

Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvos- és Gyógyszertudományi Centrum
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika (igazgató: Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)¹
és a Magyar Tudományos Akadémia – SZTE Dermatológiai Kutatócsoport
(igazgató: Dr. Kemény Lajos egyetemi tanár)²

A D3 vitamin antipszoriaticus hatásának támadáspontjai lehetnek a pikkelysömörben kórosan kifejeződő D típusú ciklinek

D type cyclins have abnormal expression in psoriasis and may be possible targets of the antipsoriatic effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D3

BELSŐ NÓRA DR.¹, SZÉLL MÁRTA DR.², PIVARCSI ANDOR DR.²,
KIS KORNÉLIA DR.¹, KORMOS BERNADETT¹, KENDERESSY SZ. ANNA DR.¹,
DOBOZY ATTILA DR.^{1,2}, KEMÉNY LAJOS DR.^{1,2}, BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA DR.^{1,2}

ÖSSZEFOGLALÁS

A pikkelysömörre jellemző az epidermiszben bazálisan elhelyezkedő keratinocita őssejtek fokozott osztódása és kóros differenciálódása. A D típusú ciklinek fontos szerepet játszanak a sejtciklus szabályozásában és feltételezhető, hogy típus specifikusan a sejtek differenciációját is befolyásolják. Vizsgálataink szerint a pikkelysömörös tünetes epidermiszben mind mRNS, mind fehérje szinten kóros a D típusú ciklinek kifejeződése: a D2 és D3 ciklin mRNS kifejeződése szignifikánsan magasabb az egészséges bőrhez viszonyítva és a pikkelysömörös tünetes epidermisz bazális és közvetlenül szuprabazális keratinocitáiban emelkedett a D1 ciklin fehérje kifejeződése. Ezek az eltérések felvetik a D típusú ciklinek szerepét a bazális sejtek fokozott osztódásában és a keratinociták kóros differenciációjában. Jelen kísérleteinkben igazoltuk, hogy a pikkelysömör terápiájában használt antiproliferatív hatású 1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelés hatására 48 órával a passzálást követően csökken a D típusú ciklinek mRNS szintű kifejeződése HaCaT keratinocitákban. Ezek alapján valószínűsíthető, hogy a D típusú ciklinek célpontjai lehetnek a D3 vitamin antipszoriaticus hatásának.

Kulcsszavak:

pikkelysömör - D típusú ciklinek - sejtciklus szabályozás - 1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelés

SUMMARY

Psoriasis can be characterized with the hyperproliferation and abnormal differentiation of the basal keratinocyte stem cells. D type cyclins play a major role in cell cycle regulation and presumably, they also have a cell-type specific regulatory function in cellular differentiation as well. Our results show that the expression of D type cyclins is different in the psoriatic lesional skin both at the mRNA and protein levels: a significant increase could be detected in D2 and D3 cyclin mRNA expression in the psoriatic lesional epidermis, and increased numbers of cyclin D1 protein expressing keratinocytes were found in the basal and immediate suprabasal layers of the lesional psoriatic epidermis compared to normal epidermis. These data suggest a possible role for D type cyclins in the excessive basal cell proliferation and perturbed keratinocyte differentiation. In this study we show that 1,25-Dihydroxyvitamin D3 as an inhibitor of cell proliferation therefore used in the therapy of psoriasis, also inhibits the mRNA expression of D type cyclins in HaCaT keratinocytes 48 hours after passage of the cells. These results indicate that D type cyclins may be targets of the antipsoriatic effect of 1,25-Dihydroxyvitamin D3.

Key words:

psoriasis - D type cyclins - cell cycle regulation - 1,25-Dihydroxyvitamin D3 treatment

A pikkelysömör egy poligénesen öröklődő bőrbetegség, mely az életminőséget alig befolyásoló néhány lokalizált bőrtünet jelentkezésétől, a súlyos, egész bőrfelületet érintő, az életet veszélyeztető formáig terjed. Egyre több adat igazolja, hogy a gyulladásos folyamatok mellett az epidermiszben zajló kóros proliferáció és diffe-

renciáció is fontos szerepet játszik a betegség pathomechanizmusában. Ismert, hogy a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszből származó keratinociták fokozottabban érzékenyek az extracelluláris mátrixból érkező proliferációt indukáló jelekre. A fibronectinről kimutattuk, hogy a normál keratinocita sejtekhez képest foko-

