

Nemlineáris mikroszkópiai technikák alkalmazása
bőrtumorok és örökletes bőrgyógyászati kórképek
vizsgálatára

Doktori tézisek

Dr. Kiss Norbert Ferenc

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Prof. Dr. Wikonkál Norbert, DSc,
egyetemi tanár

Konzulens: Dr. Szipócs Róbert, PhD, tudományos
főmunkatárs

Hivatalos bírálók:

Dr. Gáspár Krisztián PhD, egyetemi adjunktus

Dr. Schay Gusztáv, PhD, egyetemi adjunktus

Komplex vizsga bizottság elnöke:

Prof. Dr. Somogyi Anikó, DSc, egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai:

Prof. Dr. Szalai Zsuzsanna, PhD, egyetemi tanár

Dr. Krenács Tibor, DSc, tudományos főmunkatárs

Budapest

2019

Bevezetés

A különböző modern képalkotó technikák az orvostudomány számos területén jelentős fejlődést hoztak és beépültek a mindennapi klinikai gyakorlatba. Ezek a technikák forradalmasították az orvosi diagnosztikát, a terápiás hatás követéséhez és klinikai kutatások végzéséhez egyaránt nélkülözhetetlenné váltak.

Az elmúlt évtizedekben a nemlineáris optika jelentős fejlődésen ment keresztül, ami új, nem-invazív, igen magas szöveti felbontással bíró képalkotó technikák kialakulásához vezetett. A nemlineáris optika az optika egy speciális területe, ami olyan közegben vizsgálja a fény viselkedését, ahol a polarizáció (P) nemlineáris függést mutat a fény elektromos térerejétől (E). A nemlineáris optikai mikroszkópiai modalitások feloszthatók aszerint, hogy a kívánt jel előállításához hány lézernyalábra van szükség. Egy lézernyalábot igényel a kétfoton-abszorpciós fluoreszcencia (two-photon absorption fluorescence, TPF), a másodharmonikus keltés (second-harmonic generation, SHG). Két lézernyalábra van szükség a koherens anti-Stokes Raman szórás (Coherent anti-Stokes Raman scattering, CARS) modalitáshoz. A különböző nemlineáris technikákon alapuló módszerek képesek bőrrel készült háromdimenziós optikai metszetek előállítására magas térbeli és időbeli felbontás mellett. A nemlineáris mikroszkópia képes a bőr jelölésmentes vizsgálatára *in vivo* körülmények között. A számos létező nemlineáris optikai módszerrel a bőr különböző szöveti alkotóinak szelektív megjelenítésére nyílik lehetőség.

Célkitűzések

I. kísérlet

Célkitűzésünk, hogy a jövőben a nemlineáris mikroszkópia a rendelkezésre álló képalkotó módszereknél nagyobb diagnosztikus pontosságot adó technikaként legyen alkalmazható bőrtumorok, köztük a bazálsejtes karcinóma (BCC) vizsgálatára. Első kísérletünkben célkitűzésünk az volt, hogy megvizsgáljuk, mely olyan jól számszerűsíthető paraméterek azonosíthatók különböző kvantitatív analízis technikákkal, melyek alkalmasak lehetnek nemlineáris optikai képalkotás során BCC diagnosztikájára. Ennek érdekében TPF és SHG mikroszkópiai méréseket végeztünk *ex vivo* BCC mintákon, valamint egészséges kontroll bőrön. Ezt követően különféle képfeldolgozás és képanalízis módszerekkel kerestünk olyan paramétereket, melyekben jelentős eltérések lehetnek azonosíthatók BCC minták esetében az ép bőrhöz képest. Ezek a paraméterek a jövőben alapot szolgáltathatnak a BCC kimetszése előtt a sebészi szélek tervezéséhez.

II. kísérlet

A tumorszélek meghatározása mellett nagy klinikai igény mutatkozik a bőrtumorok pontos típusának nem-invazív szövettani azonosítására is. Ennélfogva második kísérletünkben célkitűzésünk volt, hogy meglévő, saját fejlesztésű CARS rendszerünk továbbfejlesztésével azt alkalmassá tegyük BCC festés nélküli hisztopatológiai vizsgálatára. További célként azt

tűztük ki, hogy az előállított képeken magas kontraszttal különítsük el a különböző szöveti alkotókat, a konvencionális hematoxinin és eozin (H&E) festett szövettani képekhez hasonló módon, azok morfológiai vizsgálatát lehetővé téve. Ezt egy új, saját képfeldolgozó algoritmus kifejlesztésével kívántuk elérni, mellyel növelhető lehet a technika kémiai szelektivitása.

