

**A SZERVTRANSZPLANTÁCIÓT KÖVETŐEN KIALAKULÓ
BŐR TUMOROK KLINIKAI VIZSGÁLATA ÉS A MELANOMA
MALIGNUM TERMOANALITIKAI KUTATÁSA**

Doktori (PhD)-értekezés

Dr. Fekecs Tamás

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel

Programvezető : Prof. Dr. Horváth Örs Péter

Témavezető : Prof. Dr. Lőrinczy Dénes

Dr. Ferencz Andrea



Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika

Pécs

2011

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	4
1. A Szervtranszplantációt Követ Non-Melanoma B rtumorok Klinikai Vizsgálata	6
1/1 Bevezetés.....	6
1/2 Célkit zés.....	15
1/3 Betegek és módszerek	16
1/3/a Statisztikai analízis.....	16
1/4 Eredmények	18
1/5 Megbeszélés	20
2. A Szervtranszplantációt Követ Non-melanoma B rtumoros Betegek Oxidatív Stressz Vizsgálata	22
2/1 Bevezetés.....	23
2/2 Célkit zés.....	26
2/3 Betegek és módszerek	27
2/3/a Biokémiai módszerek.....	27
2/3/b Statisztikai analízis.....	28
2/4 Eredmények	29
2/5 Megbeszélés	34
3. Progeszteron Indukálta Blokkoló Faktor Koncentrációjának Változása Szervtranszplantált Betegekben	36
3/1 Bevezetés.....	36
3/2 Célkit zés.....	38
3/3 Betegek és módszerek	39
3/3/a Biokémiai módszerek.....	39
3/3/b Statisztikai analízis.....	40
3/4 Eredmények	41
3/5 Megbeszélés	42
4. Humán Plazma Differenciál Pásztázó Kalormetriás Vizsgálata Melanoma Malignumos Betegekben	45
4/1 Bevezetés.....	45
4/2 Célkit zés.....	50

4/3 Betegek és módszerek	51
4/3/a DSC analízis	51
4/3/b Statisztikai analízis.....	51
4/4 Eredmények	52
4/5 Megbeszélés	56
5. ÚJ EREDMÉNYEK.....	58
6. IRODALOMJEGYZÉK.....	60
7. A SZERZŐ PUBLIKÁCIÓI.....	78
8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	85

Rövidítések jegyzéke

AU:	Tetsz leges egység (Arbitrary Unit)
BCC:	Basalioma (BasoCellular Carcinoma)
BU:	Bergmayer egység (Bergmayer Unit)
CAN:	Krónikus allograft nefropátia (Chronic Allograft Nephropathy)
CN:	Karbamid nitrogén
CNIs:	Calcineurin gátlók (CalciNeurin Inhibitors)
DN:	Displasticus naevus
DSC:	Differenciál pásztázó kalorimetria (Differential Scanning Calorimetry)
DTNB:	[5,5=-dithiobis-(2-nitrobenzoie sav)
EBPG:	European Best Practice Guidelines
GSH:	Redukált glutation
HPV:	Humán papilloma vírus
IU:	Nemzetközi egység (International Unit)
KAT:	Kataláz
LDH:	Laktát dehidrogenáz
LIF:	Leukémia gátló faktor (Leukemia Inhibitory Factor)
M-CSF:	Makrofág kolónia stimuláló faktor (Macrophage Colony Stimulating Factor)
MDA:	Malondialdehid
MM:	Melanoma malignum
MPO:	Mieloperoxidáz
MMF:	Mycophenolát mofetil
mTOR:	Mammalian Target Of Rapamycin
NK sejtek:	Természetes öl sejtek (Natural Killer cells)
nmol/ml	Nanomol/milliliter
NMSC:	Non-melanoma b rtumor (Non-Melanoma Skin Cancer)
OFRs:	Oxigén eredet szabadgyökök (Oxygen Free Radicals)
PIBF:	Progeszteron indukálta gátló faktor (Progesterone Induced Blocking Factor)
PMN:	PolyMorphoNuclearis
S6K:	S6 kináz

SCC:	Laphámrák (SquamoCellular Carcinoma)
-SH csoport:	-Szulfhidril csoport
SOD:	Szuperoxid dizmutáz
SRL:	Sirolimus
TGF-	Transforming Growth Factor-
Th2:	T-helper sejt
UV sugárzás:	Ultraibolya sugárzás (UltraViolent irradiation)
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor

1. A Szervtranszplantációt Követő Non-Melanoma Bőr-tumороk Klinikai Vizsgálata

1/1 Bevezetés

Az intenzív kutatások és klinikai munka hatására a szervtranszplantáció ma világszerte rutin eljárásnak tekinthető. A szervtranszplantáltak korszerű kezelésének eredményeként a betegek túlélése és életminősége is javult az elmúlt évtizedben. Az Országos Vérellátó Szolgálat adatai alapján évente világszerte 90-95 ezer szervátültetés történik (vese: 65 700, máj: 21 000 szív: 6 000 tüdő: 1 800). A szervtranszplantáció hazai bevezetését 1973. napjainkig (2010) összesen 6860 szervátültetés történt, melyből 6098 veseátültetés volt. Hazánkban 2010-ben 388 szervtranszplantáció történt, ebből 50 beültetés volt (45 vese, 5 kombinált vese-hasnyálmirigy) a pécsi régióban.¹

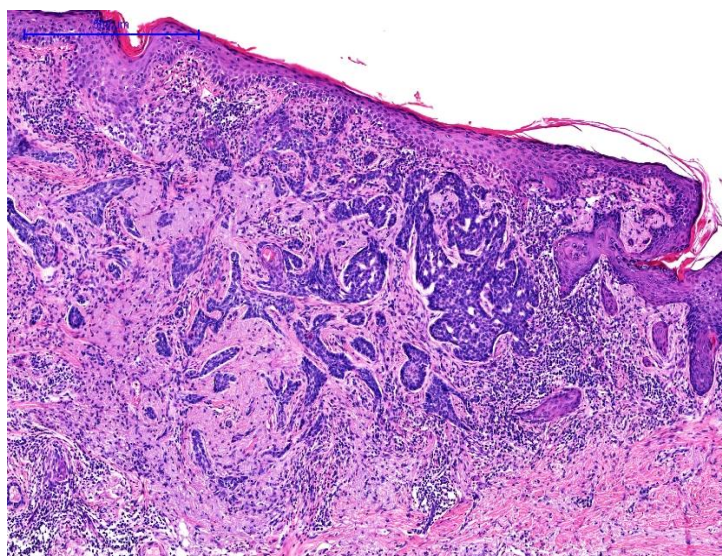
Az egyre kifinomultabb sebészeti technikák alkalmazása, a szervek tárolásának korszerűbb lehetőségei, valamint az egyre több támadáspontú immunszuppresszív gyógyszerek fejlődése a graftok és a szervtranszplantált betegek élettartalmának meghosszabbodásához vezetnek. Az élethossz növekedésével azonban számítani kell egyes betegségek gyakoribb megjelenésére is. Különösen igaz ez a szervtranszplantált betegekre, akiknél a tartós immunszuppresszív kezelés eredményeként több betegség incidenciája lényegesen magasabb az átlag populációhoz képest. A tartós immunszuppresszív kezelés fokozza a daganatos betegségek kialakulásának kockázatát.² Az egyre korszerűbb gyógyszeres kezelések hatására a betegek túlélése jelentősen javult, amely tovább növeli a tumorok megjelenésének valószínűségét.³⁻⁴ Szervtranszplantációt követően a tumorok gyakorisága a 2-4-szeresére emelkedik az átlag populációhoz képest. A malignus folyamatok közül a bőr-tumороk incidenciája a legnagyobb, több mint a 20-szorosa a normál populációnak.

A szervtranszplantált betegeknél a leggyakrabban kialakuló daganatok a bőr-tumороk.⁵⁻⁷ A bőr-tumorok eredetileg non-melanoma daganatainak (Non-Melanoma Skin Cancer: NMSC) két nagy csoportja ismert: a

basocellularis carcinoma (BasoCellular Carcinoma: BCC) és a squamocellularis carcinoma (SquamoCellular Carcinoma: SCC). A BCC a leggyakoribb malignus emberi tumor. Nagyobb számban alakul ki, mint az el forduló összes malignus daganat együttvéve.³ Lokális invazivitást mutat, agresszív és destruktív (1-2. ábra). Metasztatizáló képessége korlátozott. El fordulásuk az arcon/fejen 90 %, míg a fels végtagokon és a törzsön 10 %. Minden esetben eltávolításuk javasolt sebészi kimetszéssel, mélyebb szövetek érintettsége esetén a radikalitás növelésével, illetve ennek ellenjavallata esetén szövettani vizsgálatot követ en sugárterápia szükséges. Krioterápia els sorban palliatív kezelésként, vagy prekancerózisok kezelésekor jön szóba.

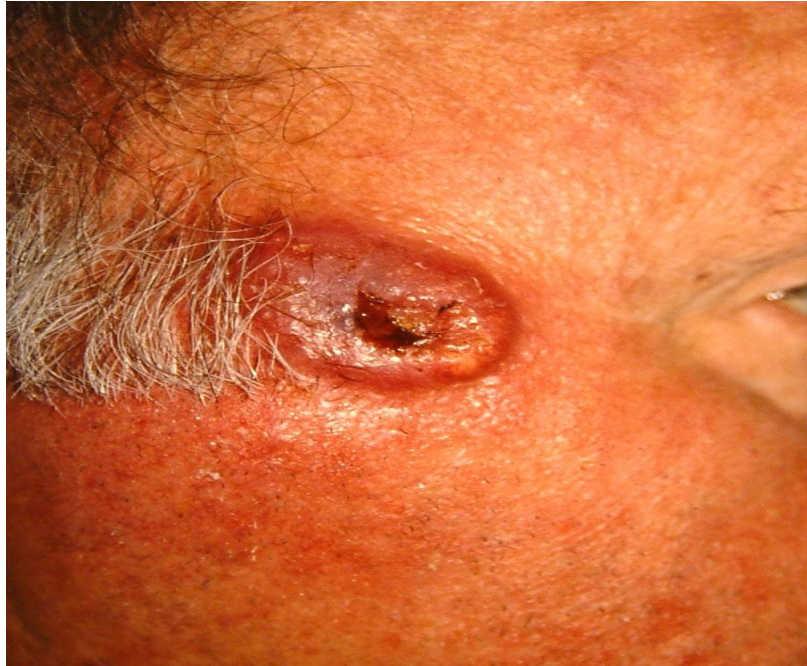


1. ábra. Basocellularis carcinoma arcon

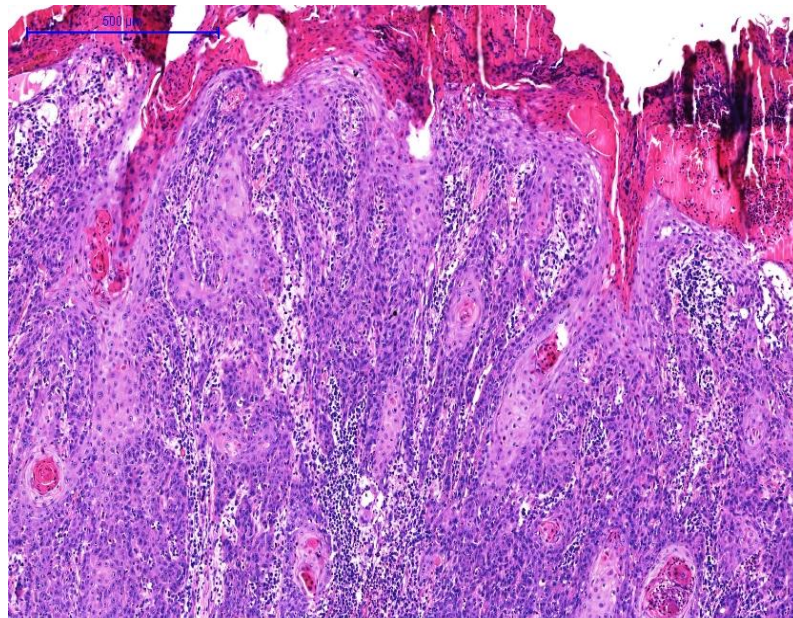


2. ábra. Basocellularis carcinoma szövettani képe

A SCC predilekciós helyei a fej, a tarkó, a hát, az alkarok, a lábszárak és az anogenitális régió (3-4. ábra). In situ formája kezelés nélkül invazív SCC-vá progrediálhat, megnövelve a metasztázisok kialakulásának esélyét.⁸



3. ábra. Squamocellularis carcinoma az arcon

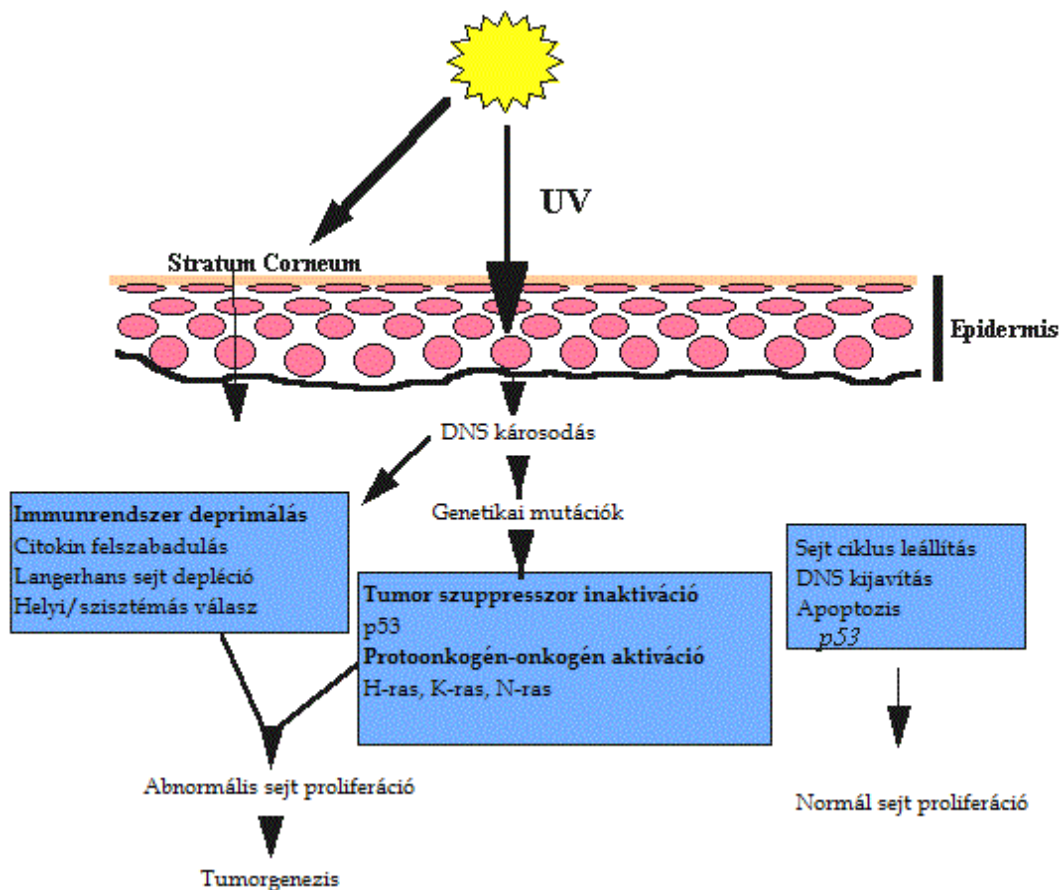


4. ábra. Squamocellularis carcinoma szövettani képe

Felnőtt szervátültettekénél a NMSC gyakorisága szövettani típustól függen. 10-100-szorosára is emelkedhet a transzplantációt követően. Irodalmi adatok alapján a transzplantációt követő 3 év alatt a NMSC incidenciája 7,45 %.⁹⁻¹² A NMSC jelentőségét elsősorban a tumor övezet szervekre, szövetekre való terjedés, a megtámadott struktúrák destrukciója adja, amely elhanyagolt esetekben radikális sebészi beavatkozáshoz, valamint maradandó egészségkárosodáshoz vezethet. A NMSC incidenciája a világ fehérbőrű populációiban évtizedenként megduplázódik. Kiemelendő, hogy amíg normál populációban négyszer több a basalioma, mint a laphámrák, addig transzplantáltaknál ez az arány fordított.¹³ Ismert továbbá, hogy a SCC kialakulásának rizikója mintegy 100-szor nagyobb az említett betegcsoportban. A BCC rizikója is fokozott, de elmarad a SCC-hoz képest.¹⁴⁻¹⁵

A transzplantációt követő tumorok etiológiája multifaktoriális. A tumor kialakulás mechanizmusának tisztázása, a kiváltó tényezők pontosabb megismerése, valamint ezek minimalizálása a betegek életkilátásainak szempontjából alapvető fontosságúak.¹⁶ A kiváltó tényezők közé sorolható az idős életkor, a fehérbőrű típus (európai rassz), anamnézisben szereplő tumor, hosszabb időtartamú dialízis, valamint a tartós immunszuppresszív kezelés.¹⁷⁻²⁰

Valamennyi retrospektív vizsgálat kóroki tényezőként említi az ultraibolya (UltraViolent: UV) sugárzást és a tartós immunszuppresszív terápiát.^{5-7,21} Az UVB expozíció az epidermiszben lévő sejtek DNS-ének károsításával, míg az UVA az oxigén eredetű szabadgyökök (Oxygen Free Radicals: OFRs) képzésével vesz részt a tumorok kialakulásában (5. ábra).



5. ábra. UV sugárzás tumorkiváltó hatása

Az immunszuppresszív kezelés két mechanizmus révén okozhat b rtumor képz ést. Egyrészt csökkenti az antivirális mechanizmusokat, kedvezve ezzel a humán papilloma vírus (HPV8, HPV16, HPV18, HPV20) daganatképz hatásának, másrészt csökkenti a szervezet tumor ellenes védekezését. Mindkét tényez id tartama exponenciálisan fokozza a prevalenciát. További általános rizikótényez k a beteg kora, krónikus vírusfert zöttség, genetikai rizikófaktorok, citosztatikus kezelés az anamnézisben.²

A poszttranszplantációs tumorok korábbi életkorban jelennek meg, növekedésük gyorsabb, a metasztatizáló képességük nagyobb, az onkológiai kezelésre rosszabbul reagálnak és prognózisuk is rosszabb, mint a lakosság hasonló daganataié.²² A szervátültetést követ rosszindulatú daganatok növekv gyakoriságuk és kedvez tlen prognózisuk miatt a transzplantált betegek sorsának, túlélésének egyik

legfontosabb meghatározó tényezőként egyre inkább a figyelem középpontjába kerültek.

