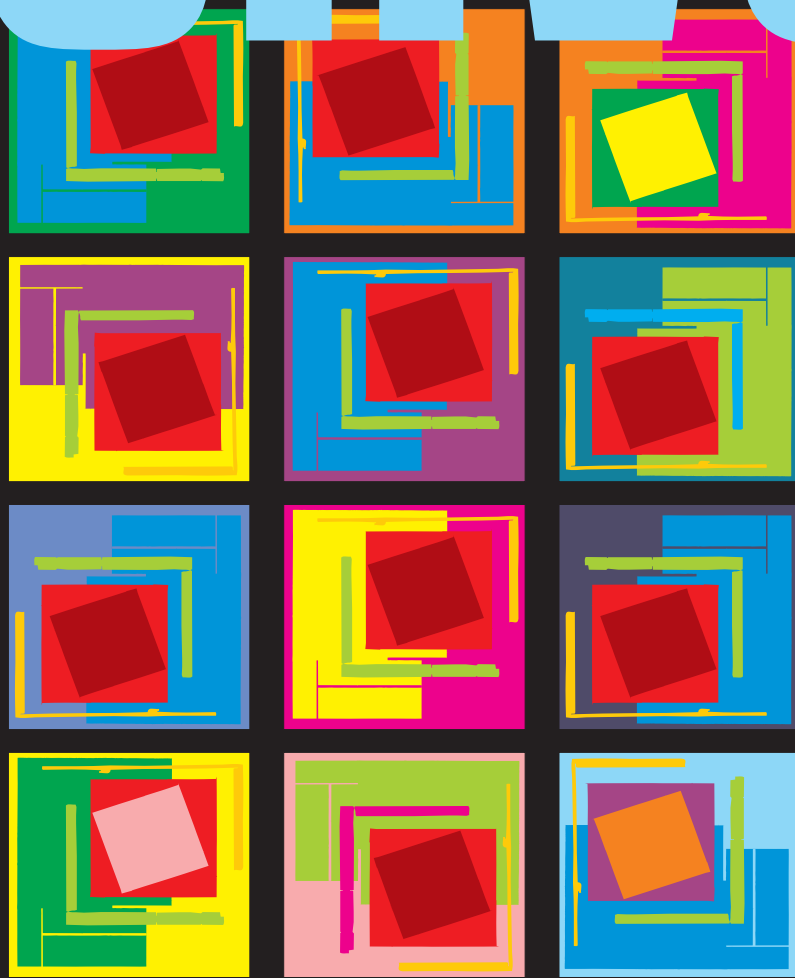


**2022.**  
XCVII.  
évfolyam,  
4. szám

# ORVOS- KÉPZÉS



**Semmelweis Egyetem**  
**2021/2022. év**  
**tudományos díjazottjainak**  
**előadásai**



## FELELŐS SZERKESZTŐ

Merkely Béla  
merkely.bela@kardio.sote.hu

## FŐSZERKESZTŐ

Matolcsy András  
matolcsy.andras@med.semmelweis-univ.hu

## E SZÁM SZERKESZTŐJE

Matolcsy András  
matolcsy.andras@med.semmelweis-univ.hu

## SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

### Graduális képzés

Kellermayer Miklós  
kellermayer.miklos@med.semmelweis-univ.hu

### PhD-képzés

Benyó Zoltán  
benyo.zoltan@med.semmelweis-univ.hu

### Rezidens- és szakorvosképzés

Nyirády Péter  
nyirady.peter@med.semmelweis-univ.hu

### Tagok

Ács Nándor, Ádám Veronika, Banczerowski Péter, Bartha Károly, Bérczi Viktor, Bereczki Dániel, Bucsky Péter, Buzás Edit, Cseh Károly, Csermely Péter, Dobó Nagy Csaba, Dobozy Attila, Édes István, Fekete György, Karádi István, Ferdinandy Péter, Gerber Gábor, Hangody László, Harsányi László, Horkay Ferenc, Hunyady László, Igaz Péter, István Gábor, Kalabay László, Kárpáti Sarolta, Kásler Miklós, Keller Éva, Kivovics Péter, Kollai Márk, Kopper László, Ligeti Erzsébet, Kovács József, Lang György, Losonczy György, Mandl József, Márton Krisztina, Masszi Tamás, Máthé Zoltán, Molnár Mária Judit, Muszbek László, Nagy Zoltán Zsolt, Nardai Sándor, Nemes Attila, Németh János, Németh Zsolt, Noszál Béla, Palkovits Miklós, Papp Gyula, Papp Zoltán, Perczel-Forintos Dóra, Petrányi Győző, Polgár Csaba, Répássy Gábor, Réthelyi János, Réthelyi Miklós, Rosivall László, Rigó János, Sárdy Miklós, Sótónyi Péter, Szabó András, Szabó Attila, Szabó Dóra, Szathmári Miklós, Szendrői Miklós, Tamás László, Telegdy Gyula, Tímár József, Tompa Anna, Tordai Attila, Tóth Zsuzsanna, Tretter László, Tulassay Tivadar, Tulassay Zsolt, Varga Gábor, Vásárhelyi Barna, Vasas Lívia, Zelles Tivadar, Windisch Péter

Az ORVOSKÉPZÉS megjelenik negyedévente. Megrendelhető a Kiadótól.

Szerzői jog és másolás: minden jog fenntartva. A folyóiratban valamennyi írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőségé. A megjelent anyag, illetve annak egy részének bármilyen formában történő másoláshoz, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség hozzájárulása szükséges.

## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális képzés folyóirata  
2022; XCVII. évfolyam, 4:457-508.  
SEMMEIWEIS EGYETEM 2021/2022. ÉV  
TUDOMÁNYOS DÍJAZOTTJAINAK  
ELŐADÁSAI

**Orvosképzés Szerkesztőség:**  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.

### Kiadja és terjeszti:

Semmelweis Kiadó  
1086 Budapest, Nagyvárad tér 4.  
**Telefon:** 210-4403

### Internet honlap:

[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)  
**E-mail:** [info@semmelweiskiado.hu](mailto:info@semmelweiskiado.hu)  
[orvoskepzes@semmelweiskiado.hu](mailto:orvoskepzes@semmelweiskiado.hu)

### Szerkesztő:

VINCZE JUDIT  
[vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu](mailto:vincze.judit@kiado.semmelweis-univ.hu)

### Illusztráció:

ÁNGYÁN GERGŐ

### Kiadásért felel:

TÁNCOS LÁSZLÓ  
[tancos@mail.datanet.hu](mailto:tancos@mail.datanet.hu)

### Hirdetésszervező:

KOVÁCS VERONIKA  
**Telefon:** 215-1401, 06 20/ 221-5265  
[veronika.kovacs@kiado.semmelweis-univ.hu](mailto:veronika.kovacs@kiado.semmelweis-univ.hu)

### Nyomta és kötötte:

Érdi Rózsa Nyomda  
Felelős vezető: JUHÁSZ LÁSZLÓ

ISSN 0030-6037



## ORVOSKÉPZÉS

A graduális és posztgraduális  
képzés folyóirata

Alapítva 1911-ben

2022; XCVII. évfolyam, 4:457-512.

SEMMEIWEIS EGYETEM 2021/2022. ÉV

TUDOMÁNYOS DÍJAZOTTJAINAK

ELŐADÁSAI

## E-ORVOSKÉPZÉS

Töltse le a folyóiratot a  
[www.semmelweiskiado.hu/  
folyoiratok/](http://www.semmelweiskiado.hu/folyoiratok/)  
oldaláról!

## Tartalom

Dr. Matolcsy András	A szerkesztő előszava . . . . .	461
Dr. Merkely Béla	Rektori köszöntő . . . . .	462
Dr. Ferdinandy Péter	Köszöntő . . . . .	463
Dr. Tulassay Tivadar	Az ember és a tudomány . . . . .	464

### ÖSSZEFOGLALÓ TANULMÁNYOK

Dr. Pajtók Csenge Dr. Pap Domonkos Dr. Tulassay Tivadar	Túlzott mértékű sófogyasztás hatása a gyulladással és szöveti átrendeződéssel járó folyamatokra <i>The effect of excessive salt intake on inflammation and tissue remodeling</i> . . .	467
Dr. Bagdy György	Gyógyszerek testünkre, lelkünkre <i>Drugs for our body and soul</i> . . . . .	476
Dr. Varga Gábor	Transzlációs kutatások a fogorvostudomány határterületein – a molekuláris élettantól a klinikai vizsgálatokig Huzella Tivadar emlékérem és jutalomdíj, 2020 <i>Translational research in the frontier areas of dentistry – from molecular physiology to clinical trials Huzella Tivadar Memorial Medal and Award, 2020</i> . . . . .	480
Dr. Benyó Zoltán	A nikotinsav celluláris és molekuláris hatásmechanizmusának feltárása – egy transzlációs kutatás története <i>Cellular and molecular mechanisms of nicotinic acid induced effects – Summary of a translational research</i> . . . . .	486

Dr. Zima Endre István	Az újraélesztés gyakorlata, oktatási és kutatási perspektívái <i>Clinical practice, education and research perspectives of resuscitation</i> . . . . .	490
Dr. Masszi Tamás	Klinikai eredmények a hemopoetikus őssejt-transzplantáció kimenetelének javítása területén Összefoglaló a 2021. november 15-én elhangzott Jendrassik Ernő emlékelőadásról <i>Clinical Achievements in the Outcome of Haematopoietic Stem Cell Transplantation</i>	495
Dr. Dezső Katalin Dr. Paku Sándor Dr. Nagy Péter	Az alfa-fetoprotein 66 éve: a hepatocellularis carcinomától a májregenerációig <i>Sixty-six years of alpha-fetoprotein: from hepatocellular carcinoma to liver regeneration</i> . . . . .	499
Dr. Kapuy Orsolya	A sejtszintű élet-és-halál közötti döntés vizsgálata – egy rendszerbiológiai megközelítés <i>Investigating the cellular life-and-death decision – a systems biology approach</i> . . .	503
Vissi Tímea	Mérési lehetőségek a mozgásfogyatékosággal élő felnőttkorú személyek körében: mozgásfogyatékoság osztályozása, szubjektív életminőség-mérés <i>Testing the Hungarian version of 2 measurements in people with physical disability: Personal Outcomes Scale and Gross Motor Classification System</i> . . . . .	506



**A folyóirat célja:** Az 1911-óta megjelenő Orvosképzés legfontosabb célja a hazai orvoskollégák folyamatos graduális és posztgraduális képzésének támogatása. A lap elsősorban olyan munkák közlését tartja feladatának, amelyek az orvostudomány egy-egy ágának újabb és leszűrt eredményeit foglalják össze magas színvonalon úgy, hogy azok a gyakorló orvoshoz, szakorvoshoz, klinikushoz és elméleti orvoshoz egyaránt szóljanak. Emellett lehetőség van eredeti közlemények és esetismertetések benyújtására, és az újság a Semmelweis Egyetem szakmai kötelező szinten tartó tanfolyamok előadási összefoglalóinak is teret ad. Az eredeti közlemények a rendszeres lapszámokban, vagy a témához kapcsolódó tematikus lapszámokban kapnak helyet. Fontos feladatunknak tartjuk, hogy rezidens kollégák tollából származó esetismertetéseket is közöljünk, melyeket mentori ajánlással kérünk benyújtani. A beadott dolgozatokat a szerkesztőbizottság előzetes bírálatra adja ki, és a kézirat közlésére a bírálat eredményének függvényében kerül sor. Tudományos dolgozat benyújtására az alábbiak szerint van lehetőség:

- Esetismertetés (case report)
- Fialat doktorok (PhD) tudományos beszámolója, új eredményeinek összefoglalása (nem tézisek vagy doktori értekezések!)
- Klasszikus összefoglaló közlemény az elméleti és klinikai orvostudomány bármely területéről, a legújabb irodalmi eredmények felhasználásával
- „Update” jellegű közlemény, azaz nem egy téma kidolgozása, hanem adott szakterület legújabb tudományos eredményeinek összefoglalása
- Előadási összefoglaló (a tanfolyamszervezők felkérése alapján)

**A kézirat:** A tudományos közleményeket elektronikusan, Word dokumentum formátumban kérjük eljuttatni a szerkesztőségbe. Az illusztrációkat, ábrákat és táblázatokat külön file-ként kérjük elküldeni. Az ábrák címeit és az ábramagyarázatokat a Word dokumentumban külön oldalon kell feltüntetni, az ábra/táblázat számának egyértelmű megjelölésével. A digitális képeket minimum 300 dpi felbontásban kérjük, elfogadunk tif, eps, illetve cdr kiterjesztésű file-okat. A kézirat elfogadása esetén az ábrákat a szerkesztőség nyomtatott formában is kéri elküldeni. Az orvosi szavak helyesírásában az Akadémia állásfoglalásának megfelelően, a latinos írásmód következetes alkalmazását tekintjük elfogadottnak. Magyarosan kérjük írni a tudományágak és szakterületek, a technikai eljárások, műszerek, a kémiai vegyületek neveit. A szerkesztők fenntartják maguknak a stílusjavítás jogát. A mértékegységeket SI mértékrendszerben kérjük megadni.

**A kézirat felépítése** a következő: (1) címlap, (2) magyar összefoglalás, kulcsszavakkal, (3) angol összefoglalás (angol címmel), angol kulcsszavakkal, (sorrendben): magyar cím, angol cím, (4) rövidítések jegyzéke (ha van), (5) szöveg, (6) irodalomjegyzék, (7) ábrarajjegyzék, (8) táblázatok, (9) ábrák. Az oldalszámozást a címlaptól kezdve kell megadni és az egyes felsorolt tételeket külön lapon kell kezdeni.

(1) A *címlapon* sorrendben a következők szerepeljenek: a kézirat címe, a szerzők neve, valamint a szerzők munkahelye, a kapcsolattartó szerző pontos elektronikus és postai címének megjelölésével. (2–3) Az *összefoglalást* magyar és angol nyelven kell beküldeni, külön oldalakon, a következő szerkezet szerint: „Bevezetés” („Introduction”), „Célkitűzés” („Aim”), „Módszer” („Methods”), „Eredmények” („Results”) és „Következtetések” („Conclusions”) lényegre törő megfogalmazása történjék. A magyar és az angol összefoglalások terjedelme – külön-külön – ne haladja meg a 200 szót (kulcsszavak nélkül). A témához kapcsolódó, maximum 5 kulcsszót az összefoglaló oldalán, azokat követően kérjük feltüntetni magyar és angol nyelven. (4) A kéziratban előforduló, nem általánosan elfogadott *rövidítésekről* külön jegyzéket kell készíteni abc-sorrendben. (5) A szövegtörzs szerkezete világos és az olvasó számára átlátható legyen. Eredeti közlemények esetén a „Bevezet-

tő”-ben röviden meg kell jelölni a problémafelvetést, és az irodalmi hivatkozásokat a legújabb eredeti közleményekre és összefoglalókra kell szűkíteni. A „Módszer” részben világosan és pontosan kell leírni azokat a módszereket, amelyek alapján a közölt eredmények születtek. Korábban közölt módszereket esetén csak a metodika alapelveit kell megjelölni, megfelelő irodalmi hivatkozással. Klinikai vizsgálatoknál a kézirathoz csatolni kell az illetékes etikai bizottság állásfoglalását. Állatkísérletek esetén a Magyar Tudományos Akadémia – Egészségügyi Tudományos Tanács – állatkísérletekre vonatkozó etikai kódexe érvényes, melyre a metodikai részben utalni kell. A statisztikai módszerek és azok irodalmát is meg kell adni. Az „Eredmények” és a „Megbeszélés” részeket világosan kell meg szerkeszteni. *Referáló közlemények* benyújtása esetén a szövegtörzs altémákra osztható, melyeket alcímek vezessenek be. *Összefoglaló referátumoknál* a szövegtörzs terjedelme ne haladja meg a 30 000 karaktert (szóközzel), *eredeti közleménynél* (klinikai, vagy kísérletes) ne haladja meg a 20 000 karaktert (szóközzel), *esetismertetésnél* ne haladja meg a 10.000 karaktert (szóközzel), *előadási összefoglaló* esetén pedig ne haladja meg a 8000 karaktert (szóközzel).

*Irodalom:* a hivatkozásokat (maximum 50, előadási összefoglalónál maximum 10) a szövegben való megjelenés sorrendjében tüntessék fel. A szövegben a hivatkozást a sorszáma jelöli.

*Hivatkozás cikke:* sorrendben: szerzők neve (6 szerző felett et al./és mtsai), cikk címe, folyóirat neve (Index Medicus szerint rövidítve), év; kötetszám:első-utolsó oldal. Példa: 1. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. Osteoporosis Int 1990; 1:56-60. *Hivatkozás könyvfejezetre,* sorrendben: a fejezet szerzői. A fejezet címe. In: szerkesztők (editors). A könyv címe. A kiadás helye, kiadó, megjelenés éve; fejezet első-utolsó oldala. Példa: 2. Delange FM, Ermans AM. Iodide deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid. 7th ed. Philadelphia, Lipincott-Raven, 1996; 296 316.