III. kísérlet

A korábbiakban már több különböző örökletes kötőszöveti rendellenességről, mint osteogenesis imperfecta-ról és a pseudoxanthoma elasticum-ról más kutatócsoportok végeztek nemlineáris optikai képalkotást. Ugyanakkor az Ehlers–Danlos szindróma (EDS) nemlineáris mikroszkópiával azonosítható morfológiai jellemzőinek leírása még az eddigiekben nem történt meg. Mivel EDS esetén hiány van a megfelelő objektív diagnosztikus módszerekből, így egy új, ebben a rendellenességben alkalmazható diagnosztikus eszköznek nagy klinikai haszna volna. Így harmadik kísérletünkben célkitűzésünk, hogy *ex vivo* nemlineáris mikroszkópiás képalkotás során a klasszikus (cEDS) és vaszkuláris típusú (vEDS) EDS-ben szenvedő betegek bőrének rendellenes kollagén rost szerkezetét elkülönítsük a kontroll, egészséges bőrmintákétól. Ennek alapján a jövőben további kutatások iránya lehetne, hogy a nemlineáris optikai technikák alkalmasak-e EDS betegek bőrstátuszának nem-invazív követésére és a bőrstátusz alapján a klinikai kimenetel megbecsülésére.

Módszerek

Vizsgált bőrminták

I. kísérlet

A Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán sebészi kimetszéssel 10 noduláris típusú BCC-t és egészséges bőrmintát gyűjtöttünk. A BCC szövettani diagnózisának patológus szakorvos általi igazolása minden minta esetén megtörtént. Az I. és II. kísérletek elvégzéséhez szükséges etikai engedélyünk száma SE TUKEB 114/2017.

II. kísérlet

Két egészséges, nyolchetes korú, BALB/c egeret elaltattunk, ezt követően az egerek hátbőrét szörtelenítettük, majd hátbőrük felső részéről két, 2x2 cm átmérőjű bőrmintát nyertünk szikével történő kimetszéssel. Emellett két infiltratív típusú BCC és egészséges bőrminta sebészi kimetszését végeztük klinikánkon.

III. kísérlet

Három EDS-ben szenvedő nőbetegből (átlagos életkoruk: 45 ± 7 év), valamint két egészséges önkéntes nőtől (akik kontrollként szolgálnak) bőrbiopsiát vettünk klinikánkon. A szövettani vizsgálatokhoz H&E, Van Gieson- (VG), és Weigert féle elastica (WE) festéseket készítettünk szövettani laboratóriumunkban. Az etikai engedélyünk száma SE TUKEB 266/2015.

Ex vivo nemlineáris mikroszkópia elrendezés

I. és III. kísérlet

A nemlineáris mikroszkópiás méréseket az MTA Wigner FK Nemlineáris mikroszkópia laboratóriumában végeztük. Az TPF és SHG mérésekhez alkalmazott optikai elrendezésben egy széles hullámhossz tartományban hangolható, femtoszekundumos impulzusüzemű Ti-zafír lézert (*FemtoRose 100TUN NoTouch*, R&D Ultrafast Lasers Ltd, Budapest, Magyarország) ~ 796 nm centrális gerjesztési hullámhosszal használtunk. 460/50 nm sávszélességű emissziós szűrőt alkalmaztunk a TPF jel, míg 405/20 nm sávszélességű szűrőt az SHG jel elkülönítésére.