Hazai viszonylatban Végső és munkatársai által 2007-ben végzett kutatás 2535 vesetranszplantált betegen 188 eset kapcsán 193 rosszindulatú daganatot mutatott ki (51 bőrrák, 26 veserák, 15 tüdőrák, 12 Kaposi-sarcoma, 12 emlőrák, 10 non-Hodgkin-lymphoma, 7 májrák és 6 pajzsmirigy-, vastagbél-, valamint melanoma malignum). A tumorok gyakorisága 7,6 % volt. Az adatokból kitűnik, hogy a magyar lakosságra jellemző gyakori daganatok közül a bőrtumorok magasabb arányt (2,58-szoros) mutattak a vesetranszplantált betegek körében.²³⁻²⁴

A transzplantációt követően kialakuló de novo tumorokkal összefüggésben a halálozás magas, a betegek 10 éves túlélése tumor kialakulás nélkül 93 %, azonban malignus daganat kialakulása esetén csak 57 %.²⁵ A transzplantációt követően 5-10 évben a tumorok miatti halálozás 14 %, amely 26 %-ra növekszik a 10. évet követően.^{17,26}

A javuló nefrológiai gondozás következtében a recipiensek egyre magasabb átlagéletkorral kerülnek várólistára. A társadalom elöregedése miatt a donorok átlagéletkora is emelkedik. Nagy kihívást jelent a szervátültetésben, hogy egyre idesebb betegeknél, idesebb donor szervekkel, egyre jobb eredményeket lehessen elérni.²⁷ A tumorok kialakulásában elvitathatatlan szerepe van a transzplantációt követően tartós immunszuppresszív kezelésnek. A gyógyszerek kumulatív, krónikus hatásainak a transzplantált betegek kardiovaszkuláris betegségeinek kialakulásában és a tumorok kifejlődésében fontos szerepük van. Az immunrendszer antitumor és antivirális mechanizmusainak gátlása kedvez a tumorok kialakulásának.

Számos gyógyszerrel bebizonyosodott, hogy az immunszuppresszív mechanizmustól függetlenül, más hatásokkal is részt vesznek a tumorok kialakulásában. Az azathioprin és cyclosporin az UV fény hatására létrejövő DNS károsodások kijavításának gátlásán keresztül el segíti a karcinogenezist.²⁸⁻²⁹ Az azathioprin aktív metabolitja UVA fény hatására el segíti a mutagén OFRs képződését.³⁰ A cyclosporin az apoptotikus válaszfolyamatokkal interferál, amely hatására a túlzott+ sejtkárosodások el segítik az UV fény hatására létrejövő karcinogenezist.

Az azathioprin és a cyclosporin a b rsejtekre kifejtett ártalmas hatásaikon keresztül el segítik a karcinómák kialakulását. A cyclosporin fokozza az angiogenezist és tumor növekedést, valamint fokozza az adenokarcinómák invazivitását a transzformáló növekedési faktor béta (Transforming Growth Factor- : TGF-) dependens mechanizmuson keresztül, mely az epithelialis-mesenchymalis transzformáció egyik leghatékonyabb induktora.³¹⁻³²

A T limfocita aktivációt gátló szerek közé tartozik a calcineurin gátlók (Calcineurin Inhibitors: CNIs) és az mTOR gátlók (Mammalian Target Of Rapamycin: mTOR). A CNIs (Cyclosporin, Tacrolimus) el segítik a tumorok progresszióját a növekedési faktorok transzformációján keresztül. További vizsgálatok igazolták, hogy a tacrolimus indukálja a TGF- termel dését és el segíti a tüd metasztázisok progresszióját vese carcinoma esetében.³³ Ezzel ellentétben, az mTOR gátlók (Rapamycin, Everolimus) csökkentik a metasztatikus tumorok növekedését, valamint az angiogenezisüket is gátolják.²² Az mTOR gátlók normál körülmények között a növekedési faktorokra adott stranszlációs választ+ szabályozzák a fehérjeszintézis szerepl inek foszforilációjával. Az mTOR sejtípustól függ en és feltehet en a sejtet ért hatások eredményeként változtatja sejten belüli lokalizációját. Kimutatták a sejtmagban, a mitokondriumokban és az endoplazmás retikulumban. Az mTOR tehát els sorban a mRNS-r l történ fehérjeátírást szabályozza. A rapamycin olyan szernek bizonyult, amellyel ezt az utat szelektíven lehetett gátolni, feltehet en olyan fehérjék szintézisét blokkolja, amelyek a túléléshez, a sejtproliferációhoz szükségesek. Az mTOR másik célmolekulája az S6-kináz (S6K). Foszforilált S6K a fehérjeszintézis szabályozásában vesz részt és fokozott aktivitása nem ritka a daganatsejtekben, ami feltételezetten nem kívánt fehérjék túltermelését támogatja. Ismert továbbá, hogy az mTOR hatása az angiogenezis támogatásával is érvényesül, azáltal, hogy befolyásolhatja a vascular endothelial growth factor (VEGF) aktivitását.³⁴⁻³⁵ 2005-ben több mint 33 ezer vese transzplantált beteg vizsgálata kapcsán kimutatták, hogy az mTOR gátló gyógyszert szed recipienseknél az összes tumor esetében 60 %-al, a szolid b rtumorok esetében pedig 55

%-al csökkent a tumorok kialakulásának valószínűsége, azokkal a betegekkel összehasonlítva, akik ilyen kezelésben nem részesültek.³⁶

2002-ben az European Best Practice Guidelines (EBPG) szakértői csoportja által közzétett irányelv felhívta a figyelmet a profilaxis fontosságára, melynek alapvető módszere a transzplantált betegek rendszeres bőrgyógyászati szűrése vizsgálata és a betegek felvilágosítása (1. táblázat). Emellett javasolták az említett premalignus léziók mielőbbi sebészi eltávolítását és szövettani vizsgálatát a fenti betegcsoportban.³⁷

1. táblázat. EBPG ajánlása transzplantáltak bőrtumor prevenciójára és kezelésére³⁷

Ajánlás	Evidencia szint
Beteg felvilágosítása a transzplantációt követő bőrtumorok veszélyéről és az önvizsgálat fontosságáról.	C
Primer prevenció: napfény expozíciótól való tartózkodás (öltözködési szokások, fényvédők használata).	A
A recipiensek a premalignus bőrelváltozásokkal (szemölcs, epidermodysplasia verruciformis, aktinokeratosis) mielőbb forduljanak bőrgyógyászhoz a megfelelő kezelés és ellenőrzések céljából.	B
Bőrtumorok megfelelő technikával, az épbén történő eltávolítása.	B
Szekunder prevenció: rendszeres bőrgyógyászati ellenőrzés, amennyiben lehet, az immunszuppresszió csökkentése.	C
Multiplex és/vagy kiújult bőrtumorok esetén szisztémás retinoidok adása hónapokig/évekig, amennyiben lehet, az immunszuppresszió csökkentése.	C

A betegek felvilágosítása a bőrtumorok megelőzésében, valamint diagnosztizálásában alapvető jelentőségű. Tekintettel arra, hogy az elváltozások a testfelszínen jelentkeznek és rendszeres önvizsgálat esetén, a megfelelő tudás birtokában a betegek saját maguk képessé válhatnak a tumorok felismerésére, legalább olyan szinten, hogy bőrtumorra gyanakodva, azt szakembernek megmutassák. A

felvilágosításnak ki kell terjednie a fényvédelem fontosságára - amely magában foglalja a megfelelő ruházat viselését, a fényvéd krémek használatát, a napon való tartózkodás kerülését -, a tumorok gyakori előfordulási helyének meghatározására, a tumor gyanús elváltozásokra, valamint az önvizsgálat fontosságára. A betegek tájékoztatásának és együttműködésének eredményeként jelentős mértékben csökkenteni lehet a bőrtumorok kialakulásának kockázatát.³⁸⁻³⁹

1/2 Célkit zés

Hazai szakmai protokoll hiányában az EBPG irányelveit alapul véve a PTE ÁOK Sebészeti Klinika gondozásában álló vese- és kombinált vese-hasnyálmirigy transzplantált betegeknél rendszeres b rgyógyászati sz r vizsgálat bevezetése, a rizikótényez k felmérésének megkezdése és a betegek részletes felvilágosítása.

1/3 Betegek és módszerek

2008 szeptemberét I prospektív klinikai vizsgálat keretén belül megkezdtek a pécsi Sebészeti Klinika Transzplantációs Osztályának gondozásában álló vese- és kombinált vese-hasnyálmirigy transzplantáción átesett betegek rendszeres b rgyógyászati sz r vizsgálatát. Jelen munkánkban a vizsgálatokon részt vett 116 beteg (70 férfi, 46 n) adatait ismertetjük. A tumor mentes betegek átlag életkora 49,3 év, a legfiatalabb 12 éves, míg a legid sebb 76 éves volt. Valamennyi betegnél a teljes testre kiterjed b rgyógyászati vizsgálat történt az EBPG ajánlásának megfelelő en (1. táblázat). A rizikófaktorok felmérése céljából adatlapot töltöttünk ki, melynek kérd ív részét a 2. táblázatban foglaltuk össze. A klinikai vizsgálatokat a Pécsi Tudományegyetem OEC Regionális Kutatásetikai Bizottsága 2008. június 27-i ülésén 3220. szám alatt engedélyezte

1/3/a Statisztikai analízis

Az adatok elemzéséhez leíró statisztikát (n, átlag, %) alkalmaztunk. A szignifikanciát a Student t-teszt segítségével határoztuk meg. A szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai analízist a MicroCal Origin (ver.6.0) program (Microcal Software, Northampton, MA, USA) felhasználásával végeztük.

2. táblázat. A vizsgálatunkban használt kérd ív

1. Név:	Születési dátum:	Férfi	N		
2. Transzplantáció id pontja:	Transzplantált szerv:				
1. ő ő ő ő ő ő ő ő ő	Vese	Vese és hasnyálmirigy			
2. ő ő ő ő ő ő ő ő ő	Vese	Vese és hasnyálmirigy			
3. B rtípus (Fitzpatrick-szerinti osztályozás ⁷):					
4. Napfény expozíció felmérése:	Dolgozott szabadban/ szabadtéri hobbi? Hány órát hetente? Hány hónapot évente? Hány évig? Élete során volt-e 2 vagy több napégése? Szokott-e szoláriumozni?	Igen	Nem		
5. Ha napra megy, védi e b rét öltözködéssel (kalap, hosszú ujjú ruha, stb.)? Használ/használt-e fényvéd krémeket? Transzplantáció el tt: mindig néha soha Transzplantáció után: mindig néha soha		Igen	Nem		
6. El fordult-e a családjában b r tumor?	Igen	Rokonsági fok:.....	Nem		
7. Diagnosztizáltak . e Önnél már b r tumort?	Igen	(Szövetten:.....)	Nem		
8. Mennyi id telt el a transzplantáció és az (els) b r tumor megjelenése között?					
9. A transzplantáció óta járt-e b rgyógyásznál?	Igen	Mikor?	Nem		
10. Immunszuppresszív kezelés:	Mióta?	Dózis:			
11. B rtumor lokalizációja és típusa:	BCC	SCC	MM	DN	Egyéb
Fej (orr/arc/fül) . Hajas fejb r . Nyak					
Mellkas . Has . Hát					
Fels végtag/kéz					
Alsó végtag					

MM: Melanoma Malignum, DN: Displastikus naevus

1/4 Eredmények

116 beteg vizsgálata során 11 betegnél összesen 16 (13,8 %) non-melanoma b r tumort találtunk. Praecancerosus elváltozást egy beteg esetében sem diagnosztizáltunk. A tumorosok átlag életkora 60,6 év volt és egyenlő arányban oszlott meg a férfiak és nők között. A szövettani vizsgálat 13 esetben BCC-t (81,25 %), 3 esetben SCC-t (19,75 %) igazolt. A BCC:SCC arányt 4:1-nek találtuk. A tumorok lokalizációját tekintve szignifikánsan nagyobb számban fordult elő az arc területén (13/16, 81,25 %; $p < 0,05$). A felső végtag 12,5 %-ban (2/16), míg a törzs 6,25 %-ban (1/16) volt érintett. A transzplantációt követő NMSC kialakulásának átlag ideje 4,1 év, a legrövidebb 1, míg a leghosszabb 10 év volt.

Szignifikánsan emelkedett volt a non-melanoma b r tumorok megjelenése azoknál a betegeknél, akiknek életük során 2 vagy több napégésük volt. Ez a 11 tumoros betegből 10 esetben fordult elő (10/11, 90,9 %; $p < 0,05$). A jelenleg tumor mentes 105 beteg közül 32 (30,4 %) úgy nyilatkozott, hogy élete során 2 vagy több alkalommal volt napégése. A tumoros betegek 91 %-nak volt szabadtéri munkája vagy hobbija és csak 1 beteg használt rendszeresen fényvédő krémet. A nem tumoros betegek fényvédő használata is alacsonynak mondható, a 105 betegből 23 alkalmazza (22 %).

A 11 tumoros beteg közül 10 szedi a cyclosporint (10/11, 91 %; $p < 0,05$). A jelenleg b r tumor mentes betegeknél ez a szám 43 (43/105, 41%). A mycophenolát mofetil (MMF) szedése megközelítőleg azonos arányú volt a tumoros (82 %) és b r tumor mentes betegeknél (92 %). A transzplantáltak 80 %-a a m tétet követően nem járt biológiai vizsgálaton (3. táblázat).

3. táblázat. Eredmények (* p<0,05)

	Tumor mentes	Tumoros
Betegszám	105	11 (9,5 %)
Férfi/N	64/41	6/5
Átlag életkor (év)	49,3	60,6
NMSC	-	16 (13,8 %)
BCC	-	13 (80 %)
SCC	-	3 (20 %)
BSS:SCC arány	-	4:1
Lokalizáció	-	
Fej és nyak		13 (81,25 %)*
Felső végtag		2 (12,5 %)
Törzs		1 (6,25 %)
Transzplantáció után eltelt idő (év)	-	4,1
Élete során 2 vagy több napégés	32 (30,4 %)	10 (66,6 %)*
Szabadtéri munka vagy hobbi	69 (65,7 %)	10 (91 %)*
Fényvédő használata	23 (22 %)*	1 (9 %)*
Immunszuppresszió típusa		
Cyclosporin	43 (41 %)	10 (91 %)*
Mycophenolat mofetil	97 (92 %)	9 (82 %)

1/5 Megbeszélés

A szervtranszplantált betegeknél alkalmazott immunszuppresszív kezelés tartós immunhiányos állapotot hoz létre, mellyel nemcsak a fertőző ágensekkel szembeni fogékonyság csökken, hanem a daganatsejtek felismerése és eliminálása is károsodik. A leggyakoribb poszttranszplantációs tumorerődaganatok a bőrdaganatok.⁴⁰

Az EBPB ajánlásának megfelelően végzett bőrgyógyászati szűrővizsgálatkor 116 beteg vizsgálata során 11 betegnél összesen 16 non-melanomás bőrdaganatot diagnosztizáltunk. Ennek szövettani vizsgálata 13 esetben BCC-t, 3 esetben SCC-t igazolt, így a BCC:SCC arányt 4:1-nek találtuk. Ez megfelel az egészséges populációban leírt BCC:SCC aránynak. Több közlemény azonban a transzplantációt követően az említett arány megfordulását írta le. Popov és munkatársai 185 vesetranszplantált beteg vizsgálatakor a BCC:SCC arányt 1:4-nek találta.⁴¹ Beteganyagunkban nem tapasztaltuk az arány megfordulását, melynek pontos okának tisztázására a betegszám növelése mellett további vizsgálatok szükségesek. Abou Ayache és munkacsoportja 294 beteget vizsgáltak és azt találták, hogy azoknál, akiknél monoterápiában alkalmaztak CNI-t, az arányt a BCC:SCC arány 2:1 volt. Az arány megfordulását csak akkor észlelték, ha a betegek kettős- vagy hármas immunszuppresszív kombinációt kaptak.⁴² A kialakuló tumor szövettani típusában a gyógyszeres kezelés összetétele mellett valószínűleg szerepet játszik a földrajzi elhelyezkedéssel összefüggő napfény expozíció és a bőrtípus is.⁴³⁻⁴⁴ Kínában 498 vesetranszplantált beteget vizsgáltak, akiknél a leggyakoribb tumor urológiai volt, és összesen 1 esetben mutattak ki bőrdaganatot.⁴⁵

A bőrdaganatok lokalizációja megfelelt a nem transzplantált populációban előfordulónak, ennek megfelelően az arc 81,25%-ban, a felső végtag 12,5 %-ban, míg a törzs 6,25 %-ban volt érintett. Több közlemény is hasonló elhelyezkedést talált.^{21,46} Szűrővizsgálatunk alapján a transzplantációt követően a bőrdaganatok kialakulásának átlag ideje 4,1 év, mely megfelel a nemzetközi adatoknak.^{42-43,46} Figyelembe kell azonban vennünk, hogy csak rendszeres szűrővizsgálat esetén tudjuk a

transzplantáció és a *de novo* b r tumor megjelenése között eltelt időt egzaktul meghatározni.

Ismert, hogy a b r tumorok kialakulásában kiemelt szerepe van a napfény expozíciónak és a napfény elleni védelemre nagy hangsúlyt kell fektetni a transzplantációt követő időszakban is.⁴⁷⁻⁴⁸ Eredményeink alapján azoknál a betegeknél, akiknél életük során 2 vagy több napégés fordult el vagy jelentős napfény expozíciónak voltak kitéve (szabadtéri munka vagy hobbi) szignifikánsan több b r tumort találtunk. A jelenleg még NMSC mentes betegek 30 %-nak volt élete során 2 vagy többszöri napégése, mely jelzi számunkra a veszélyeztetett betegcsoport felvilágosításának fontosságát és a rendszeres sz r vizsgálatokon való megjelenés preventív szerepét.⁴⁹ Beteganyagunkban rendkívül alacsony volt a betegek tudatos védekezése a napfény káros hatásai ellen, akár ruházat, akár fényvédő krémek használatával.

Egyre több európai országban javasolják a transzplantált betegek évenkénti b r gyógyászati sz rését.⁵⁰ Urwin és munkatársai 2009-es közleményében megemlítik, hogy az Amerikai Transzplantációs Társaság vesetranszplantáltak számára évente kifejezetten b r tumorokra irányuló sz rést javasol.⁵¹

A poszttranszplantációs b r tumorok kialakulásában az immunszuppresszív kezelés is szerepet játszik. Több vizsgálat igazolta, hogy a CNI onkogén tulajdonságokkal rendelkeznek, szedésük kapcsán megemelkedik a transzplantált betegekben a tumorok előfordulásának valószínűsége.⁴⁹⁻⁵³ A prospektív vizsgálatok egyértelmű összefüggést mutattak a cyclosporin szedése és a tumorok kialakulásának gyakorisága között.³⁷

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a NMSC előfordulása szignifikánsan magasabb a cyclosporint is szedő betegek között. Ennek fő oka, hogy a cyclosporin fokozza a daganat progresszióban szerepet játszó növekedési faktorok termelését.⁵⁴ Az irodalmi adatok szerint az antiproliferatív hatású MMF-el történő kezeléskor a b r rák és egyéb szolid tumorok ritkábban fordulnak elő.^{17,55} Eredményeink háttérében az MMF tumorprotektív hatása állhat, tekintettel arra, hogy anyagunkban a b r tumor mentes MMF-t szedő betegek száma 10 %-al magasabb volt, mint a

tumoros betegeké.

