermatológia 50 éve. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1995) 71, 13-17.
14. Horkay I., Ferenczi S., Patkó J. et al.: Solar simulator in photodermatology. *CIE Proceedings 22nd Session, Melbourne* (1991). Vol.1, 7-8.
15. Simics E., Fülöp I., Horkay I.: A solaris simulator jelentősége bőrbetegségekből. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1997) 73, 57-61.
16. Horkay I., Simics E., Kósa Á.: Diagnostic phototesting in dermatology. *Acta Derm. Vener. Alp. Pann. Adr.* (1996) 5, 67-68.
17. Horkay I.: Fényvédelem, fényvédők (referátum). *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 83-85.
18. Szegedi A., Hunyadi J.: Teljes test fóliás fürdő-PUVA kezelés psoriasis vulgarisban. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 73-76.
19. Simics E., Thoma M., Horkay I.: Keskeny hullámsávú (TL-O1) UVB fototerápiával szerzett tapasztalatok psoriasis vulgarisban. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 35-38.
20. Simics E., Szegedi A., Ferguson J., Horkay I.: Comparison of high increment and low increment regimens of narrow-band UVB (TL-O1) phototherapy in the management of psoriasis (közlés alatt)
21. Szegedi A., Simics E., Alexa M., Horkay I. et al.: Ultraviolet-A1 phototherapy modulates Th1/Th2 and Tc1/Tc2 balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2005) 44, 925-931.
22. Szegedi A., Bégány Á., Hunyadi J.: Successful treatment of generalized granuloma annulare with polyethylene sheet bath PUVA. *Acta Derm. Venereol.* (1999) 79, 84-87.
23. Horkay I.: UVB phototherapy in skin diseases. *Symp. Hung.-Austr. Dermatol., Balatonfüred*, 1996.
24. Horkay I., Bazsa G., Beck M. et al.: Suntest: a chemical UV-B radiation dosimeter. In: „Effects of environmental UV-B radiation on health and ecosystem”. Ed.: H. Bauer, C. Nolan, EUR 15607, (1995), pp.71-72.
25. Horkay I., Wikonkál N., Patkó J. et al.: SUNTEST: a chemical UVB radiation dosimeter. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* (1995) 31, 79-82.
26. Horkay I., Bazsa Gy., Fazekas Zs. et al.: Gelatine-based UV dosimeters. II Internat. workshop: Biol. UV-Dosimetry, Budapest, (1996), pp. 36.
27. Horkay I., Szabó É., Martini E.: Protoporphyria erythropoetica. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1967) 43, 259-265.
28. Kósa Á., Horkay I.: Porphyria cutanea tarda familiaris. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1995) 71, 31-34.
29. Horkay I., Emri G., Varga V. et al.: Familial porphyria cutanea tarda in childhood. 8. EADV congr., Genf. 2000. (előadás)
30. Remenyik É.: Genetikailag determinált dermatózisok patomechanizmusa. Ph D értekezés, Debrecen, 1997.
31. „Photodermatology - Photobiology”. Ed.: Horkay I., InterCorp. '97 Kft., Debrecen, 1997.
32. Emri G., Schothorst A. A.: UV-light induced micronucleus formation in fibroblasts and melanocytes. *Derm. Congr., Nijmegen*, 1997. (poszter)
33. Emri G., Wenczl E., Roza L., Horkay I. et al.: Low doses of UVB or UVA induce chromosomal aberrations in cultured human skin cells. *J. Invest. Dermatol.* (2000) 115, 435-440.
34. Emri G., Remenyik E., Horkay I.: DNA damage during photo(chemo)therapy studied by comet assay. *Neoplasma* (1999) 46, suppl., 106-107.
35. Emri G.: UV-irradiációt követő DNS-károsodás és reparáció a bőr sejtjeiben. In vitro vizsgálatok. Ph D tézisek. Debrecen, 2004.

36. Horkay I.: Ultraibolya fény okozta kórélettani változások a bőrben. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2005) 81, 95-99.
37. Wikonkál N., Kósa Á., Fésüs L., Horkay I.: An in vitro study on sunburn cell formation of cultured keratinocytes. V. ESP Congr., Marburg, 1993. (poszter)
38. Wikonkál N., Remenyik É., Kósa Á., Fésüs L., Horkay I.: Morphological and biochemical features of sunburn cell formation of cultured human keratinocytes. Internat. symp. on Ozone-Sun-Cancer, Paris, 1994. (poszter)
39. Wikonkál N.: Sunburn cell formation of cultured human keratinocytes. IV Eur. Cell Biol. kongr., Prága, 1994. (előadás)
40. Wikonkál N., Remenyik E., Knezevic D. et al.: Inactivating E2-f1 reverts apoptosis resistance and cancer sensitivity in Trp53-deficient mice. *Nat. Cell Biol.* (2003) 5, 655-660.
41. Remenyik É., Thomázy V., Wikonkál N., Horkay I. et al.: Apoptózis és psoriasis. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 3-7.
42. Remenyik É., Davies P. J. A., Duvic M.: Bőr-ekvivalens modell. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1995) 71, 19-24.