II. kísérlet

A CARS mérésekhez az I. és III. kísérlettel megegyező Ti-zafír lézert, mint pumpalézert (ω_p). A CARS jel előállításához egy további impulzusüzemű lézert, egy 1030 nm-en működő Yb szálerősítőt, mint „Stokes lézer”-t (ω_s , *CARS Stokes Unit*, R&D Ultrafast Lasers Ltd), valamint egy – az egyes lézerek teljesítményét, polarizációját, impulzushosszát, időbeli késleltetését és térbeli átfedését szabályozó – *FemtoCARS Laser Unit*-ot (R&D Ultrafast Lasers Ltd) alkalmaztunk. Amennyiben a két lézer impulzusai időben és térben átfednek, és a két lézer frekvenciájának különbsége megegyezik a gerjesztendő molekula megfelelő rezgési állapotának rezonancia frekvenciájával ($\Omega = \omega_p - \omega_s$), akkor a mikroszkóp objektív fókuszfoltjában létrejöhethet az adott

molekuláris kötéstől származó anti-Stokes jel, melynek frekvenciája: $\omega_{as} = 2\omega_p - \omega_s$.

A II. kísérlet során festés nélküli hisztopatológia vizsgálatokhoz optimalizáltuk a CARS képalkotó rendszerünket. A gerjesztési spektrumok részleges átfedéséből, valamint a mi lézereink 5-6 nm tipikus spektrális sávszélességéből adódóan kísérletünk során 790 nm („proteinek”) és 800 nm („lipidek”) hullámhossz értékeket állítottunk be a duális vibrációs rezonancia frekvencia (DVRF) CARS mérésekhez. A proteinek és a fehérjét részlegesen átfedő gerjesztési spektrumán felül egy további faktor, a nemrezonáns háttér tovább csökkenti a mérések kémiai szelektivitását. A 790 nm és 800 nm hullámhosszakon felvett DVRF CARS képeink ImageJ szoftverrel történő feldolgoása során a kémiai szelektivitás nagymértékben növelhető volt, ha a két hullámhossz képeit kivontuk egymásból. Ennek eredményeképpen két képet állítottunk elő: egy „lipid” és egy „protein” képet. A két kép előállításánál a képkivonások elvégzését megelőzően beállítottunk egy, az adott képhez optimális, legtöbbször 0,9-1,1 közötti tartomány eső szorzófaktorot annak érdekében, hogy minimalizáljuk a nem specifikus CARS (és autofluoreszcencia) háttérét.

Képfeldolgozás és képanalízis módszerek

I. kísérlet

A NADH és az elasztin által keltett TPF jel, valamint a kollagén SHG jel intenzitásának méréséhez a

felvett látóterek intenzitás értékeit integrált optikai denzitássá (IOD) konvertáltuk ImageJ szoftverrel.

Az SHG és TPF képeken gyors Fourier transzformációt (fast Fourier transformation, FFT) algoritmust alkalmaztunk, a kimeneti képeket ún. power plot alakba konvertáltuk. A power plot-okra ellipszist illesztettünk, melynek excentricitását kiszámolva megkaptuk a kollagén orientációs indexet (collagen orientation index, COI). A 0-hoz közeli COI érték az egészséges bőr kollagén szerkezetét jellemzi, míg 1-hez közelítő COI értékkel parallel módon rendezett kollagén rostokra utal. A kollagén rost tömörittség (collagen bundle packing, CBP) a kollagén rostok periodicitását, az egyes rostok távolságát jelzi. A CPD-t a $CPB = 512 \cdot (1/h)$ képlet alapján számíthatjuk ki, ahol a h a FFT kép hisztogramján a két elsőrendű csúcs súlypontjai között mérhető távolság. Az FFT képfeldolgozást és képanalízist ImageJ szoftver alkalmazásával végeztük.

A Curvelet transzformáció és rostkivonás (curvelet transform and fiber extraction, CT-FIRE), valamint a CurveAlign algoritmusok (Laboratory for Optical and Computational Instrumentation, Wisconsin-Madison Egyetem, Madison, Wisconsin, Amerikai Egyesült Államok) Curvelet-alapú ún. framework-ök (szoftver keretrendszerek), amelyeket arra terveztek, hogy a kollagén szerkezetéről lehessen velük információt gyűjteni.

A CT-FIRE (v1.3) és a CurveAlign (v4.0) algoritmusokat testeszteltük és optimalizáltuk a vizsgált paramétereiket a BCC és az ép bőrminták vizsgálatára és lefuttattuk a nyers SHG képeken. Az utóbbi változókat

határoztuk meg: a kollagén rostok hossza, bezárt szöge, szélessége, egyenessége (CT-FIRE); a rostok orientációja és együttállása (CurveAlign).