Az immunszuppresszió tartamának, fajtájának, a gyógyszerek számának, valamint dózisének együttesen van szerepe a tumorok kialakulásában.⁵⁶⁻⁵⁷ Egy 5 évig tartó prospektív tanulmányban a cyclosporin tartalmú terápia a tumorok magasabb előfordulásához vezetett, összehasonlítva a standardterápiával.¹⁹ Több kutatás igazolta, hogy szűrt immunszuppresszív kezelés esetén az NMSC tumorok kialakulásának esélye háromszorosa a transzplantált betegekben, összehasonlítva a sketes+immunszuppresszív kezelésben részesültekkel szemben.⁵⁸⁻⁶⁰ Továbbá Schena és kutatócsoportja 830 vesetranszplantált recipiens esetében végzett vizsgálatokat, amely során 555 beteg esetében a CNI alapú kezelést sirolimusra (SRL) váltottak, valamint 275 beteg továbbra is CNI kezelésben részesült. 24 hónappal később az SRL-re váltott betegek esetében szignifikánsan alacsonyabb volt a bőrtumorok kialakulása, a CNI-t szedő csoporttal összehasonlítva.⁶¹

A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján érdemes lehet CNI mentes, mTOR inhibitor terápia váltani azoknál a betegeknél, akiknél nagy a tumorok kialakulásának kockázata, valamint azoknál a recipienseknél, akiknél a transzplantációt követően tumor alakul ki.²²

A transzplantált betegek körében végzett rendszeres bőrgyógyászati szűrővizsgálat alapvető fontosságú a poszttranszplantációs bőrtumorok prevenciójában, diagnosztikájában és kezelésében. A bőrgyógyászati vizsgálat egyszeri és a betegek számára nem jár kellemetlenséggel. Szűrőprogramunkat a betegek pozitívan fogadták. Több esetben fény derült évek óta fennálló bőrbetegségekre is (mikózis, ekcéma, stb.), melyek kezelésével a betegek kellemetlen panaszuktól szabadultak meg. A betegek érdekeit szem előtt tartva érdemes lenne hazánkban is szorosabb együttműködést kialakítani a transzplantációs szakemberek és bőrgyógyász szakorvosok között.

2. A SZERVTRANSZPLANTÁCIÓT KÖVET NON-MELANOMA B RTUMOROS BETEGEK OXIDATÍV STRESSZ VIZSGÁLATA

2/1 Bevezetés

Transzplantált betegekben megn a NMSC kialakulásának valószínűsége.⁶² Az UVA sugárzás fokozza az OFRs képződését, amelyek oxidatív stressz kialakulásához, különböző molekulák (DNS, fehérjék, lipidek) oxidatív átalakulásához és karcinogenezishez vezethetnek elsősorban az immunszupprimált betegek esetében.⁶³⁻⁶⁴

A szabadgyökök kémiaiailag igen aktív atomok vagy molekulák, melyek párosítatlan elektront tartalmaznak, párképződésre hajlamosak, a velük kölcsönhatásba lépő molekulától elektront vonnak el. Az OFRs elektronfelvétellel és leadással is keletkezhetnek, származhatnak molekuláris oxigénből, többszörösen telítetlen zsírsavakból, szulfhidril csoportokból. Folyamatosan keletkeznek az aerob metabolizmus során intramitokondriálisan (terminális oxidáció), az endotél sejtekben (prosztaciklin szintézis) és a fehérvérsejtek fagocitáló funkciója során. A szabadgyökök hidrogénelvonással, gyökaddícióval és kettős kötések felhasításával járó biokémiai reakciókban vesznek részt.⁶⁵

A rendkívül reaktív szabadgyökök okozta sejtbiológiai interakciókat, valamint a szervezet pro- és antioxidáns egyensúlyának megzavarását oxidatív stressz állapotnak nevezzük.⁶⁶⁻⁶⁷ A szabadgyököknek normális sejtélettani funkciók (fagocitózis, immunmoduláció, gyulladásgátló válaszreakció) mellett szerepük van több patológiai folyamatban is (ischémia, gyulladás, karcinogenezis).⁶⁸ Az oxidatív stressz eredményeként a sejtekben membrán lipidperoxidáció, membránfehérje strukturális elváltozások, ioncsatornák és receptorok károsodása, valamint DNS denaturáció jöhet létre, amely hatások együttesen az ionhomeosztázis megváltozásához, a sejtmembrán permeabilitás fokozódásához és sejthalálhoz vezethetnek.

A transzplantált betegekben megn a b rtumorok kialakulásának

veszélye az UV sugárzás indukálta helyi és a szisztémás immunszuppresszió együttes hatására. Az UV sugárzás a fő etiológiai faktor a bőrtumorok kialakulásában.⁶⁹ Az utóbbi évtizedekben a BCC, SCC és a melanoma malignum (MM) gyakorisága folyamatosan növekszik.⁷⁰⁻⁷¹ Feltételezhetően a sztratoszférikus ózon depléciója és az intenzív napfény hatás vezet a fent említett tumorok gyakoribb kialakulásához.⁷²⁻⁷³

Az UVB sugárzás direkt DNS károsító, amely fokozza az OFRs képződését. Az UVA sugárzás a célsejteket fotoszenzitizálja és szintén OFRs termelődéséhez vezet.⁷⁴ A szervezet a folyamatosan képződő OFRs-ekkel szemben antioxidáns enzimeket termel. A szuperoxid diszmutáz (SOD) a szuperoxid anionokat hidrogén peroxiddá alakítja, amelyet a kataláz (KAT) vagy a glutation peroxidáz alakít vízzé.⁷⁵ Az antioxidánsok az oxidatív stressz csökkentése révén gátolják a bőrtumorok karcinogenezisét.⁷⁶

A bőrtumorok kialakulása egy többlépcsős folyamat, amelyet három fő részre lehet bontani. Ezek az iniciáció, a promóció és a progresszió. Számos kutatás azt igazolta, hogy az OFRs mindhárom folyamatban részt vesznek.⁷⁷ Az iniciáció során a szabadgyökök direkt DNS károsodást okoznak, amely hatására mutáció jön létre, ennek következtében a prokarcinogének aktiválódnak.⁷⁸ A promóció stádiumában, amely már irreverzibilis, tumor promóterek OFRs-on keresztül a sejtek proliferációjába és differenciációjába avatkoznak be.⁷⁹ A 12-O-Tetradekanoilforbol-13-acetát (TPA), amely egy ismert tumor promóter, emeli a hidrogén peroxid szintjét a szervezetben, ezáltal gátolva az antioxidáns védekező rendszert.⁸⁰ A megnövekedett hidrogén peroxid szint mind a promócióban, mind pedig a progresszióban fontos szerepet játszik.⁸¹ A tumor progressziós stádiumában az OFRs különböző összetevő molekulákat generálnak, mint például a benzol-peroxid, amelyek elősegítik a bőrcellék malignus átalakulását a bőrben végbemenő peroxidáció és genetikai károsodások számának növelésével.⁸² Ezen kívül az OFRs a DNS törések vagy kromoszóma aberrációk révén szintén részt vesznek a tumorok kialakulásában.⁸³

A fenti közleményekből jól látható, hogy az OFRs és a szervezetben lévő antioxidáns folyamatok egyensúlyának megbomlása, több ponton, több hatásmechanizmuson keresztül lényeges szerepet játszik a bőrtumorok kialakulásában.

2/2 Célkit zés

Célkit zésünk az volt, hogy a b rtumoros és a tumor mentes transzplantált betegek perifériás vérmintáiban meghatározzuk az oxidatív stressz paramétereket, annak reményében, hogy összefüggést találjunk a NMSC kialakulása és az oxidatív folyamatok változásai között.

2/3 Betegek és módszerek

A dolgozat első fejezetében leírt, biológiai vizsgálaton átesett 116 transzplantált betegtől perifériás vérvétel történt az oxidatív stressz paraméterek meghatározása céljából.

2/3/a Biokémiai módszerek

A lipidperoxidáció indirekt markereként ismert malondialdehid (MDA) és az endogén antioxidáns scavenger redukált glutation (GSH) koncentrációját a vérmintákban lipid peroxidációs kit és glutation kit segítségével határoztuk meg (Lipid peroxidation assay kit, Glutathione assay kit; Calbiochem, Merck KGaA, Darmstadt, Germany) a gyári leírásoknak megfelelően. Az eredményeket nanomol/milliliter (nmol/ml) mértékegységben adtuk meg. A SOD aktivitásának meghatározásához Superoxide dismutase assay kit-et használtunk (Calbiochem; Merck KGaA). A kapott eredményeket nemzetközi egység/milliliterben (IU/ml) adtuk meg.

A plazma -sulfhidril (.SH) csoportok első sorban a plazma fehérjékben származnak és az oxidatív stressz elleni védelemben játszanak szerepet. Az .SH csoportok meghatározásához 100 mikroliter (μl) plazma, 100 μl Ellman reagens (1 mmol/l DTNB [5,5-ditiobis-(2-nitrobenzol) sav] metanolban), és 800 μl EDTA-t tartalmazó Tris puffer keveréket használtunk és 412 nanométeres (nm) hullámhosszúságon spektrofotometriás vizsgálatot végeztünk. A plazma .SH csoport értékét nmol/ml egységben határoztuk meg.

A polymorphonuclearis (PMN) leukociták szabadgyök termelését teljes vérből kemolumineszcens módszerrel határoztuk meg, amely azon alapul, hogy a luminol reakcióba lép a szabad gyökökkel. 20 μl EDTA-val antikoagulált vért hígítottunk (1400 μl Dulbecco módosított Eagle médium keveréke). 30 μl of 3-aminophtalhidrazid hozzáadását követően a küvetát azonnal teljes vér lumi-aggregométerbe helyeztük (Chrono-log Corp, Havertown, Penn). Az így kapott vegyület összekeverését követően a mérés alatt 37 fokon inkubáltuk. A spontán szabadgyök meghatározást

követ en 50 µl phorbol-12-myristat-13-acetát-ot fecskendeztünk a küvettába. A maradék fény kibocsájtást bevezettük egy schar rekorderbe. A szabadgyök képzés csúcs értékét a rögzített grafikonból számoltuk ki és az eredményeket összehasonlítottuk a betegek fehérvérsejt számával. A normális középcsőcs érték kevesebb volt, mint $10,9 \pm 2,6$ tetsz leges egységekben (Arbitrary Unit (AU)), mely a standard görbe alapján számított egység.

A plazma mieloperoxidáz (MPO) koncentráció meghatározáshoz 200 µl plazma és 1 ml kevert oldat (10,9 ml sodium citrát, 100 µl o-dianisidin, 1 ml víz, 5 µl 0.05% Triton X-100)-ot használtunk fel. 5 perc 37°C-on történt inkubációt követ en 1 ml 35% perklór savat adtunk hozzá és 2500/perc fordulaton 10 percig centrifugáltuk, majd 560 nm-es hullámhosszon végeztük a vizsgálatot. A normál érték kevesebb, mint $0,41 \pm 0,1$ Bergmayer egység/milliliter (Bergmayer Unit/ml: BU/ml).

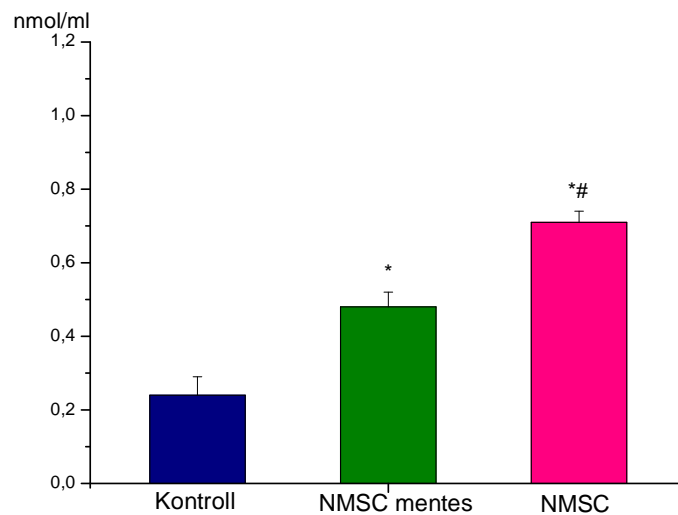
A kataláz enzim a hidrogén-peroxidot vízzé és oxigénné alakítja, ezáltal védelmet képez a másodlagosan képz d toxikus metabolitok ellen. Aktivitását teljes vérben határoztuk meg Aebi módszere szerint.⁸⁴ A normál érték 1931 ± 72 BU/ml.

2/3/b Statisztikai analízis

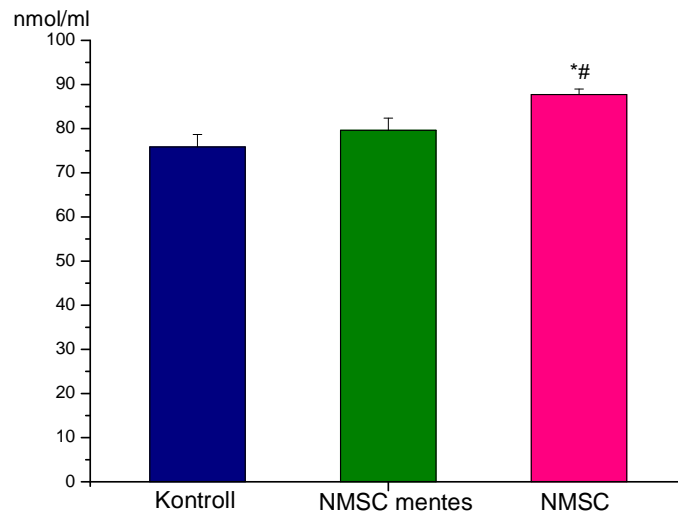
A szignifikanciát a Student t-teszt segítségével határoztuk meg. A szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai analízist a MicroCal Origin (ver.6.0) program (Microcal Software, Northampton, MA, USA) felhasználásával végeztük.

2/4 Eredmények

A plazma MDA koncentrációja szignifikánsan magasabb volt mind a tumor mentes ($0,48 \pm 0,04$ nmol/ml), mind a tumoros ($0,71 \pm 0,03$ nmol/ml) transzplantált betegekben az egészséges kontroll csoporthoz ($0,24 \pm 0,05$ nmol/ml; $p < 0,05$) viszonyítva. További szignifikáns eltérés volt kimutatható a NMSC és a NMSC mentes betegek eredményei között ($p < 0,05$). A hemolizátumban mért MDA szint NMSC betegek esetében szignifikáns emelkedést mutatott mind a kontroll, mind a tumor mentes betegekhez képest (kontroll: $75,87 \pm 2,8$ nmol/ml; NMSC mentes: $79,62 \pm 2,77$ nmol/ml; NMSC: $87,74 \pm 1,25$ nmol/ml (6-7. ábra).

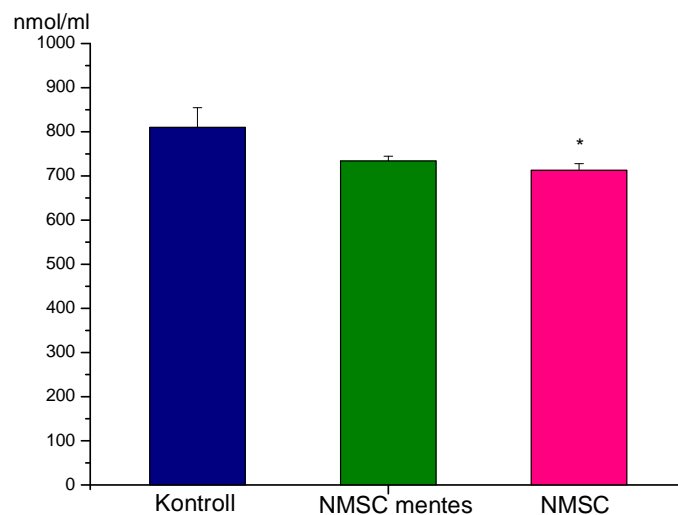


6. ábra. A plazma MDA koncentrációjának változása NMSC és NMSC mentes betegekben. (Mean \pm SEM, * $p < 0,05$ vs. egészséges kontroll; # $p < 0,05$ vs. NMSC mentes)

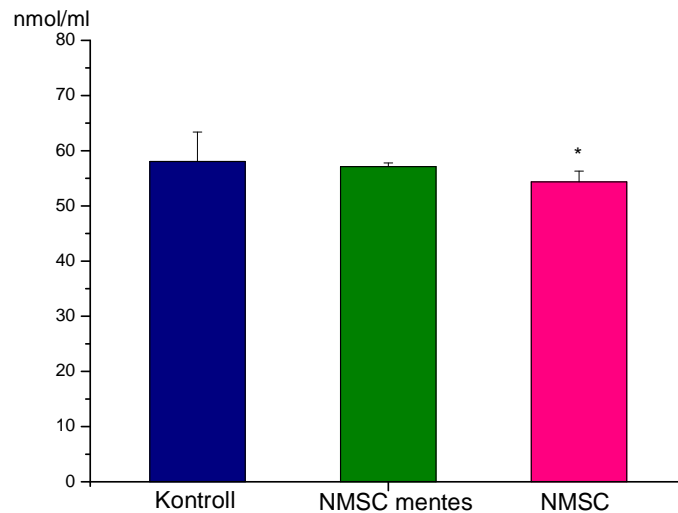


7. ábra. Hemolizátumban mért MDA koncentráció NMSC és NMSC mentes betegekben. (Mean±SEM, *p<0,05 vs. egészséges kontroll; #p<0,05 vs. NMSC mentes)

A redukált glutation koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt NMSC csoportban (712,68±15,19 nmol/ml) az egészséges kontrollokhoz képest (810,07±44.68 nmol/ml; p<0,05). Az .SH csoportok tekintetében hasonló csökkent szintet mértünk a NMSC betegcsoportban a kontroll értékhez képest (p<0,05) (8-9. ábra)

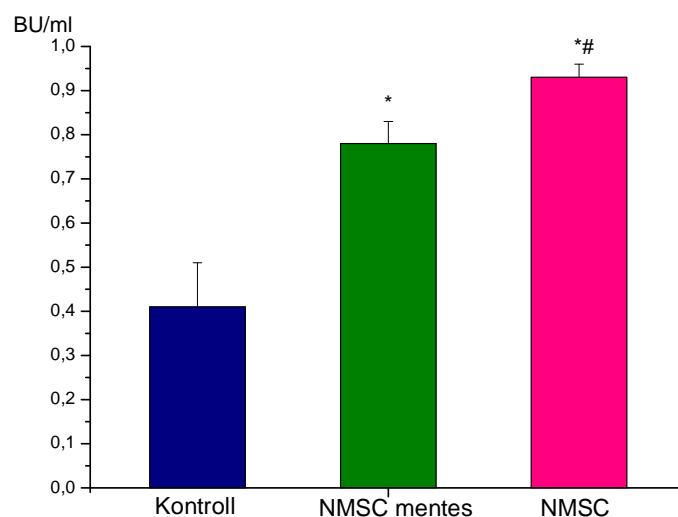


8. ábra. A GSH koncentrációjának eltérései a tumoros és tumor mentes betegekben. (Mean±SEM, *p<0,05 vs. egészséges kontroll)



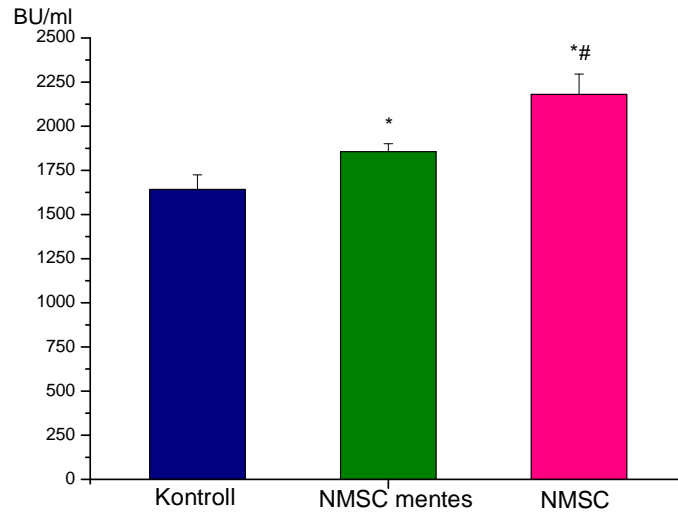
9. ábra. Az . SH csoportok szintjének változásai NMSC és NMSC mentes betegek vérében. (Mean±SEM, *p<0,05 vs. egészséges kontroll)

A PMN leukociták által termelt MPO aktivitása emelkedett értéket mutatott valamennyi transzplantált betegnél. Ez az emelkedés szignifikáns érték volt mind a kontroll csoporthoz viszonyítva ($0,41 \pm 0,1$ BU/ml), illetve további szignifikáns emelkedést mértünk a NMSC csoportnál ($0,93 \pm 0,03$ BU/ml) a NMSC mentesekhez ($0,78 \pm 0,05$ BU/ml) képest (10. ábra).