zotan elősegíti a pikkelysömörös nem léziós sejtek sejtciklusba való lépését, és hogy receptora az $\alpha 5$ integrin kifejeződése ugyancsak emelkedett a pikkelysömörös tünetmentes epidermisz bazális keratinocitáiban (1). További kísérleteinkkel azt is megmutattuk, hogy a fibroektin proliferációt serkentő izoformáját a tünetmentes epidermisz keratinocitái termelik (2). A D típusú ciklinek alapvető szerepet játszanak a sejtciklus szabályzásában (3). Három izotípusuk ismert – a D1, D2 és D3 ciklin, melyek emlős sejtekben a sejtciklus G_1/S fázisának pozitív regulátorai (4). Irodalmi adatok és saját vizsgálataink alapján feltételezhető, hogy a különböző típusú D ciklinek a sejtciklus szabályozása mellett egyéb, típus specifikus funkciókkal is bírnak. Hámsejtekben a D1 ciklin kifejeződése a differenciálatlan, őssejt típusú sejtekhez köthető, míg a differenciálódó osztódó hámsejtek a D2, D3 típusú ciklineket fejezik ki (5, 6). Saját vizsgálataink szinkronizált HaCaT keratinocitákban bizonyították, hogy a D1 ciklin megjelenése a sejtek G_0-G_1/S fázisára jellemző, míg a sejtnyugalmi fázisból kikerült sejtek ismételt gyors osztódásakor (G_1/S tranzit) a D2 és D3 ciklinek megjelenése dominál. A D1 ciklin génspecifikus csendesítése sem morfológiai, sem proliferációs változásokat nem eredményezett HaCaT sejtekben, ami arra utal, hogy a D2 és D3 ciklinek képesek a D1 ciklin funkcióját bizonyos mértékig helyettesíteni. A különböző típusú D ciklinek kifejeződését vizsgálva pikkelysömörben a D2 és D3 ciklinek mRNS szintű kifejeződése, valamint a D1 ciklin fehérje szintű kifejeződése kóros eltérést mutatott az egészséges epidermiszhez viszonyítva (7). Ismert, hogy az antiproliferatív hatását a sejtciklus G_1/S fázisában fejti ki, és hogy a D3 ciklin a D vitamin receptorral interakcióba lépve szabályozza annak transzkripció aktivitását HeLa sejtekben (8). Jelen közleményünkben a D típusú ciklinek pikkelysömörben tapasztalható expressziós változásairól, valamint a D3 vitamint a D típusú ciklinek HaCaT keratinocitákon tapasztalható mRNS szintű kifejeződésére gyakorolt hatásáról számolunk be.

Módszerek

Szövetminták

A D típusú ciklinek kifejeződését normál, pikkelysömörös tünetes és tünetmentes szöveti mintákon vizsgáltuk. A normál epidermisz minták egészséges emberek plasztikai műtéti során nyert bőrből, a pikkelysömörös tünetes és tünetmentes minták shave biopsziákból származtak. Az epidermiszt Dispase (grade II; Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) enzimmel történő emésztést követően elkülönítettük a dermisztől, mielőtt RNS-t nyertünk belőle. Immunhisztokémiai vizsgálatokhoz a bőrt formalinban fixáltuk, majd paraffinba ágyasztuk. Minden mintavétel a beteg beleegyezésével és a helyi etikai bizottság hozzájárulásával történt a Helsinki deklaráció figyelembevételével.

Valós idejű reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (Valós idejű RT-PCR)

Az epidermiszből TRizol módszerrel izoláltunk totál RNS-t. Az így nyert RNS minták koncentrációját meghatároztuk, majd iScript cDNA Synthesis Kittel (BIORAD) cDNS-t szintetizáltunk a gyártó ajánlása alapján. A D ciklinek mRNS szintű kifejeződésének vizsgálá-

ta valós idejű RT-PCR segítségével történt a megfelelő specifikus primerek alkalmazásával. Belső kontrollként a 18S riboszómális RNS expresszióját mértük, ehhez viszonyítva határoztuk meg a relatív génextpressziós szinteket.

Immunhisztokémia

A D1 és D3 ciklin fehérje expressziójának vizsgálatát paraffinba ágyazott bőrmintákból készített metszeteken végeztük. Elsődleges ellenanyagként anti-humán D1 ciklin ellenes és anti-humán D3 ciklin ellenes monoklonális antitestet használtunk (NeoMarkers, Fremont, CA). Másodlagos ellenanyagként a D1 ciklin esetében biotinjal jelölt anti-nyúl, a D3 ciklin esetében biotinjal jelölt anti-egér antitestet szolgált (Vectastain ABC Kit, Vector, Burlingame, USA). A színreakciót 3,3-amino-9-etilkarbazollal (AEC, Sigma, Steinheim, Germany) hívtuk elő. A metszeteket ezután hematoxillinnel (Sigma, Steinheim, Germany) festettük.