A statisztikai analízist GraphPad Prism v6.0 (GraphPad Software Inc., La Jolla, Kalifornia, Amerikai Egyesült Államok) szoftverrel végeztük. A BCC és az egészséges minták adatait Student-féle t-tesztel hasonlították össze, miután a normal eloszlást F-tesztel igazoltuk. Az eredményeket akkor tekintettük szignifikánsnak, ha a p érték $< 0,05$ volt.

II. kísérlet

Az előállított képeket morfológiai szempontok szerint értékeltük.

III. kísérlet

A kollagén és az elasztin mennyiségét az SHG, illetve a TPF jelek alapján történő IOD számítással számszerűsítettük, melyhez ImageJ szoftvert használtunk.

Eredmények

I. kísérlet

Az első kísérletben a BCC képeken mért SHG és a TPF jelek IOD értékei egyaránt szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint a vizsgált egészséges bőrmintákéi. Itt megfigyelhető volt, hogy ahol a tumorsejtek vannak jelen a dermiszben, ott nem keletkezik SHG jel, csak a tumorsejteket körülvevő kötőszövetben és a környező ép dermiszben. A tumorsejtek által adott NADH jel is

lényegesen alacsonyabb intenzitású volt, mint az ép dermiszben az elasztin rostok TPF jele.

Az FFT transzformált SHG képek vizsgálatakor a BCC mintákban szignifikánsan magasabb COI értékeket találtunk, mint a kontroll mintákban. Ez arra utal, hogy a BCC mintákban a kollagén rostok kevésbé véletlenszerű elrendeződésűek, mint az egészséges bőrben. Ugyanakkor a CPB értékekben nem találtunk szignifikáns különbséget, tehát a kollagén rostok tömörségben nem, csak az elrendeződésben mutat a BCC eltérést.

A CT-FIRE algoritmussal végzett különálló kollagén rost analízis során hosszabb kollagén rostokat és az egyes kollagén rostok által bezárt kisebb szöveget találtunk a BCC mintákban a kontroll bőrhöz képest. A kollagén rostok szélességében és egyenességében a CT-FIRE nem azonosított jelentős különbségeket a BCC és a normál bőr között.

A CurveAlign szoftver szignifikánsan magasabb kollagén rost együttállási coefficientst detektált a BCC mintákban az egészséges bőrhöz képest. A kollagén rost orientáció értékeknek a BCC mintákban igen nagy volt a standard deviációja. Ebben a paraméterben nem volt szignifikáns különbség észlelhető a BCC minták és a normál bőr között.

II. kísérlet

Nagyszámú *ex-vivo* DVRF CARS felvételt készítettünk mind az ép egérbőrrel és mind a humán egészséges bőr és BCC mintákról. Az ezekről készített „lipid”, „protein”,

valamint kétféle képfeldolgozási mechanizmussal készített pszeudo H&E „festett” képeket készítettünk. A képeken megfigyelhető volt a jelentős különbség a CH₃ és a CH₂ hullámhossz beállításokkal felvett képek között. A képfeldolgozó algoritmusunkkal feldolgozott képeken keratinociták magjai jól kivehetők voltak.

Az egészséges humán bőrmintákon az irha nagyrészt kollagénben gazdag kötőszöveve ábrázolódott a DVRF CARS képalkotáskor. A BCC mintákon szabálytalan alakú és méretű tumorsejt fészkek voltak megfigyelhetők melyeket a tumor strómájának kollagén rostjai vettek körül. Ez a morfológia az infiltratív típusú BCC-re jellemző, melyet a szövettani leletezés is igazolt.