10. ábra. MPO aktivitásának alakulása a NMSC és a NMSC mentes csoportokban. (Mean±SEM, *p<0,05 vs. egészséges kontroll; #p<0,05 vs. NMSC mentes)

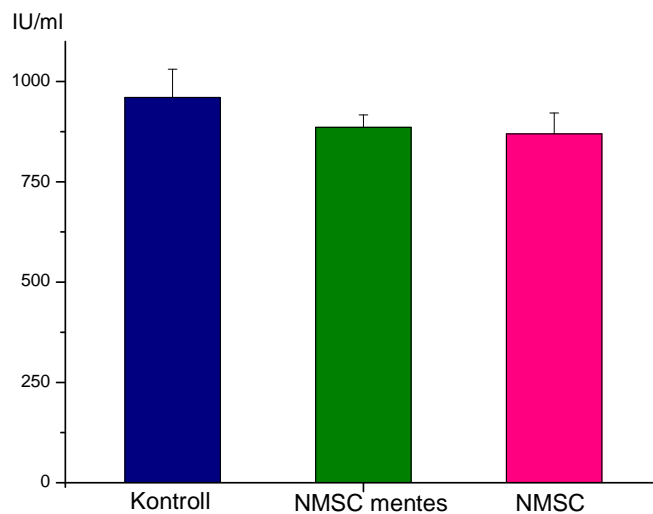
Az antioxidáns scavenger kataláz aktivitása a vérben a kontroll értékhez ($1642,07 \pm 82,96$ BU/ml) képest szignifikánsan emelkedett a NMSC mentes ($1855,8 \pm 45,41$) és a NMSC csoportokban ($2180,5 \pm 115,03$ BU/ml) is. További szignifikáns eltérés volt a tumoros és tumor mentes csoportok között ($p < 0,05$) (11. ábra).



11. ábra. Kataláz aktivitásának változása a vérmintákban.

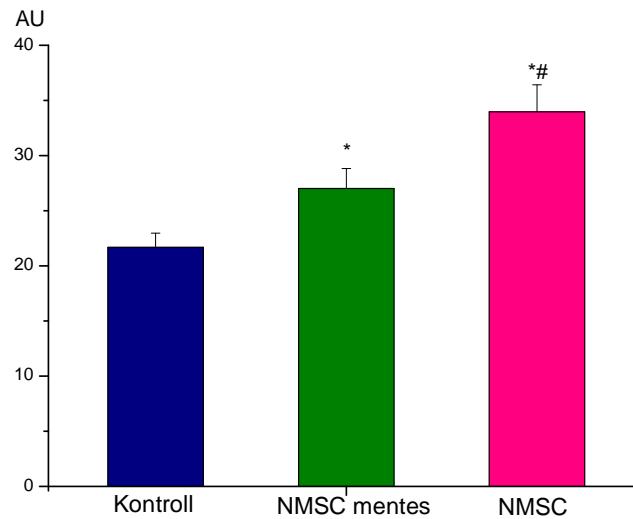
(Mean \pm SEM, * $p < 0,05$ vs. egészséges kontroll; # $p < 0,05$ vs. NMSC mentes)

A SOD aktivitása enyhe csökkenést mutatott a vérben, de szignifikáns eltérés nem volt (12. ábra).



12. ábra. SOD aktivitásának alakulása a vizsgált csoportokban.

A PMN leukociták OFRs termelése szignifikánsan emelkedett volt a tumoros csoportban, összehasonlítva a nem tumoros és egészséges csoportokkal ($p < 0,05$) (13. ábra).



13. ábra. PMN leukociták OFRs termelése a vizsgált betegcsoportokban. (Mean \pm SEM, * $p < 0,05$ vs. egészséges kontroll; # $p < 0,05$ vs. NMSC mentes)

2/5 Megbeszélés

Transzplantált betegekben a gyógyszer kiváltotta immunszuppresszió jelentős faktor a bőrtumorok kialakulásában az átlag populációhoz viszonyítva. Azonban nem az immunszuppresszió az egyedüli tényező a tumorok gyakoriságának növekedésében. Főként a jelentős napfény expozíciójú országok (Ausztrália, Közel-Keleti országok) klinikai vizsgálati eredményei hívják fel a figyelmet arra, hogy az UV fény indukálta oxidatív stressz folyamatok és az immunszuppresszió együttes predisponáló tényezők a bőrtumorok kialakulásában.⁸⁵

A bőrtumorok kiszűrésére irányuló programunk során 16 (13,8%) bőrtumort diagnosztizáltunk centrumunkban, ebből 13 BCC és 3 SCC volt. A program keretein belül perifériás vérből meghatároztuk az oxidatív stressz paramétereit is.

Vizsgálataink során a tumoros betegek vérében mind a lipid peroxidáció indirekt markereként ismert MDA koncentrációja, mind a PMN leukociták indukált OFRs termelése szignifikánsan emelkedett volt az egészséges kontrollcsoporthoz és a tumormentes betegekhez viszonyítva. A lipid peroxidáció emelkedése feltehetően nem az egyetlen kiváltó ok az UV indukálta foto karcinogenezisben, de azzal szoros összefüggést mutat. Humán keratinocitákban UV sugárzás hatására megnövekszik a xantin-oxidáz aktivitása, amely az OFRs képzéséhez fokozódáshoz vezet, ezáltal a DNS, a fehérjék és membránlipidkomponenseinek károsodását idézi elő.⁸⁶ A lipid peroxidáció prosztaglandinok segítségével gyulladást idéz elő a bőrben, amely klinikai megjelenési formája a szoláris keratózis.⁸⁶ A szoláris keratózisban bekövetkező változások gyulladással választ váltanak ki, amelyek a NMSC, elsősorban a SCC kialakulásához vezethetnek.⁸⁶

Az OFRs termelés fokozódását és a gyulladással kapcsolatos kaskád aktiválódását bizonyítja a PMN leukociták által termelt MPO aktivitásának szignifikáns emelkedése valamennyi vizsgált transzplantált betegben. Értéke további szignifikáns eltérést mutatott a tumoros és a vizsgálat idején még tumormentes betegek között. A MPO enzim az emberi szervezet veleszületett természetes védekező rendszerének

kulcsfontosságú szereplője, mely a gyulladás helyén az aktivált leukocitákból szabadul fel. Mindamellett, hogy a szervezet mikroorganizmusokkal szembeni leghatékonyabb védelmi rendszerének számít, különféle akut és krónikus gyulladásos kórképekben a szervezet károsodását is okozhatja.

Ezen eredményeinket támasztják alá az oxidatív folyamatok védő oldalaként ismert endogén antioxidáns scavenger anyagok mérési eredményei. A GSH és .SH csoportok koncentrációja szignifikánsan csökkent a tumoros betegekben, jelezve a fokozott gyöktermelésből származó felhasználódásukat. Ezzel szemben szignifikánsan emelkedett kataláz aktivitást tapasztaltunk a tumoros betegeknél.

Eredményeink szerint a PMN leukociták fokozott aktivitásával összefügg emelkedett OFRs termelés és MPO aktivitás, valamint ezek folyamatos neutralizálása miatt csökkent endogén scavenger és antioxidáns kapacitás vezet az oxidatív folyamatok fokozódásához. A tartós és gyulladásos folyamatokat aktiváló UV sugárzás gyengíti a szervezet antioxidáns védelmi funkcióit, megnövelve a szabadgyökök koncentrációját, ezáltal sebezhetővé téve a különböző behatásokra.⁸⁶⁻⁸⁹

Összefoglalva elmondható, hogy vizsgálataink igazolták a pro- és antioxidáns státusz egyensúlyának megbomlását transzplantált betegekben. Több paraméter esetében is további szignifikáns különbségeket találtunk a tumoros betegek és a még tumor mentes betegek között, jelezve, hogy a különböző tumorok kialakulásában az UV indukálta oxidatív stressz kialakulásának jelentős szerepe van. Tekintettel arra, hogy az oxidatív stressz folyamatoknak jelentős szerepe van a transzplantáció indikációjaként ismert végstádiumú szervelégtelenségek kialakulásában, valamint a különböző tumorok keletkezésében is, további vizsgálatokat tartunk szükségesnek eredményeink igazolásához.

3. PROGESZTERON INDUKÁLTA BLOKKOLÓ FACTOR KONCENTRÁCIÓJÁNAK VÁLTOZÁSA SZERVTRANSZPLANTÁLT BETEGEKBEN

3/1 Bevezetés

Végstádiumú veseelégtelenségben a szervtranszplantáció széles körben elterjedt beavatkozás világszerte. A beültetett szerv kilökődése veszélyes szövdménye a transzplantációnak, a graft rejekciójának elrejelzése fontos szerepet játszik a transzplantált szerv túlélése szempontjából.⁹⁰ Napjainkban a graftok késői elvesztésének legfontosabb oka a kardiovaszkuláris halálozást követően a krónikus allograft nefropátia (Chronic Allograft Nephropathia: CAN).⁹¹ A modern immunszuppresszív szerek bevezetését megelőzően az akut rejekciók jelentették a legnagyobb problémát a szerv túlélés szempontjából. A hatékony gyógyszerek az akut folyamatok gyakoriságát csökkentették, azonban a graftok hosszú távú túlélését lényegesen nem javították.⁹²⁻⁹³

A transzplantációt követően a nefropátia bármikor kialakulhat, klinikai megjelenésére a vesefunkció folyamatos beszűkülése, fehérjeürítés, magas vérnyomás utalhat. A folyamat fennállása esetén progresszív fibrózis és végül végstádiumú veseelégtelenség alakulhat ki.⁹⁴ A pontos diagnózis felállításához szövettani vizsgálatra van szükség.⁹⁵ A szövettani képet aspecifikus szöveti morfológia jellemzi: glomerulosclerosis, interstitialis fibrózis, tubularis atrophia és az ereket érintő obliteratív elváltozások.⁹² A CAN kialakulásában alloantigén-függő (hisztokompatibilitás, akut rejekciók száma) és alloantigén-független folyamatok (ischémia-reperfúzió okozta károsodás, magas vérnyomás, hiperlipidémia, gyógyszer kiváltotta vesekárosodás, elhízás, fertőzések) vesznek részt.⁹⁶⁻⁹⁸

Annak ellenére, hogy az utóbbi évtizedben az akut rejekciók száma lényegesen csökkent, a krónikus allograft diszfunkció a transzplantáció kulcskérdése maradt. A krónikus rejekció oka a graftok késői elvesztésének, amely immunológiai és nem immunológiai faktorok között

végbemen interakciók következménye.⁹⁹ Ebben a folyamatban a fő immunológiai faktorok a természetes öl sejtek (Natural Killer (NK) sejtek), amelyek citokinek szekrécióján keresztül játszanak szerepet a T és B sejtek mediálta graft rejekciókban.¹⁰⁰

Az NK sejtek központi szerepet játszanak nem csak a transzplantációs immunológiai folyamatokban, de a terhességi immunológiában is. Vizsgálatok szerint a nők azon csoportjában, akiknél rendszeresen visszatér idiopátiás abortusz, vagy implantációs képtelenség fordult el, fokozott NK sejt aktivitás volt megfigyelhető, amely magyarázatul szolgálhat az embrió rejekciójára az uterusban. A progeszteron fontos szerepet játszik a terhesség létrejötte és kimenetele szempontjából, mind az endokrin, mind az immunológiai folyamatokon keresztül.¹⁰¹ A progeszteron immunológiai hatásainak mediálásában a progeszteron-indukálta blokkoló faktor (PIBF) nevű fehérje játszik fontos szerepet. Egerekben a PIBF nélkülözhetetlen a sikeres terhességhez, amely a terhesség-védő hatását a fehérje az NK sejt gátló hatásán keresztül éri el.¹⁰² A PIBF koncentrációja a terhes nők vizeletében szoros összefüggést mutat a terhesség pozitív, vagy negatív kimenetele szempontjából.¹⁰³⁻¹⁰⁴

Immunológiai folyamatok vizsgálataira utalnak, hogy a graft kilökődésében hasonló mechanizmusok játszhatnak szerepet, mint terhességben, visszatérő spontán abortuszok esetében.¹⁰⁵ Feltételezésünk szerint a transzplantált szervek kilökődésének és a terhességben előforduló spontán abortusznak hasonló eredete lehet.

3/2 Célkit zés

Kutatásunk célja az volt, hogy transzplantált betegek vizeletében megvizsgáljuk a PIBF koncentrációt, azokban a betegekben, akiknél el fordult, és akiknél nem fordult el rejekció a szervátültetést követ en.

3/3 Betegek és módszerek

Vizsgálatunkba 116 beteget vontunk be (70 férfi és 46 nő; átlag életkor: 49,3 év) akiknél vese-, valamint kombinált hasnyálmirigy-vese transzplantáció történt. Adatokat gyűjtöttünk a transzplantáció idejéről, a vesebetegség kezdetéről, az alkalmazott immunszuppresszív kezelésről és a rejekció előfordulásáról, illetve idejéről. A vesebetegség kezdetétől eltelt átlag idő 12,3 év, a szervtranszplantációtól eltelt átlag idő 3,46 év, a rejekciótól eltelt átlag időtartam 1,75 év volt. A betegektől vett vizeletmintákban határoztuk meg a PIBF koncentrációt. A betegeket egyenlő számú csoportokra osztottuk annak megfelelően, hogy anamnéziséjükben előfordult-e rejekció, mennyi volt aktuálisan a szérum kreatinin (CN) és a karbamid koncentráció (normál és emelkedett értékek). A rutin vérvizsgálatokat a PTE KK Központi Laboratóriumában végeztük. A szérum CN koncentrációt 180 és 350 $\mu\text{mol/l}$, a karbamid koncentrációt pedig 2 és 9 mmol/l között vettük normálértékeknek.

3/3/a Biokémiai módszerek

A vizeletben a PIBF koncentrációját ELISA módszerrel határoztuk meg az alábbiak szerint. A vizeletmintákat egy éjszakán át 4°C -on inkubáltuk. 1. lemez: 96-lukú mikrotiter lemez, mely anti-humán 48-kDa rekombináns PIBF IgG-t tartalmaz 50 mmol pufferben. 2. lemez: 96-lukú mikrotiter lemez, mely 48-kDa rekombináns PIBF-et tartalmaz 0,5 mol Tris pufferben. A standard görbe felvételéhez a rekombináns puffert inkubáltuk standard mennyiségű biotin-jelölt antirekombináns PIBF IgG-vel (400 ng) 60 percig 37°C -on. A vizeletmintákat 1:2,5 és 1:5 arányban hígítottuk és 400 ng biotin-jelölt antirekombináns PIBF IgG-vel inkubáltuk 0,5 mol PBS-ben 60 percig 37°C -on mielőtt hozzáadtuk volna az ELISA 1. lemezhez. A 2. lemez nem-specifikus kötőhelyein történő 1 órás inkubáció után gátoltuk a folyamatot (PBS-Tween: 200 ml 0,1% BSA és 0,5% zselatin). Az inkubációs lépés után 100 ml standard oldatot vagy vizeletmintát áttettünk az 1. lemezről a 2. lemezre és inkubáltuk 1 órán át. A lemezek háromszori mosása (PBS-Tween) után hozzáadtunk 100 ml 1:1000 hígítású HRPO

(horse radish peroxidase)-konjugánt Streptavidint (AP Hungary Ltd., Budapest). Majd hozzáadtuk a szubsztrátot (OPD: orthophenylenediamine; Sigma, Hungary) és 495 nm-en mértük a koncentrációt. Az eredményeket ng/ml-ben határoztuk meg.

3/3/b Statisztikai analízis

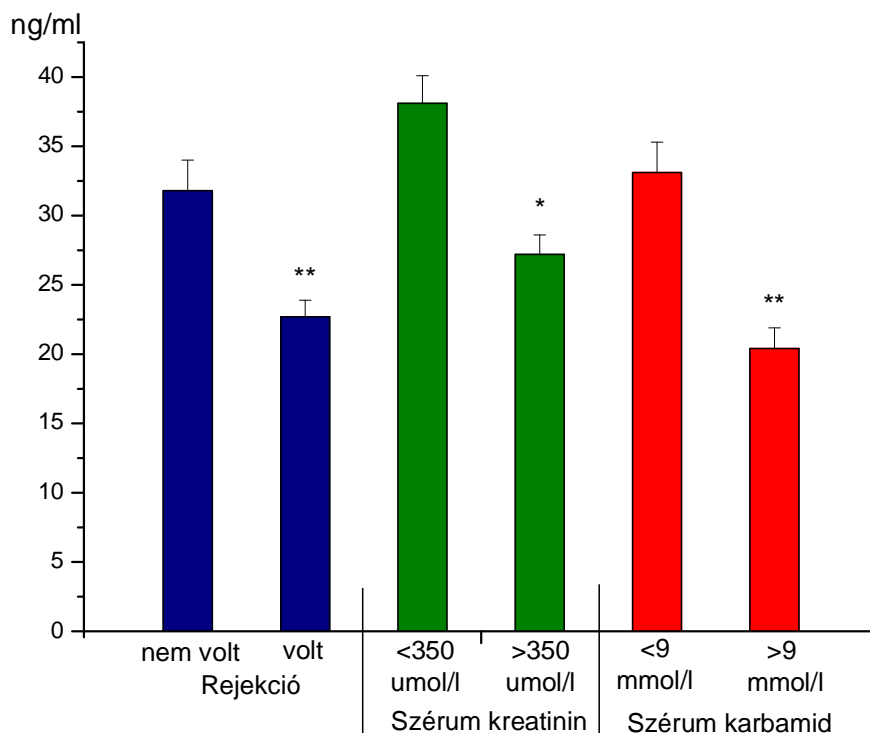
A szignifikanciát a Student t-teszt segítségével határoztuk meg. A szignifikáns eltérésnek a $p < 0,05$ értéket tekintettük. A statisztikai analízist a MicroCal Origin (ver.6.0) program (Microcal Software, Northampton, MA, USA) felhasználásával végeztük.