Sejttenyésztés

A 1,25-Dihydroxyvitamin D3 hatását a D típusú ciklinek kifejeződésére spontán immortalizált humán keratinocita sejtvonalon (HaCaT sejtek) vizsgáltuk.

Szinkronizálás

A szinkronizálás, majd az azt követő mintagyűjtés lépéseit a korábbi közleményeinkben leírtak alapján végeztük (9). A szinkronizálási eljárás lényege, hogy a HaCaT keratinociták kontaktgátlás és szérumezítés hatására G_0 sejtnyugalmi fázisba kerülnek, majd a kontaktgátlás feloldása, a sejtek tenyészetből való felvétele és újabb tenyészetbe való szétosztása, valamint a szérum visszaadása után intenzíven, majdnem teljesen egyszerre osztódni kezdenek.

1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelés

A szinkronizált HaCaT keratinociták újabb, szérummal kiegészített tenyészetbe történt szétosztását (sejt passzálás) követő letapadásuk után 10^{-7} M koncentrációjú 1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelést kaptak. Mivel a 1,25-Dihydroxyvitamin D3-at etanolban kell feloldani, a kontroll sejteket azonos koncentrációjú etanollal kezeltük.

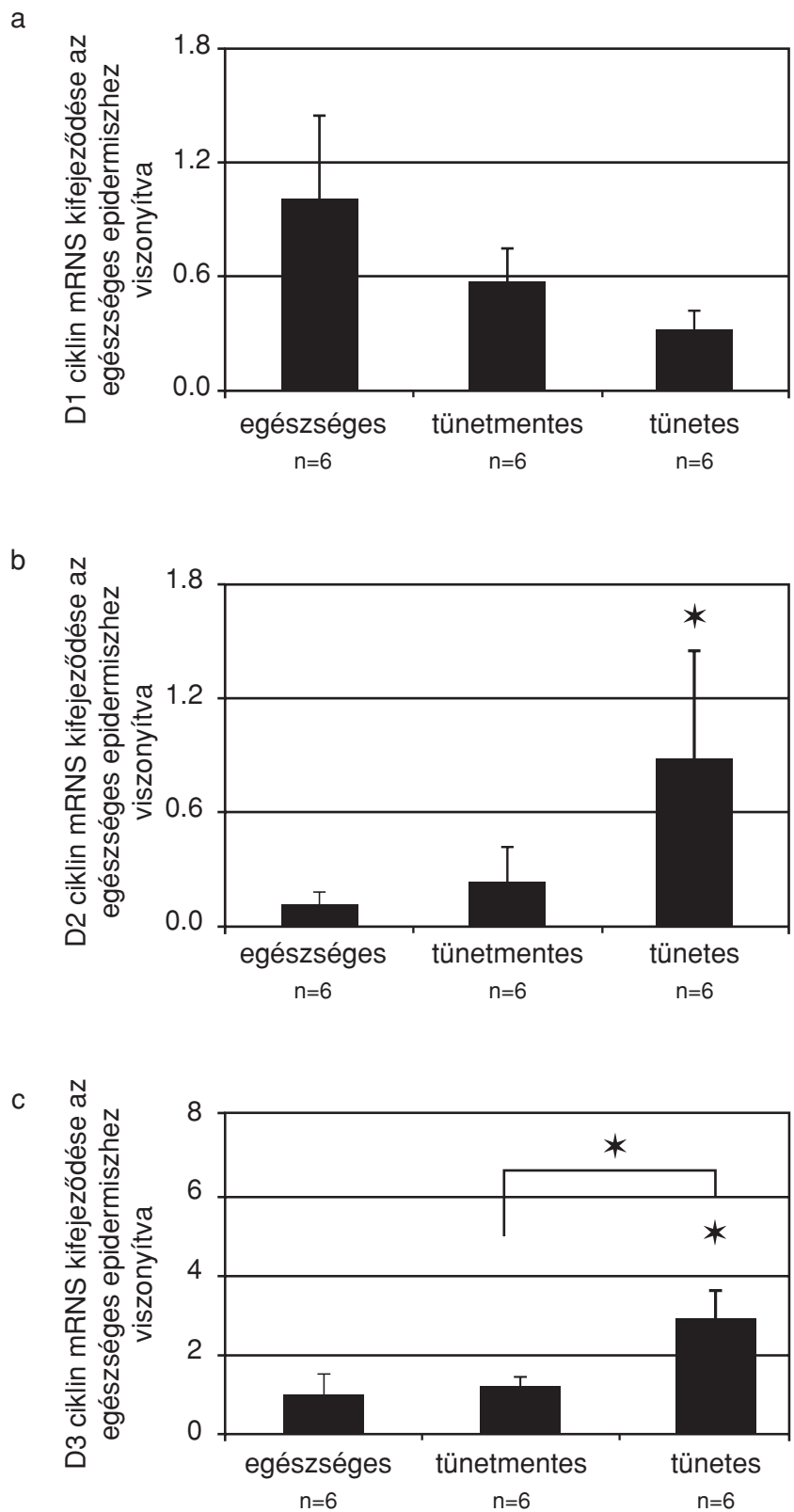
Eredmények

A D2 és D3 ciklinek mRNS szintű kifejeződése szignifikánsan magasabb a pikkelysömörös tünetes epidermiszben, míg a D1 ciklin kifejeződésében nem találtunk különbséget.