*Ábrarajjegyzék:* a megjelenés sorrendjében, arab számmal sorszámozva egymás alatt tartalmazza az ábra címét és alatta rövid és lényegre törő ábramagyarázatot

*Táblázatok:* külön-külön lapokon kérjük, címmel ellátva és arab számmal sorszámozva. Törekedjenek arra, hogy a táblázat könnyen áttekinthető legyen, ne tartalmazzon zavaróan sok adatot.

*Ábrák:* külön-külön lapokon kérjük. Csak reprodukálható minőségű ábrákat, fényképek küldését kérjük (min. 300 dpi felbontásban), a korábban megjelölt file formátumokban. A kézirat elfogadása esetén a nyomtatott ábrát kérjük beküldeni a szerkesztőségbe és az ábra hátoldalán puha ceruzával kérjük jelölni a szerző nevét, arab számmal az ábra sorszámát és a vertikális irányát.

A formai hiányossággal beküldött kéziratokat nem tudjuk elfogadni. A gyors lektori és korrektúrafordulók érdekében kérjük a legbiztosabb levelezési, illetve e-mail címet, telefon- és faxszámot megadni. Elfogadás esetén külön levélben kérjük jelezni, hogy a szerzők a közleménnyel egyetértenek (és ezt aláírásukkal igazolják), valamint lemondanak a folyóirat javára a kiadási jogról. Írásbeli engedélyt kérünk mellékelni a már közölt adat/ábra felhasználása, felismerhető személy ábrázolása, szerzőnek nem minősülő személy nevének említése/feltüntetése esetén. A szerkesztőség az általa felkért szakértők személyét titkossággal kezeli. A kézirat tulajdonjoga a megjelenésig a szerzőt illeti meg, a megjelenés napján tulajdonjoga a kiadóra száll. A megjelent kéziratok megőrzésére szerkesztőségünk nem tud vállalkozni.

A kéziratok benyújtását a következő címre várjuk:  
*Dr. Merkely Béla egyetemi tanár, felelős szerkesztő*  
Semmelweis Egyetem, Kardiológiai Központ  
1122 Budapest, Városmajor u. 68  
Tel.: (06-1) 458-6810  
E-mail: orvoskepzes@kardio.sote.hu

## Előszó

Fotó: Kovács Attila – Semmelweis Egyetem



Prof. Dr. Matolcsy András  
intézetvezető, az ORVOSKÉPZÉS folyóirat főszerkesztője

A Semmelweis Egyetem talán legrangosabb eseménye a tudományos díjak átadása és az ünnepséghez kapcsolódó tudományos előadások. Az előadások kapcsán az egyetem legkiválóbb kutatói adnak számot munkásságukról, tudományos eredményeikről. Sajnálatos módon a pandémia okozta korlátozások következtében az előadásokat csak korlátozott számban látogathatta személyesen a hallgatóság, így az *Orvosképzés* szerkesztősége széles körben szeretné bemutatni a díjazottakat és tudományos eredményeiket. A jelen számmal hagyományt is szeretnénk indítani; ezentúl minden évben az *Orvosképzés* egy külön számot szentel a tudományos díjazottak és munkájuk bemutatására. A jelen számban a 2020-as és 2021-es évben a Semmelweis Ignác emlékéremmel, a Jendrassik Ernő emlékéremmel, a Huzella Tivadar emlékéremmel és a Hugonnai Vilma emlékéremmel díjazottak tudományos munkája olvasható. A díjazottaknak az Orvosképzés Szerkesztősége szívből gratulál és kíván további sikereket!

Prof. Dr. Matolcsy András

**Tisztelt Kancellár Asszony!**  
**Tisztelt Rektorhelyettes Asszony!**  
**Tisztelt Rektorhelyettes Urak!**  
**Tisztelt Díjazottak! Kedves Kollégák!**

„Tudományt és művészetet nem lehet egyszerre definiálni, mert nagy dolgok: nincs definíció, mely őket kimerítené. Íme azonban egyik oldaluk: ők a világról való Tudatunk legkincsesebb gyűjtőkamarái, a művészet az érzetek és érzések, a tudomány a belőlük leülepedett fogalmak drága gyűjteménye.”

Babits Mihály szavai szerint a tudomány és a művészet a látszat ellenére nagyon is közel állnak egymáshoz: mindkettő a világról való tudásunkat gyarapítja, olyan megállapításokat téve, amelyet előtte senki más nem tett vagy nem ismert. A mai eseményen elismerésben részesülők egyetemünk és hazánk legkiválóbb kutatói és szakemberei közé tartoznak: meghatározó szaktekintélyek vagy éppen saját területükön párját ritkító tehetségek, akik munkájukkal a tudomány fejlődését is szolgálják. A legnagyobb művészekhez hasonlóan olyan maradandó értéket hoztak létre, mint senki előttük – kiemelkednek kortársaik közül, mi pedig a most átadott elismerésekkel ezeket a kiemelkedő eredményeket díjazzuk.

Semmelweis Ignác, Jendrassik Ernő, Huzella Tivadar, Hugonnai Vilma, Hári Mária: közös bennük, hogy nemcsak nemzetközi szinten is jelentős életművet hagytak maguk mögött, munkásságukra pedig az orvos- és egészség-tudományi területen máig építünk, de mindannyian egyetemünkhöz köthetőek. Nagyjaink örök példaként állnak előttünk, a róluk elnevezett tudományos díjakat átvévők pedig az ő nyomdokaikba lépnek. Hozzájuk hasonlóan nemcsak az emberek gyógyításáért, az orvos- és egészségtudomány fejlesztéséért és elesett honfitársaink életének javításáért, de intézményünk hírnevének építéséért is munkálkodnak. Ebben, vagyis legkiválóbb munkatársainkban rejlik az immár több mint 250 éves tradíciókkal rendelkező Semmelweis Egyetem valódi ereje.

A tudományos jutalomdíjak mai ünnepségén az idej díjak mellett a tavalyi elismeréseket is átadjuk, a pandémia miatt ugyanis legutóbb elmaradt az esemény. Nincs erősebb érv a tudomány mellett mint az, hogy a mai ceremóniára személyes jelenlétünk mellett is sor kerülhetett – ez ugyanis kizárólag a legkiválóbb kutatók és orvosok munkájának köszönhetően valósulhatott meg. A koronavírus-járvány következtében az egész világ figyelme a tudomány felé fordult – ennek következtében ismerhettük meg a vírus tulajdonságait, vagy épp ennek segítségével állt rendelkezésre ilyen hamar a fertőzés elleni leghatékonyabb fegyver, a védőoltás.

A Semmelweis Egyetem a fertőzés hazai megjelenésétől fogva a koronavírus elleni harc élére állt, legyen szó a gyógyításról, a tudományról vagy éppen az oktatásról – küldetésünk hármas egységében ugyanis ezek együtt vannak jelen. Éppen ezért a pandémia alatt is folytattuk kutatási és innovációs tevékenységünket – sőt, jelentős szerepet vállaltunk a koronavírusról érintő kutatásokban, miközben kollégáink emberfeletti helytállást mutattak a betegellátásban. Tudományos teljesítményünk folyamatos emelkedését mutatja az is, hogy egyetemünk a Times Higher Education legfrissebb rangsorában minden mutatójában javított és bekerült a világ 300 legjobb felsőoktatási intézménye közé.

Célunk, hogy a jövőben a világ top 100, valamint Európa 5 legjobb gyógyító egyeteme között jegyezzék intézményünket. Ebben ugyanúgy kulcsfontosságúnak tartjuk az Önök munkáját, mint másik nagy célunk, a koronavírus legyőzése terén. Egyik sem lehetséges ugyanis a tudomány eredményei nélkül. Minden díjazottnak szívből gratulálók!



Foto: Barta Bálint – Semmelweis Egyetem

Prof. Dr. Merkely Béla  
 rektor, az ORVOSKÉPZÉS  
 folyóirat felelős szerkesztője

Prof. Dr. Merkely Béla

**Tisztelt Rektor Úr, Kancellár Asszony!**  
**Tisztelt egyetemi vezetők, tisztelt Díjazottak!**  
**Kedves Kollégák!**

Fotó: Kovács Attila – Semmelweis Egyetem



Prof. Dr. Ferdinandy Péter  
Tudományos és Innovációs  
Rektorhelyettes

Rektor úr szavait Apáthy István idézetével folytatom:

*„A nagy nemzetek emelik az ő fiaikat, kis nemzeteket pedig fiaiknak kell emelni.”*

Tisztelt díjazottak! Önök eddigi munkásságuk eredményeivel jelentősen hozzájárultak nemcsak egyetemünk, de hazánk tudományos hírnevének emeléséhez is, példát mutatva a fiatal generációnak. Ahogy Apáthy István fogalmazott, nemzetünket emelték feljebb.

Viziónk eléréséhez, hogy a jövőben a világ legjobb 100, valamint Európa 5 legjobb gyógyító egyeteme között legyünk, az egyetemi vezetés minden segítséget megad a kutatásfejlesztés és innovációs környezet megteremtésével, ami elsősorban a KFI tevékenységek támogató menedzsmentjét, illetve korszerű épített infrastruktúra létesítését jelenti.

Már a tavalyi évben megkezdtük és a jövő évben teljessé tesszük a minden területre kiterjedő KFI támogató rendszer alapjainak kialakítását, hogy a kutatóink munkáját még hatékonyabbá tehessük.

Megkezdtük a jövő kutatási igényeit kiszolgáló Egészségipari Science Park tervezését is, melynek célja, hogy az egyetemen folyó értékteremtő kutatási eredmények minél hatékonyabban hasznosuljanak az egészségiparban.

Ezzel nemcsak a hatásos, biztonságos és gazdaságos termékek fejlesztéséhez járulhatunk hozzá az egészségmegőrzés és a betegek gyógyításának területén, de a hazai gazdaság erőteljes fejlődéséhez is.

Izgalommal várjuk a díjazottak előadásait. Köszönöm.

Prof. Dr. Ferdinandy Péter



## Tulassay Tivadar: Az ember és a tudomány

Semmelweis előadás 2021. november 15.

A Semmelweis előadás okán elgondolkoztam azon, miként változott meg életem során a világ, az euro-atlanti civilizáció, a szüleimtől örökölt és megtanult értékrend, hogyan alakultak át, bomlottak fel értékes emberi közösségek és magányosodott el az ember, s mindez miképpen befolyásolja a tudományos kutatást. A tudományos gondolkodás kapcsán elsősorban azokra a mestereimre emlékezem, akiktől a kutatás célját, a kutatás szépségét, és misszióját megtanulhattam: Miltényi Miklósról, Kerpel-Fronius Ödönre és a szellemi mentoromnak tartott Heim Pálra. És mivel a felelős értelmiségi lét nemzedékeket is összeköt, fontos annak a megfogalmazása, hogy mit adhatunk át az utánunk jövőknek, tanítványainknak.

A kutatás a játékos ember, a homo ludens kíváncsisága. S bár a világ titkainak faggatása és megismerése soha el nem múló izgalmat okoz, és aki egyszer erre rákapott, örökre foglya marad, mégis e kíváncsiság nem lehet öncélú. *Erwin Schrödinger* szerint „a tudomány játék, játék a valósággal, játék a kifent késekkel... Egy tudományos játékban ellenfeled a Jóisten. Nemcsak a játékot találta ki, hanem a szabályait is, amiket nem fedett fel előtted teljes egészében. A felét rád bízta, hogy te deríts ki, vagy te határozd meg. A kísérlet szigorú kard, melyet sikerrel foghatsz marokra a sötétség szellemei ellen, de szégyenletes vereséget is mérhet rád. A bizonytalanság abból fakad, hogy nem tudod mely szabályokat teremtette az Isten, mint örök érvényűeket, és melyeket hozza létre saját szellemi tehetetlenséged; a megoldás csak ennek a határnak a meghaladásával valósulhat meg. Mert – ha tényleg így van – az Isten és a közted húzódo képzeletbeli határt ostromlod, azt a határt, mely lehet, hogy nem is létezik”.

Az utolsó mondatnak mély teológiai tartalma van, hiszen a határ a Teremtő és a teremtett között Édentől keletre vált kínzóan fájóvá. A Paradicsomkertben az ember feladata a kert művelése és őrzése volt. Értette a természetet, s a kert ma is a család, az otthon, a biztonság, a termékenység, a szépség, a szeretet jelképe. Ott még megvolt a teljes harmónia, a Harmonia Caelestis. A lázadással ezt a rendet és nyugalmat zavarta meg az első emberpár. Bűnbeesésünk az emberi szabadság bu-

kása, a szabad akarat kudarca volt, s életünkbe belépett az emberi tagadás, a diszharmónia, megjelent a torz és ezáltal tágult a szakadék a megismerhető és a megismerés között. Így a kutató csak törekszik a megismerésre, annak teljességéhez – az örök érvényű törvények és saját szellemi tehetetlenségünk közötti szakadék okán – nem juthat el.

### A teremtett világban rend van

Amikor a világ titkait faggatjuk emlékeznünk kell arra, hogy az emberi élet alján rend van. És mert az emberi élet a teremtés legbonyolultabb megnyilatkozási formája, az egyszerűbb létezési világban is rendnek kell lennie. Végül is a teremtett világban mindenütt rend van. Ennek a rendnek a titkait, szabályszerűségeit kutatjuk. Rendetlenséget csak az ember okoz. A kutatást ezért csak szigorú szabályok szerint a rend betartásával lehet művelni. Másképpen a titkok nem nyílnak meg előttünk. „Tartsd meg a rendet, s a rend megtart téged.”

### Hogyan közelítjük meg a titkokat?

Az európai kultúrának három korszaka van. Az antikvitásban az ember a természethez, a világhoz méri önmagát. A kereszténység korában Istenhez. Az újkorban viszont az ember magát önmagához méri. Antropocentrikus és egocentrikus. Ha viszont magamhoz mérem magamat, akkor nincsen mércém. Az antik és a keresztény korszak objektív mércét adott az embernek. Azért ebben az időben a természettörvényeket elfogadták és tiszteletben tartották. A modernitás az embert kifordította önmagából. Napjainkban az abszolút értékekkel rendelkező világ és a relativizálódott emberi értékvilág összeütközése látható.

Értékvesztett, atomizált világban élünk. Manapság a kultúra, a gazdaság, a társadalom, egész mindennapi életünk változás után kiált. Az euro-atlanti civilizáció utat tévesztett, amikor talmi értékek után fut. Mostanság modern Babelben élünk. Istennek képzeletben magát az ember, miközben elfeledkezik róla. A „carpe diem” ro-

hanásában nem figyel lelkiismeretére, elfelejti a szeretetet, egyre magányosabban hajszolja a földi örömeiket. Olyan világban élünk, ahol az önzés és a mammon imádása minden határt meghaladott. A kutatás is kíméletlen versennyé vált, ahol a pénzszerzés dominál, a forrásokhoz való hozzáférés motivál és a kapcsolati tőke irányít. És ez torzítja a világ titkainak megismerését. „Megdöbönt – írja Schrödinger –, hogy mennyire hiányos az engem körülvevő valódi világról megrajzolt tudományos kép. Rengeteg tényszerű információt közöl, a tapasztalatainkat lenyűgöző rendszerbe szedi, azonban rémesen hallgat minden olyan dolgról, ami igazán közel van a szívünkhöz, ami ténylegesen számít.”

Ezért a posztmodern korban kétségbeesettebben keressük a megoldásokat. Úgy tűnik a metamorfózishoz a kulcsot csak a műveltség, az igényesség és a szeretet találja meg. A szeretet és az idő összetartozik. De az atomizált embernek nincs ideje, mert rohanva keresi a boldogság megfoghatatlan kék madarát. Korunk emberének nincsen ideje, mert nincs szeretete, megijedt a szeretettől. Megijed, mert az igaz szeretet nem bírja el a közepszerűséget. S mennyi közepszerű vesz körül minket! A közepszerűség pedig egyenlő a megalkuvással. Ám a közepszerű nemcsak megalkuvó, hanem tisztességtelen! A közepszerű ezért nem tud tudományos iskolát teremteni.

„Iskola alatt egy bizonyos gondolkodásmódot, szemléletet és egyúttal tisztességet kell érteni, mely a vezetőről sugárzik a munkatársakra” – írta Kerpel-Fronius 1978-ban.

### **A tudományos megismerés, a tudás és a bölcsesség**

Ahhoz, hogy ne váljunk közepszerűvé a megismerés három síkját végig kell járjuk. Mind a három önmagában is fontos. A teljesség igényével mérve egyik sem létezik a másik nélkül, egymásra épülnek. Pontosabban lehetséges a megismerési síkok egymástól független megélése, de akkor az emberi lét értelmével kapcsolatos alapvető kérdés sohasem kerülhet megválaszolásra.

Az első sík a Világ megismerése – információgyűjtés. A gondolkodó ember számára azonban ez nem elég. A természettudós mindig bizonytalanságban él. Tudja, hogy minden megállapítás értéke véges. Tudja, hogy meghal, aki hinni kezd a saját tételeiben. Kétkedése jelenti a minőséget. És a mai ismeret holnapra túlhaladottá válik. *Wilhelm Conrad Röntgen* fogalmazott erről a következőképpen: „Minden tudósnak számolni kell azzal a nagy valószínűséggel bekövetkező lehetőséggel, hogy munkája rövid időn belül túlhaladottá válik mások korszerűbb módszereket alkalmazó, pontosabb megfigyelései által. Így élete és munkássága lassan elhalványul, és feledésbe merül”.