3/4 Eredmények

Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a PIBF koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt azon betegek vizeletében, akiknél korábban el fordult egy vagy több rejekeciós epizód, összehasonlítva azon betegek vizeletével, akiknél nem volt rejekeció az anamnézisben ($22,7 \pm 1,2$ ng/ml vs., $31,8 \pm 2,2$ ng/ml) ($p < 0,01$). A csökkenés a rejekeciók számától és a betegek nemétől független volt.

Továbbá, a PIBF koncentrációja szignifikánsan alacsonyabb volt azoknál a betegeknél is, akiknek a vérében a kreatinin (PIBF: $27,2 \pm 1,4$ ng/ml) és a karbamid nitrogén (PIBF: $38,1 \pm 2$ ng/ml) szint emelkedését észleltük ($p < 0,05$).

A PIBF koncentráció az emelkedett, valamint a csökkent szérumban karbamid nitrogén szinttel is összefüggést mutatott ($20,4 \pm 1,5$ ng/ml és $33,1 \pm 2,2$ ng/ml; $p < 0,01$) (14. ábra).



14. ábra

Vesetranszplantált betegek vizeletében mért PIBF koncentráció.

(Mean ± SEM, * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.)

3/5 Megbeszélés

Az egyre hatékonyabb és modernebb immunszuppresszív gyógyszeres kezelések ellenére a transzplantált vese későbbi elvesztése a recipiensek gondozásának fő problémája maradt. Továbbra is a graft diszfunkció és rejekció diagnosztizálásának gold standard-ja a vesefunkció monitorozása és az átültetett szerv biopsziája, valamint szövettani kiértékelése.¹⁰⁶

Napjainkban a krónikus allograft diszfunkció és a későbbi korai diagnosztizálásához felhasználható markerek meghatározása az egyik fő kutatási cél a transzplantált szervek túlélésének javítása céljából.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

A PIBF több mechanizmuson keresztül fejti ki hatását. Terhességben aktivált limfocyták progeszteron receptorokat expresszálnak, amelyek lehetővé teszik a progeszteron számára, hogy a PIBF szintézisét indukálja.¹¹⁰ A progeszteron fontos szerepet játszik az uterusban az NK sejtek homingjában és a HLA-G gén regulációjában, amely több különböző NK gátló receptornak a ligandja. A progeszteron magas koncentrációja indukálja a Th2 típusú citokineket, épp úgy, mint a leukémia gátló faktor (Leukemia Inhibitory Factor: LIF) és makrofág kolóniastimuláló faktor (Macrophage Colony Stimulating Factor: M-CSF) produkciót a T sejtekben.¹¹¹ A PIBF mRNS és a fehérje különböző malignus tumorokban expresszálódik. A PIBF gátlása kísérletes körülmények között növelte a leukémiás egerek túlélési esélyeit.¹¹⁰ A PIBF által kiváltott Th2 immunválasz hasznos a terhesség szempontjából, azonban helyi immunszuppresszív hatása miatt hozzájárulhat a tumornövekedéshez.¹¹¹ PIBF gyulladással kapcsolatos folyamatokban betöltött szerepére utal, hogy gátolja a foszfolipáz A2-t, ilyenformán csökkentve a prosztaglandin koncentrációját.

Az NK aktivitás fontos szerepet játszik a terhesség lefolyásában. Vizsgálatok kimutatták, hogy egerekben hátrányos hatásai vannak a terhesség folyamatában, amelyek spontán abortuszhoz vezetnek.¹¹² Humán vizsgálatok is meggyőzték, hogy az emelkedett NK sejtaktivitás fontos szerepet játszik az ismeretlen etiológiájú spontán abortuszok kialakulásában.¹¹³⁻¹¹⁴ Normál lefolyású terhességet alacsony perifériás NK

sejt aktivitás jellemez, míg spontán abortusszal végződő terhességek esetén az NK emelkedett aktivitása figyelhető meg. Az NK sejteknek védő funkciója is van, első vonalbeli védelmet biztosítanak a fertőző ágensekkel és a tumor folyamatokkal szemben.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Számos kutatás igazolta, hogy a PIBF a perifériás vérben gátolja az NK sejt aktivitását.¹¹¹ A PIBF sejten belüli koncentrációjának változtatása in vitro az NK sejtek aktivitásának megváltozásához vezet.¹¹⁸ A PIBF csökkenti az NK sejtek ártalmas hatását terhésekben is. A PIBF termelés karakterisztikus jellegzetessége a normál terhességnek, amely koncentrációjának csökkenése veszélyeztetett terhességre utal. Egerekben anti-PIBF antitesttel semlegesített endogén PIBF 70 %-al csökkentette az életképes magzatok számát, amely a lép emelkedett NK aktivitásával volt összefüggésben.¹¹⁹ Számos publikáció igazolta az NK sejtek szerepét az immunrendszer T-sejt válasz folyamatainak exacerbációjában, amely szervtranszplantációt követő rejekcióhoz vezethet.¹²⁰⁻¹²¹ Az NK sejtek központi szerepet játszanak mind a spontán abortuszokban, mind a szerv rejekcióban.

A feto-placentáris egység egy szemi-allograft, amelynek terhesség alatti immunológiai felismerése, valamint az anya immunrendszerének válasza alapvető fontosságú a sikeres terhesség szempontjából. A PIBF az abortusz elleni mechanizmusoknak az egyik mediátora.¹²² Normál terhességben a PIBF szintje folyamatosan emelkedik a terhesség ideje alatt. Ez a folyamatos emelkedés patológiás terhességek esetében nem figyelhető meg.¹²³

A transzplantációs és terhességi immunológia hatásmechanizmusát figyelembe véve bizonyos analógia figyelhető meg a graft rejekciók és a visszatérő abortuszok között.¹⁰⁵

Vizsgálatunk elsőként foglalkozott transzplantált betegek vizeletében bekövetkező PIBF szint változásával, valamint a PIBF koncentráció csökkenésével és a graft rejekció összefüggésével. Kimutattuk, hogy a PIBF koncentráció csökken azoknak a transzplantált betegeknek a vizeletében, akiknél korábban graft rejekció fordult elő. Kutatásunkban szoros negatív korrelációt találtunk a vizelet PIBF koncentrációja, a graft rejekció, valamint a kreatinin és a karbamid-nitrogén vérszintje között.

Annak ellenére, hogy a vizelet vizsgálata kézenfekvő választásnak tűnik a vese immunológiai folyamatainak nyomon követésére, az irodalomban kevés kutatás foglalkozik e tényezők meghatározásával. Li és munkatársai kimutatták, hogy a perforin és granzyme B gének mRNS szintje érzékeny markere a vese akut rejekeciójának. A fenti gének kódolják azon fehérjéket, melyek indukálják bizonyos immunológiai folyamatokban a célsejtek elpusztulását, valamint e gének befolyásolják a T és NK sejtek aktivitását.¹²⁴⁻¹²⁵ Korábbi terhes állatmodell vizsgálatok bizonyították, hogy az NK sejtek egyik fő mechanizmusában -a célsejtek elpusztításában- perforin és szerin-észteráz tartalmú granulátumok vesznek részt. PIBF jelenlétében az aktivált NK sejtek képtelenek perforint kibocsátani az elraktározott granulátumokból, és ennek következtében a célsejtek lízisét sem tudják elvégezni.¹²⁶

Összefoglalva elmondható, az általunk ismertett eredmények igazolják, hogy a PIBF szerepet játszik a graftok kilökésében, fontos tényező a graftok túlélése szempontjából. Vizsgálatunk felveti annak a lehetőségét, hogy a PIBF koncentrációjának meghatározása a transzplantált betegek vizeletében a későbbiekben diagnosztikus, prognosztikai eljárás lehessen a korai és későbbi graft rejekeció felismerésében. Természetesen további vizsgálatok szükségesek a PIBF hatásmechanizmusának megismerése, valamint a vizsgálat klinikai alkalmazhatóságának megítélése céljából.

4. HUMAN PLAZMA DIFFERENCIÁL PÁSZTÁZÓ KALORIMETRIÁS VIZSGÁLATA MELANOMA MALIGNUMOS BETEGEK BEN

4/1 Bevezetés

A bőrtumorok egyik típusa a melanoma malignum, amely incidenciája évről-évre növekszik a világos bőr átlag populációban.¹²⁷⁻¹²⁸ A világ sötét bőr populációiban ritkábban fordul elő és gyakoriságuk növekedést nem mutat.¹²⁹⁻¹³⁰ Annak ellenére, hogy a MM a bőrtumorok kevesebb mint 5 %-át teszi ki, az egyik legagresszívabb humán tumor, amely a bőrtumor kiváltotta halálozás 60 %-ért felel.¹³¹ A betegek prognózisát döntően befolyásolja a korai, vékony tumorok felismerése, valamint kezelése.¹³²⁻¹³⁴ A MM megoszlása nemek szerint lényegesen nem különbözik, gyermekekben ritkán fordul elő. A leggyakoribb lokalizáció csökken sorrendben a törzs (43,5%), a végtagok (33,9%), az akrális régiók (12 %), a fej és a nyak területe (10,7%).¹³¹

A MM kialakulásáért külső és belső faktorok együttesen tehetnek felelőssé. A tumor kialakulásában szerepet játszik a bőrszín, a széke, vörös hajsza, a diszplastikus, illetve nagyméretű kongenitális anyajegyek, xeroderma pigmentosum, immunszupprimált állapot, kémiai hatások, a krónikus napfény expozíció, gyermekkori, többszörös, súlyos, hólyagos leégések, valamint genetikai faktorok.¹³⁵⁻¹⁴⁰ A melanomák 8-12 %-ban figyelhető meg családi halmozódás, amely genetikai eredetre utal.¹⁴¹

A kutatások ellenére jelenleg is a MM korai felismerése a legfontosabb tényező a betegek eredményes kezelése és a túlélés szempontjából. Elrehaladott esetekben a betegek túlélési esélyei jelentősen csökkennek. Friedman és munkatársai 1985-ben közölték le az ABCD algoritmust, annak érdekében, hogy a tumorok minél korábbi stádiumban diagnosztizálhatóak legyenek (ABCD: Asymmetry, Border irregularity, Color variation, Diameter > 6 mm).¹⁴²⁻¹⁴³

A diagnózis felállításában alapvető fontosságú az anamnézis

felvétele és a fizikális vizsgálat dermatoszkóppal, amely használata az 1990-es években terjedt el széles körben. A múlt század végén a számítástechnika rohamos fejlődésével lehetőség nyílt a tumor gyanús bőrváltozások objektívebb megítélésére, azok képének rögzítésére és a változások nyomonkövetésére.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Később az ultrahang technika elterjedésével egyre finomabb struktúrák tulajdonságainak megfigyelése vált lehetővé, amely a tumorvastagság meghatározásán kívül a differenciáldiagnosztikában is szerepet kapott.¹⁴⁷⁻¹⁴⁸

Staging vizsgálatok során fontos a mellkas CT vizsgálat, az elváltozás lokalizációjától függően kiegészítve hasi és kismedencei CT-vel vagy MRI-vel.¹⁴⁹ Javasolt még limfoszcintigráfia elvégzése a nyirokrégió első drenáló (Sentinel) nyirokcsomójának megjelenítésére, illetve lokalizálására az intraoperatív detektálás számára. A követés során, alacsony tumor stádiumnál a regionális nyirok régió UH vizsgálata, mellkas röntgen és hasi UH jön szóba.

A melanoma stádiumbeosztásának alapját képezi Breslow szerint mért maximális tumorvastagság, ulceráció megléte vagy hiánya, valamint a Clark féle inváziós mélység a hisztológiai lelet alapkövetelménye. A maximális tumorvastagság (Breslow szerint) a stratum granulosum és a melanoma legmélyebben infiltráló részletének távolsága mikrométerrel lemérve, mm-ben kifejezve.¹⁵⁰ A melanoma fiziológiásan a hám basalis rétegében elhelyezkedő melanocytákból indul ki. A Clark szint megadja a tumoros infiltrátum kiterjedését (inváziós mélység) a bőr anatómiai rétegeihez viszonyítva (4. táblázat).¹⁵¹ Egyéb prognosztikus érték hisztológiai paraméterek a növekedési fázis, a mitotikus index, mely 2009-től a melanoma staging meghatározó eleme és a mm²-kénti mitózisok számát jelenti.¹⁵² Emellett a limfocitás infiltrátum jelenléte, mértéke a tumor körül, a mikrometasztázisok jelenléte, a regressziós jelek, vaszkuláris invázió, perineurális terjedés és az immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei fontosak a betegség előre menetele szempontjából.

4. táblázat. A Clark szintek

Clark I	in situ MM, intraepidermalis tumorinfiltráció, a basalmembránt nem töri át.
Clark II	a tumorsejtek megjelennek a papilláris dermisben
Clark III	a daganat kitölti a papilláris dermist
Clark IV	a melanoma a reticularis dermist eléri
Clark V	az infiltráció meghaladja a dermist, a subcutisban megjelenik a daganat

A MM biológiai fejlődésében két alapvetően eltérő periódus különíthető el: a lokális invázió és a metasztázisra képes sejttípus kialakulását feltételező, a nyirok és szisztémás keringés útján távoli szövetekben, szervekben való korlátlan proliferáció. Mindkét evolúciós szakasz jellemző klinikai és hisztológiai jelekkel társul. Az utóbbiak alapján kialakított paraméterek (Breslow szerinti tumorvastagság, exulceráció, mitotikus index, Clark szint) képezik a stádiumbeosztás alapját.

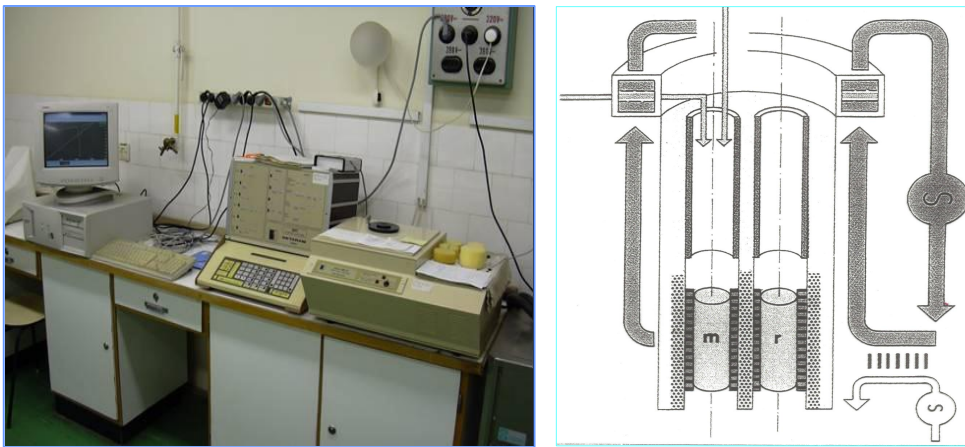
A lokális invazivitás kezdetben egy horizontális proliferációban, más néven radiális növekedési fázisban nyilvánul meg, melyet klinikailag lassan növekvő, szabálytalan pigmentfolt, vagy felületű plakk jelez. Ezt követi a biológiai agresszivitástól függően a vertikális növekedési fázis, mélyre, a dermis irányába terjedő nodus formájában.

Klinikai megfigyelések szerint a végtagi elhelyezkedésű melanomáknál az elvezető nyirokrégióban várható elsőként metasztázis. A hematogén metasztázisok az esetek kb. ötödében multiplexen, párhuzamosan több szervben alakulnak ki (tüdő, máj, agy, csont), izolált áttét első sorban a tüdőben, májban és agyban várható.

Napjainkban az ismert vizsgálati módszerek mellett új kutatási irányvonalak szükségesek, annak érdekében, hogy a korai stádiumban felismerhetők, diagnosztizálhatóak legyenek ezek a tumorok. A differenciál pártázó kalorimetriás (Differential Scanning Calorimetry: DSC) vizsgálat egy új diagnosztikus eljárás lehet a tumorok észlelésében és nyomon követésében.

A DSC egy termoanalitikai módszer, amely alkalmas kismértékű hőmérsékletváltozások észlelésére és nyomon követésére a vizsgált- és a referencia minta között (15. ábra). A technikát Watson és O'Neill fejlesztett

ki 1966-ban.¹⁵³ H hatására az anyagokban különféle fizikai és kémiai átalakulások mennek végbe. Az átalakulás h mérséklete az anyagra jellemző. A h mérséklet változása közben általában fázisátalakulások, kémiai reakciók játszódnak le, a mérési eredményekre a minta sajátosságain kívül (összetétel, szerkezet, morfológia) a kísérleti körülmények (fűtési sebesség, a minta nagysága) is hatnak. A termikus bomlás a lehető legkisebb anyagmennyiség mellett tökéletes, a DSC csúcsok élesebbek, a minta tökéletesen elég.

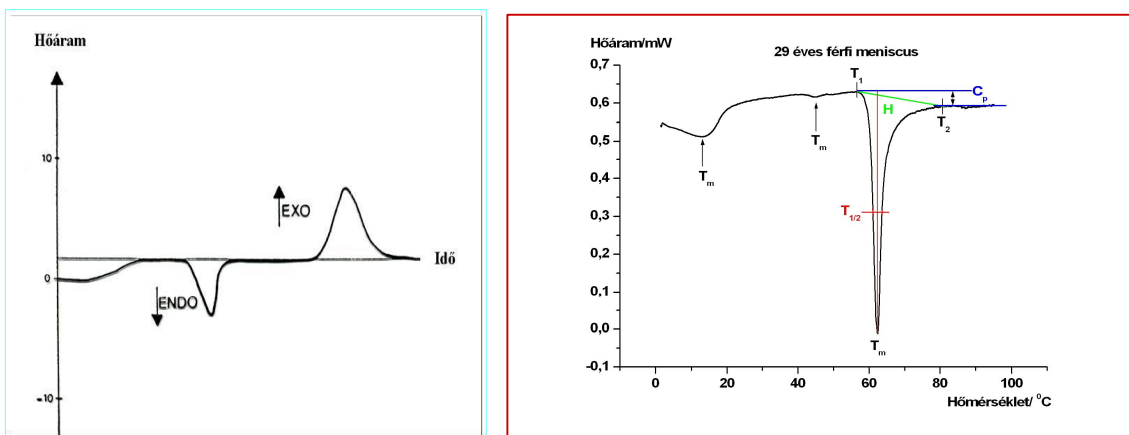


15. ábra. A DSC készülék és a m. kódolásának sematikus rajza.
(m: minta cella, r: referencia oldat cellája)

A minta és referenciaanyag térben el van különítve, és egyszerre, teljesen azonos h mérséklet-program szerint kerül fűtésre. A berendezés a fűtéshez, illetve hűtéshez szükséges teljesítményt közvetlenül méri. Endotermikus hatás esetén a minta h mérséklete elmarad a referencia anyagéhoz képest. Ekkor a berendezés a mintacellában elhelyezett platina ellenállás segítségével a folyamatban elhasznált h mennyiséggel azonos mennyiségű h energiát bocsát a mintába. Ily módon a minta és az inert anyag között nem alakul ki h mérséklet különbség. Exotermikus reakció esetében a referencia anyag fűtésével biztosítható a h mérsékletek azonossága. A DSC görbék kiértékelésekor az endo- és exotermikus csúcs-h mérsékletek, valamint a csúcsok alakja az anyag azonosítására, míg a görbe alatti területek

nagysága mennyiségi értékelésre használható fel, amelyből az átalakulási hő számolható.