A D típusú ciklinek mRNS szintű kifejeződését normál, pikkelysömörös tünetes és tünetmentes epidermisz mintáiban vizsgáltuk. A D1 ciklin mRNS kifejeződésében nem találtunk különbséget a minták között. A D2 ciklin mRNS szignifikánsan magasabb kifejeződést mutatott a pikkelysömörös tünetes epidermiszben a normál epidermiszhez viszonyítva. Bár a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben is jelentősen magasabb volt a D2 ciklin mRNS szintű kifejeződése a normál epidermiszhez képest, ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. A D3 ciklin mRNS szintű kifejeződése szignifikánsan magasabb volt a pikkelysömörös tünetes epidermiszben mind a tünetmentes, mind a normál epidermiszhez viszonyítva (1. ábra).

A D1 ciklin fehérjét kifejező sejtek száma jóval magasabb a pikkelysömörös tünetes bőrben, míg a D3 ciklin fehérjét kifejező sejtek száma nem mutat eltérést.

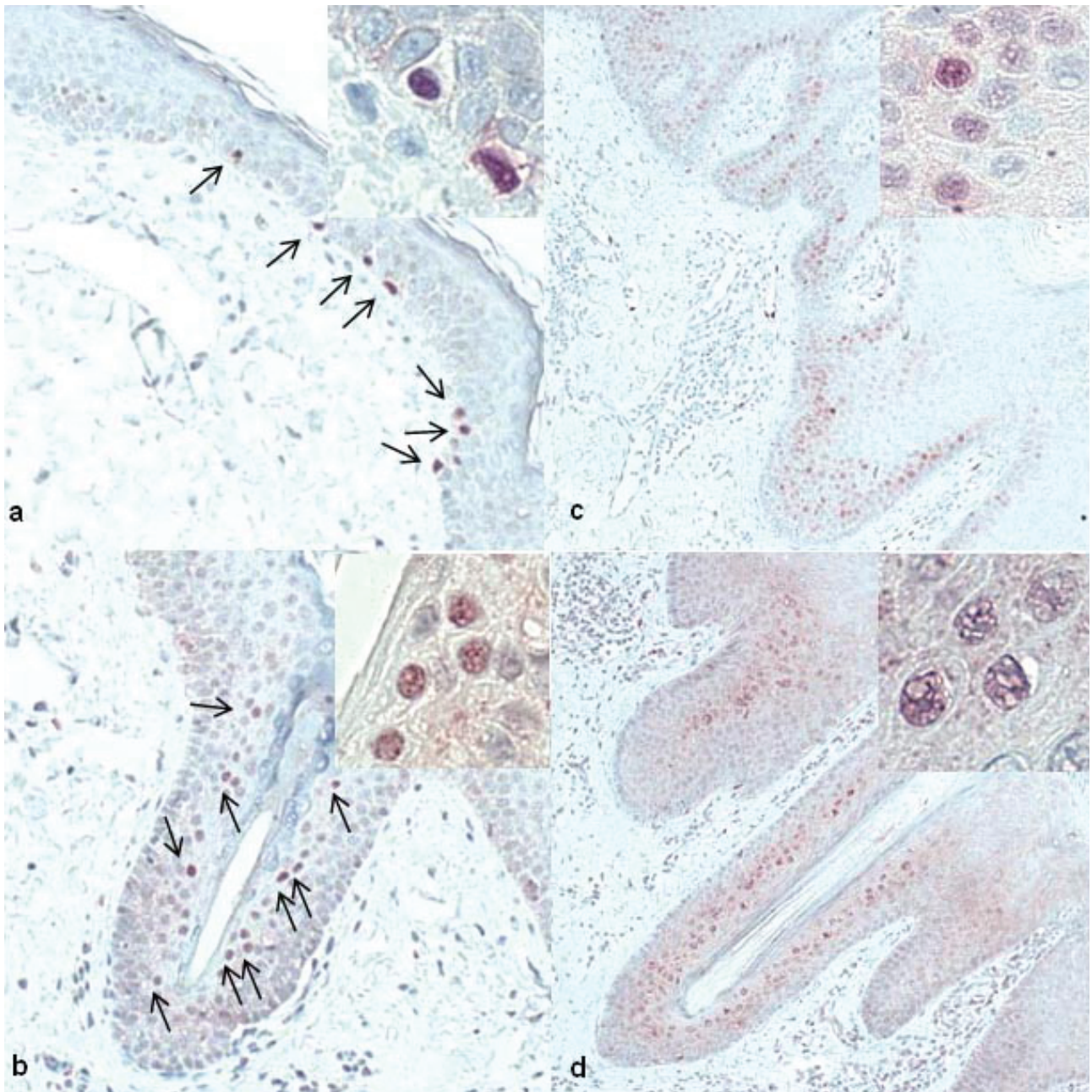
A D1 ciklin fehérje kifejeződésében jelentős különbséget találtunk a normál, pikkelysömörös tünetmentes és a pikkelysömörös tünetes epidermisz között: a normál és a pikkelysömörös tünetmentes epidermiszben látóteren-