A megismerés második síkja önmagunk megismerése. Az információkból összerakott világ visszatükrözése és kisugárzása. Ezzel nemcsak a világot, hanem saját belső lényemet, önmagamam is kifejezem. Ez az önkifejeződés egyben feltárulkozás. Az információ-halmazból a lényeg szublimálása. Ez lenne a tudás? Lehetséges, ám az biztos, hogy ilyen embert tanítványok követik. Aki erre képes, csak az válik jó szakemberből igazi mesterré. És ez elég volna?

„Kedves trombitások! Csak trombitálni, az kevés – figyelmeztet Geiger György. Kedves emberek – folytatja! „Csak úgy leélni az életet, az kevés és majdnem, hogy fölösleges!”.

Hogy életünk ne váljon fölöslegessé, ahhoz el kell jutni az emberi megismerés harmadik síkjára. Mi vagyok én? Ki vagyok én? Mi végre születtem? Mi a feladatam? Mi életem célja?

A válaszok megtalálásához segít a lelkiismeret. Nem tudsz dönteni? Hallgass lelkiismeretedre! Keresd az igazságot? Hallgass lelkiismeretedre. Az jó irányítúje az örökkévalóságnak. Manapság kevesen vannak, akiknek fontos a lelkiismeret. Pedig csak ez vezet el az igazsághoz. Az igazságot ma mindenki más-ként értelmezi, saját céljainak megfelelően forgatja. Az igazság azonban örökérvényű, s akkor is igazság marad, ha csak egy ember mondja, és akkor is, ha senki. Az örökérvényű igazság melletti kiállás sokszor problémát okoz. A megismerés e harmadik síkján azonban fel kell ismerni a küzdelmek, a kudarcok, az elbukások, a szenvedések, és a fájdalom értelmét is. S ha így irányítjuk életünket, ha elérünk a megismerés e harmadik szintjére, akkor megértjük azt a beethoveni mondást is: „az emberi élet keresztjei olyanok, mint a zenében a keresztetek: felemelnek”.

Mert ha nem jutunk el ideig, akkor gyötrődve ismét elgethetjük *TS Eliot* kérdéseit:

„Hol van az élet, Amit elvesztettünk életünkben? Hol a bölcsesség, Amit elvesztettünk a tudásban? Hol a tudás, Amit elvesztettünk az információkban?”.

### **Jól határozd meg a célt, mert ha nem vigyázol, odaérsz**

Egész életünket a kitűzött célok irányítják. Ha elég bölcs vagy, akkor azt is észreveszed, hogy az életben a nagy célok általában az emberélet feléig fontosak. Természetesen apró célok nélkül azután sem lehet élni, de a delelőn túl már a gyümölcsök fontosak, a termés. Amíg el nem érjük az emberélet útjának felét, arra vágyunk, hogy otthonunk legyen, ahová mindig hazavárunk. Az emberélet útjának felén túl már van otthonunk, s arra vágyunk, hogy mindig legyen, akit hazavárhatunk – tanít *Barsi Balázs*.

S az emberélet útjának felén túl csalódásaink és kiábrándulásaink nagy része a bibliai tékozló fiú atyjának

szenvedése lesz. A szülő, aki mindig hazavárja gyermekét, akkor is, ha útjait nem ő irányítja többé. A mesteré, aki várja tanítványát, annak sikereit, s az távol marad. Boldogabbnak gondolt vidéken próbálja szerencsését. A mesteré, aki marsallbotot vél egy munkatársa kezében, s az csak törekeny nád. Ám a mester és tanítvány kapcsolat mégis csodálatos, örömteli dolog. Jó, ha vannak tehetséges tanítványaid, s örülsz, ha túlszárnyalnak téged. Légy rájuk büszke.

### Mit adhat sz tanítványaidnak?

Amit gyermekeidnek: „A legtöbb, amit gyermekeinknek adhatunk: gyökerek és szárnyak”. Miért fontosak a gyökerek? Miért fontos Miltényi, Kerpel-Fronius, Heim Pál példája? A választ legjobban Vári Fábán László kárpátaljai költő fogalmazta meg: Mert „az almafa szíve nem a zöldellő lombokban lüktet, Ártó kezek és kártékony fogak elől biztonságosabb helyre, a gyökerekbe rejtette azt a Gondviselő”. És a szárnyak. „Ha fiaitok kérdezik majd apáitól, mondván: Mire valók ezek a kövek? Tudassátok majd ti fiaitokkal” – szól a bibliai intés József könyvében. Tudatni kell velük, amit megtanultunk, a tudást, a kultúrát, a műveltséget, a tiszt

ességet, a keresztek értelmét. Hogy szárnyalni tudjanak. Ahogy Pilinszky János mondta: „Nem az a fontos, hogy a madár hányszor csap a szárnyával, hanem, hogy íveljen.”

### Irodalom

1. Barsi Balázs: *Magasság és mélység. Urunk mennybemenetele* 2012. május 21.
2. Barsi Balázs: *Forrástól az óceánig – sodrásba kerülve*. Budapest, Magyarok Nagyasszonya Ferences Rendtartomány, 2021.
3. Picard, Max: *The atomization of modern art*. London, Vision Publishing, 1958.
4. Schrödinger Erwin: *Nature and the Greeks*. Cambridge, University Press, 1954.
5. Sarah, Robert és Diat, Nicolas: *Esteledik a nap már lemenőben*. Budapest, Szent István Társulat 2019.
6. XVI. Benedek: *Spe salvi*. Enciklika. Budapest, Szent István társulat 2008.
7. Geiger György: *Elfogult sorok... Soroksárról, trombitáról, barátokról*, Budapest, Szerzői kiadás 2008.
8. Eliot, Thomas Stearns: *The rock*. London, Faber and Faber Limited Publishing, 1934.
9. Vári Fábán László: *Vásártér*; Budapest, Magyar Napló, 2018.

## ORVOSTÖRTÉNETI KIADVÁNYOK

Tulassay Tivadar

### AZ ÖTPACSIRTA UTCZÁTÓL A GÓLYA UTCZÁIG



Tulassay Tivadar „Az Ötpacsirta utcztól a Gólya utczáig” című könyve „élvezetes, könnyen olvasható – s emellett nemcsak a szűken vett szakemberek számára nyújt számos olyan felfedezésnek is beillő adatot, ami a gyermekgyógyászat évszázados fejlődésén kívül a magyar történelem XVIII. és XIX. századi eseményeiről is – bizonyos szempontból betekintést enged. Számos forrásra támaszkodó mű, élvezetes olvasmány. Orvostörténeti s gyermekgyógyászati vonatkozásait a gyermekgyógyászati stúdiómban éppúgy fontos lenne hasznosítani, mint az orvostörténeti kollégiumban.”

(Hámori József)

- Mérete: B5 ■ Terjedelme: 284 oldal
- Ára: 5400 Ft ■ Akciós ára: 1000 Ft

[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

# Túlzott mértékű sófogyasztás hatása a gyulladással és szöveti átrendeződéssel járó folyamatokra

The effect of excessive salt intake on inflammation and tissue remodeling

Dr. Pajtók Csenge<sup>1</sup>, Dr. Pap Domonkos<sup>1,2</sup>, Dr. Tulassay Tivadar<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika

<sup>2</sup> ELKH-SE Gyermekgyógyászati és Nephrológiai Kutatócsoport

\*Kapcsolattartó szerző

tulassay.tivadar@med.semmelweis-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A modern társadalmak só-, azaz NaCl-fogyasztása közel kétszerese a szervezet valós szükségleteinek. A szervezet nátrium (Na<sup>+</sup>) homeosztázisának fenntartása elsősorban a vese feladata, azonban a közelmúlt kutatási eredményei rávilágítottak, hogy a feleslegesen bevitt többlet Na<sup>+</sup> elraktározódhat egyes szerveinkben, beleértve a bőrt és az izmokat. Ezzel párhuzamosan egyre több kísérletes eredmény mutat rá, hogy a lokális Na<sup>+</sup>-felhalmozódás immunmoduláns hatásán keresztül aktiválja az adaptív és természetes immunrendszer sejtjeit. A fokozott Na<sup>+</sup>-tartalmú környezet egyik legjobban karakterizált hatása, hogy fokozza a gyulladással járó folyamatokban központi szerepet játszó interleukin (IL)-17-molekula expresszióját. A gyulladással járó folyamatok központi szerepet játszanak szinte valamennyi szervünket érintő szöveti hegesedés patomechanizmusában. Ezzel párhuzamosan egyre több tanulmány mutat rá, hogy a fokozott sóbevitel szerepet játszik a különböző szervek szöveti átrendeződésében, beleértve vesét, peritoneumot, tüdőt, májat és a bőrt. A szöveti hegesedés terápiája nem megoldott, ezért kiemelkedően fontos azoknak a molekuláris mechanizmusoknak, valamint környezeti faktoroknak az azonosítása, melyek hozzájárulnak a hegesedés kialakulásához. Az új kutatási eredmények fényében a túlzott mértékű sófogyasztás egyike lehet ezen faktoroknak. Jelen közlemény célja, hogy összefoglalja a fokozott sóbevitel szöveti hegesedésre gyakorolt hatásához kapcsolódó jelenlegi ismereteinket.

**KULCSSZAVAK** só, nátrium, gyulladás, szöveti hegesedés

**SUMMARY** The salt (NaCl) consumption of modern societies is near twice the real needs of the human body. Most of the unnecessary amount of salt is excreted by the kidneys, however, it has been demonstrated that sodium (Na<sup>+</sup>) can be stored in various organs, including skin and muscles. In addition, it has been shown that local Na<sup>+</sup> accumulation activates cells of the adaptive and innate immune systems. Indeed, one of the best-characterized effects of a high sodium environment is to increase the expression of the IL-17 cytokine, which plays a central role in inflammation. Independently of its etiology inflammation plays a pivotal role in the development of tissue fibrosis in almost all organs. Moreover, an increasing number of studies indicate that high salt intake influences the tissue remodeling of various organs, including the kidneys, peritoneum, lung, liver, and skin. Since treatment of tissue fibrosis is unresolved, it is important to identify the molecular mechanisms as well as environmental factors that contribute to the development of excessive scarring. In the light of new research findings, excessive salt intake may be one of these factors. In the present review, we summarize our current knowledge about the effects of increased salt intake on tissue fibrosis.

**KEY WORDS** salt, sodium, inflammation, fibrosis

## Rövidítések

ACE angiotenzinkonvertáló enzim  
AngII angiotenzin II  
BLEO bleomycin  
COX2 ciklooxygenáz-2  
ECM extracelluláris mátrix  
DF dermalis fibroblast  
GAG glükózaminoglikán  
IL17 interleukin-17  
IFN $\gamma$  interferon- $\gamma$   
LPS lipopoliszacharid  
MCP1 monocyta kemoattraktáns protein-1  
MRI mágneses rezonancia képalkotás  
Na<sup>+</sup> nátrium  
NRF2: sejtmagi erythroid-2 faktor 2

OÉTI Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet  
PBMC perifériás mononukleáris sejtek  
PD peritoneális dialízis  
PDGF-B vérlemezke eredetű növekedési faktor B  
PGE2 prosztaglandin E2  
RAAS renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer  
SGK1 szérum glükokortikoid kináz  
 $\alpha$ -SMA  $\alpha$ -simaizom-aktin  
TGF $\beta$  transzformáló növekedési faktor- $\beta$   
TH17 T-helper 17 sejt  
TNF $\alpha$  tumornekrózis faktor  $\alpha$   
TonEBP tonicitásra reagáló fokozó kötő fehérje  
Treg regulációs T sejt  
VEGFC vaszkuláris endothelialis növekedési faktor  
WHO Egészségügyi Világszervezet

## Bevezetés

Az urbanizáció, a változó életmód gyökeresen átalakította a nyugati társadalmak étkezési szokásait, melynek egyik káros következménye, hogy jelentősen nőtt a feldolgozott élelmiszerek fogyasztása. A feldolgozott élelmiszerek közös jellemzője, hogy a természetes állapotban fogyasztott ételekhez képest jóval több sót, azaz NaCl-t tartalmaznak (1). Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által ajánlott átlagos sófogyasztás 5 g/nap, a modern társadalmak sófogyasztása azonban messze meghaladja ezt az értéket a világ szinte minden országában, ugyanis a globális sófogyasztás átlagosan 9–12 g/nap (2). Az Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet (OÉTI) vizsgálata szerint a magyar nők 2,5-szer, míg a férfiak 3,5-szer több sót fogyasztanak az ajánlottnál (3). A só a szervezetünk elsődleges nátrium- ( $\text{Na}^+$ ) forrása. A  $\text{Na}^+$  nélkülözhetetlen az ideg- és izomműködésekhez, valamint részt vesz a szervezet folyadékháztartásának szabályozásában (4), azonban a napjainkra jellemző túlzott beviteléhez szervezetünk nem tudott alkalmazkodni. A túlzott mértékű sófogyasztás hozzájárul a  $\text{Na}^+$  szervezetben történő felhalmozódásához, valamint összefüggésbe hozható számos kórképpel, beleértve a hipertóniát, a kardiovaszkuláris betegségeket vagy a stroke-ot (5, 6). A közelmúlt kutatási eredményei azonban rávilágítottak, hogy a fokozott sóbevitel patológiás hatásai számos egyéb kórkép kialakulásában, valamint progressziójában szerepet játszhatnak. Ennek hátterében az áll, hogy a szervezetbe jutó többlet  $\text{Na}^+$  lokális, valamint szisztémás gyulladáson keresztül károsíthatja különböző szerveinket (7). Állatkísérletek segítségével kimutatták, hogy a táplálkozással bevitt többletsó gyulladáson keresztül indukálhat számos szervben, beleértve a bőrt, vesét, bélrendszert, májat, tüdőt, peritoneumot, valamint hozzájárul az autoimmun folyamatok kialakulásához. A gyulladás, különösen, ha krónikussá válik, szöveti hegesedéssel járó folyamatokat indukálhat szinte valamennyi szervünkben. A túlzott mértékű hegesedés becslések alapján a halálozások közel feléért felelőssé tehető. Az egyértelmű szükség ellenére nincs olyan terápiás eszköz a klinikusok kezében, mely segítségével hatékonyan gátolható lenne a hegesedés folyamata, ezért kiemelkedően fontos a kialakulásához vezető kóroki és környezeti faktorok azonosítása. Az egyik ilyen környezeti faktor lehet a túlzott mértékű sófogyasztás, mivel egyre több kísérletes eredmény utal arra, hogy patológiás szöveti átrendeződéssel járó folyamatokat indukálhat a célszervben.

Jelen közleményünkben összefoglaljuk ismereteinket a sófogyasztás gyulladásban és az ennek talaján kialakuló szöveti hegesedésben játszott szerepéről.

## $\text{Na}^+$ -kiválasztás és -raktározás

A klasszikus nézet szerint a szervezet  $\text{Na}^+$ -homeosztázisának fenntartásáért elsősorban a vesék felelősek. Amennyiben a túlzott sóbevitel miatt többlet- $\text{Na}^+$  kerül a szervezetünkbe, veséink  $\text{Na}^+$ -ban gazdag, karbamidban szegény vizelet képzésével távolítják el a felesleget. Amennyiben viszont túl kevés  $\text{Na}^+$  jut szervezetünkbe, ennek ellenkezője történik: fokozódik a  $\text{Na}^+$ -reabszorpció a vesékben, ezáltal  $\text{Na}^+$ -szegény, karbamidban gazdag vizelet képződik. A közelmúlt vizsgálati eredményei azonban rámutattak, hogy a szervezet  $\text{Na}^+$ -homeosztázisának fenntartásában más szervek is részt vesznek. Kísérleti állatmodellek, valamint emberekben végzett kvantitatív  $^{23}\text{Na}$ -MR-vizsgálatok eredményei szerint jelentős mennyiségű  $\text{Na}^+$  raktározódhat az izmokban és a bőrben folyadékretenció nélkül (8-10).

A sófogyasztással szervezetbe juttatott többlet  $\text{Na}^+$  egy része glükózaminoglikán- (GAG-) molekulákhoz kötődve raktározódik a bőrben, melynek hátterében az áll, hogy a GAG-ok jelentős negatív töltésüknek köszönhetően képesek megkötni a pozitív töltésű  $\text{Na}^+$ -ionokat (11). A bőr GAG-molekuláinak mennyisége pozitív korrelációt mutat a bőr  $\text{Na}^+$ -tartalmával, ezért fokozott sófogyasztás esetén a bőr  $\text{Na}^+$ -koncentrációjával párhuzamosan emelkedik a GAG tartalma is, sószegény diéta esetén pedig mind a  $\text{Na}^+$ , mind a GAG mennyisége csökken a bőrben (12). Kimutatták, hogy túlzott mennyiségű sóbevitel esetén a plazma  $\text{Na}^+$ -koncentrációja csupán rövid ideig és kismértékben emelkedik az átlagos 140 mmol/l fölé. Ezzel szemben a bőr interstitiumában a  $\text{Na}^+$  koncentrációja akár a 180 mmol/l-t is elérheti (12). A bőrben raktározódó  $\text{Na}^+$  izozmotikus, valamint szabad formában is előfordul. Magas sótartalmú diétán tartott állatok esetében igazolták, hogy a bőrben hiperozmolaritás alakul ki (13).