A DSC régóta használt metodika a szerves anyagok szerkezeti meghatározásában, illetve a gyógyszerkutatókban. De lehet séget teremt arra is, hogy strukturális változásokat detektáljunk nem csak fizikai, hanem in vivo és in vitro biológiai rendszerekben is.¹⁵⁴⁻¹⁵⁵ A biológiai minták (biomolekulák) vizes oldatát töltjük az egyik kamrába, míg a referencia kamrába puffer oldatot helyezünk. Egy idő után, meghatározott hőmérsékleten a két kamra között hőmérsékletkülönbség alakul ki, amelyet a számítógép észlel és további hőenergia hozzáadásával ezt a különbséget kompenzálja. A hőáramot a hőmérséklet függvényében ábrázolva kapjuk meg a vizsgált anyag egyedi termogramját (16. ábra).



16. ábra. DSC termogramok ábrái a hőáram és a hőmérséklet függvényében. (T_m : átmeneti hőmérséklet, H: kalorimetriás entalpiaváltozás)

Az így kapott DSC termogram alapján különbséget lehet tenni a normális és azon biológiai minták között, amelyekben pathomorfológiai elváltozások történtek. A DSC vizsgálati módszer lehet séget teremt arra, hogy észlelni lehessen a különböző biológiai molekulákban végbemen strukturális változásokat.¹⁵⁶⁻¹⁵⁷ Ezen felül a DSC hasznos módszer a különböző szövetekben végbemen strukturális elváltozások vizsgálatára nem csak állatkísérletes modellekben, hanem a humán ortopédiai, traumatológiai, sebészi és onkológiai vizsgálatokban.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

4/2 Célkit zés

Célunk volt, hogy DSC módszerrel detektáljuk a vérplazma komponenseket olyan melanomás betegekben, akiknek volt, illetve akiknek nem volt helyi nyirokcsomó érintettsége, valamint távoli áttéte.

4/3 Betegek és módszerek

Vizsgálatainkba 36 beteget vontunk be (25 férfi; 11 nő; átlag életkor: 63,7 év), akiknél szövettani vizsgálattal igazolódott MM. A szövettani eredmény alapján a tumor vastagságot (Breslow: 0,5-8,3 mm, átlag vastagság: 3,03 mm), az invazivitást (Clark: II, III, IV), a regionális nyirokcsomó érintettségét, valamint a távoli áttétek jelenlétét vizsgáltuk betegeinknél. Regionális nyirokcsomó 8 esetben volt érintett. Távoli áttét (tüdő, máj) 5 esetben igazolódott.

4/3/a DSC analízis

Közvetlenül a MM mintát megelőzően perifériás vérvétel történt a betegeknél, amelyet követően plazma komponenseket vizsgáltunk a fent részletezett módszerrel. A vizsgálatokat SETARAM Micro DSC-II kaloriméterrel végeztük. Az összes vizsgálati anyagon a méréseinket 0 és 100°C között végeztük. A felhűtés üteme 0,3 K volt percenként valamennyi esetben. A referencia mintaként fiziológiás sóoldatot (0,9% NaCl) alkalmaztunk. A minták tömegét kiegyenlítettük ($\pm 0,1$ mg). További korrekciókra nem volt szükség a hőkapacitás tekintetében a két minta között. A denaturált minta ismételt felhűtését kivontuk az eredeti DSC görbéből (alapvonal korrekció).

4/3/b Statisztikai analízis

Statisztikai analízisnek Student t-tesztet használtunk. Az eredményeket középértékben adtuk meg. Szignifikáns eltérés: $p < 0,05$.

4/4 Eredmények

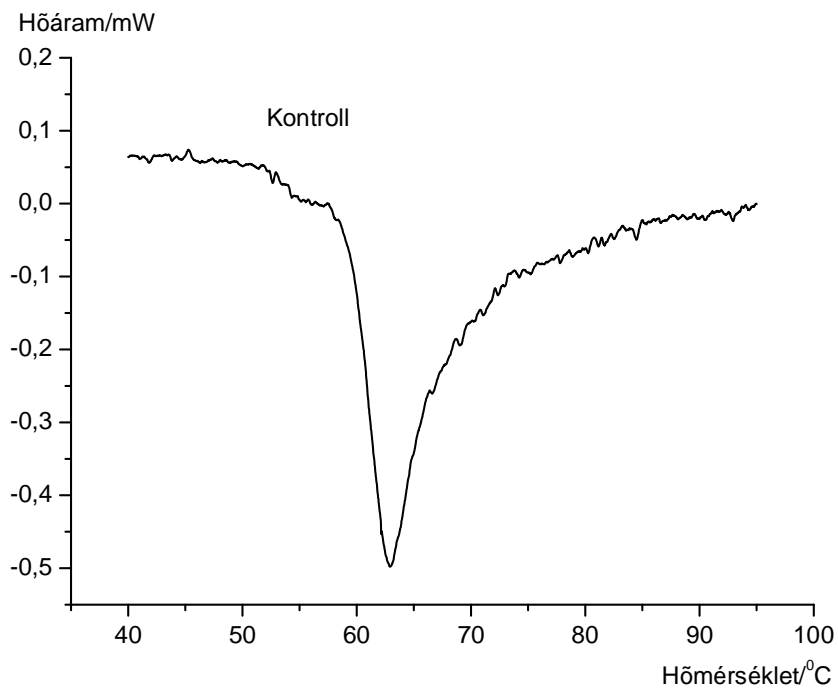
A vérplazma komponenseit DSC módszerrel vizsgáltuk, amely során két különböző hőmérsékleti csúcsot észleltünk a denaturáció eredményeképpen. Az első csúcs (ezt 56 °C-nál észleltük (T_{m1})) nem mutatott összefüggést a Breslow és Clark beosztással, hasonló volt a kontroll csoportnál végzett vizsgálatokhoz (17. ábra). A második csúcs (T_{m2}) és az entalpia összefüggést mutatott a tumor vastagsággal a 1.1 mm-től 8.5 mm-ig tartó tartományban (5. táblázat). A vizsgálat hasonló eredményekhez vezetett a Clark II-IV-es betegeknél (6. táblázat), a regionális nyirokcsomó érintettségénél (18-19. ábra), valamint a távoli áttétek esetében (20-21. ábra).

5. táblázat. DSC eredmények a Breslow szerinti tumorvastagság alapján

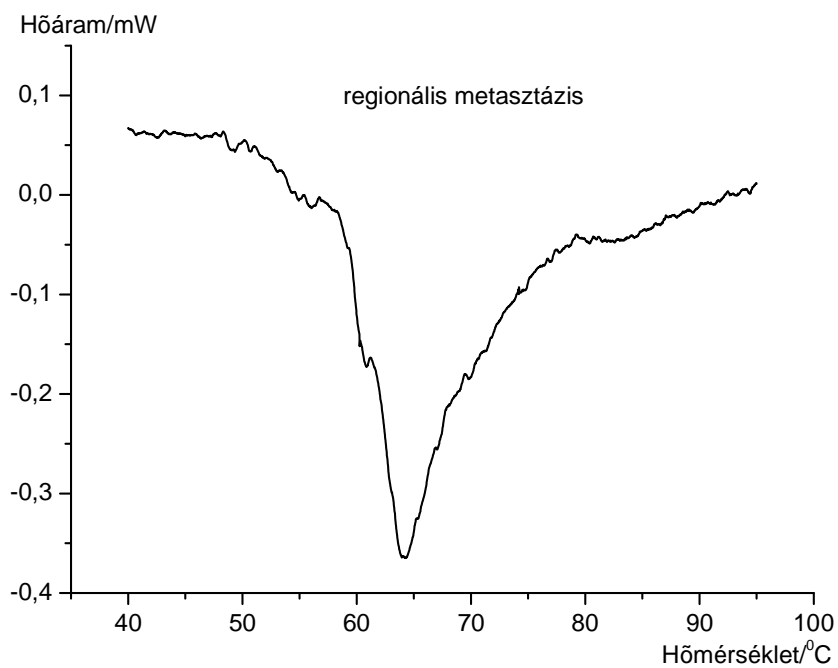
	T_{m1} (°C)(Mean±SE)	T_{m2} (°C)(Mean±SE)	ΔH (J/g)(Mean±SE)
Kontroll	56 ± 0,2	63,3 ± 0,3	1,53 ± 0,08
Breslow (mm)			
0,5-1,0	55,8 ± 0,2	64,1 ± 0,3	1,13 ± 0,05
1,1-1,5	56,3 ± 0,3	63,5 ± 0,2	1,61 ± 0,08
1,6-2,0	55,75 ± 0,3	67,2 ± 0,4	1,3 ± 0,06
2,1-3,0	56,2 ± 0,2	62,2 ± 0,2	1,45 ± 0,07
3,1-4,0	55,8 ± 0,4	63,2 ± 0,2	1,37 ± 0,06
4,1-6,0	55,7 ± 0,2	63,9 ± 0,4	1,25 ± 0,05
6,1-8,5	55,8 ± 0,3	64,5 ± 0,1	1,23 ± 0,05

6. táblázat. DSC eredmények a Clark beosztás szerint

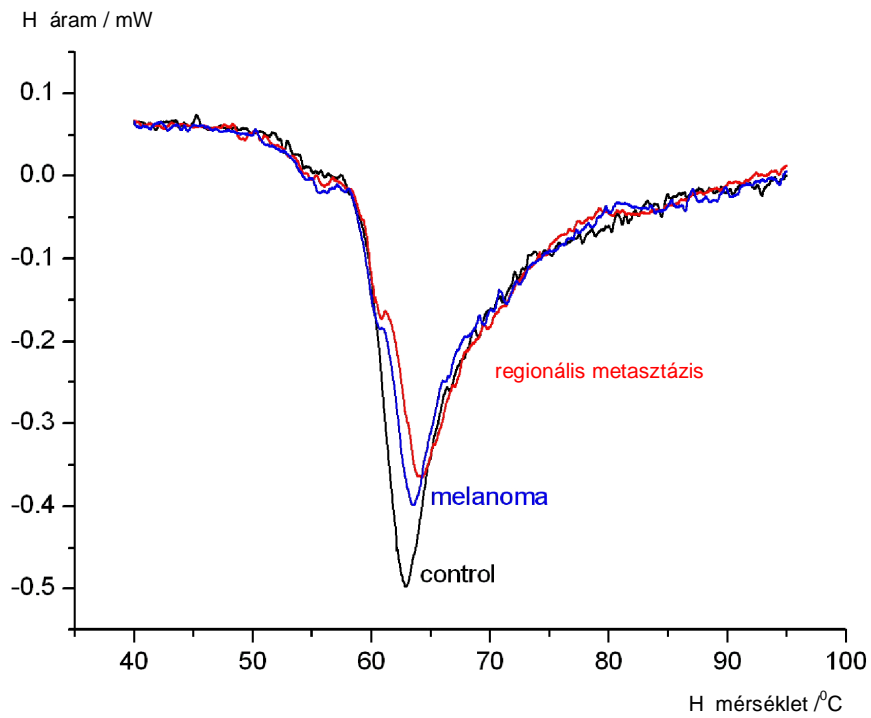
	T_{m1} (°C)(Mean±SE)	T_{m2} (°C)(Mean±SE)	ΔH (J/g)(Mean±SE)
Kontroll	56 ± 0,2	63,3 ± 0,3	1,53 ± 0,08
Clark szintek			
I.	55,2 ± 0,3	64,6 ± 0,1	1,14 ± 0,05
II.	55,8 ± 0,3	63 ± 0,1	1,45 ± 0,07
III.	55,7 ± 0,4	64,63 ± 0,2	1,29 ± 0,05
IV.	56,05 ± 0,2	60,4 ± 0,2	1,43 ± 0,07



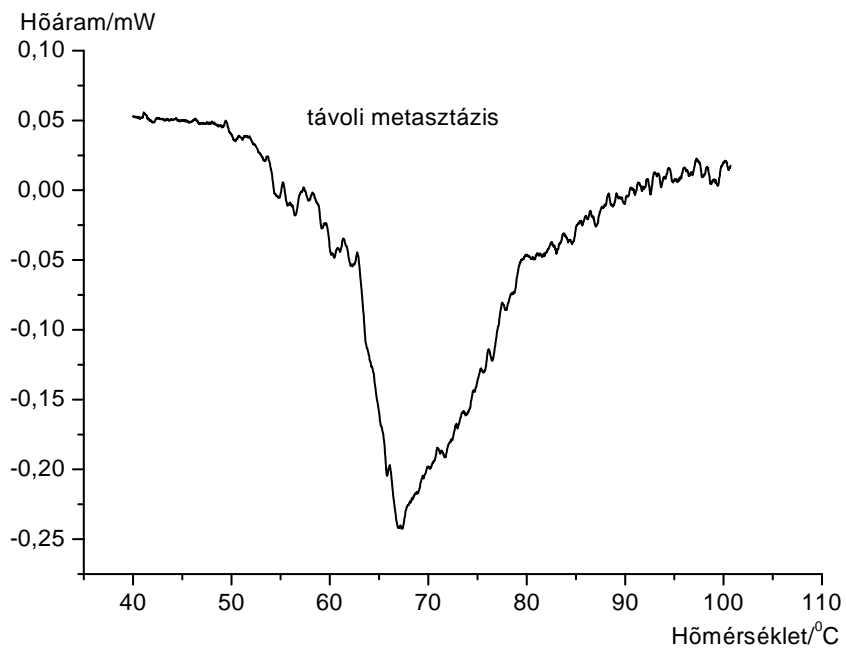
17. ábra. Humán vérplazma DSC görbéje a kontroll csoportnál



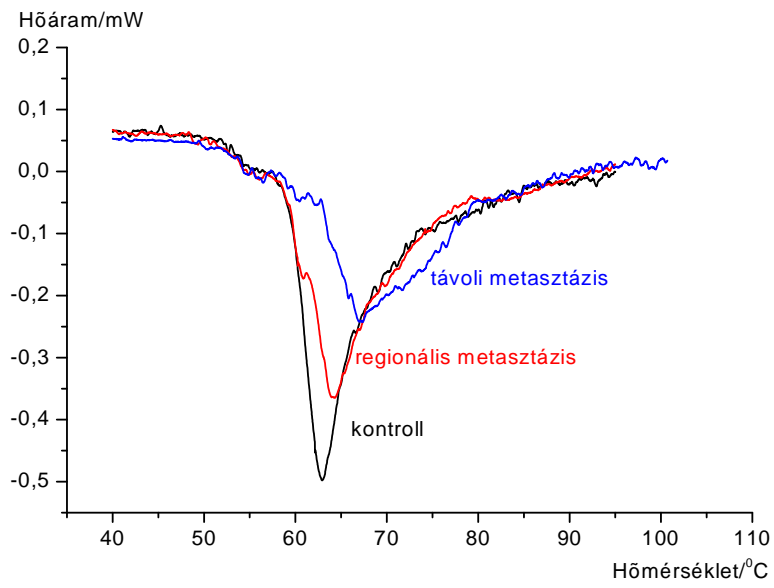
18. ábra. Humán vérplazma DSC termogramja regionális nyirokcsomó érintettség esetén



19. ábra. Vérplazma DSC görbéi regionális metasztázisos és metasztázis nélküli MM esetén



20. ábra. Vérplazma kalorimetriás görbéje MM távoli áttéte esetén



21. ábra. Humán vérplazma összehasonlító DSC görbéi kontroll és MM regionális és távoli metasztázisa esetén.

4/5 Megbeszélés

A MM incidenciája világszerte folyamatosan növekszik.¹²⁷ A tumor korai diagnosztizálása és kezelése alapvető fontosságú a betegség kimenetele, a betegek túlélése szempontjából.¹³² A MM egy multifaktoriális betegség, amely kialakulásában külső és belső tényezők együttesen vesznek részt.¹³⁵⁻¹⁴⁰ A diagnosztikus eszközök gyors fejlődése ellenére a korai MM felismerésében a dermatoszkópos vizsgálat továbbra is alapvető fontosságú.¹⁶¹ Az orvostudományban széles körben alkalmazásra kerülő modern technikai eszközök a betegségek diagnosztizálásában és kezelésében is egyre nagyobb jelentőséggel bírnak. A CT, MRI és PET-CT vizsgálatok segítségével a MM-ban jelentkező áttétek megjelenését korábban, nagyobb pontossággal lehet meghatározni.¹⁶² Mindezen eredmények ellenére a MM korai diagnosztizálásának, kialakulásuk-, növekedésük-, terjedésük pathomechanizmusának pontosabb megismerése érdekében a régi vizsgálati módszerek pontosítására, valamint új diagnosztikus eljárások bevezetésére van szükség.

Garbett és munkatársai 2009-es közleményükben összefoglalták, hogy a DSC vizsgálati módszert addig, milyen eredményességgel sikerült alkalmazni biológiai minták esetében. A leközölt vizsgálati anyagukban többféle, különböző etiológiájú betegség szerepelt (Lyme kór, rheumatoid arthritis, endometrium-, ovárium-, tüdő - karcinóma, valamint MM). Tekintettel arra, hogy minden vizsgált betegségnek specifikus termogramja volt, azok kiértékelése és összehasonlítása után arra a következtetésre jutottak, hogy feltehetően minden létező betegségnek egyedi görbéje van, így ez a módszer alkalmas lehet differenciáldiagnosztikai vizsgálatokra. Ezen kívül beszámoltak egy kutatási eredményről, ahol 43 beteg méhnyak tumormegelőző állapotát (high-grade squamous intraepitheliális lézió), valamint invazív méhnyakrákját (invazív cervix carcinoma) tudták elkülöníteni DSC analízis segítségével. Az utóbbi említett vizsgálati eredmény felvetette annak a lehetőségét, hogy a DSC felhasználható lehet az egyes betegségek különböző stádiumainak elkülönítésére is.¹⁶³ A nemzetközi és hazai tudományos irodalomban áttekintve a fent említett kutatáson kívül olyan közleményt nem találtunk,

amely a MM DSC analízisével foglalkozott volna. Tekintettel arra, hogy a Garbett cikkben szereplő DSC görbékét összesen 5 MM-ban szenvedő betegnél végezték el, célkitűzésünk volt, hogy nagyobb számú, eltérő stádiumú betegeknél, átfogóbb vizsgálatot végezzünk el.

A differenciál pásztázó kalorimetria a biomakromolekulák termodinamikai tulajdonságainak vizsgálatára alkalmas módszer.¹⁵⁴ Ezek a paraméterek a biomolekulákra specifikusak.¹⁵⁵

A vérplazma DSC analízise során a betegségekre specifikus szignifikáns változások jellemzők, amelyek feltételezhetően nem a plazma proteinek koncentráció változásától, hanem a kis molekulák vagy a peptidok és a fehérjék közötti interakcióktól függenek. Mindegyik termogram egy meghatározott betegségre specifikus jellegzetes karakterisztikájú és termodynamikailag mennyiségi meghatározást tesz lehetővé a görbét jellemző paraméterekkel: átmeneti hőmérséklet (T_m), kalorimetriás entalpiaváltozás (ΔH).

Vizsgálataink során MM esetében sikerült szoros korrelációt kimutatni a termikus változások, valamint a tumor vastagsága, a helyi invázió, a regionális nyirokcsomó érintettség és a távoli metasztázisok között. A DSC termogram MM-os betegekben a humán plazma komponensek vizsgálatán keresztül patomorfológiai változásokra utal.