1. ábra

Ciklin D1, D2 és D3 mRNS szintű kifejeződése pikkelysömörös tünetes, tünetmentes és egészséges epidermiszben.

A D1 (a), D2 (b) és D3 (c) ciklin mRNS szintű kifejeződését valós idejű RT-PCR segítségével vizsgáltuk pikkelysömörös tünetes (n=6), tünetmentes (n=6) és egészséges (n=6) epidermiszben. A relatív expressziókat az egészséges epidermiszhez viszonyítottuk (átlag +/- szórás, *p < 0.05).



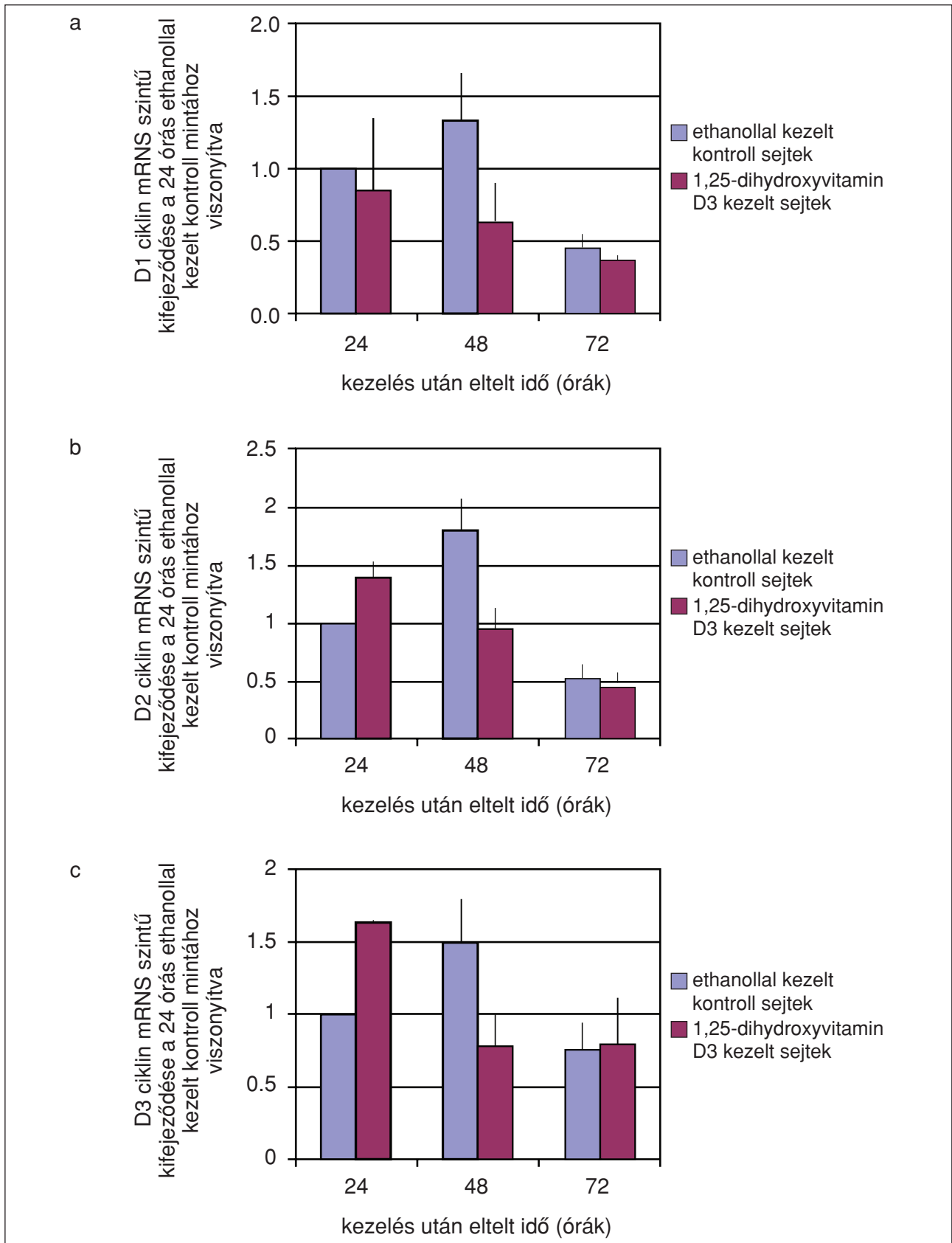
2. ábra

Ciklin D1 és D3 fehérjék immunhisztokémiai vizsgálata egészséges és pikkelysömörös tünetes epidermiszben. Az egészséges epidermisz bazális keratinocitái közül kevés mutatott D1 ciklin fehérje pozitivitást, ami a magban volt detektálható (a). A pikkelysömörös tünetes epidermisz bazális keratinocitái és közvetlenül a szuprabazális rétegében lokalizált keratinociták erős magi és enyhe citoplazmás festődést mutattak (c). A D3 ciklin magi és citoplazmás festődése kizárólag a hajhagymák szuprabazális rétegében volt detektálható mind az egészséges (b), mind a pikkelysömörös tünetes epidermiszben (d).

ként egy-egy sejtmag festődött a bazális és a közvetlenül felette lévő szuprabazális rétegben, míg a pikkelysömörös tünetes epidermisz bazálisan és közvetlenül szuprabazálisan elhelyezkedő keratinociták sejtmagjai intenzív festődést mutattak. Nem találtunk különbséget a D3 ciklin fehérje kifejeződésében egyik mintában sem, a sejtmagi és citoplazmás festődést kizárólag a szőrtüszők szuprabazális rétegében detektáltuk, az interfollikuláris