## A sóterhelés immunsejt-aktiváló hatása

A fokozott sóbevitel, valamint az emelt sótartalmú környezet hatását vizsgáló tanulmányok egyértelműen igazolták, hogy a többletsó-bevitel immunmoduláns hatással van mind a természetes, mind az adaptív immunrendszer sejtjeire. Ennek hátterében azt feltételezik, hogy a szövetekben felhalmozódó többlet- $\text{Na}^+$  hatására kialakuló ozmotikus stressz ozmoszenzitív transzkripció faktorokat aktivál. Kimutatták, hogy az emelt sótartalmú környezet hatására aktiválódik a szérum glükokortikoid-kináz (SGK1) – tonicitásra reagáló kötő fehérje (TonEBP) ozmoszenzitív jelátviteli út vonal (14). Az aktiváció hatására a citoplazmából sejtmagba transzlokálódó TonEBP transzkripció faktor aktiválja az ozmotikus stressz kompenzálását segítő gén-

expressziós és metabolikus folyamatokat, beleértve a macrophagok vaszkuláris endothelialis növekedési faktor C (VEGFC) termelését, melynek hatására fokozódik a lokális nyirokérképződés, ezáltal a többlet- Na<sup>+</sup> eltávolítása (15). Amellett, hogy az SGK-1/ TonEBP útvonal csökkenti az ozmotikus stresszt, *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban is igazolták, hogy elősegíti a naív CD4<sup>+</sup> T-sejtek differenciálódását patogén, proinflammatorikus citokineket termelő T-helper 17 sejt (Th17) fenotípus irányába (16, 17). Szintén ismert, hogy az SGK-1–TonEBP útvonal aktiválódása egyéb proinflammatorikus citokin (IL17, TNF $\alpha$ , IL6) expressziójához is hozzájárul (18), valamint fokozza az oxidatív stresszt (19).

A fokozott sóbevitel immunsejtekre gyakorolt hatását többször *in vitro* körülmények között vizsgálták a sejtenyésztes médium ozmolaritásának fokozásán keresztül, melyet többször hozzáadásával értek el (+10–50 mmol/l) (17, 20–22). Perifériás mononukleáris sejtekben kimutatták, hogy többször hatására fokozódik a proinflammatorikus IL6 és IL8 expressziója (21, 23). Monocyta, valamint macrophag sejteket vizsgálva magas sótartalmú környezetben kimutatták, hogy nő bennük az IL6, TNF $\alpha$ , valamint a kemoattraktáns citokinek, gyulladáshoz vezető mediátorok expressziója (22, 24). Szintén leírták, hogy a magas sótartalmú környezet fokozta a dendritikus sejtek IL1 $\beta$  termelését (25). Fontos azonban megemlíteni, hogy bár az eredmények döntő többsége a sóterhelés proinflammatorikus hatását írja le, néhány vizsgálat rámutatott arra is, hogy a többletsó antiinflammatorikus génextpressziót, valamint immunsejt fenotípus kialakulását is elősegítheti. TH2 sejtek esetében például kimutatták, hogy sóterhelés hatá-

sára nő az antiinflammatorikus IL4 termelésük (26), valamint az antiinflammatorikus, szöveti gyógyulást elősegítő szerepű M2 macrophagok esetében fokozta a transzformáló növekedési faktor béta (TGF $\beta$ -) és IL10-termelést (27) (1. táblázat). Az eredmények alapján a fokozott sótartalmú környezet tehát alapvetően proinflammatorikus válaszreakciókat indukál az immunrendszer sejtjeiben. Szintén a gyulladáskeltő hatást igazolják azok az állatmodellek, melyekben a normál 0,3% sótartalmú rágcsálótápot kapó kontroll csoportok mellett az emelt, 4–8% sótartalmú étrendet fogyasztó állatokban fokozott gyulladáshoz vezető válaszreakciókat mutattak ki számos szervben, beleértve a bőrt, tüdőt, peritoneumot, valamint a központi idegrendszert (20, 22, 28, 29).

### Gyulladás és szöveti átrendeződés kapcsolata

A szöveti hegesedés mechanizmusa nagyon hasonló a különböző szervekben. A kiváltó októl függetlenül a krónikus gyulladás az egyik legfontosabb kiváltó oka a hegesedésnek. A sérülés helyére érkező monocyták, macrophagok, granulocyták, valamint lymphocyták reaktív oxigénradikálokat, proinflammatorikus citokineket, növekedési faktorokat, kemokineket és sejtadhéziós molekulákat termelnek, melyek emelkedett mennyiségben lokális gyulladáshoz és további fehérvérsejtek infiltrációjához vezet (30). Kiemelendő a számos profibrotikus faktor közül a TGF $\beta$ , valamint a vérlemezke eredetű növekedési faktor B (PDGF-B) szerepe a hegesedés folyamatában. Az ezen faktorok által kialakuló gyulladásos közeg vezet a fibrosis fő effektor sejtjeiként ismert  $\alpha$ -simaizom-aktin- ( $\alpha$ -SMA-) pozitív myofibroblast sejt aktivációjához, proliferációjához (31).

1. táblázat. Sóterhelés hatása az immunsejtekre

IMMUNSEJT	TERMELT CITOKIN	AKTIVÁCIÓ/ GÁTLÁS	FORRÁS
PBMC	IL6, IL8	↑	(21, 23)
	IL10	↓	(23)
macrophag	VEGF-C	↑	(49)
	proinflammatorikus CCL2, CCL8, CXCL1, CXCL2, IL1 $\beta$ , IL6, IL8, IL12, COX2, CCR2, TLR3, TLR4, TNF $\alpha$	↑	(22, 24, 45)
	antiinflammatorikus CCL18, CCL22	↓	(20, 22)
Dendritikus sejt	IL1 $\beta$	↑	(25)
TH17 sejt	IL17A, IL2, TNF $\alpha$ , GM-CSF, CCR6	↑	(16, 17, 26)
TH1 sejt	IFN $\gamma$	↑	(26)
TH2 sejt	IL4	↑	(26)
Treg sejt	IFN $\gamma$	↑	(50)

A myofibroblastok által nagy mennyiségben termelt extracelluláris mátrix (ECM) komponensek (kollagének, fibronectin) kóros mértékben felhalmozódnak a szövetekben, károsítva ezzel az érintett szerv funkcióit.

## A túlzott sóbevitel hatása a szöveti átrendeződésre

### Vese

A túlzott mértékű sófogyasztás vesekárosító hatását alapvetően annak tulajdonítják, hogy a szérumban emelkedett  $\text{Na}^+$ -szint miatt fokozódik a vesékben a vízreabszorpció a szérumozmolaritás helyreállítása érdekében. Az ennek következtében megemelkedő vérnyomás vesekárosító mechanizmusokat indukál, mely során emelkedik a gyulladáshoz vezető citokinek, növekedési faktorok mennyisége, a fibroblastok aktivációja és hegszövet termelése. Ezen folyamatok megbontják a vese egészséges szöveti struktúráját, hozzájárulva a krónikus vesebetegség kialakulásához (32). A fokozott sófogyasztás vesekárosító hatásában az aktiválódó renin–angiotenzin–aldoszteron rendszer (RAAS) rendszer is szerepet játszhat. A fokozott sóbevitel hatására megnőhet a vesékben az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE), az angiotenzin II (AngII), az AngII AT1 receptor és az aldoszteron szöveti expressziója (33, 34). A RAAS rendszer komponenseinek (AngII, AT1 receptor, ACE) szöveti hegesedést indukáló hatását a vesében több közlemény is leírta (34, 35).

A többlétszó vesekárosító hatását vizsgálva patkányokon végzett állatkísérletekben kimutatták, hogy a fokozott sótartalmú diéta már a vizsgálat megkezdését követő napon fokozza a vesék profibrotikus TGF $\beta$  expresszióját, mely még 8 héttel később is emelkedett értéket mutatott, a glomerulusokban pedig kollagénlerakódások alakultak ki (34). Szintén patkányokon végzett 4 hetes sóterheléses vizsgálat eredményei alapján a többlétszó kapó állatok veséiben fokozódott az  $\alpha$ -SMA-pozitív myofibroblastok mennyisége, valamint a kollagénexpresszió (36). Eredményeik szerint a fokozott sóbevitel következtében gyulladáshoz vezető folyamatok is indukálódtak, emelkedett az infiltráló T-sejtek mennyisége, valamint a proinflammatorikus monocyta kemoattraktáns protein-1 (MCP1) expressziója a vesékben. A vizsgálataikban az állatok vérnyomását is monitorozták, és eredményeik szerint az állatok jellemzően normotenzívek maradtak a kísérlet során. Eredményeik nem adtak választ a fokozott sófogyasztás következtében kialakuló proinflammatorikus és profibrotikus folyamatok hátterében álló pontos mechanizmusokra, de felvetik annak lehetőségét, hogy a fokozott sófogyasztás következtében aktiválódó RAAS rendszer immunsejt aktiváló, profibrotikus hatása állhat a hátterében.

Egy kutatásban szintén vizsgálták a fokozott sóbevitel hatását a veseischaemia reperfüziós (I/R) sérülést követő regenerációs folyamatokra (26). Az emelt sódiétát kapó patkányokban kimutatták, hogy vese I/R sérülését követően fokozottabb volt az IL17- és interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ -) pozitív T-sejtek, valamint az interstitialis kollagénlerakódások mennyisége a sérült vesékben a normál sódiétát kapó patkányok sérült veséihez képest. Eredményeik szerint az AngII-receptor-blokkoló Losartan kezeléssel mérsékelni lehetett a fokozott sóbevitel káros hatásait, amely szintén felveti a RAAS rendszer szerepét a folyamatban. *In vitro* eredményeik szerint az emelt sókoncentráció és az AngII szinergisztikusan megemeli az immunsejtek IL17-termelését, ezért feltételezésük szerint az AngII hatásának blokkolása csökkenthette a sóterhelés patológias hatását. Hipotézisüket azonban nem igazolták, mivel nem vizsgálták sem az AngII, sem a lokális  $\text{Na}^+$  mennyiségét *in vivo*. Az irodalmi eredmények alapján a fokozott sóbevitel vesekárosító hatásában az emelkedő vérnyomás mellett szerepet játszhat az aktiválódó RAAS rendszer is, de egyéb, a fokozott sóbevitelhez szorosan kapcsolódó IL17 függő mechanizmusokat sem lehet kizárni.

### Hashártya

A vesepótló eljárásoknak egyik formája a peritoneális dialízis (PD), mely során magas cukortartalmú dializáló oldatot juttatnak a betegek hasüregébe. A dializáló oldat magas ozmotikus koncentrációjának hatására a peritoneum membránján keresztül a hasüregbe távoznak a szervezetben felhalmozódott káros anyagcseretermékek, melyeket a beültetett katéteren át lehet eltávolítani. A PD alkalmazása során a dializáló oldatok magas cukortartalma ozmotikus és oxidatív stresszt indukál, mely hosszú távon a peritoneális membrán hegesedéséhez és filtrációs képességének megszűnéséhez vezet. Egy korábbi tanulmány szerint emelt sódiétán tartott patkányokban már két hét után peritoneális fibrosis alakult ki (37), melynek hátterében a fokozott sóbevitel hatására megemelkedett a peritoneális IL6, TGF $\beta$ , valamint myofibroblast marker  $\alpha$ -SMA mennyisége áll (34).

A közelmúltban egy kutatócsoport állatkísérletek segítségével kimutatta, hogy az emelt sódiétán tartott, 5/6 nephrectomián átesett uraemiás egerek peritoneum falában megemelkedik a  $\text{Na}^+$ -tartalom, és a kialakuló ozmotikus stressz hatására fokozódik az ozmoszenzitív SGK-1 és TonEBP gének expressziója. Szintén kimutatták, hogy a sóterhelés hatására fokozódik a peritoneális falba infiltráló macrophagok mennyisége, valamint a gyulladáshoz vezető citokin IL6- és MCP1-expressziója. Eredményeik szerint a peritoneumban kialakuló gyulladáshoz vezető folyamatok peritoneális fibrosist indukáltak. A peritoneális gyulladás  $\text{Na}^+$  függésére utalt, hogy a nátriumreabszorpciót gátló furosemid kezelés hatásá-

ra mind az ozmoszenzitív gének, mind pedig a gyulladáshoz szükséges citokinek expressziója csökkent a peritonealis falban. *In vitro* vizsgálati eredmények szerint a peritonealis fal membránfunkciójáért felelős mezotél sejtekben a fokozott  $\text{Na}^+$ -tartalmú környezet szintén fokozta a *SGK-1*, *TonEBP*, valamint az *MCP-1* gének expresszióját (29). Ugyanez a kutatócsoport egy későbbi tanulmányában kimutatta, hogy a fokozott sótartalmú diéta IL6-függő módon csökkentheti a peritonealis membrántranszportot, mely hatás felfüggeszthető az IL6-receptor gátlásával, valamint a fokozott sótartalmú diéta elhagyásával (38).

Az irodalmi adatok azt támasztják alá, hogy a fokozott sóbevitel hatására megemelkedhet a peritonealis  $\text{Na}^+$ -tartalom, ami gyulladással és hegesedéssel járó folyamatokat indukál, csökkentve ezzel a membrántranszport hatékonyságát. Az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy a krónikus vesebetegségben szenvedők csökkentett sóbevitel előnyös lehet a későbbi peritonealis transzportfunkciók megővése érdekében.

### Tüdő

Az idiopáthiás tüdőhegesedés egy progresszív letális betegség melynek hatékony terápiája nem megoldott. Egy korábbi tanulmány vizsgálta, hogy a bleomycin (BLEO) indukálta tüdőfibrosis egérmodelljében a sóbevitel hogyan befolyásolja a tüdő gyulladással és hegesedéssel járó folyamatait (39). Eredményeik szerint a fokozott sóbevitel nem volt direkt hatással a BLEO indukálta tüdőhegesedés mértékére. Fontos azonban kiemelni, hogy a normál rágcsálótáphoz képest csökkentett sómennyiséget tartalmazó diétán tartott állatokban a BLEO kezelés indukálta tüdőhegesedés jelentősen mérséklődött mind a normál, mind az emelt sódiétán tartott BLEO-kezelt csoportokhoz képest. Szintén kimutatták, hogy a BLEO-val kezelt, csökkentett sótartalmú diétát kapó állatok tüdejében alacsonyabb volt a kollagén termelésért felelős fibrocyták száma, valamint a leukocytainfiltráció a kontrollcsoportokhoz képest. Eredményeik szerint a fokozott sóbevitel direkt módon befolyásolhatja a tüdő gyulladással és hegesedéssel járó folyamatait. Ezzel összhangban egy másik kutatócsoport eredményei szerint a magas sókoncentráció a tüdőben lévő macrophagok működését is befolyásolja (22). Megfigyelték, hogy a sóterhelés indukálta proinflammatorikus citokinek (IL1 $\beta$ , IL12) termelő M1 macrophagok aktivációját, míg gátolta az antiinflammatorikus hatású M2 macrophagokat. *In vitro* vizsgálataikat alátámasztotta, hogy az akut tüdőkárosodás egérmodelljében a magas sótartalmú étrend hatására szintén fokozódott az alveolaris macrophagok gyulladáshoz szükséges citokin expressziója (IL-6) *in vivo*.

A fenti eredmények alapján a sófogyasztás immunmoduláns hatásokon keresztül hozzájárulhat a tüdőgyulladással és szöveti hegesedéssel járó folyamatainak kialakulásához.

### Máj

A fokozott sófogyasztás hatásának szerepe a máj patológiás folyamataira szintén kutatott terület. Egy korábbi vizsgálatban egérmodell segítségével vizsgálták, hogy az emelt sótartalmú diéta milyen hatással van a nem alkoholos steatohepatitis patomechanizmusára (40). Ehhez magas zsírtartalmú, valamint magas zsír- és sótartalmú diétán tartottak egereket 8 héten keresztül. Eredményeik szerint a magas zsír- és sótartalmú diétát kapó állatok májában jobban megemelkedett a szöveti hegesedést jelző fibronectin mennyisége a csak magas zsírtartalmú diétát kapó csoportokhoz képest. Szintén kimutatták, hogy a többlet sótartalmú diétát kapó állatok májában magasabb volt az oxidatív stresszt jelző lipidperoxidáció. Reaktív oxigéngyököket semlegesítő kezeléssel kivédhető volt a többlet sóbevitel oxidatív stresszt, valamint fibrosist fokozó hatása. Eredményeik szerint a fokozott sódiéta nem befolyásolta az állatok szisztolés vérnyomását a kontroll csoportokhoz képest. Vizsgálataik rámutattak ugyan a fokozott sóbevitel patológiás hatására a nem alkoholos steatohepatitis állatmodelljében, de a mögöttes mechanizmusokat nem tárták fel.