Az eredmények magyarázatára további kutatások szükségesek, de vizsgálatunk bebizonyította, hogy a DSC alkalmazása egy használható, új eszköz lehet a MM korai diagnosztizálásában, valamint a betegek hosszú távú nyomon követésében.

5. ÚJ EREDMÉNYEK

1. Az európai ajánlásoknak megfelelően, Magyarországon elsőként vezettünk be a bőrgyógyászati szűrés vizsgálatot szervtranszplantált betegeknel. Továbbá elsőként hívtuk fel a figyelmet arra, hogy a transzplantációs szakemberek és a bőrgyógyász szakorvosok közti együttműködésnek egyértelműen hazánkban is van létjogosultsága.

2. Vizsgálataink igazolták a pro- és antioxidáns státusz egyensúlyának megváltozását a transzplantált betegekben. A vizsgált paraméterek tekintetében szignifikáns különbségeket találtunk a tumoros betegek és a tumormentes betegek között. Eredményeink alapján elmondható, hogy a bőrtumorok kialakulásában az UV indukálta oxidatív stressz kialakulásának jelentős szerepe van, különösen érintettek ebben a transzplantált betegek.

3. Elsőként vizsgáltuk a transzplantált betegek vizeletében bekövetkező PIBF szintjének változásait, valamint a PIBF koncentráció csökkenése és a graft-rejekció összefüggését. Vizsgálatunk kimutatta, hogy a PIBF koncentráció csökken azoknak a transzplantált betegeknek a vizeletében, akiknél korábban graft-rejekció fordult elő. Kutatásunkban szoros negatív korrelációt találtunk a vizelet PIBF koncentrációja, a graft-rejekciója, valamint a vér kreatinin és a karbamid-nitrogén vérszintje között. Ezzel elsőként igazoltuk, hogy a PIBF szintje fontos szerepet játszhat a graftok túlélése vagy kilökődése szempontjából. Vizsgálatunk felveti annak a lehetőségét, hogy a PIBF koncentrációjának meghatározása a transzplantált betegek vizeletében a későbbiekben diagnosztikus, prognosztikai eljárás lehessen a korai graft-rejekció felismerése céljából.

4. Vizsgálataink során MM esetében elsőként sikerült szoros korrelációt kimutatni a tumor mérete, valamint a tumor vastagság, a helyi tumor invázió, a regionális nyirokcsomó érintettség és a távoli metasztázisok között. Eredményeink felvetik annak a lehetőségét, hogy az általunk

alkalmazott DSC, mint vizsgálati módszer alkalmas lehet a MM korai felismerése, az áttétek jelenlétének igazolása, a betegség nyomon követése szempontjából, valamint az alkalmazott terápiák hatékonyságának ellenőrzésére.

6. IRODALOMJEGYZÉK

1 www.ovsz.hu

2 Morath C, Mueller M, Goldschmidt H et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1582-8.

3 Juhász I. A bőrszembészeti helye a bőrgyógyászatban. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2007; 3: 109-14.

4 Gilde K. A bőr rosszindulatú daganatai. *Orv Hetil* 2006; 147: 2321-30.

5 Altaee IK, Jaleel NA, Aljubury HM et al. Incidence and types of malignancies in renal transplant recipients in Iraq. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006; 17: 408-14.

6 Le Mire L, Hollowood K, Gray D et al. Melanomas in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 2006; 154: 472-7.

7 Zamanian A, Farshchian M. Neoplastic skin lesions in Iranian renal transplant recipients: the role of immunosuppressive therapy. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 703-6.

8 Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick's color atlas and synopsis of clinical dermatology. 5th ed. McGraw-Hill Companies, Medical Publishing Division USA 2005, 271-93.

9 Briggs JD. Causes of death after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1545-9.

10 Andres A. Cancer incidence after immunosuppressive treatment following kidney transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 71-85.

- 11 Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT et al. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 2004; 4: 905-13.
- 12 Webster AC, Craig JC, Simpson JM et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2140-51.
- 13 Dréno B. Skin cancers after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1052-8.
- 14 Moloney FJ, Almarzouqi E, O'Kelly P et al. Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. *Arch Dermatol* 2005; 141: 978-82.
- 15 Stoff B, Salisbury C, Parker D et al. Dermatopathology of skin cancer in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev* 2010; 24: 172-89.
- 16 Kapoor A. Malignancy in kidney transplant recipients. *Drugs* 2008; 68: 11-9.
- 17 Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA et al. Post-transplant de novo malignancies in renal transplant recipients: the past and present. *Transpl Int* 2006; 19: 607-20.
- 18 Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA* 2006; 296: 2823-31.
- 19 Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351: 623-8.

20 Kahan BD, Yakupoglu YK, Schoenberg L et al. Low incidence of malignancy among sirolimus/cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80: 749-58.

21 Dréno B, Mansat E, Legoux B et al. Skin cancers in transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1374-9.

22 J. Alberú. Clinical insights for cancer outcomes in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2010; 42: 36-40.

23 Végs Gy. Post-transplantation malignant tumors and the challenges of immunosuppressive therapy in transplanted patients developing lymphoma. Mycophenolic acid as a possibility. *Magy Onkol* 2009; 53: 149-56.

24 Végs Gy, Tóth M, Hídvégi M et al. Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center. *Pathol Oncol Res* 2007; 13: 63-9.

25 Pedotti P, Cardillo M, Rossini G et al. Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. *Transplantation* 2003; 76: 1448-51.

26 Sheil AG, Disney AP, Mathew TH et al. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1383-4.

27 http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/

28 Kelly GE, Meikle W, Sheil AG. Scheduled and unscheduled DNA synthesis in epidermal cells of hairless mice treated with immunosuppressed drugs and UVB-UVA irradiation. *Br J Dermatol* 1987; 117: 429-40.

29 Yarosh DB, Pena AV, Nay SL et al. Calcineurin inhibitors decrease DNA repair and apoptosis in human keratinocytes following ultraviolet B irradiation. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1020-5.

30 O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309: 1871-4.

31 Koehl GE, Andrassy J, Guba M et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumor in immunosuppressed mice. *Transplantation* 2004; 77: 1319-26.

32 Hojo M, Morimoto T, Maluccio M et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397: 530-4.

33 Maluccio M, Sharma V, Lagman M et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor beta 1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation* 2003; 76: 597-602.

34 Kopper L. Molekuláris célpontok a daganatokban. *Magyar Tudomány* 2006; 3: 286.

35 Guba M, Von Breitenbuch P, Steinbauer M et al. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002; 8: 128-35.

36 Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y et al. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 80: 883-9.

37 EBPG expert group on renal transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipients. IV.6.2. Cancer risk after renal transplantation. Skin cancers: prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:

31-6.

38 Robinson JK, Alam M, Ashourian N et al. Skin cancer prevention education for kidney transplant recipients: a systematic evaluation of Internet sites. *Prog Transplant* 2010; 20: 344-9.

39 Feuerstein I, Geller AC. Skin cancer education in transplant recipients. *Prog Transplant* 2008; 18: 232-41.

40 Vegs Gy, Járay J. A veseátültetést követ en kialakuló rosszindulatú daganatok. *Orv Hetil* 2007; 45: 2115-23.

41 Popov Z, Ivanovski O, Kolevski P et al. De novo malignancies after renal transplantation . a single-center experience in the Balkans. *Transplant Proc* 2007; 39: 2589-91.

42 Abou Ayache R, Thierry A, Bridoux F et al. Long-term maintenance of calcineurin inhibitor monotherapy reduces the risk for squamous cell carcinomas after kidney transplantation compared with bi- or tritherapy. *Transplant Proc* 2007; 39: 2592-4.

43 Comeau S, Jensen L, Cockfield SM et al. Non-melanoma skin cancer incidence and risk factors after kidney transplantation: a Canadian experience. *Transplantation* 2008; 86: 535-41.

44 Ju MK, Joo DJ, Kim SJ et al. Chronologically different incidences of post-transplant malignancies in renal transplant recipients: single center experience. *Transpl Int* 2009; 22: 644-53.

45 Liu GH, Li HZ, Wang HJ et al. Occurrence, types, and therapies of malignant tumors in recipients of renal transplantation. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2009, 31: 288-91.

46 Hung YM, Chou KJ, Hung SY et al. De novo malignancies after kidney transplantation. *Urology* 2007; 69: 1041-4.

47 Terhorst D, Drecoll U, Stockfleth E et al. Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. *Br J Dermatol* 2009; 161: 85-9.

48 Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM et al. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 397-406.

49 Berardinelli L, Messa PG, Pozzoli E et al. Malignancies in 2,753 kidney recipients transplanted during a 39-year experience. *Transplant Proc* 2009; 41: 1231-2.

50 Euvrard S, Claudy A. Post-transplant skin cancer: the influence of organ and pre-transplant disease. *Cancer Treat Res* 2009; 146: 65-74.

51 Urwin HR, Jones PW, Harden PN et al. Predicting risk of nonmelanoma skin cancer and premalignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation* 2009; 87: 1667-71.

52 Campistol JM. Minimizing the risk of posttransplant malignancy. *Transplantation* 2009; 87: 19-22.

53 Vasudev B, Hariharan S. Cancer after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 523-8.

54 Kempen JH, Gangaputra S, Daniel E et al. Long-term risk of malignancy among patients treated with immunosuppressive agents for ocular inflammation: a critical assessment of the evidence. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 802-12.

55 Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 23-46.

56 First MR, Peddi VR. Malignancies complicating organ transplantation. *Transplant Proc* 1998; 30: 2768-70.

57 Ramsay HM, Freyer AA, Reece S et al. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 167-76.

58 Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348: 1681-91.

59 Otley CC, Maragh SL. Reduction of immunosuppression for transplant associated skin cancer: rationale and evidence of efficacy. *Dermatol Surg* 2005; 31: 163-8.

60 Campistol JM, Eris J, Oberbauer R et al. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 581-9.

61 Schena FP, Pascoe MD, Alberu J et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009; 87: 233-42.

62 Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 23-46.

63 SCOPE Collaborative Group. Skin cancer after organ transplantation. Berlin, Germany; Springer Press 2009.

64 Cooke MS, Osborne JE, Singh R et al. Evidence that oxidative stress is a risk factor for the development of squamous cell carcinoma in renal transplant patients. *Free Radic Biol Med* 2007; 43:1328-34.

65 Braganza M. Free radicals in chemistry, pathology and medicine. Richelieu Press, London 1988, 357-81.

66 Blázovics A, Fehér J. Oxidatív stressz és a máj. *Hepatológia Szerk.: Fehér J, Lengyel G. Medicina, Budapest* 2001; 50-88.

67 Sies H. Oxidative stress. San Diego: Academic Press, 1991.

68 Fehér J. A szabadgyök reakciók szerepe különböző élettani folyamatokban, emberi megbetegedésekben. *Orv Hetil* 1988; 129: 1667-72.

69 Black HS, deGruijl FR, Forbes PD et al. Photocarcinogenesis: an overview. *J Photochem Photobiol* 1997; 40: 29-47.

70 Harris RB, Griffith K, Moon TE. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancers in southeastern Arizona, 1985-96. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 528-36.

71 Armstrong BK, Kricger A. Cutaneous melanoma. *Cancer Surv* 1994; 20: 219-40.

72 Gloster HM, Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg* 1996; 22: 217-26.

73 Urbach F. Ultraviolet radiation and skin cancer of humans. *J Photochem Photobiol* 1997; 40: 3-7.

74 de Gruijl FR. Photocarcinogenesis UVA vs. UVB. *Meth Enzymol* 2000; 319: 359-66.

75 Thielle JJ, Dreher F, Packer L. Antioxidant defense systems in skin. *Cosmeceuticals, drugs vs. cosmetics*. New York: Marcel Dekker 2000; 145-87.

76 Sander CS, Chang H, Hamm F et al. Role of oxidative stress and the antioxidant network in cutaneous carcinogenesis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 326-35.

77 Marnett LJ, Oxyradicals, DNA damage. *Carcinogenesis* 2000; 21: 361-370.

78 Taffe BG, Kensler TW. Free radicals and signal transduction in tumor promotion. New York: Mercel Dekker 1989; 391-7.

79 Kawanishi S, Hiraku Y, Oikawa S. Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging. *Mutat Res* 2001; 488: 65-76.

80 Frenkel K, Gleichauf C. Hydrogen peroxide formation by cells treated with a tumor promoter. *Free Radic Res Commun* 1991; 13: 783-94.

81 Elliott BM, Dodd NJ, Elcombe CR. Increased hydroxyl radical production in liver peroxisomal fractions from rats treated with peroxisome proliferators. *Carcinogenesis* 1986; 7: 795-9.

82 Athar M. Malignant conversion of UV radiation and chemically induced mouse skin benign tumors by free-radical-generating compounds. *Carcinogenesis* 1989; 10: 1841-5.

83 O'Connell JF, Klein-Szanto AJ, DiGiovanni DM et al. Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by free-radical generator benzoyl peroxide. *Cancer Res* 1986; 46: 2863-5.

- 84 Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984; 105: 121-6.
- 85 Cooke MS, Olinski R, Evans MD. Does measurement of oxidative damage to DNA have clinical significance? *Clin Chim Acta* 2006; 365: 30-49.
- 86 Halliday GM. Inflammation, gene mutation and photoimmunosuppression in response to UVR-induced oxidative damage contributes to photocarcinogenesis. *Mutat Res* 2005; 571: 107-20.
- 87 Podda M, Traber MG, Weber C et al. UV-radiation depletes antioxidants and causes oxidative damage in a model of human skin. *Free Radic Biol Med* 1998; 24: 55-65.
- 88 Phillipson RP, Tobi SE, Morris JA et al. UV-A induces persistent genomic instability in human keratinocytes through an oxidative stress mechanism. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 474-80.
- 89 Terhorst D, Drecoll U, Stockfleth E et al. Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. *Br J Dermatol* 2009; 161: 85-9.
- 90 Yabu JM, Vincenti F. Kidney transplantation: the ideal immunosuppression regimen. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009;16: 226-33.
- 91 Chapman JR, O'Connell PJ, Nankivell BJ. Chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3015-26.
- 92 Paul LC. Chronic allograft nephropathy: an update. *Kidney Int* 1999; 56: 783-93.
- 93 Dobbels F, De Bleser L, De Geest S et al. Quality of life after kidney transplantation: the bright side of life? *Adv Chronic Kidney Dis* 2007; 14: 370-8.

- 94 Yates PJ, Nicholson ML. The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. *Transpl Immunol* 2006; 16: 148-57.
- 95 Jindal RM, Hariharan S. Chronic rejection in kidney transplants. An indepth. review. *Nephron* 1999; 83: 13-24.
- 96 Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR et al. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 518-24.
- 97 Tullius SG, Tilney NL. Both alloantigen-dependent and . independent factors influence chronic rejection. *Transplantation* 1995; 59: 643-50.
- 98 Bia MJ. Nonimmunologic causes of late graft loss. *Kidney Int* 1995; 47: 1470-80.
- 99 Cravedi P, Perico N, Remuzzi G. Non-immune interventions to protect kidney allografts in the long term. *Kidney Int* 2010; 78: 71-5.
- 100 Villard J. The role of natural killer cells in human solid organ and tissue transplantation. *J Innate Immun* 2011 [PMID:21411978]
- 101 Arck P, Hansen PJ, Mulac Jericevic B et al. Progesterone during pregnancy: endocrine-immune cross talk in mammalian species and the role of stress. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 268-79.
- 102 Polgár B, Kispál G, Lachmann M et al. Molecular cloning and immunologic characterization of a novel cDNA coding for progesterone-induced blocking factor. *J Immunol* 2003; 171: 5956-63.
- 103 Szekeres-Bartho J, Polgár B, Kozma N et al. Progesterone-dependent immunomodulation. *Chem Immunol Allergy* 2005, 89:118-25.

- 104 Polgár B, Nagy E, Mikó E et al. Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome. *Biol Reprod* 2004; 71: 1699-705.
- 105 Wilczy ski JR. Immunological analogy between allograft rejection, recurrent abortion and pre-eclampsia - the same basic mechanism? *Hum Immunol* 2006; 67: 492-511.
- 106 John R, Herzenberg AM. Our approach to a renal transplant biopsy. *J Clin Pathol* 2010; 63: 26-37.
- 107 Grinyó JM, Bestard O, Torras J et al. Optimal immunosuppression to prevent chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010; 78: 66-70.
- 108 Mas VR, Archer KJ, Scian M et al. Molecular pathways involved in loss of graft function in kidney transplant recipients. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10: 269-84.
- 109 Bestard O, Cruzado JM, la Franquesa M et al. Biomarkers in renal transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15: 467-73.
- 110 Szekeres-Bartho J, Polgár B. PIBF: the double edged sword. Pregnancy and tumor. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64: 77-86.
- 111 Laskarin G, Tokmadzi VS, Strbo N et al. Progesterone induced blocking factor (PIBF) medias progesterone induced suppression of decidual lymphocyte cytotoxicity. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48: 201-9.
- 112 Gendron RL, Baines MG. Infiltrating decidual natural killer cells are associated with spontaneous abortion in mice. *Cell Immunol* 1988; 113: 261-7.

113 Szekeres-Bartho J, Hadnagy J, Pacsa AS. The suppressive effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: unique progesterone sensitivity of pregnancy lymphocytes. *J Reprod Immunol* 1985; 7: 121-8.

114 Aoki K, Kajjura S, Matsumoto Y et al. Preconceptional natural-killer-cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet* 1995; 345: 1340-2.

115 De Fougères R, Baines M. Modulation of natural killer activity influences resorption rates in CBAxDBA/2 matings. *J Reprod Immunol* 1987; 11: 147-53.

116 Lee H, Gregory CD, Rees GB et al. Cytotoxic activity and phenotypic analysis of natural killer cells in early normal human pregnancy. *J Reprod Immunol* 1987; 12: 35-47.

117 Szekeres-Bartho J, Varga P, Pacsa AS. Immunological factors contributing to the initiation of labour-lymphocyte reactivity in term labour and threatened pre-term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 108-12.

118 Szekeres-Bartho J, Faust Z, Varga P et al. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35: 348-51.

119 Szekeres-Bartho J, Pár G, Dombay Gy et al. The antiabortive effect of PIBF in mice is manifested by modulating NK activity. *Cell Immunol* 1997; 177: 194-9.

120 Mannon RB. Immune monitoring and biomarkers to predict chronic allograft dysfunction. *Kidney Int* 2010; 78: 59-65.

121 van der Touw W, Bromberg JS. Natural killer cells and the immune response in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10: 1354-8.

122 Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 389-96.

123 Polgár B, Nagy E, Mikó E. Urinary progesterone-induced blocking factor concentration is related to pregnancy outcome. *Biol Reprod* 2004; 71: 1699-705.

124 Li B, Hartono C, Ding R et al. Noninvasive diagnosis of renal-allograft rejection by measurement of messenger RNA for perforin and granzyme B in urine. *N Engl J Med* 2001; 344: 947-54.

125 Cravedi P, Mannon RB. Noninvasive methods to assess the risk of kidney transplant rejection. *Expert Rev Clin Immunol* 2009; 5: 535-46.

126 Faust Z, Lasykarin G, Rukavina D et al. Progesterone induced blocking factor inhibits degranulation of NK cells. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 71-5.

127 de la Fuente, García A, Ocampo-Candiani J. Cutaneous melanoma. *Gac Med Mex* 2010; 146: 126-35.