régióban nem. D2 ciklin fehérje kifejeződést immunhisztokémiával nem tudtunk kimutatni, ami nem technikai okokra vezethető vissza, mert a pozitív kontrollként használt laphámrák és melanoma malignum metszetek erős magi festődést mutattak ugyanazzal az ellenanyaggal (2. ábra).

1,25-Dihydroxyvitamin D3 kezelés hatására 48 órával a sejtek passzálását követően csökken a D típusú ciklinek



3. ábra

Ciklin D1, D2 és D3 mRNS szintű kifejeződése 1,25-Dihydroxyvitamin D3-mal kezelt szinkronizált HaCaT keratinocitákban. A D1 (a), D2 (b) és D3 (c) ciklin mRNS szintű kifejeződését való idejű RT-PCR segítségével vizsgáltuk szinkronizált HaCaT keratinocitákban (n=2). A relatív expressziókat a 24 órás ethanolal kezelt mintához viszonyítottuk (átlag +/- standard error)

mRNS szintű kifejeződése szinkronizált HaCaT keratinocitákban

A szinkronizált HaCaT keratinocitákat passzáltuk, majd letapadásukat követően 1,25-Dihydroxyvitamin D3-mal kezeltük, ezt követően valós idejű RT-PCR-ral vizsgáltuk 24, 48 és 72 órával a sejtek passzálását követően a D ciklinek mRNS szintű kifejeződését. A D3 vitaminnal kezelt sejtekben a D1, D2 és D3 ciklinek mRNS szintű kifejeződése a 48 órás mintákban egyaránt csökkentést mutatott a kontroll, etanollal kezelt sejtekhez viszonyítva (3.ábra).