III. kísérlet

Az EDS betegek bőrmintáin irreguláris szerkezetű, helyenként töredezett, laza kollagén rost hálózat volt megfigyelhető. Különösen a vEDS betegekben rendkívül laza szerkezetű, különböző méretű és alakú kollagén rostok voltak láthatók, melyek rendezetlen szerkezetet mutattak. A cEDS-ben érintett beteg dermiszében az ép bőrre emlékeztető, vastagabb kollagén rostok is jelen voltak. Ezeket a rostokat azonban vékony, töredezett kollagén rostok vették körül, melyek a vEDS betegek bőrének kollagén rostjaihoz hasonlítanak. Az IOD értékek, melyek az ép kollagén mennyiségével korrelálnak jelentősen nagyobbak voltak az egészséges bőrben, mint az EDS betegek bőrmintáiban. A két vEDS beteg mintáinak IOD-je hasonló értékeket mutattak és még

valamelyest alacsonyabbak voltak, mint a cEDS bőrmintáé. Az elasztin tartalom hasonló volt a kontroll bőrben és a vEDS beteg bőrében. Ugyanakkor statisztikai analízis ebben a kísérletben nem volt végezhető, mivel a vizsgált betegek száma túl alacsony volt.

Következtetések

I. kísérlet

Kísérletünkben a BCC mintákban mind a TPF, mind az SHG jel szignifikánsan alacsonyabb IOD értékeit detektáltuk a kontroll mintákhoz képest. Ugyanakkor az IOD mérést a BCC vizsgálatában kevésbé standardizálható paraméternek tartjuk, mivel értéke több külső faktortól függ. Ezek között a gerjesztési intenzitás nagysága, a képalkotás mélysége és az epidermisz vastagsága is szerepelnek. Az SHG módszerrel azonosított kollagén morfológia értékelése azonban független ezektől a faktoroktól.

FFT analízissel a kollagén szerkezet SHG képein szignifikánsan magasabb COI értékeket találtunk a BCC mintákban az egészséges bőrhöz képest, míg a CPB értékben nem volt eltérés. Ebből arra következtethetünk, hogy BCC-ben a kollagén szerkezet magasabb fokú rendezettséget mutat az ép bőrhöz képest. Azonban abban, hogy az egyes kollagén szálak milyen szorosan rendeződnek egymás mellé, nem találtunk különbséget.

A CT-FIRE és CurveAlign algoritmusokkal elemezve a kollagén rostok SHG képeit, BCC-ben az ép bőrhöz képest szignifikánsan hosszabb kollagén rostokat

találtunk, melyeknek bezárt szöge kisebb volt. Emellett szignifikánsan nagyobbak találtuk BCC-ben a kollagén rost együttállási koefficiensét. A kollagén rostok vastagságában és egyenességében viszont nem detektáltunk jelentős különbséget. A kollagén rost orientáció értékekben sem volt jelentős eltérés, mely paraméterben a BCC mintákban magas standard deviáció mutatkozott. Az COI mérése révén a kollagén rostok orientációjának értékelésére a FFT analízis érzékenyebb módszer lehet a CurveAlign szoftvernél.

Kísérleteink megerősítik azokat a korábbi tanulmányokat, amelyek leírják a kollagén rost mintázat jelentős átalakulását BCC-ben. Eredményeink alapján a jövőben *in vivo* SHG képalkotás során a BCC és határainak azonosítása válhat lehetővé. A kollagén szerkezet változásának különböző kvantitatív paraméterei alapján a BCC műtéti eltávolítása előtt és közben a sebészi szélek tervezésében a jövőben gépi tanulás alapú automatizált algoritmusok is alkalmazhatók lehetnek.

II. kísérlet

Kísérleteink során *ex vivo* DVRF CARS képalkotást valósítottunk meg saját fejlesztésű CARS rendszerünkön. Ez a rendszer jelenlegi formájában *ex vivo* vizsgálatokra alkalmas, azonban további fejlesztéseket követően a DVRF CARS technika megvalósítható lehet kézi, nemlineáris mikroszkópokban is.

Kísérleteink alapján igazoltuk, hogy a DVRF CARS képalkotó módszer alkalmas lehet egérbőr mellett humán bőr és BCC nagy szöveti felbontású, festés nélküli

pszeudo H&E „festett” képalkotás során történő hisztopatológiai vizsgálatára.

A DVRF CARS módszer során alkalmazott képfeldolgozási algoritmusunkkal növelni tudtuk a képalkotás során a technika kémiai szelektivitását, valamint csökkenteni a vízmolekulákból származó nemrezonáns háttérrel.