Egy ezt követő tanulmányban szintén a fokozott sóbevitel hatását vizsgálták a máj szöveti átrendeződésére (41). Eredményeik szerint a négyhetes fokozott sóbevitel már önmagában elegendő volt ahhoz, hogy emelkedjen az apoptotizáló sejtek száma, valamint a hegyszövet mennyisége a májban. Összhangban az első tanulmánnyal, fokozott reaktív oxigéngyök képződést detektáltak a többletsót fogyasztó állatokban. Eredményeik szerint a fokozott sóbevitel gátolta az antioxidáns gének expressziójáért felelős sejtmagi erythroid-2 faktor 2 (NRF2) útvonalat a májban. Az oxidatív stressz fontos induktora az apoptózissal, gyulladással járó folyamatoknak, ezért feltételezhető, hogy hosszú távon hozzájárul a máj túlzott mértékű sóbevitel indukálta hegesedéséhez.

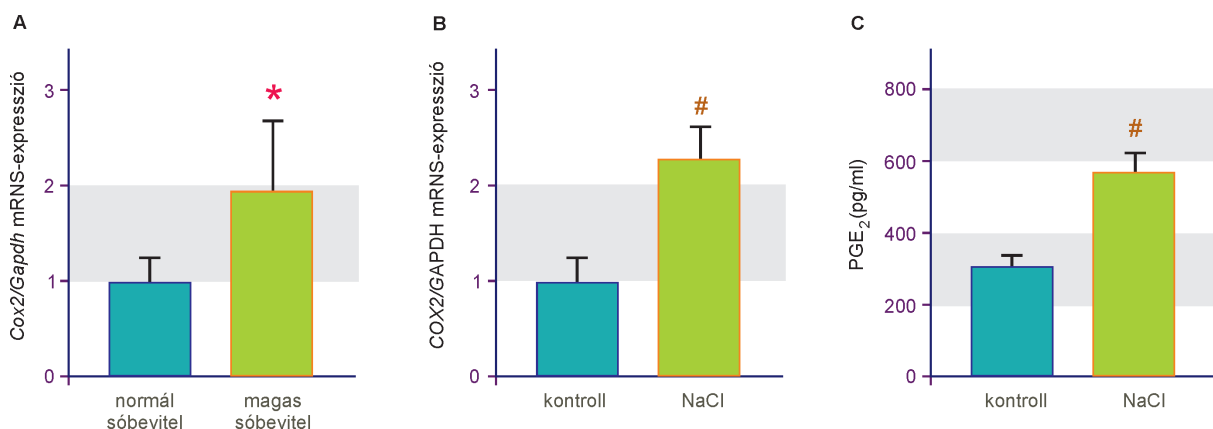
A fokozott sóbevitel májkárosító hatását tovább erősíti egy friss amerikai epidemiológiai vizsgálat, mely szerint pozitív korreláció van a sófogyasztás mértéke és a nem alkoholos zsírmáj kialakulása között. Az elérhető irodalmi adatok alapján tehát kimutatható kapcsolat van a fokozott sóbevitel és a máj fibrotikus elváltozásai között, melynek hátterében valószínűleg a sóbevitel által indukált oxidatív stressz áll, de a mögöttes molekuláris mechanizmusok még nem feltártak.



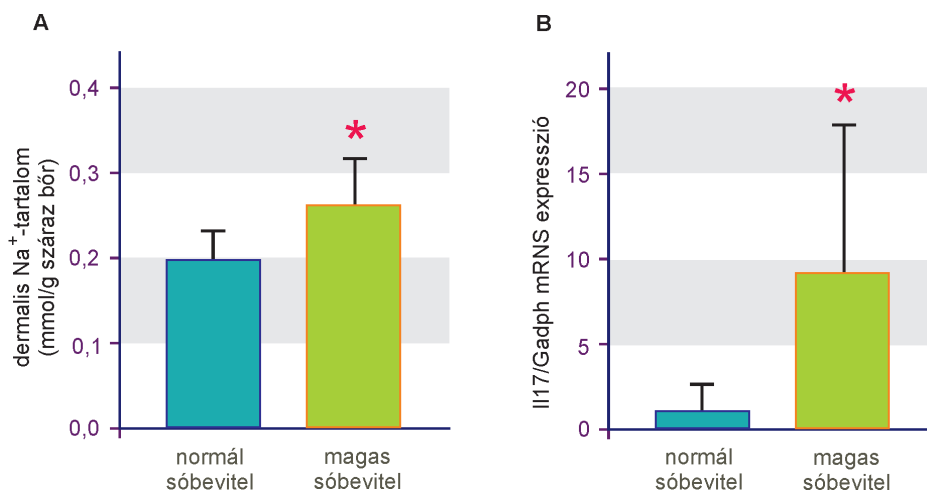
**Bőr**

Annak ellenére, hogy a bőr az egyik legfontosabb Na<sup>+</sup>-raktározó szervünk, a Na<sup>+</sup> lokális hatásairól keveset tudunk. A bőr sóraktározó képességét már a múlt század elején felvetették, de az ezt igazoló átfogó kutatások csak az utóbbi években születtek (42). Több kutatócsoport is kimutatta, hogy a fokozott sódiétán tartott egerek és patkányok bőrében felhalmozódik a Na<sup>+</sup>, melynek 66–82%-a ozmotikusan inaktív formában raktározódik (10, 43). Egyre több kísérleti adat utal arra, hogy a lokális Na<sup>+</sup>-felesleg kóros folyamatokat indukál a bőrben (10, 12, 13, 15). Kimutatták, hogy az atópiás dermatitis által érintett bőrterületek Na<sup>+</sup>-tartalma magasabb, mint az egészséges bőrben mért Na<sup>+</sup>-koncentráció (44). Az egerek bakteriális bőrelváltozásainak és az

akut cellulitises betegek érintett bőrének Na<sup>+</sup>-tartalma jóval magasabb az egészséges részekhez viszonyítva (45). Ezenkívül összefüggés lehet a megnövekedett sóbevitel és a psoriasis tüneteinek súlyossága között (16, 28). Egy korábbi vizsgálatunk kimutatta, hogy fokozott sódiétán tartott patkányok bőrében megemelkedik a gyulladásokeltető prosztaglandin-E2 (PGE<sub>2</sub>) szintéziséért felelős ciklooxygenáz-2 (COX2) expressziója. Ezzel összhangban *in vitro* méréseink szerint az emelt sótartalmú környezet hatására a dermalis fibroblastok COX2 expressziója, valamint PGE<sub>2</sub> termelése is megemelkedett (46) (1. ábra). Szintén egy kutatócsoportunk által publikált friss közleményében a fokozott sóbevitel hatását vizsgáltuk a bőrben zajló gyulladásos és a vele szorosan összefüggő szöveti hegesedéssel járó folya-



1. ábra. A sóterhelés hatása a COX-2/PGE<sub>2</sub> útvonal elemeire (46). (A) Magas sótartalmú diétán (8% NaCl) tartott egerek bőrének Cox2 mRNS expressziója. \*p<0,05 vs. Normál sóbevitel. (B) A magas sótartalmú médiummal (+50 mM NaCl) kezelt humán dermalis fibroblastok (DF) COX2 mRNS expressziója. (C) A magas sótartalmú médiummal kezelt DF-ok PGE<sub>2</sub> termelésre. #p<0,05 vs. kontroll



2. ábra. A magas sóbevitel hatása a dermalis Na<sup>+</sup>-tartalomra, illetve a gyulladásos citokin IL17-expresszióra (43). (A) Magas sótartalmú diétán (8% NaCl) tartott egerek bőrének Na<sup>+</sup>-tartalma. (B) A magas sótartalmú diétán tartott egerek bőrének gyulladásos citokin IL17 mRNS-expressziója. \*p<0.05 vs. normál sóbevitel

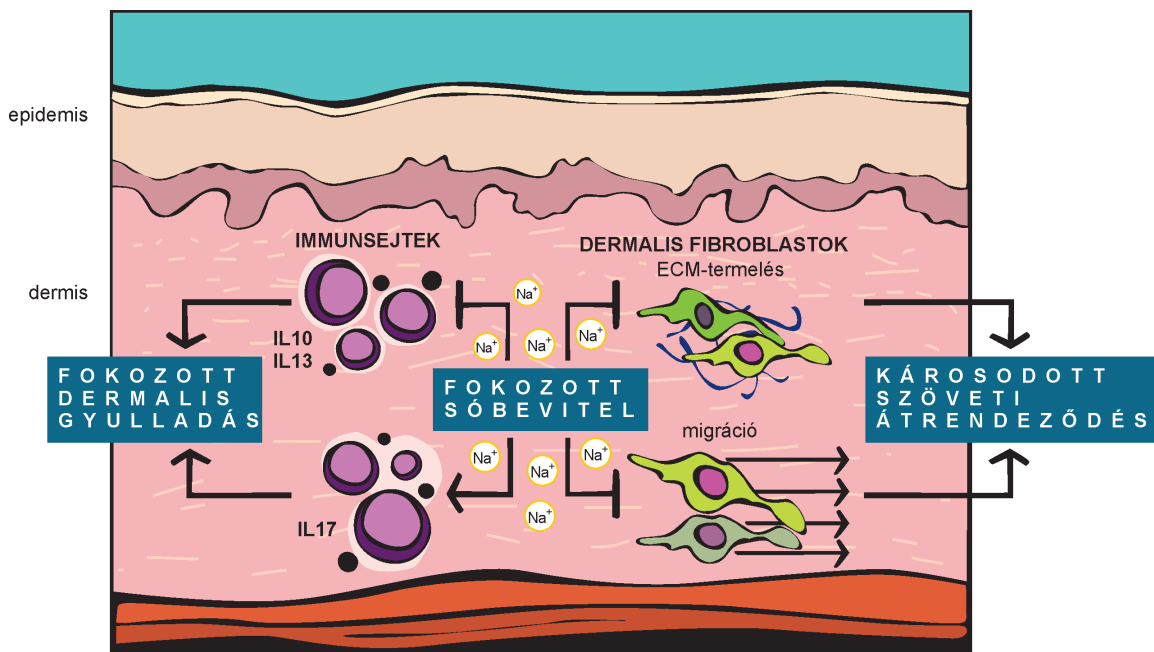
matokra egerekben (43). Eredményeink alapján a fokozott sóbevitel következtében megemelkedett dermalis  $\text{Na}^+$ -koncentráció fokozza a proinflammatorikus IL17 expressziót (2. ábra). Az IL17 központi szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban, mivel önmagában, valamint szinergista módon is fokozza az gyulladásos citokinek (pl. IL1,  $\text{TNF}\alpha$ ) és kemokinek (pl. CXCL1, -8) expresszióját számos immunsejtípusban (47). Szintén kimutattuk, hogy a fokozott sóbevitel gátolja az antiinflammatorikus IL10 és IL13 citokinek expresszióját, mely további gyulladásos folyamatokhoz vezethet. Vizsgálataink szerint a fokozott sóterhelést dermatitis egérmódelben alkalmazva gátolódik a szöveti hegesedésben szerepet játszó profibrotikus és ECM marker  $\alpha$ -SMA, kollagén-1 és fibronektin, valamint a fibroblastok proliferációjáért felelős PDGF-B expressziója. Mivel a fibrosis kialakulásában és a sebgyógyulás folyamatában a dermalis fibroblastok központi szereppel bírnak, az *in vivo* eredményeinket dermalis fibroblastok (DF) sejtis kísérletekkel támasztottuk alá. Sóterhelés hatására csökkent a DF-ek aktivitása, amely a csökkent mozgékonyaságukban és ECM termelésükben nyilvánult meg (3. ábra). A csökkent DF aktivitás késlelteti a szöveti átrendeződést, ezáltal lassulhat a sebgyógyulás.

Eredményeinkkel összhangban *Binger és mtsai* szintén késleltetett sebgyógyulást írtak le emelt sódiétán tartott egerek bőrén. Eredményeik szerint a fokozott sótartalmú környezet csökkentette a szöveti he-

gesedésért felelős, antiinflammatorikus M2 macrophagok mennyiségét (20). A M2 fenotípusú macrophag differenciálódásában kulcs szerepet tölt be az IL13 citokin (48). Eredményeink szerint a fokozott sódiétán tartott állatok bőrén csökkent az IL13 citokin expressziója. Irodalmi adatok alapján a csökkent IL13-szint hozzájárulhatott eredményeinkhez, melyek csökkent ECM termelést demonstráltak a fokozott sódiétán tartott állatok bőrén. Mindezen adatok alapján a fokozott sóbevitel összetettebb hatással rendelkezik a bőrkóros folyamataira, mint azt korábban gondolták, többek között lassíthatja a sebgyógyulás folyamatát.

### Összefoglalás

Korábban a túlzott sóbevitelre úgy tekintettünk, mint a hypertonia, cardiovascularis kórképek vagy stroke egyik rizikófaktora. A legújabb kutatási adatok azonban rávilágítottak, hogy a táplálkozással szervezetbe kerülő felesleges  $\text{Na}^+$  immunmoduláns hatásán keresztül számos egyéb patológiás folyamat kiváltó oka lehet. Ennek háttérében a még kevésbé feltárt szisztémás mechanizmusok mellett az állhat, hogy a többlet- $\text{Na}^+$  felhalmozódhat egyes szerveinkben, beleértve a bőrt és az izmokat. A  $\text{Na}^+$ -többlet miatt megemelkedő lokális tonicitás az ozmoszenzitív SGK-1/TonEBP szignalizációs útvonalat aktiválva kiindulási pontja lehet a gyulladással és szöveti átrendeződéssel járó folya-



3. ábra: A fokozott sóbevitel hatása a gyulladásra és a szöveti átrendeződésre a bőrben. A sóterhelés és az ennek következtében megnövekedett dermalis nátriumtartalom fokozta az immunsejtek gyulladásos IL-17, míg csökkentette az antiinflammatorikus IL10 és IL13 citokin expresszióját a bőrben. A magas  $\text{Na}^+$ -koncentráció gátolja a dermalis fibroblastok ECM-termelését és mozgékonyaságát, ami a szöveti átrendeződés károsodásához vezethet.

matoknak. Az emelkedett  $\text{Na}^+$ -tartalmú környezet széleskörű, gyulladásozó citokinek expresszióját fokozó hatását több különböző típusú immunsejtben is igazolták már, beleértve a lymphocytákat, monocytákat, valamint macrophagokat is. A fokozott  $\text{Na}^+$ -tartalmú környezet egyik legjobban karakterizált immunmoduláns hatása, hogy elősegíti a  $\text{CD4}^+$  T-sejtek átalakulását proinflammatorikus  $\text{TH17}$ -sejtekké. A  $\text{TH17}$ -sejtek által termelt  $\text{IL17}$  citokin az egyik legfontosabb effektora a krónikus gyulladással járó folyamatoknak, mivel szinergista módon is fokozza az gyulladásozó citokinek és kemokinek expresszióját. Etiológiától függetlenül a krónikus gyulladás áll szinte valamennyi szerv esetében a túlzott mértékű hegesedéssel járó folyamatok mögött. Ezzel összhangban a fokozott sófogyasztás profibrotikus hatását egyre több szerv esetében mutatják ki, beleértve a vesét, májat, tüdőt, valamint a peritoneumot. A jelenleg rendelkezésünkre álló adatok alapján a fokozott sóbevitel tehát jellemzően gyulladással és hegesedéssel járó folyamatokat indukál, de saját eredményeink arra hívják fel a figyelmet, hogy a  $\text{Na}^+$ -többlet szervspecifikusan, de gátolhatja is a hegszövet komponenseinek expresszióját, ezért további vizsgálatok szükségesek annak feltárásához, hogy a sóbevitel és az egyes szerveinkben raktározódó  $\text{Na}^+$  milyen mechanizmusokon keresztül befolyásolja a szöveti átépülést.

Mivel a szöveti hegesedés terápiája nem megoldott, ezért fontos, hogy azonosítsuk azokat a környezeti faktorokat, melyek szerepet játszanak a szöveti fibrosis patomechanizmusában. Ilyen környezeti faktor lehet a túlzott mértékű sófogyasztás, melyre a legújabb kutatási eredmények fényében a szöveti hegesedéssel járó kórképek egyik rizikófaktorként lehet tekinteni.

### Anyagi támogatás

A közlemény megírása az K125470; 20382-3/2018; 2020-4.1.1-TKP2020; STIA-KFI-2020 (61830-96319); TKP2020-NKA-13; TKP2020-NKA-09; FIKP (61830-69271) pályázatok támogatásával valósult meg.