Megbeszélés

A D típusú ciklinek a sejtciklus G₁/S fázisának meghatározó pozitív regulátorai. Számos adat igazolja, hogy szerepük bizonyos sejttípusokban nem redundáns és a sejtciklus reguláción kívül más funkciókkal is rendelkeznek (3). Kísérleteinkben kimutattuk, hogy a pikkelysömörös léziós epidermisz bazális részében fokozott a D1 ciklin fehérje kifejeződése a nem léziós és az egészséges epidermiszhez viszonyítva, míg az mRNS szintű kifejeződésben nem találtunk különbséget a minták között. A D2 és D3 ciklinek mRNS szintű kifejeződése ugyanakkor szignifikánsan magasabb volt a pikkelysömörös léziós epidermiszben, de ezt a különbséget fehérje szinten nem tudtuk detektálni. Az a tény, hogy a D1 ciklin mRNS szintű kifejeződése nem különbözik a pikkelysömörös tünetes, tünetmentes és egészséges epidermiszben, ugyanakkor a pikkelysömörös léziós epidermisz bazális és közvetlenül szuprabazális keratinocitáiban magas D1 ciklin fehérje detektálható, arra utal, hogy ezekben a sejtekben zavart lehet a fehérje lebontása, ami hozzájárulhat a betegség kialakulásához. Ezt a feltételezésünket támasztják alá azok a közlemények, amelyekben beszámolnak róla, hogy a D ciklinek kifejeződése transzkripciós, poszt-transzkripciós és ubiquitin mediált fehérjelebontás szintjén is szabályozott (10-13). Előzetesen már kimutatták, hogy azok a primér keratinocita sejtek, melyekben a D1 ciklin kifejeződése fokozott volt, nem mutatták a kalcium indukálta terminális differenciáció jeleit és *in vitro* tovább proliferáltak (14). Míg a D3 ciklin mRNS szintű kifejeződése szignifikánsan magasabb volt a pikkelysömörös tünetes bőrben a tünetmentes és egészséges epidermiszhez viszonyítva, a fehérje szintű kifejeződésben nem találtunk különbséget a minták között, ami alapján feltételezzük, hogy a pikkelysömörös tünetes keratinocitákban a D3 ciklin kifejeződés poszttranszkripciós szinten kórosan szabályozódik. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az emelkedett D1 ciklin fehérje kifejeződés szerepet játszhat a bazális sejtek fokozott proliferációjában, míg a normál bőrtől eltérő, emelkedett D3 ciklin mRNS expresszió szintén kóros szabályzási mechanizmusra utal, melynek talán a pikkelysömörben jelentkező kóros keratinocita differenciációban lehet szerepe. Az 1,25-Dihydroxyvitamin D3 keratinocitákra gyakorolt *in vitro* antiproliferatív hatását már korábban leírták (15;16). A

D3 vitamin a sejtek sejtciklusának G1 fázisát blokkolja és HeLa sejtekben a D3 ciklin ligand független módon szabályozza a D3 vitamin receptor (VDR) transzkripciós aktivitását. A D3 vitamin kezelés ezt az interakciót erősíti, ami a ciklin dependens kináz (CDK) 4 és 6 kifejeződésének megváltozásához vezet (8). D3 vitamin kezelést követően humán emlőrákos sejtek proliferációja is gátlódik a G1 fázisban, ezzel egy időben a CDK4 és CDK6 aktivitásának csökkenése és a retinoblasztóma fehérje (pRb) hipofoszforylációja detektálható (17). Ezen adatok ismeretében feltételeztük, hogy a D3 vitamin hatással lehet a D ciklinek kifejeződésére HaCaT keratinocitákban. Kísérleteink igazolták, hogy az antiproliferatív hatású 1,25-Dihydroxyvitamin D3 mindhárom D ciklin mRNS kifejeződését csökkenti szinkronizált HaCaT keratinocita kultúrában.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a D típusú ciklinek kóros kifejeződése feltehetően hozzájárul a pikkelysömör kialakulásához. Az antipszoriaticus szerként használt D3 vitamin kezelést követő D ciklin mRNS expresszió csökkenés arra utal, hogy a D típusú ciklinek terápiás célpontok lehetnek a pikkelysömör kezelésében.

Köszönetnyilvánítás

Köszönetet mondunk Gordos Editnek és Kohajda Mónikának technikai segítségükért és Dr. Viharosné Dósa Rác Évának a statisztikai analízisben nyújtott segítségéért. Ezt a munkát a Magyar Tudományos Kutatási Alap támogatta (OTKA NI 62007 és OTKA K61541). Dr. Széll Márta a Bolyai János Kutatói Ösztöndíj támogatásában részesül.