128 Neagu M, Constantin C, Tanase C. Immune-related biomarkers for diagnosis/prognosis and therapy monitoring of cutaneous melanoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2010; 10: 897-919.

129 Swerlick RA. The melanoma epidemic: more apparent than real? *Mayo Clinic Proceedings* 1997; 72: 559-64.

130 Czarnecki D, Meehan CJ. Is the incidence of malignant melanoma decreasing in young Australians? *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 672-4.

131 Radovic-Kovacevic V, Pekmezovic T, Adanja B et al. Survival analysis in patients with cutaneous malignant melanoma. *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo* 1997; 125: 132-7.

132 Sharif R, Hiss J, Tsur H et al. The thin malignant melanoma. Changing patterns of epidemiology and treatment. *Cancer* 1982; 50: 817-9.

133 MacKie RM. Melanoma and the dermatologist in the third millennium. *Arch Dermatol* 2000; 136: 71-3.

134 Richert SM, D'Amico F, Rhodes AR. Cutaneous melanoma: patient surveillance and tumor progression. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 571-7.

135 Autier P, Doré JF, Eggermont AM et al. Epidemiological evidence that UVA radiation is involved in the genesis of cutaneous melanoma. *Curr Opin Oncol* 2011; 23: 189-96.

136 Schneider JS, Moore DH, Sagebiel RW. Risk factors for melanoma incidence in prospective follow-up: the importance of atypical(dysplastic) nevi. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1002-7.

137 Newton JA, Bataille V, Griffiths K et al. How common is the atypical mole syndrome phenotype in apparently sporadic melanoma? *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 989-96.

138 Lee JY-Y, Kapadia SB, Musgrave RH et al. Neurotropic malignant melanoma occurring in a stable burn scar. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 145-50.

139 Rockley PF, Trieff N, Wagner RF et al. Nonsunlight risk factors for malignant melanoma part I: chemical agents, physical conditions, and occupation. *Int J Dermatol* 1994; 33: 398-406.

140 Vajdic CM, van Leeuwen MT, Webster AC et al. Cutaneous melanoma is related to immune suppression in kidney transplant recipients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 2297-303.

141 Grange F, Chompret A, Guilloud-Bataille M et al. Comparison between familial and nonfamilial melanoma in France. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1154-9.

142 Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985; 35: 130-51.

143 Rigel DS, Friedman RJ. The rationale of the ABCDs of early melanoma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 1060-1.

144 Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R et al. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1008-14.

145 Soyer HP, Smolle J, Hodl S. Surface Microscopy: a new approach to the diagnosis of cutaneous pigmented lesions. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 1-10.

146 Bizhan B, Linglei M, Roya N et al. The evolution of melanoma diagnosis: 25 years beyond the ABCDs this information is current as of June 20, 2011. *A Cancer Journal for Clinicians* Print ISSN: 0007-9235.

147 Harland CC, Kale SG, Jackson P et al. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *Br J Dermatol* 2000; 143: 281-9.

148 Badea R, Crisan M, Lupsor M et al. Diagnosis and characterization of cutaneous tumors using combined ultrasonographic procedures

(conventional and high resolution ultrasonography). *Med Ultrason* 2010; 12: 317-22.

149 Aloia TA, Gershenwald JE, Andtbacka RH et al. Utility of computed tomography and magnetic resonance imaging staging before completion lymphadenectomy in patients with sentinel lymph node-positive melanoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2858-65.

150 Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970; 172: 902. 8.

151 Clark WH Jr, From L, Bernardino E et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *A Cancer Res* 1969; 29: 705-27.

152 Balch CM, Gershenwald JE, Soong S-J et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6199. 206.

153 Watson ES, O'Neill MJ. Differential microcalorimeter. *United Patients* 1966; 2: 1-10.

154 Spink CH. Differential scanning calorimetry. *Methods Cell Biol* 2008; 84: 115-41.

155 Bruylants G, Wouters J, Michaux C. Differential scanning calorimetry in life science: thermodynamics, stability, molecular recognition and application in drug design. *Curr Med Chem* 2005; 12: 2011-20.

156 Celej MS, Dassie SA, González M et al: Differential scanning calorimetry as a tool to estimate binding parameters in multiligand binding proteins. *Anal Biochem* 2006; 350: 277-84.

157 Brandts JF, Lin LN. Study of strong to ultratight protein interactions using differential scanning calorimetry. *Biochemistry* 1990; 29: 6927-40.

158 Oldinski RA, Cranson CN, James SP. Synthesis and characterization of a Hyaluronan-polyethylene copolymer for biomedical applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010; 94: 441-6.

159 Skrzyński S, Sionkowska A, Marciniak A. DSC study of collagen in disc disease. *J Biophys* 2009; ID 819635.

160 Yassin AE, Anwer MK, Mowafy HA et al. Optimization of 5-fluorouracil solid-lipid nanoparticles: a preliminary study to treat colon cancer. *Int J Med Sci* 2010; 7: 398-408.

161 Neila J, Soyer HP. Key points in dermoscopy for diagnosis of melanomas, including difficult to diagnose melanomas, on the trunk and extremities. *J Dermatol* 2011; 38: 3-9.

162 Patnana M, Bronstein Y, Szklaruk J et al. Multimethod imaging, staging, and spectrum of manifestations of metastatic melanoma. *Clin Radiol* 2011; 66: 224-36.

163 Garbett NC, Mekmaysy CS, Helm CW et al. Differential scanning calorimetry of blood plasma for clinical diagnosis and monitoring. *Exp Mol Pathol* 2009; 86: 186-91.

7. A SZERZ PUBLIKÁCIÓI

A dolgozat alapjául szolgáló közlemények:

1. **Fekecs T**, Kádár Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Wéber G, Horváth P, Ferencz A. A szervtranszplantációt követő non-melanoma bőrtumorok klinikai vizsgálata.
Magy Seb 2010; 63: 84-90.
2. **Fekecs T**, Kádár Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, Wéber Gy, Ferencz A. Changes in oxidative stress in patients screened for skin cancer after solid-organ transplantation.
Transplant Proc 2010; 42: 2336-8.
IF: 0,99
3. **Fekecs T**, Kádár Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of nonmelanoma skin cancer after human organ transplantation: single-center experience in Hungary.
Transplant Proc 2010; 42: 2333-5.
IF: 0,99
4. **Fekecs T**, Kádár Zs, Lengyel Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Wéber Gy, Horváth P, Ferencz A. Szervtranszplantációt követő bőrgyógyászati szűrés vizsgálata jelentősége a non-melanoma bőrtumorok diagnosztikájában és kezelése céljából.
Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle 2011; 87: 9-14.
5. **Fekecs T**, Zapf I, Ferencz A, Lőrinczy D. DSC analysis of human plasma in melanoma patients with or without regional lymph node.
J Therm Anal Cal (elfogadva).
IF: 1,752
6. Ferencz A, **Fekecs T**, Lőrinczy D. Differential Scanning Calorimetry, as a new method to monitor human plasma in melanoma patients with regional lymph node or distal metastases. (könyvfejezet)
Skin Cancer - Book 2, Intech Publisher, Rijeka, Croatia, ISBN 979-953-307-661-3. (elfogadva)

7. **Fekecs T**, K. Kalmár-Nagy, P. Szakály, K. Németh, M. Moezzi, I. Zapf, Ö.P. Horváth, J. Bartho-Szekeres, and A. Ferencz Changes of Progesterone Induced Blocking Factor in Patients After Kidney Transplantation.

Transplant Proc (elküldve, Submission No: TRANSPROC-S-11-00427)

A dolgozat témájához kapcsolódó, lektorált folyóiratokban megjelent idézhet absztraktok:

1. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation. Br J Surg 2009; 96: 105.
IF: 4,304
2. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation. Br J Surg 2009; 96: 105.
IF: 4,304
3. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation. Transplant Int 2009; 22 S2: 166.
IF: 3,115
4. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation. Transplant Int 2009; 22 S2: 177.
IF: 3,115
5. Ferencz A, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Horváth P, Wéber Gy, **Fekecs T**. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation. Eur Surg Res 2009; 43: 137.
IF: 1,327
6. Ferencz A, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Horváth P,

Wéber Gy, **Fekecs T**. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation.

Eur Surg Res 2009; 43: 137.

IF: 1,327

A dolgozat témájához kapcsolódó prezentációk:

1. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation. (poster)
44th Congress of European Society for Surgical Research, 20-23 May, 2009, Nimes, France.
2. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation. (poster)
44th Congress of European Society for Surgical Research, 20-23 May, 2009, Nimes, France.
3. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation. (poster)
14th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 30 August - 2 September, 2009, Paris, France.
4. **Fekecs T**, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation. (poster)
14th Congress of the European Society for Organ Transplantation, 30 August . 2 September, 2009, Paris, France.
5. **Fekecs T**, Kádár Zs, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Szakály P, Horváth P, R th E, Wéber Gy, Ferencz A. Az oxidatív stressz vizsgálata non-melanoma b rtumoros vesetranszplantált betegeknél. (el adás)
A Magyar Haemorheologiai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és

Vaszkuláris Biológiai Társaság, illetve a Magyar Szabadgyökűkutató Társaság II. közös Kongresszusa, 2010. június 25-26, Pécs

6. **Fekecs T**, Ferencz A, L rinczy D. DSC analysis of human plasma in melanoma patients with or without regional lymph node metastases. (poster)
19. ULM-Freiburger Kalorimetrietage, 2011. március 16-18, Freiberg, Germany.
7. **Fekecs T**, L rinczy D, Ferencz A. DSC analysis of human plasma in melanoma patients with or without regional lymph node metastases. (poster)
4th Central European Congress of Surgery, April 28-30, 2011, Budapest.
8. **Fekecs T**, Ferencz A, Zapf I, Kádár Zs, Battyáni Z, Horváth ÖP, L rinczy D. Humán plazma differenciál scanning kalorimetriás vizsgálata melanoma malignumos betegekben. (el adás)
Magyar Sebész Társaság, Kísérletes Sebészeti Szekció, 2011. évi XXIII. Kísérletes Sebész Kongresszus, 2011. június 2-4, Budapest.

Egyéb els - és társszerz s közlemények:

1. **Fekecs T**, Pavlovics G, Cseke L, Horváth P. Anisoperistalticus colonnal történt nyel cs pótlás b rcs tumor eltávolítás után.
Magy Seb 2006; 59: 437-40.
2. Ferencz A, Nedvig K, **Fekecs T**, Rácz B, Wéber Gy, Hashimoto H, Baba A, Helyes Zs, Reglödi D. Comparison of intestinal cold preservation injury on pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in knockout and wild-type mice. Transplant Proc 2010; 42: 2290-2.
IF: 0,99
3. Ferencz A, Takács I, Horváth Sz, Ferencz S, Jávör Sz, **Fekecs T**, Shanava K, Balatonyi B, Wéber Gy. Examination of protective effect of ischemic postconditioning after small bowel autotransplantation.
Transplant Proc 2010; 42: 2287-9.
IF: 0,99
4. Zapf I, **Fekecs T**, Ferencz A, Tizedes Gy, Pavlovics G, Kálmán E,

L. rinczy D. DSC analysis of human plasma in breast cancer patients.
Thermochim Acta, (közlésre elfogadva) (doi:10.1016/j.tca.2011.06.019)
IF: 1,899

5. Nedvig K, Zapf I, **Fekacs T.** A vékonybél meleg és hideg ischémiás károsodásának kimutatás differenciál pásztázó kalorimetriás vizsgálattal. Magyar Sebészet 2011; 64(4): 207.212 DOI: 10.1556/MaSeb.64.2011.4.5

Egyéb els - és társzerz s prezentációk:

1. Bakonyi J, Kádár Zs, **Fekacs T.** Sz r vizsgálatok jelent sége a korai tumordiagnosztikában, rekonstrukcióban. (el adás)
A Magyar Plasztikai, Helyreállító és Esztétikai Sebész Társaság VII. Kongresszusa, 2002. szeptember 26-28., Zalakaros.
2. **Fekacs T,** Varga G, Horváth P. Gastroesophageal reflux induced achalasia. (oral presentation)
Fiatal sebészek angol nyelv kazuisztikai fóruma, 2003. november 07-08, Budapest.
3. **Fekacs T,** Pavlovics G, Cseke L, Horváth P. Anisoperisztaltikus colonnal történt nyel cs pótlás b rcs tumor eltávolítás után. (el adás)
PTE Orvostudományi és Egészségtudományi Szakosztályának Ülése, Tanulságos esetek fóruma, 2005. november 14, Pécs.
4. Ferencz A, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Horváth P, Wéber Gy, **Fekacs T.** Incidence of non-melanoma skin cancer following human solid organ transplantation. (oral presentation)
1st European Meeting of Young Surgeons, 2010. June 18-20, Rome, Italy.
5. Ferencz A, Kádár Zs, Csete B, Battyáni Z, Kalmár-Nagy K, Horváth P, Wéber Gy, **Fekacs T.** Changes of oxidative stress on skin cancer-screened patients following solid organ transplantation. (oral presentation) 1st European Meeting of Young Surgeons, 2010. June 18-20, Rome, Italy.
6. Nedvig K, Takács I, Horváth Sz, Ferencz S, Jávör Sz, **Fekacs T,** Shanava K, Balatonyi B, Wéber Gy, R th E, Ferencz A. Az ischémiás posztkondicionálás hatásának vizsgálata vékonybél autotranszplantáció

során. (el adás)

Magyar Haemorheologiai Társaság és a Magyar Mikrocirkulációs és Vaszkuláris Biológiai Társaság, illetve a Magyar Szabadgyök-kutató Társaság II. közös Kongresszusa, 2010. június 25-26, Pécs.

7. Nedvig K, Völgyi E, **Fekecs T**, Regl di D, Takács I, Wéber Gy, Ferencz A. Vékonybél hideg konzerválását követ károsodások összehasonlítása pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) knock out és vad típusú egerekben. (poszter)
A Magyar Sebész Társaság 60. Kongresszusa, 2010. szeptember 8-11, Siófok.
8. Nedvig K, Takács I, Horváth Sz, Ferencz S, Jávör Sz, **Fekecs T**, Shanava K, Balatonyi B, Wéber Gy, Ferencz A. Az ischaemiás poszt kondicionálás oxidatív stresszre és szöveti károsodásra gyakorolt véd hatásának kimutatása vékonybél meleg ischaemia/reperfúzió során. (poszter)
A Magyar Sebész Társaság 60. Kongresszusa, 2010. szeptember 8-11, Siófok.
9. Nedvig K, Takács I, Horváth Sz, Ferencz S, Jávör Sz, **Fekecs T**, Shanava K, Balatonyi B, Wéber Gy, Ferencz A. Az ischaemiás poszt kondicionálás véd szerepe vékonybél-autotranszplantáció során. (poszter)
A Magyar Sebész Társaság 60. Kongresszusa, 2010. szeptember 8-11, Siófok.
10. Nedvig K, Völgyi E, **Fekecs T**, Wéber G, R th E, Ferencz A. Influence of ischemic postconditioning on the tissue injury following intestinal autotransplantation. (poster)
4th Central European Congress of Surgery, April 28-30, 2011, Budapest.
11. Nedvig K, Völgyi E, **Fekecs T**, Wéber G, Regl di D, R th E, Ferencz A. Examination of small intestinal cold preservation injury on PACAP knock-out and wild-type mice. (poster)
4th Central European Congress of Surgery, April 28-30, 2011, Budapest.
12. Zapf I, Ferencz A, **Fekecs T**, Tizedes Gy, Pavlovics G, Kálmán E,

Horváth P, Linczy D. Humán vérplazma differenciál pásztázó kalorimetriás vizsgálata emlő daganatos betegekben. (előadás)
Magyar Sebész Társaság, Kísérletes Sebészeti Szekció, 2011. évi XXIII. Kísérletes Sebész Kongresszus, 2011. június 2-4, Budapest.

A szerző publikációs aktivitásának adatai:

A dolgozat témájához kapcsolódó közlemények impakt faktora: 3,732

A dolgozat témájához kapcsolódó összesített impakt faktor absztraktokkal: 17,492

Összes közlemény impakt faktora: 7,611

A teljes publikációs aktivitás impakt faktora absztraktokkal: 25,103

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Mindenekel tt szeretném szinte köszönetemet és hálámat kifejezni szüleim számára, akik pályám során mindig önzetlenül, akadályokat nem ismerve támogattak, segítettek.

Hálával tartozom feleségemnek az elmúlt években tanúsított önzetlen segítségéért, valamint a szeretetteljes családi légkörért, amellyel megteremtette számomra a nyugodt munkavégzés lehetőségét és sok szabadidőt biztosított, miközben a gyermekeink körüli teendők teljes odaadással végezte.

Köszönettel tartozom gyermekeimnek is, akik mindig türelemmel viselték távolléteimet, valamint sok energiát meríthettem belőlük céljaim eléréséhez.

Szeretnék köszönetet mondani Battyáni Zita tanárnak és Kádár Zsolt kollegámnak a munkám során nyújtott segítségükért.

Külön köszönet illeti Szabóné Körmendy Annát és Rosta Katát, valamint Tóthné Fajtik Csillát, akik a minták gyjtésében és feldolgozásában nyújtottak nélkülözhetetlen segítséget.

Hálával tartozom Linczy Dénes professzor úrnak támogatásáért, valamint a DSC-s vizsgálatok elvégzéséért.

Szeretném megköszöni Róth Erzsébet professzor asszonynak, Wéber György professzor úrnak és Lantos János egyetemi docensnek, hogy lehetővé tették számomra a szabadgyökös laborméréseket.

Szekeres Júlia professzor asszonynak a PIBF vizsgálatok során nyújtott segítségét, valamint Kalmár Nagy Károlynak, Szakály Péternek és a

transzplantációs n véreknek a kutatásban végzett támogatásukat, segítségüket.

Nem utolsó sorban szeretnék köszönetet mondani az NRSZH dolgozóinak, Benkovics László igazgató úrnak, valamint Dános László kirendeltség-vezet úrnak a támogatásukért.

Külön szeretnék köszönetet mondani Horváth Örs Péter professzor úrnak és Ferencz Andreának.

Pályafutásomat Professzor Úr a kezdetekt l fogva nyomon követte, minden lehetséges módon, energiát és id t nem sajnálva segítette el meneteletem. Pályám minden fontosabb állomásán számíthattam atyai jelleg tanácsaira, útmutatásaira. Az elmúlt tíz év során szobájának ajtaja mindig nyitva állt el ttem, problémáimmal mindig megkereshettem, azokkal mindig érdemben foglalkozott. Ezért külön hálával tartozom neki.

Kutatómunkám elindítója és irányítója (sokszor életben tartója is) Ferencz Andrea volt. Rendkívüli optimizmusával, kiváló problémamegoldó képességével, jó kommunikációs készségével, szakmai felkészültségével, lényegretör és logikus gondolkodás módjával sokszor akkor is a munka folytatására ösztönzött, amikor én semmi esélyt sem láttam annak befejezésére. Az irányomba tanúsított támogatása és segítségnyújtása messze túlmutatott témavezet i feladatkörén.

Horváth Örs Péter professzor úrtól és Ferencz Andreától tanult és kapott önzetlen segít készséget lehet ségeim szerint igyekezni fogok a fiatalabb kollégáim javára fordítani, számukra továbbadni.