III. kísérlet

Legjobb tudomásunk szerint kísérletünkben a világon elsőként alkalmaztunk nemlineáris mikroszkópiai módszereket EDS-ben szenvedő betegek bőrének kötőszöveti rost morfológiájának megjelenítésére. SHG módszerrel az EDS betegekben az egészséges bőrrel összevetve irreguláris szerkezetű, töredezett, laza kollagén rost hálózatot találtunk. Ezek az elváltozások a vEDS betegekben kifejezettebbek voltak, mint cEDS-ben. Ennek megfelelően az SHG jel IOD értékei is alacsonyabbak voltak EDS-ben az ép bőrhöz képest, kiváltképp a vEDS betegek bőrében. TPF módszerrel az elasztin szerkezetben a hipotézisünknek megfelelően nem találtunk eltérést az EDS betegek és a kontroll bőr között, ahogy az IOD értékeik is hasonlóak voltak. Eredményeinket hagyományos szövettani festésekkel, köztük H&E, VG és VE festésekkel is összevetettük és igazoltuk. Ezek alapján azt a következtetést vontuk le, hogy a nemlineáris mikroszkópiai technikák alkalmasak az EDS-ben jelen lévő kötőszöveti eltérések érzékeny detektálására.

A vEDS háttérében azonosítottunk egy korábban nem publikált heterozigóta *COL3A1* gén variánst, a

c.3124_3141dup (p.Ala1042_Gly1047dup) mutációt, mely mivel prediktálhatóan a Gly-X-Y ismétlődést érinti, valószínűsíthetően patogén.

Kísérleteink alapján a jövőben az *in vivo* nemlineáris mikroszkópai képalkotás alkalmas lehet EDS-ben szenvedő betegek bőrstátuszának vizsgálatára. Emellett, mivel az EDS diagnosztikájában jelenleg hiányoznak a széles körben alkalmazható, objektív, nem-invazív technikák, így a nemlineáris mikroszkópia a jövőben a diagnosztikus eszköztár részévé válhat. További kutatások tárgyát képezheti, hogy a EDS betegek bőrstátuszának nemlineáris mikroszkópai követésével megjósolható-e a betegség klinikai kimenetele.

Saját publikációk jegyzéke

Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

Kiss N, Krolopp Á, Lőrincz K, Bánvölgyi A, Szipőcs R, Wikonkál N.

Stain-free Histopathology of Basal Cell Carcinoma by Dual Vibration Resonance Frequency CARS Microscopy

PATHOLOGY AND ONCOLOGY

RESEARCH 24(4):927-930 (2018) **IF: 1,935**

Kiss N, Haluszka D, Lőrincz K, Kuroli E, Hársing J, Mayer B, Kárpáti S, Fekete G, Szipőcs R, Wikonkál N, Medvecz M.

Ex vivo nonlinear microscopy imaging of Ehlers–Danlos syndrome-affected skin

ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL

RESEARCH 310(5):463-473. (2018) **IF: 2,148**

Kiss N, Haluszka D, Lőrincz K, Gyöngyösi N, Bozsányi Sz, Bánvölgyi A, Szipőcs R, Wikonkál N.

Quantitative Analysis on Ex Vivo Nonlinear Microscopy Images of Basal Cell Carcinoma Samples in Comparison to Healthy Skin

PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH

doi.org/10.1007/s12253-018-0445-1 (2018)

IF: 1,935

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – közlemények:

Bánvölgyi A, Anker P, Lőrincz K, Kiss N, Márton D, Fésűs L, Gyöngyösi N, Wikonkál N.

Smoothened Receptor Inhibitor Vismodegib for the Treatment of Basal Cell Carcinoma: a Retrospective Analysis of Efficacy and Side Effects

JOURNAL OF DERMATOLOGICAL TREATMENT

doi.org/10.1080/09546634.2019.1601155 (2019)**IF:**

2,144

Kiss N, Avci P, Bánvölgyi A, Lőrincz K, Szakonyi J, Gyöngyösi N, Fésűs L, Lee G, Wikonkál N.

Intralesional therapy for the treatment of keratoacanthoma.

DERMATOLOGIC THERAPY. 13:12872. (2019) **IF:**

1,563

Kiss N, Anker P, Fésűs L, Lőrincz K, Bánvölgyi A, Bozsányi Sz, Wikonkál N.