IRODALOM

1. Bata-Csörgő Zs. és mtsai.: Fibronectin and alpha5 integrin regulate keratinocyte cell cycling. A mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis. *J Clin. Invest* (1998) *101*, 1509-1518.
2. Széll M. és mtsai.: Proliferating Keratinocytes Are Putative Sources of the Psoriasis Susceptibility-Related EDA (Extra Domain A of Fibronectin) Oncofetal Fibronectin. *J Invest Dermatol* (2004) *123*, 537-546.
3. Sherr C.J. és mtsai.: Living with or without cyclins and cyclin-dependent kinases. *Genes Dev.* (2004) *18*, 2699-2711.
4. Ciemerych M.A. és mtsai.: Development of mice expressing a single D-type cyclin. *Genes Dev.* (2002) *16*, 3277-3289.
5. Bata-Csörgő Zs. és mtsai.: (1996): Differential expression suggesting differential functions of D-type cyclins in normal human keratinocytes. *J Invest Dermatol*, 106:828 (Abstract).
6. Bartkova J. és mtsai.: Cyclin D3: requirement for G1/S transition and high abundance in quiescent tissues suggest a dual role in proliferation and differentiation. *Oncogene.* (1998) *17*, 1027-1037.
7. Belső N. és mtsai.: Differential expression of D-type cyclins in HaCaT keratinocytes and psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* (2007) *In press.*
8. Jian Y. és mtsai.: Cyclin D3 interacts with vitamin D receptor and regulates its transcription activity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2005) *335*, 739-748.
9. Pivarcsi A. és mtsai.: Serum factors regulate the expression of the proliferation-related genes alpha5 integrin and keratin 1, but not keratin 10, in HaCaT keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.* (2001) *293*, 206-213.
10. Chung J.H. és mtsai.: The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation. *Hum. Mol. Genet.* (2006) *15*, 2553-2559.

11. *Diehl J.A. és mtsai.*: Glycogen synthase kinase-3beta regulates cyclin D1 proteolysis and subcellular localization. *Genes Dev.* (1998) *12*, 3499-3511.
 12. *Yang W. és mtsai.*: Myostatin induces cyclin D1 degradation to cause cell cycle arrest through a phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/GSK-3 beta pathway and is antagonized by insulin-like growth factor 1. *J Biol.Chem.* (2007) *282*, 3799-3808.
 13. *Okabe H. és mtsai.*: A Critical Role for FBXW8 and MAPK in Cyclin D1 Degradation and Cancer Cell Proliferation. *PLoS.O-NE.* (2006) *1:e128.*, e128.
 14. *Yamamoto H. és mtsai.*: Enhanced skin carcinogenesis in cyclin D1 conditional transgenic mice: cyclin D1 alters keratinocyte response to calcium-induced terminal differentiation. *Cancer Res.* (2002) *62*, 1641-1647.
 15. *Dai X. és mtsai.*: Keratinocyte G2/M growth arrest by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is caused by Cdc2 phosphorylation through Wee1 and Myt1 regulation. *J Invest Dermatol* (2004) *122*, 1356-1364.
 16. *Gniadecki R.*: Stimulation versus inhibition of keratinocyte growth by 1,25-Dihydroxyvitamin D3: dependence on cell culture conditions. *J Invest Dermatol* (1996) *106*, 510-516.
 17. *Jensen S.S. és mtsai.*: Inhibitory effects of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) on the G(1)-S phase-controlling machinery. *Mol.Endocrinol.* (2001) *15*, 1370-1380.
- Érkezett: 2007. IX. 24.
Közlésre elfogadva: 2007. XII. 12.

Hazai Hírek

A MDT Kontakt Dermatitis Munkacsoportja évi ülését, a Semmelweis Egyetem Bőr Nemi-kórtani és Bőronkológiai Klinikán 2007 november 30.-án megtartotta. Az ülésen a munkacsoport vezetője az elmúlt évben multicentrikus vizsgálattal tesztelt kontakt allergének (**epoxy gyanta, budesonid, tixocortol-pivalat, methyldibromoglutaritril**) szenzibilizációs paramétereit ismertette. Ezen kontakt allergének előfordulási lehetőségeiről *dr. Sas Andrea* tartott előadást. Az újabb illatallergének vizsgálatára bevezetett **Fragrance mix II.** szenzibilizációs jellemzőiről, valamint expozíciós lehetőségeiről *dr. Hidvégi Bernadett* előadása adott részletes adatokat. A kontakt szenzibilizáció aetiológiai szerepét atopias dermatitisben *dr. Pónyai Györgyi* referátuma ismertette. A foglalkozási bőrbetegségek kártalanítási feltételeiről és feladatairól *dr. Kohánka Valéria* számolt be.

A munkacsoport az elvégzett multicentrikus vizsgálatok alapján, a fenti kontakt allergének tesztelését a továbbiakban a Magyar sor allergénjei mellett javasolja.

2007. november 30.

Dr. Temesvári Erzsébet egyetemi tanár
munkacsoport vezető