### Érdekeltségek

A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

### Irodalom

1. Doyle ME, Glass KA. Sodium Reduction and Its Effect on Food Safety, Food Quality, and Human Health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2010; 9(1):44-56.
2. Salt reduction. 2020; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>

3. Martos É, Bakacs M, Sarkadi-Nagy E, Ráczkevy T, Zentai A, Baldauf Z, et al. Hungarian Diet and Nutritional Status Survey – The OTAP2009 study. IV. Macroelement intake of the Hungarian population. *Orvosi Hetilap*, 2012; 153(29):1132-1141.
4. Strazzullo P, Leclercq C. Sodium. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)*, 2014; 5(2):188-90.
5. Afsar B, Kuwabara M, Ortiz A, Yerlikaya A, Siriopol D, Covic A, et al. Salt Intake and Immunity. *Hypertension*, 2018; 72(1):19-23.
6. Costa APR, de Paula RCS, Carvalho GF, Araújo JP, Andrade JM, de Almeida OLR, et al. High sodium intake adversely affects oxidative-inflammatory response, cardiac remodelling and mortality after myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 2012; 222(1):284-91.
7. Agócs R, Sugár D, Szabó AJ. Is too much salt harmful? Yes. *Pediatric Nephrology*, 2020; 35(9):1777-85.
8. Linz P, Santoro D, Renz W, Rieger J, Ruehle A, Ruff J, et al. Skin sodium measured with  $^{23}\text{Na}$  MRI at 7.0 T. *NMR in Biomedicine*, 2015; 28(1):54-62.
9. Sugár D, Agócs E, Fau - Tatár R, Tatár E Fau - Tóth G, Tóth G Fau - Horváth P, Horváth P Fau - Sulyok E, Sulyok E Fau - Szabó AJ, et al. The contribution of skin glycosaminoglycans to the regulation of sodium homeostasis in rats. *Physiol Res.*, 2018. (1802-9973 (Electronic)).
10. Titze J, Lang R Fau - Ilies C, Ilies C Fau - Schwind KH, Schwind Kh Fau - Kirsch KA, Kirsch Ka Fau - Dietsch P, Dietsch P Fau - Luft FC, et al. Osmotically inactive skin  $\text{Na}^+$  storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003(1931-857X).
11. Müller DA-O, Wilck N, Haase S, Kleinewietfeld MA-O, Linker RA. Sodium in the microenvironment regulates immune responses and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol*, 2019(1474-1741).
12. Titze J, Shakibaei M Fau - Schafflhuber M, Schafflhuber M Fau - Schulze-Tanzil G, Schulze-Tanzil G Fau - Porst M, Porst M Fau - Schwind KH, Schwind Kh Fau - Dietsch P, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive  $\text{Na}^+$  storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004 (0363-6135).
13. Nikpey E, Karlsen TV, Rakova N, Titze JM, Tenstad O, Wiig H. High-Salt Diet Causes Osmotic Gradients and Hyperosmolality in Skin Without Affecting Interstitial Fluid and Lymph. *Hypertension*, 2017(1524-4563).
14. Chen S, Grigsby CL, Law CS, Ni X, Nekrep N, Olsen K, et al. Tonicity-dependent induction of *Sgk1* expression has a potential role in dehydration-induced natriuresis in rodents. *The Journal of Clinical Investigation*, 2009; 119(6): 1647-58.
15. Selvarajah V, Connolly K, McEnery C, Wilkinson I. Skin Sodium and Hypertension: a Paradigm Shift? *Current Hypertension Reports*, 2018; 20(11): 94.
16. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakana H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic  $\text{TH17}$  cells. *Nature*, 2013; 496(7446): 518-22.
17. Wu C, Yosef N Fau - Thalhammer T, Thalhammer T Fau - Zhu C, Zhu C Fau - Xiao S, Xiao S Fau - Kishi Y, Kishi Y Fau - Regev A, et al. Induction of pathogenic  $\text{TH17}$  cells by inducible salt-sensing kinase *SGK1*. *Nature*, 2013 (1476-4687).
18. Aramburu J, López-Rodríguez C. Regulation of Inflammatory Functions of Macrophages and T Lymphocytes by NFAT5. *Frontiers in Immunology*, 2019. 10.
19. Yang YH, Istomine R, Alvarez F, Al-Aubodah T-A, Shi XQ, Takano T, et al. Salt Sensing by Serum/Glucocorticoid-Regulated Kinase 1 Promotes  $\text{Th17}$ -like Inflammatory Adaptation of *Foxp3*<sup>+</sup> Regulatory T Cells. *Cell Reports*, 2020; 30(5): 1515-29.e4.
20. Binger KJ Fau - Gebhardt M, Gebhardt M Fau - Heinig M, Heinig M Fau - Rintisch C, Rintisch C Fau - Schroeder A, Schroeder A Fau - Neuhofer W, Neuhofer W Fau - Hilgers K, et al. High salt reduces the activation of  $\text{IL-4}$ - and  $\text{IL-13}$ -stimulated macrophages. *J Clin Invest*, 2015 (1558-8238).
21. Shapiro L, Dinarello CA. Osmotic regulation of cytokine synthesis in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1995; 92(26):12230.

22. Zhang W-C, Zheng X-J, Du L-J, et al. High salt primes a specific activation state of macrophages, M(Na). *Cell Research*, 2015; 25(8): 893-910.
23. Yi B, Titz J, Rykova M, Feuerecker M, Vassilieva G, Nichiporuk I, et al. Effects of dietary salt levels on monocytic cells and immune responses in healthy human subjects: a longitudinal study. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 2015. 166(1):103-10.
24. Hucke SEM, Liebmann M, Herold M, Freise N, Engbers A, Ehling P, Meuth SG, Roth J, Kuhlmann T, Wiendl H, Klotz L. Sodium chloride promotes pro-inflammatory macrophage polarization thereby aggravating CNS autoimmunity. *J Autoimmun*, 2016 .
25. Barbaro NR, Foss JD, Kryshtal DO, Tsyba N, Kumaresan S, Xiao L, et al. Dendritic Cell Amiloride-Sensitive Channels Mediate Sodium-Induced Inflammation and Hypertension. *Cell Reports*, 2017; 21(4): 1009-20.
26. Mehrotra P, Patel JB, Ivancic CM, Collett JA, Basile DP. Th-17 cell activation in response to high salt following acute kidney injury is associated with progressive fibrosis and attenuated by AT-1R antagonism. *Kidney International*, 2015; 88(4):776-84.
27. Agócs R, Sugár D, Pap D, Szabó AJ. A nátrium immunmoduláns szerepe. *Orvosi Hetilap*, 2019; 160(17):646-53.
28. Kleinewietfeld M, Manzel A, Wu C, Titz J, Kuchroo V, Linker R, et al. High salt induces pathogenic Th17 cells and exacerbates autoimmune diseases (60.13). *The Journal of Immunology*, 2012; 188(1 Suppl.):60.13.
29. Sakata F, Ito Y, Mizuno M, Sawai A, Suzuki Y, Tomita T, et al. Sodium chloride promotes tissue inflammation via osmotic stimuli in subtotal-nephrectomized mice. *Laboratory Investigation*, 2017; 97(4):432-46.
30. Vielhauer V, Kulkarni O, Reichel CA, Anders H-J. Targeting the Recruitment of Monocytes and Macrophages in Renal Disease. *Seminars in Nephrology*, 2010; 30(3):318-333.
31. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of pathology*, 2008; 214(2):199-210.
32. Pap D, Vannay Á, Szabó AJ. Immunmediált glomerularis károsodások. *Orvosi Hetilap Orv Hetil*, 2020; 161(24):993-1001.
33. Takeda Y, Yoneda T, Demura M, Miyamori I, Mabuchi H. Sodium-Induced Cardiac Aldosterone Synthesis Causes Cardiac Hypertrophy. *Endocrinology*, 2000; 141(5):1901-4.
34. Yu HCM, Burrell LM, Black MJ, Wu LL, Dilley RJ, Cooper ME, et al. Salt Induces Myocardial and Renal Fibrosis in Normotensive and Hypertensive Rats. *Circulation*, 1998; 98(23):2621-8.
35. Mezzano SA, Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II and Renal Fibrosis. *Hypertension*, 2001; 38(3):635-8.
36. Hijmans RS, Shrestha P, Sarpong KA, Yazdani S, el Masri R, de Jong WHA, et al., High sodium diet converts renal proteoglycans into pro-inflammatory mediators in rats. *PLOS ONE*, 2017; 12(6):e0178940.
37. Pletinck A, Consoli C, Van Landschoot M, Steppan S, Topley N, Passlick-Deetjen J, et al. Salt intake induces epithelial-to-mesenchymal transition of the peritoneal membrane in rats. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2010; 25(5):1688-96.
38. Sun T, Sakata F, Ishii T, Tawada M, Suzuki Y, Kinashi H, et al. Excessive salt intake increases peritoneal solute transport rate via local tonicity-responsive enhancer binding protein in subtotal nephrectomized mice. *Nephrol Dial Transplant*, 2019 (1460-2385 (Electronic)).
39. Chen W, Pilling D, Gomer RH. Dietary NaCl affects bleomycin-induced lung fibrosis in mice. *Experimental lung research*, 2017; 43(9-10):395-406.
40. Uetake Y, Ikeda H, Irie R, Tejima K, Matsui H, Ogura S, et al. High-salt in addition to high-fat diet may enhance inflammation and fibrosis in liver steatosis induced by oxidative stress and dyslipidemia in mice. *Lipids in Health and Disease*, 2015; 14(1):6.
41. Wang G, Yeung CK, Wong W-Y, Zhang N, Wei YF, Zhang JL, et al. Liver Fibrosis Can Be Induced by High Salt Intake through Excess Reactive Oxygen Species (ROS) Production. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2016. 64(7): p. 1610-1617.
42. Cannon WB. *The wisdom of the body*. W. W. Norton & Company. 1932.
43. Pajtók C, Veres-Székely A, Agócs R, Szebeni B, Dobosy P, Németh I, et al. High salt diet impairs dermal tissue remodeling in a mouse model of IMQ induced dermatitis. *PLOS ONE*, 2021; 16(11): p. e0258502.
44. Matthias J, Maul J, Noster R, Meinh H, Chao Y-Y, Gerstenberg H, et al. Sodium chloride is an ionic checkpoint for human TH2 cells and shapes the atopic skin microenvironment. *Science Translational Medicine*, 2019; 11(480):eaau0683.
45. Jantsch J, Schatz V, Friedrich D, Schröder A, Kopp C, Siegert I, et al. Cutaneous Na+ storage strengthens the antimicrobial barrier function of the skin and boosts macrophage-driven host defense. *Cell Metab*, 2015; 1932-7420.
46. Agócs R, Pap D, Sugár D, Tóth G, Turdiák L, Veréb Z, et al. Cyclooxygenase-2 Modulates Glycosaminoglycan Production in the Skin During Salt Overload. *Frontiers in physiology*, 2020; 11: 561722.
47. Ge Y, Huang M, Yao Y.-M. Biology of Interleukin-17 and Its Pathophysiological Significance in Sepsis. *Frontiers in Immunology*, 2020. 11.
48. Murray Peter J, Allen Judith E, Biswas Subhra K, Fisher Edward A, Gilroy Derek W, Goerdt S, et al. Macrophage Activation and Polarization: Nomenclature and Experimental Guidelines. *Immunity*, 2014; 41(1):14-20.
49. Machnik A, Neuhofer W Fau - Jantsch J, Jantsch J Fau - Dahlmann A, Dahlmann A Fau - Tammela T, Tammela T Fau - Machura K, Machura K Fau - Park J-K, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med*, 2009. (1546-170X).
50. Hernandez AL, Kitz A, Wu C, Lowther DE, Rodriguez DM, Vudattu N, et al. Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. *The Journal of Clinical Investigation*, 2015; 125(11):4212-22.

## Gyógyszerek testünkre, lelkünkre

Drugs for our body and soul

**Dr. Bagdy György**<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Gyógyszerész Tudományi Kar, Gyógyszerhatástani Intézet

<sup>2</sup> MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Magyar Tudományos Akadémia, Semmelweis Egyetem

<sup>3</sup> NAP-2-SE Új Antidepresszív Gyógyszercélpont Kutatócsoport, Nemzeti Agykutatási Program, Semmelweis Egyetem

bag13638@iif.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Gyermekkoromtól kutató szerettem volna lenni, így a Semmelweis emlékérem mellett, hogy óriási elismerés, egyúttal lehetőséget ad arra, hogy legfontosabb tudományos eredményeimet, valamint a kutatónevelésben, a tudás átadásában végzett munkámat újra gondoljam. Legfontosabb eredményünknek a CGRP neuropeptid migrénes fejfájásban játszott szerepének felismerését és első bizonyítását tartom, melyből mára 7 teljesen új hatásmechanizmusú gyógyszer került piacra, melyek vagy monoklonális antitestek a peptid, vagy receptora ellen, vagy kismolekulás antagonisták. Másik felismerésünk az SSRI antidepresszív szerek akut átmeneti szorongáskeltő, irritabilitást fokozó hatásának, és a háttérben álló mechanizmusoknak és szerotonin receptoroknak az azonosítása rágcsálón végzett vizsgálataink alapján. A depresszió genomikája, transzkriptomikája terén végzett munkánk során egyrészt új gyógyszercélpontokat azonosítottunk, másrészt kimutattuk, hogy az örökletesség és a gének szerepe ebben a betegségben nem önálló entitás, hanem csak gén-környezet interakciókban értelmezhető. Emellett a szerotonin, valamint egyes receptorainak szerepét igazoltuk különböző biológiai folyamatokban és betegségekben.

**KULCSSZAVAK** CGRP neuropeptid, új migrén gyógyszerek, szerotonin, gyógyszercélpontok depresszióban, betegségek patomechanizmusa

**SUMMARY** I decided to become a scientist as a child, so the Semmelweis Medal and Award is a great acknowledgement that gives me a chance to summarize and reevaluate my major scientific results and my efforts in teaching young scientists. Our most important finding was the first-time recognition of the role of CGRP in human migraine headache that led to seven brand new migraine drugs on the market by now. These include monoclonal antibodies against CGRP or its receptor and small molecule CGRP antagonists. Another finding described the transient anxiety and irritability inducing effects of SSRI antidepressants and the identification of mechanisms of actions including the serotonin receptor subtypes in these effects in rodents. Our work in genomics and transcriptomics in depression led to new antidepressive drug targets and provided evidence that the role of genes and heritability in this disorder are not independent entities but depend on gene-environment interactions. In addition, we identified the role of serotonin and its receptor subtypes in a variety of biological pathways, functions, and disorders.

**KEY WORDS** CGRP neuropeptide, migraine drugs with new mechanism of action, serotonin, antidepressive drug targets, pathomechanisms of disorders

A Semmelweis emlékérem átadása után mind a riportokban, mind a személyes beszélgetések során leggyakrabban elhangzott kérdés, hogy mit is jelent számomra ez a díj? Valóban óriási elismerés, és talán két korábbi díjához hasonlítanám, 2012-ben Akadémiai Díjat kaptam, 2014-ben pedig a Magyar Kísérletes és Klinikai Farmakológiai Társaság Issekutz Béla-díját. Hasonló jó érzéssel töltött el, amikor megtudtam, hogy egy angolul 2019-ben közölt, majd 2020-ban magyarul is megjelent igényesen és nagy szakértelemmel összeállított rangsor szerint bekerültem hazánk és a világ ku-

tatóinak legsikeresebb 1%-ába (1, 2). Az emlékérem értékét emeli, hogy azokat a tudományos eredményeket, amelyek ezekhez az elismerésekhez vezettek, döntően itthon, az általam 1993-ban az Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézetben megalakított, majd 2007-től a Semmelweis Egyetemre költözött, 2014-től pedig az MTA kutatóhálózatába is bekerült laboratóriumban érttem, érték el. Ebben a közleményben ezek közül a leg-átütőbbeket röviden, tömören, de történetüket, alakulásukat is vázolva ismertetem.

## A CGRP neuropeptid szerepe migrénben

Közismert, hogy a migrén kezelése mindmáig nem teljesen megoldott. Sem a migrén megelőzésére, sem a már kialakult migrénes roham oldására használt gyógyszereink nem hatnak minden személyben megfelelő mértékben. Ez sok kieső munkaórát és komoly terhet jelent a betegek számára. A migrén patomechanizmusával, gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésével évekig foglalkoztunk kutatócsoportomban. A témából két olyan, kiemelkedő fontosságú közlemény is született, melyek jelentősen hozzájárultak egy teljesen új gyógyszer család kifejlesztéséhez. A két közleményben elsőként igazoltuk, hogy a migrénes roham során emelkedik, majd pedig, hogy a roham oldása során csökken a plazma CGRP-koncentrációja, és a változások iránya és mértéke mindkét esetben szoros összefüggést mutat a migrénes fejfájás alakulásának irányával és mértékével, melyet az 1. ábra mutat be (3, 4). Ezek a felismerések teljesen új irányt nyitottak a gyógyszerkutatásban, nevezetesen rávilágítottak arra, hogy a korábbiaktól teljesen eltérő hatásmechanizmusú, a CGRP hatásának csökkentése révén ható migrén ellenes gyógyszereket kellene fejleszteni. Közleményeink hatására több gyógyszergyárban megindult, vagy felgyorsult az intenzív munka. A CGRP neuropeptid, illetve receptora elleni monoklonális antitestek, valamint a CGRP receptorok kismolekulás antagonistái 15 évvel később, 2018-tól valóban piacra is kerültek, mint hatékony migrén ellenes szerek. Az FDA és/vagy az EMA által engedélyezett, a CGRP neuropeptid hatásait gátló migrénellenes gyógyszereket az 1. táblázat tartalmazza. A gyógyszereket megalapozó számos szabadalom is hivatkozik munkáinkra. A monoklonális antitest gyógyszereket a migrén megelőzésében, a kismolekulás antagonistákat pedig – elsősorban gyógyszer-kinetikai

1. táblázat. A CGRP hatásait közvetlenül gátló migrénellenes gyógyszerek, adagolásuk és hatástartamuk (FDA és/vagy EMA engedély alapján)

### Rohamoldás

- ▶ Orális, rövid hatású antagonisták
  - ▶ rimegepant
  - ▶ urogepant

### Prevenció, profilaktikus szerek

- ▶ Monoklonális antitestek (iv, hosszú hatás)
  - ▶ eptinezumab – CGRP elleni 1 iv infúzió/3 hó
  - ▶ erenumab – CGRP rec elleni MAB, 1 inj/hó
  - ▶ fremanezumab — CGRP elleni 1 iv infúzió/1-3 hó
  - ▶ galcanezumab — CGRP elleni 1 iv infúzió/3 hó
- ▶ Antagonista (orális, közepes hatás, prevenció)
  - ▶ atogropant – napi 1 orális

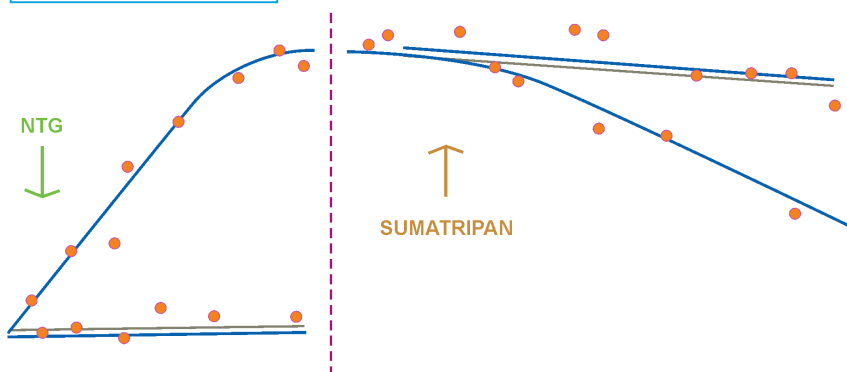
tulajdonságaik alapján elkülönítve – vagy a megelőzésben, vagy a rohamok oldásában használják. A CGRP hatását csökkentő migrén ellenes gyógyszerek kifejlesztéséért 2021-ben négy kutató Brain Prize díjat kapott. Ők összesen 60 alkalommal hivatkoztak fenti két munkánkra, közülük *Edvinsson* professzor a *Cephalalgia* folyóiratban közölt cikkünk megjelenésére, annak gyógyszerkutatásban való jelentőségére szerkesztőségi közleményben hívta fel a figyelmet 2005-ben (5). A két cikk összesített hivatkozásszáma meghaladja a 400-at.