A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok kialakulásának genetikai háttere, új ismeretek a karcinogenezis folyamatában

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

94(5):220-226. (2018)

Bánvölgyi A, Lőrincz K, Kiss N, Avci P, Fésűs L, Szipőcs R, Krenács T, Gyöngyösi N, Wikonkál N, Kárpáti S, Németh K.

Efficiency of long-term high-dose intravenous ascorbic acid therapy in locally advanced basal cell carcinoma – a pilot study

ADVANCES IN DERMATOLOGY AND

ALLERGOLOGY doi.org/10.5114/ada.2019.83027.

(2019) **IF: 1,471**

Kiss N, Plázár D, Lőrincz K, Bánvölgyi A, Valent S, Wikonkál N.

Gynecological aspects of hidradenitis suppurativa.

ORVOSI HETILAP 160(8):291-299. (2019) **IF: 0,322**

Ralovich FV, Kiss N, Horváth K, Kárpáti S, Medvecz M.

Az Ehlers–Danlos-szindrómák korszerű osztályozása és multidiszciplináris tünettana

ORVOSI HETILAP 160(16):603–612. (2019) **IF: 0,322**

Róbert L, Kiss N, Medvecz M, Kuroli E, Sárdy M, Hidvégi, B.

Epidemiology and Treatment of Calcinosis Cutis: 13 Years of Experience

INDIAN JOURNAL OF DERMATOLOGY In press

(2019) **IF: 1,338**

Oláh J, Varga A, Csányi I, Emri G, Kiss N, Varga E, Németh IB, Lengyel Zs, Holló P.

A rosszindulatú hámeredetű bőrdaganatok klinikai jellemzői és diagnosztikája 2018-ban

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE

94(5):227-236. (2018)

Lőrincz K, Medvecz M, Kiss N, Glász-Bóna, Hársing J, Lepesi-Benkő R, Hatvani Z, Mazán, Kárpáti, Wikonkál N.

Confirmation of the role of a KRT5 mutation and successful management of skin lesions in a patient with Galli-Galli disease

CLINICAL AND EXPERIMENTAL

***DERMATOLOGY* 2018: 43(8):972-974. (2018) IF: 1,484**

Lorincz K, Haluszka D, Kiss N, Gyongyosi N, Banvolgyi A, Szipocs R, Wikonkal NM.

Voluntary exercise improves murine dermal connective tissue status in high-fat diet-induced obesity.

ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL

***RESEARCH* 309(3):209-215 (2017) IF: 2,148**

Haluszka D, Lőrincz K, Kiss N, Szipőcs R, Kuroli E, Gyöngyösi N, Wikonkál NM.

Diet-induced obesity skin changes monitored by in vivo SHG and ex vivo CARS microscopy ***BIOMEDICAL***

***OPTICS EXPRESS* 7(11):4480-4489. (2016) IF: 3,337**

Lőrincz K, Kiss N, Gyöngyösi N, Wikonkál NM.

Hidradenitis suppurativa, az újra felfedezett betegség

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI

***SZEMLE* 92(5):209-213. (2016)**

Kaucsar T, Godo M, Revesz C, Kovacs M, Mocsai A, Kiss N, Albert M, Krenacs T, Szenasi G, Hamar P. Urine/Plasma Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin Ratio Is a Sensitive and Specific Marker of Subclinical Acute Kidney Injury in Mice
PLOS ONE 11(1):0148043. (2016) **IF: 2,806**

Kiss N, Wikonkál NM.

A rosacea szisztémás kezelése

BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS VENEROLÓGIAI SZEMLE 92(4):183-186. (2016)

Kiss N, Hamar P.

Histopathological Evaluation of Contrast-Induced Acute Kidney Injury Rodent Models

BIOMED RESEARCH

INTERNATIONAL 2016:3763250. (2016) **IF: 2,476**

Szalay CI, Erdelyi K, Kokeny G, Lajtar E, Godo M, Revesz C, Kaucsar T, Kiss N, Sarkozy M, Csont T, Krenacs T, Szenasi G, Pacher P, Hamar P. Oxidative/Nitrative Stress and Inflammation Drive Progression of Doxorubicin-Induced Renal Fibrosis in Rats as Revealed by Comparing a Normal and a Fibrosis-Resistant Rat Strain

PLOS ONE 10(6):0127090. (2015) **IF: 3,057**