43. Remenyik É., Davies P. J. A., Duvic M.: Fibroblasztok hatása a keratinociták differenciálódására bőr-ekvivalens modellen. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1996) 72, 35-40.
44. Brash D. E., Wikonkál N., Remenyik É. et al.: The DNA Damage Signal for Mdm2 Regulation, Trp53 Induction, and sunburn cell formation in vivo originates from actively transcribed Genes. *J. Invest. Dermatol.* (2001) 117, 1234-1240.
45. Simics E., Mahunka M., Horkay I. et al.: Effect of pentoxifylline on sunburn cell formation in a novel supravital human skin model. *Arbeitsgemeinschaft Derm.Forsch. XII. kongr., Würzburg, 1995.* (poszter)
46. Simics E., Mahunka M., Horkay I. et al.: Effect of pentoxifylline on sunburn cell formation in a novel supravital human skin model. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* (2000) 16, 278-280.
47. McLoone P., Simics E., Barton A.K. et al.: An action spectrum for trans- to cis-urocanic acid photoisomerisation in human skin in vivo. *Br. J. Dermatol.* (közlésre elfogadva)
48. Wikonkál N., Vries A., Horkay I. et al.: A negative correlation between bcl-2 and p53 in basal cell carcinoma and an apparent lack of p53 mutations in non-melanoma skin cancer from the Dutch population. *ESDR kongr., Amsterdam, 1996.* (poszter)
49. Wikonkál N., Berg R. J. W., Horkay I. et al.: bcl-2 versus p53 expression and apoptotic rate in human non-melanoma skin cancers. *Arch. Dermatol.* (1997) 133, 599-602.
50. Wikonkál N. M., Brash D. E.: Ultraviolet radiation induced signature mutations in photocarcinogenesis. *J. Invest. Dermatol.* (1999) 4, 6-10.
51. Wikonkál N.: A p53 apoptózisra és sejtciklusra gyakorolt hatásainak vizsgálata non-melanoma bőrrákokban. Ph D tézisek. Debrecen, 2000.
52. Emri G., Schaefer D., Horkay I. et al.: Low concentrations of formaldehyde induce DNA damage and delay DNA repair after UV irradiation in human skin cells. *Exp. Dermatol.* (2004) 13, 305-315.
53. Remenyik É., Lunacsek R., Herr Gy. et al.: Epidemiológiai vizsgálatok nonmelanoma bőrdaganatokban. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2005) 81, 250.
54. Molnár T., Remenyik É., Hunyadi J.: Klinikai fotók számítógépes kezelése. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2005) 81, 257.
55. Bazsa Gy., Beck M., Horkay I. et al.: SUNTEST, az egyszer használatos UV dózismérő. *Magyar Kém. Lapja* (1995) 50, 108-113.
56. Remenyik É., Lanyon, W. G., Paragh Gy., Horkay I. et al.: Erythropoieticus protoporphyria: Új mutáció a humán ferrokelatáz génen. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1998) 74, 56-59.
57. Remenyik E., Lanyon W. G., Horkay I. et al.: Erythropoietic protoporphyria: A new mutation responsible for exon skipping in the human ferrochelataze gene. *J. Invest. Dermatol.* (1998) 111, 540-541.
58. Horkay I., Kósa Á.: Erythropoieticus protoporphyria. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (1992) 68, 155-161.
59. Varga V., Emri G., Remenyik É., Horkay I. et al.: Genetikai vizsgálatok erythropoieticus protoporphyriában. *Bőrgyógy. Vener. Szle* (2006) 82, 269.
60. Nagy Z., Kószó F., Pár A., Emri G., Horkay I. et al.: Hemochromatosis (HFE) gene mutations and hepatitis C virus infection as risk factors for porphyria cutanea tarda in Hungarian patients. *Liver Internat.* (2004) 24, 16-20.
61. Remenyik É., Lecha M., Kószó F., Horkay I. et al.: Childhood onset mild cutaneous porphyria with compound heterozygotic mutations in uroporphyrinogen decarboxylase gene. *J. Exp. Clin. Dermatol.* (közlésre elfogadva)
62. Kósa Á., Nagy E.: Thyroid antibodies in vitiligo patients. *Eur. J. Dermatol.* (in press)
63. Horkay I.: Erythropoietic porphyrias. In: "Photodermatology - Photobiology". Ed.: Horkay I., InterCorp. '97 Kft., Debrecen, (1997) pp. 49-61.
64. Remenyik É.: Genetics of erythropoietic protoporphyria. In: "Photodermatology - Photobiology". Ed.: Horkay I., InterCorp. '97 Kft., Debrecen, (1997) pp. 62-66.
65. Remenyik É., Varga Cs., Emri G., Horkay I.: Comet assay to study UV-induced DNA damage. In: *Biologic effects of light 1998.* Ed: Holick M. F., Jung E. G. Kluwer Acad. Publ., Boston/London/Dordrecht. (1998) pp. 41-43.
66. Remenyik É., Emri G., Horkay I.: Free radicals and skin diseases. In: *ROS and Diseases.* Ed.: Goth L., Research Signpost, 2007. (közlésre elfogadva)
67. Horkay I.: Fényérzékenység. In: Oláh Éva (ed.): *Gyermekegyógyászati kézikönyv.* Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2004.

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