Érdekes egyébként az is, hogy jutottunk erre a megfigyelésre. A 90-es évek második felében Zsombok Terézia neurológus vetette fel, hogy az autogén tréning migrénellenes hatását szeretné megvizsgálni. Hozzá fordult, hogy is lehetne ezt megvalósítani. Nekem már komoly kutatói múltam volt, ráadásul az USA-ban több kutatási protokollt is írtam, így klinikai vizsgálatok, valamint a kutatási grantek megírásában is volt gyakorlatom. Addigra már az Egyesült Államokból való hazaérkezésem után is több elnyert kutatási pályázatomból volt. Elmagyaráztam, hogy először alapos szakirodalmi átte-

1. ábra. A plazma CGRP-koncentrációja és a migrénes fejfájás szoros összefüggését a szakirodalomban a világon elsőként igazoltuk. A Pain-ben megjelent közlemény a migrén kialakulása, a Cephalalgia-ban pedig megjelent a szerotoninagonista migrénellenes sumatriptan részleges rohamoldó hatása során mutatja be az összefüggést. Ez azt jelenti, hogy akikben a roham kialakult, azokban a fejfájással együtt a plazma-CGRP koncentráció is emelkedett, illetve akikben a migrénes roham gyógyszeres kezelése eredményes volt, azokban migrénes fejfájással együtt a CGRP-koncentráció is csökkent.

### MIGRÉNES ROHAM - CGRP

- fejfájás súlyossága
- CGRP koncentráció



Juhasz G...Bagdy G: Pain 2003,  
Cím: "...migraine attack: strong increase  
in plasma CGRP concentration..."  
hiv 247 / 229

Juhasz G...Bagdy G: Cephalalgia 2005,  
Cím: "...parallel decrease in plasma CGRP  
concentration and migraine headache..."  
hiv 160 / 151

kintést kell végeznünk, majd minél több mérhető paramétert (pl. fejfájás, vérnyomás, szívfrekvencia, neuro-peptidek és hormonok, mint CGRP, szomatosztatin, prolaktin, kortizol, ACTH, béta-endorfin, továbbá vérlemezke és plazmaszerotonin-koncentráció) kell be-terveznünk a vizsgálatba, végül együtt megfogalmaztuk a célkitűzéseket, kérdéseket. Az erre beadott OTKA pályázatot elnyertük és *Zsombók Terézia*, valamint az ezután rövidesen hozzám PhD-ösztöndíjra jelentkezett fiatal neurológus, *Juhász Gabriella* elkezdték vezetéssel a munkát. A CGRP-vel kapcsolatos eredmények egyértelműek és szignifikánsak voltak, és ebben, valamint jelentőségüket tekintve is messze kiemelkedtek az összes mért paraméter közül. Ezek *Juhász Gabriella* értekezésének alapját adták. Az autogén tréning hatásáról azt állapítottuk meg, hogy rendszeres használata jelentős mértékben csökkenti a migrénes rohamok gyakoriságát. Ennek következtében lényegesen csökkenteni lehet a megelőzésben és a roham oldásában alkalmazott gyógyszerek mennyiségét is. Ugyanakkor a már kialakult migrénes roham csillapítására sajnos az autogén tréning azonnali alkalmazása nem hatékony. Az autogén tréninggel kapcsolatos eredményeket *Zsombók Terézia* PhD-értekezése tartalmazza.

### Antidepresszívumok szorongással kapcsolatos hatásai

Hazatérésem után az Egyesült Államokban végzett vizsgálatok folytatásaként állat kísérleteinkben elemeztük a stressz válaszban szerepet játszó szerotonin receptorokat, majd számos antidepresszívumot vizsgálva előre jeleztük az antidepresszív kezelés lehetséges akut szorongásra, nyugtalanságra gyakorolt hatásait, az ezzel összefüggő éberségfokozódást, valamint ezek időbeli lefutását és mechanizmusait. Ezek a felfedezések később kulcsfontosságú szerepet kaptak a klinikai javallatokban, többek között a szuicid veszélyt átmenetileg fokozó hatásuk miatt. Eredményeinkből jól látható, hogy az antidepresszívumok az adagolás kezdetén fokozzák az éberséget és figyelmet, aktiválnak, még szorongást, irritabilitást is okozhatnak, de a közismert szorongásoldó és antidepresszív hatás csak ennél jóval később jelentkezik. Ebből következik, hogy azoknál a betegeknek, akiknél a szuicid veszély fennáll, az antidepresszívum mellett átmenetileg szorongásoldó kezelésre is szükség lehet. Az ezt, és a háttérben azonosítható szerotonin receptor altípusokat leíró, 2001-ben az *International Journal of Neuropsychopharmacology* szaklapban megjelent közleményünk több, mint egy évtizeden át ennek a folyóiratnak legidézettebb 10 eredeti közleménye közé tartozott, amit a lap főszerkesztője az éves szerkesztőbizottsági ülések keretében külön is bemutatott (6).

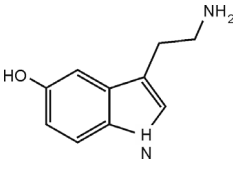
### A szerotonin és receptorainak szerepe az epilepsziában, a neuroendokrin rendszer és az alvás-ébrenlét szabályozásában

A szerotonin létezéséről és kulcsfontosságú szerepéről már több mint fél évszázada van tudomásunk. A konkrét agyi struktúrákhoz, sejttípusokhoz, főleg neuronokhoz, valamint receptorokhoz köthető funkciók meghatározása azonban csak a 90-es évektől vált lehetővé. A szerotonin, és egyes receptorainak szerepét több hormon és neuropeptid elválasztásában először írtuk le (7, 8). Ezeknek a vizsgálatoknak a befejezésével az állatkísérletes EEG módszertanát és néhány epilepszia modellt beállítottunk az általam vezetett laboratóriumban. Az alvás terén is fedeztünk fel újdonságokat, de a legjelentősebb nemzetközi visszhangot EEG-s vizsgálataink közül epilepsziakutatásaink váltották ki. Munkáink során elsőként írtuk le a szerotoninnak, illetve receptorainak epilepsziában betöltött szerepét. Tisztáztuk, melyik szerotonin receptor gátolja, melyik aktiválja az epilepsziás jelenségeket. Az állatkísérletes munkáink és eredeti közleményeink alapján megírt összefoglalónk áttekinthető rendszerbe szedte a különböző aktiváló és gátló hatásokat, ami a 15 féle, minden emlősben jelen lévő szerotoninreceptor, valamint az ezekre ható gyógyszerek nagy száma miatt klinikusoknak és alapkutatóknak egyaránt hasznos olvasmány (9). Alvásvizsgálataink a receptor altípusok szerepe mellett konkrét drog- és gyógyszermolekulákra is kiterjedtek, így elsőként írtuk le az ecstasy hatóanyagának és a fájdalomcsillapító tramadolnak a hatásait (10, 11).

### A depresszió genetikája

A 90-es években elkezdett neuro-pszicho-farmakogenetikai vizsgálataink alapján 2003-ban bekerültünk egy nagy nemzetközi konzorciumba, majd pályázat útján velük közösen az EU mindmáig legnagyobb támogatását nyertük el depresszió kutatásra. Kutatócsoportom jelentette a vizsgálat magyar résztvevőit. A munka keretében közel 3000 főből álló humán adatbázist gyűjtöttünk. Mindenkitől a pszichiátriai adatok, betegségek, személyiségjegyek, vonások, temperamentumok mellett számos háttérinformáció állt rendelkezésre, valamint genetikai minta, amiből minden személy kb. 3 millió genetikai variánsát határoztuk meg. Ezzel egy sokmillió adatból álló adatbázist hoztunk létre, ami komplexitása miatt a legkülönbözőbb kérdések vizsgálatára alkalmas, sőt a mesterséges intelligencia módszereinek bevetésével általunk nem is remélt eredményeket is szolgáltatott, melyek messze túlmutattak a depresszió kérdéskörén. A depresszióval kapcsolatosan megvizsgáltuk, mely gének járulnak hozzá, és milyen úton a depresszió kialakulásához. Ennek során számos gént azonosítottunk, melyek variánsai vagy közvetlenül a de-

2. táblázat. A szerotonin által szabályozott funkciók. Külön (+) jelöltük azokat, amelyekre már vannak szerotonerg gyógyszerek a piacon. A\* jelöli azokat, ahol a szerotonerg szabályozásban és/vagy a gyógyszerek szerotoninnal kapcsolatos hatásaiban alapvető újdonságokat sikerült elsőként leírunk

FUNKCIÓK	GYÓGYSZEREK
SZEROTONIN (5-HT)	
alvás-ébrenlét	+ *
napszaki ritmus	+ *
kognitív funkciók	
hangulat, érzelem	+ *
szexuális aktivitás	+ *
agresszivitás	*
szorongás	+ *
társas magatartás	*
étvágy, táplálékfelvétel	+ *
fájdalom	
hányás	+
hormonháztartás	+ *
bélműködés	+
migrén	+ *
epilepszia	+ *
embrionális fejlődés	

presszió hátterében álló endofenotípusokat, vonásokat, temperamentumokat, vagy a betegség kialakulásában szerepet játszó gén-környezet interakciókat befolyásolják. Eredményeink alapján az ezen gének által kódolt fehérjék közül több is új antidepresszív gyógyszer-célpontra tekinthető, vagyis a jelenlegitől teljesen eltérő új gyógyszerek fejlesztésének irányát jelöli ki. Ilyenek például a galanin rendszer bizonyos fehérjéi, egyes purinreceptorok, GABA-receptor-alegységek és interleukinek. Genetikájuk alapján ezek hatása relevánsabb, mint a transzportereké, amelyek gátlóit jelenleg a klinikumban széles körben alkalmazzák. Számos eredményünk a világ ezen a területen vezető folyóirataiban jelent meg. Ezt a projektet a Semmelweis Egyetemen később az általam vezetett MTA-SE Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport keretében folytattuk (12-16).

A fentiekén kívül említést érdemel az OPNI-ban végzett vizsgálatok közül a dopamin-béta-hidroxiláz

enzim szérumban mérhető aktivitásának összefüggése a pszichózisokkal, valamint az ecstasy hatóanyagának neurokémiai, neurofarmakológiai hatásai (17, 18).

### Irodalom

- Haller J. Kutatói rangsorok – a világ és Magyarország. *Magyar Tudomány*, 2020; 181(11):1541-56.
- Ioannidis JP, et al. A standardized citation metrics author database annotated for scientific field. *PLoS Biol*, 2019; 17(8):e3000384.
- Juhász G, et al. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*, 2005; 25(3):179-83.
- Juhász G, et al. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain*, 2003; 106(3):461-70.
- Edvinsson L. Correlation between CGRP and migraine attacks. *Cephalalgia*, 2005; 25(3):163-64.
- Bagdy G, et al. Anxiety-like effects induced by acute fluoxetine, sertraline or m-CPP treatment are reversed by pretreatment with the 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist SB-242084 but not the 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist WAY-100635. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2001; 4(4):399-408.
- Bagdy G. Role of the hypothalamic paraventricular nucleus in 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor-mediated oxytocin, prolactin and ACTH/corticosterone responses. *Behav Brain Res*, 1995; 73(1-2):277-80.
- Bagdy G, et al.  $\beta$ -Endorphin responses to different serotonin agonists: involvement of corticotropin-releasing hormone, vasopressin and direct pituitary action. *Brain Res*, 1990; 537(1-2):227-32.
- Bagdy G, et al. Serotonin and epilepsy. *J Neurochem*, 2007; 100(4):857-73.
- Balogh B, et al. Effects of a single dose of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine on circadian patterns, motor activity and sleep in drug-naive rats and rats previously exposed to MDMA. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004; 173(3):296-309.
- Koncz S, et al. EEG and Sleep Effects of Tramadol Suggest Potential Antidepressant Effects with Different Mechanisms of Action. *Pharmaceuticals*, 2021. 14(5): p. 431.
- Lazary J, et al. New evidence for the association of the serotonin transporter gene (SLC6A4) haplotypes, threatening life events, and depressive phenotype. *Biol Psychiatry*, 2008; 64(6):498-504.
- Lazary J, et al. Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB1 receptor antagonists. *Trends Pharmacol Sci*, 2011; 32(5):270-80.
- Juhász G, et al. Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014; 111(16):E1666-E1673.
- Gonda X, et al. Significance of risk polymorphisms for depression depends on stress exposure. *Sci Rep*, 2018; 8(1):1-10.
- Gonda X, et al. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther*, 2019; 194:22-43.
- Ádori C, et al. Damage of serotonergic axons and immunolocalization of Hsp27, Hsp72, and Hsp90 molecular chaperones after a single dose of MDMA administration in Dark Agouti rat: temporal, spatial, and cellular patterns. *J Comp Neurol*, 2006. 497(2):251-69.
- Mód L, et al. Serum DBH activity in psychotic vs. nonpsychotic unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res*, 1986; 19(4):331-3.



## Transzlációs kutatások a fogorvostudomány határterületein – a molekuláris élettantól a klinikai vizsgálatokig Huzella Tivadar emlékérem és jutalomdíj, 2020

Translational research in the frontier areas of dentistry – from molecular physiology to clinical trials  
Huzella Tivadar Memorial Medal and Award, 2020

**Dr. Varga Gábor**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Orálbiológiai Tanszék,

<sup>2</sup> Semmelweis Egyetem Transzlációs Medicina Központ

varga.gabor@dent.semmelweis-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A 2020. évi Huzella Tivadar emlékérem és jutalomdíj elnyeréséhez vezető kutatómunka során munkatársaimmal a molekuláris szintű alapkutatástól a valódi klinikai vizsgálatokig a teljes transzlációs kutatási folyamat részesei lehettünk. Kezdeti, a nyálszekréció molekuláris mechanizmusát tanulmányozó munkánk elvezetett minket a fogzománc képződésének nyálszekrécióhoz sok tekintetben nagyon hasonló folyamatainak modellezéséhez. Közben a szájüregi keményszöveti regenerációs folyamatokat előbb sejtszinten, majd preklinikai vizsgálatok szintjén vizsgáltuk, s ez elvezetett minket a klinikailag releváns regenerálódási folyamatok metaanalízissel történő tanulmányozásához. Végül a kör a nyál, mint diagnosztikus faktor tanulmányozásával zárult, előbb metaanalízis módszertanával, majd ennek nyomán klinikai minták vizsgálatával, hogy ezek alkalmassá váljanak rutin diagnosztikai mérések elvégzésére.

**KULCSSZAVAK** dentistry, oral biology, molecular physiology, regeneration, tooth, salivary gland, diagnostics

**SUMMARY** During the research work leading to the 2020 Huzella Tivadar Commemorative Medal and Prize, my colleagues and I were able to participate in the entire translation research process, from basic research at the molecular level to real clinical trials. Our initial work studying the molecular mechanism of salivary secretion led us to model the processes of enamel formation for salivary secretion that are very similar in many respects. Meanwhile, we examined the processes of oral hard tissue regeneration first at the cellular level and then at the level of preclinical studies, which led us to study the clinically relevant regeneration processes by meta-analysis. Finally, the cycle ended with the study of saliva as a diagnostic factor, first with the methodology of meta-analysis and then with the examination of clinical samples to make them suitable for routine diagnostic measurements.

**KEY WORDS** fogorvostudomány, orális biológia, molekuláris élettan, regeneráció, fog, nyálmirigy, diagnosztika

*Huzella Tivadar* (1886–1950) nagyváradi származású kiváló magyar hisztológus, egyetemünk tanára volt. 1932-től a Budapesti Tudományegyetem II. Számú Anatómiai Intézetét vezette. Nyomdokaiba kíváncsni nyilvánvalóan nagy merészség, ezt ki sem tűzhettem. Azonban végzett biológusként egész pályám során igyekeztem a Huzella professzor által képviselt szellemiséget követni, s szerény képességeimet és lehetőségeimet a gyakorlat számára is hasznosítható orvostudományi és fogorvos-tudományi ismeretek bővítésére és fiatal kutatók és oktatók nevelésére fordítani.

A kutatómunka előrehaladását nagyban elősegítették az egyetemen általam vezetett, pályázati úton elnyert EFOP, NKFIH, FIKP és az NIH-NIDCR által támogatott projektek, valamint jelentős hazai és nemzetközi együttműködések, amelyekért ezúttal is köszö-

netet szeretnék mondani. Ezek felhasználásával, munkatársaimmal túlléptünk a klasszikus alapkutatási tevékenység keretein, s klinikai vonatkozású hasznosulás irányába is továbbépítettük munkánkat.

Kutatásaink során végigjártuk a teljes transzlációs folyamatot. Kezdeti, a nyálszekréció molekuláris mechanizmusát tanulmányozó munkánk elvezetett minket a fogzománc képződésének nyálszekrécióhoz sok tekintetben nagyon hasonló folyamatainak modellezéséhez. Közben a szájüregi keményszöveti regenerációs folyamatokat előbb sejtszinten, majd preklinikai vizsgálatok szintjén vizsgáltuk, s ez elvezetett minket a klinikailag releváns regenerálódási folyamatok metaanalízissel történő tanulmányozásához. Végül a kör a nyál, mint diagnosztikus faktor tanulmányozásával zárult, előbb metaanalízis módszertanával, majd ennek

nyomán klinikai minták vizsgálatával, hogy ezek ténylegesen alkalmassá váljanak rutin diagnosztikai mérések elvégzésére.

### Epithelialis folyamatok a nyál létrehozásában

A nyál az emberi szervezet által létrehozott legvíztisztább folyadék, amelynek termelődése még nem minden elemében tisztázott. Az általunk kidolgozott funkcionális, vektorialis iontranszportra képes emberi mesterséges nyálmirigy modell fejlesztése is túlmutat az alap kutatáson. Ezen vizsgálati eredmények megalapozhatják a nyálmirigy diszfunkciók korrekcióját, illetve végső soron a nyálmirigy transzplantációt Sjögren-szindróma esetén és fej-nyaki daganatok kezeléséhez kapcsolódó besugárzást követően.

A primer emberi submandibularis nyálmirigy-sejtkultúrák (huSMG) az irodalmi adatok alapján ductalis fenotípusúak (1, 2). Azonban részletes funkcionális vizsgálatot ezeken a sejteken nem végeztek. Vizsgálataink során a huSMG monolayer kialakulását és a sejtek acináris jellegének megjelenését vizsgáltuk molekuláris biológiai és élettani módszerekkel. A metodika megalapozására – és kontrollként – különböző sejtvonalakat használtunk. A huSMG sejtek Transwell Clear poliészter membránon, Hepato-STIM tápoldatban képesek konfluens, polarizált monolayer létrehozására, míg MEM tápoldatban nem. A Transwell-membrán a tápoldat ion és fehérje alkotóit átengedi, de a sejteket nem. A membránon növesztett sejtekből szoros kapcsolatokkal zárt sejtréteget tudunk létrehozni. A sejtréteg két oldalán így két elkülönült (apicalis és basolateralis) térfél alakul ki, amely térfelek között az ionok számára csak a sejtrétegen keresztül lehetséges „átjárás”, és ionmozgás csak a fehérjék által szabályozottan tud megvalósulni. A sejtekben kimutatható volt mind az acináris markerként használt NKCC1, AQP5 és amiláz, mind a ductalis markerként használatos epithelialis  $\text{Na}^+$ -csatorna (ENaC) és a claudin-1 (CLDN1) génexpressziója. A sejtek amiláz termelésére lettek képesek, és ez a Transwell-membránra ültetve fokozódott (1). A monolayerek bazális rövidzárlati áram (Isc) mennyisége a  $\text{Cl}^-$  és  $\text{HCO}_3^-$  elvonása vagy az ENaC-et gátló kis koncentrációjú amilorid adása után szignifikánsan csökkent.  $\text{Cl}^-$  és  $\text{HCO}_3^-$  mentes közegben az amilorid hatására az Isc majdnem teljesen megszűnt. Az Isc növelhető volt a  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  szint növelésével purinerg (ATP) és kolinerg (carbachol) stimulációval, míg a cAMP szint növelésével (forskolin) nem. Ez csökkenthető volt  $\text{HCO}_3^-$  mentes közegben csökkenthető bumetaniddal, ami a basolateralisan elhelyezkedő  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  kotranszportert (NKCC1) gátolja.  $\text{Cl}^-$  mentes közegben a  $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$  kotranszportert (NBC1) inhibitor H2DIDS és a  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  kicserélő (NHE1) inhibitor EIPA együttes adása az ATP stimuláció hatását majdnem teljesen megszüntet-

te. A bazális Isc-t a  $\text{Cl}^-$  elvonása, a H2DIDS és az EIPA együttesen sem tudta teljesen megszüntetni. Így a Transwell-membránon létrehozott monolayerek képesek voltak aktív, transepithelialis ionszekréción. A transepithelialis ionáram a  $\text{Cl}^-$  és  $\text{HCO}_3^-$  szekréciónból és  $\text{Na}^+$  reabszorpciónból együttesen jön létre. A sejtek basolateralis oldalán más epithelialis sejtekhez hasonlóan NBC1, NHE1, AE2 és NKCC1 transzportert működött. Kutatómunkánk során így sikeresen létrehoztunk egy, bár ductalis és acináris karaktert egyaránt megjelenítő, de vektorialis elektrolit szekréciónra képes kétdimenziós emberi nyálmirigy szekrécións modell (1).

Mindezekhez kapcsolódtak klinikai irányultságú vizsgálataink, melyek során jellemeztük a nyálnak, mint diagnosztikus faktornak a szerepét akut és krónikus stresszhelyzetekben (3-5). Ide tartoznak a szájjüregi kóros folyamatok visszaszorítására irányuló metaanalízis vizsgálataink, amelyek különböző szájfertőtlenítők a szájhigiénia fenntartásában betöltött szerepét tanulmányozták, amelyek együttműködnek a nyál normál szájjüregi miliót fenntartó hatásaival (6-8).

### Funkcionális vizsgálatok az iontranszport mechanizmusok feltárására ameloblastokban

A fogzománc az emberi test legkeményebb szövete, míg a nyálmirigyek a szervezet leghígabb folyadékát termelik. A zománc fő rendellenességei környezeti vagy genetikai eredetűek. Közülük a molaris-metszőhipomineralizáció a teljes népesség mintegy 5–15%-át, míg a fogszuvasodás kisebb-nagyobb mértékben mindenkit érint élete során. A nyálmirigyek irreverzibilis funkcióvesztése elsősorban Sjögren-szindrómában, illetve daganatkezelés miatti besugárzás következtében történik.

A világon egyedülálló kétdimenziós, polarizált ameloblast modell kifejlesztését valósítottuk meg, amely elsőként teszi lehetővé a zománcképződés során az iontranszportért és pH szabályozásért felelős mechanizmusok, toxikus hatások direkt vizsgálatát (9-15). A modell új eszközként szolgál a zománcképződés zavarainak megértéséhez, az alumineralizált fogzománc (fogszuvasodás, hipomineralizáció, fluorosis stb) helyreállításához. Ennek központi eleme a permeábilis membránra ültetett, differenciáltot HAT-7-sejtek alkalmazása, ami egy patkány metszőfogból izolált praeameloblast eredetű sejtvonal. A sejteket egy pH-érzékeny fluoreszcens festékkel feltöltve (BCECF), majd a különböző térfeleken különböző összetételű oldatokat áramoltatva egy speciális mikroszóppal, mikrofluorimetriás módszerrel valós időben követhetőek az intracelluláris pH változások, azaz a  $\text{H}^+$  és  $\text{HCO}_3^-$  ionok transzportja. A Journal of Dental Research-ban publikált tanulmányunk fő megállapítása az volt, hogy a

Transwell-membránokon egy rétegben növesztett HAT-7 sejtek képesek az apicalis-basolateralis  $\text{HCO}_3^-$ -szekrécióra (9). A továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy ebben a folyamatban milyen transzportfehérjék játszanak szerepet. A bikarbonát szekréciójához szükség van előzetesen a  $\text{HCO}_3^-$  sejten belüli felhalmozására különböző transzport mechanizmusok útján. Az ebben feltehetően kulcsszerepet játszó basolateralis oldali sav/bázis transzporterek azonosítása céljából először megvizsgáltuk a sejtekben az intracelluláris pH (pHi) helyreállási képességét savas terhelés után,  $\text{HCO}_3^-$ -ot és  $\text{CO}_2$ -t nem tartalmazó környezetben. Eredményeink szerint a savas terhelésre bekövetkező kompenzációs pHi emelkedés a HAT-7 sejtekben a basolateralis  $\text{Na}^+$  jelenlététől függ. Így ezt nagy mértékben blokkolták a basolateralisan adott  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  cserélőket specifikusan gátló szerek (12). Ez összhangban áll azzal a megfigyeléssel, hogy a gyomor-bél traktus különféle hámsejtjeinek szinte egyetemes tulajdonsága egy basolateralisan megjelenő  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  cserélő, az NHE1. A HAT-7 sejtes vizsgálatainkban a basolateralis  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  kotranszporter jelenlétét  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$  jelenlétében végzett savas terheléses kísérletekben mutattuk ki (12). A  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  cserélő és a  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  kotranszporter gátlószereinek, egyidejű alkalmazása szignifikánsan nagyobb gátlást eredményezett mint a  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  cserélő gátlószere önmagában alkalmazva. Ez arra utal, hogy egy basolateralis nátrium-bikarbonát kotranszporter is hozzájárul az intracelluláris  $\text{HCO}_3^-$ -utánpótláshoz (12). Amikor az NHE aktivitást  $\text{HCO}_3^-$ -mentes közegben mértük, a pHi visszatérés sebessége az acidosisból és annak NHE-inhibitorral való gátlása lényegesen alacsonyabb volt, mint a  $\text{HCO}_3^-$ -tartalmú közegben mért visszatérés és gátlása, újra jelezve egy NHE-független mechanizmus létezését (12).

A nátrium-kálium-klorid kotranszporter (NKCC) aktivitás is kimutatható mikrofluorometriával,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  tartalmú oldat alkalmazásával. A nátrium-kálium-klorid kotranszporter a  $\text{K}^+$  helyett  $\text{NH}_4^+$ -ionokat is képes bejuttatni a sejtbe (16). A gyengén savas  $\text{NH}_4^+$ -ionok mozgása pH változást okoz, mivel a sejtbe jutva proton donorként viselkedik, s ez pH csökkenést okoz a sejtben. Kísérleteink során a polarizált HAT-7 sejtek  $\text{NH}_4\text{Cl}$  expozíciója alatt egy szignifikáns basolateralis, az NKCC gátlószereire érzékeny pHi csökkenést figyeltünk meg (12).  $\text{Cl}^-$ -ion szubsztitúciós kísérleteink szerint a HAT-7 sejtek basolateralis membránjában funkcionális  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  cserélő aktivitás detektálható (12). Ez az ioncserélő valószínűleg az AE2 transzporter, amelynek expresszióját polarizált HAT-7 sejtjeinkben immunocitokémiával is kimutattuk (9). Ez a transzporter a legtöbb epithelialis sejt basolateralis membránjában is jelen van (17).

Funkcionális vizsgálataink eredményeire és elméleti megfontolásokra (14, 18) támaszkodva feltételezzük,

hogy az érési ameloblastok ciklizálása során a fodros felszíni ameloblast sejtek szekretálják a  $\text{Ca}^{2+}$  és foszfát ionokat a zománctérbe. A sejt  $\text{Ca}^{2+}$  felvétele a basolateralis oldalon történik, a store operated calcium felvételi útvonalon (SOCE) keresztül, majd a  $\text{Ca}^{2+}$  az apicalis felszínen a kálium-függő nátrium/kalcium cserélő (NCKX4) és nátrium/kalcium cserélő (NCX) (transzporterek) segítségével ürül ki. A foszfátszállítás valószínűleg a  $\text{Na}^+$ -függő foszfát transzporterrel történik. Eközben a mineralizáció fokozódásával párhuzamosan, a mineralizációs térben a pH lassú csökkenése figyelhető meg, mivel a hidroxipatit-kristályok képződése közben nagy mennyiségű proton szabadul fel (1 mol kristályképződés során 8 mol proton felszabadulás történik), amelyhez feltételezhetően egy aktív folyamat is hozzájárul, amelyben a  $\text{V-H}^+$ -ATPáz (V típusú vagy vakuoláris ATPáz) játszik szerepet az apicalis oldalon (13).

A sima felszíni érési ameloblastok a basolateralis oldalra építik át a szoros kapcsolatokat. Az intracelluláris bikarbonát felhalmozódását a basolateralisan zajló  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$  kotranszport és a  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  cserélőn keresztül megvalósuló, szénsav-anhidrázzal támogatott protonkiválasztás idézi elő (13). A  $\text{Na}^+$  jelenlététől függő nátrium-proton cserélők a protonok basolateralis oldali leadásával a bikarbonát intracelluláris akkumulációját biztosíthatják. A nátrium-bikarbonát kotranszporter basolateralis aktivitása a bikarbonát-ionok közvetlen transzportjához járulhat hozzá. A basolateralis anioncserélő aktivitás pedig fontos eleme lehet az ameloblast sejtek pH szabályozásának mind a sejtben belül, mind a mineralizációs térben. Az intracelluláris  $\text{Cl}^-$ -felhalmozódást valószínűleg a nátrium-kálium-klorid kotranszporter végzi, amelynek fő mozgatója a  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPáz generálta  $\text{Na}^+$ -grádiens. Apicalisan a klorid és kisebb mennyiségben a bikarbonát a cAMP-aktiválta CFTR és a  $\text{Ca}^{2+}$ -aktivált klorid csatornákon keresztül hagyja el az ameloblast sejteket. A bikarbonátot apicalisan az SLC26A anioncserélő cseréli ki az ezt megelőzően szekretált klorid ionokkal (13). A ciklikus átalakulás a fodros felszínükből a sima felszíni sejtalakba és a pH-szabályozás képessége a mineralizációs térben együttesen lehetővé teszik a folyamatos hidroxipatit kristálynövekedést, amíg az eléri a legvégső, 95% feletti mineralizáltságú szintet (13).

Az általunk feltételezett ciklizáláson alapuló transzport mechanizmusok komplex rendszere egy alapvetően új területet nyit meg a fogzománc kialakulásáról elérhető ismereteknek. Ezekre a molekuláris élettani ismeretekre alapozva ezen a területen is elkezdjük in silico, meta-analízisen alapuló, klinikai adatokat feldolgozó kutatómunkánkat, amely reményeink szerint elvezet majd az erodált zománc megújításához, nemcsak mesterséges anyagokkal történő reparációs, de regenerációs beavatkozások sikeres alkalmazásához is.

## Csontregeneráció, összeintegráció és neuroregeneráció összejtekkel és szerkezeti elemekkel

A csontregeneráció és az implantológia a fogorvostudományi kutatások széles körűen vizsgált és dinamikusan fejlődő területe. Számos állatmodell létezik a csontregeneráció vizsgálatára, de olyan modell, amely jól reprodukálható, olcsó és megbízható nem áll rendelkezésre. Új preklinikai modelleket fejlesztettünk az implantátumok rögzülésének vizsgálatára, illetve kritikus méretű csontdefektus kialakítására patkányokban (19, 20). Célkitűzésünk volt egy korábban intézetünkben *Blazsek József* által kidolgozott (21) preklinikai patkányfarok-implantációs modell továbbfejlesztése, az implantátumok összeintegrációjának kvantitatív és kvalitatív monitorozása céljából, biomechanikai és strukturális vizsgálati módszerek kombinációjával. Emellett egy új kísérleti modellt dolgoztunk ki csontdefektus-regenerációs vizsgálatokhoz, egyszerre több, a farokcsigolyákba merőlegesen elhelyezett implantátum integrációjának nyomon követésével. Olyan módon fejlesztettünk ki egyedi implantátumokat, hogy mind funkcionális és szerkezeti elemzéseket lehetővé tegyenek. A kontakt oszteogenezis elemzéséhez a csigolyákban hosszirányba helyeztük el az implantátumokat („Direct OSSI”). A távoli oszteogenezis vizsgálatára egyszerre több implantátum került behelyezésre (teret hagyva az implantátum teste és a csont között) a csigolyák hossz tengelyeire merőlegesen („Gap OSSI”). A csontregeneráció vizsgálatához többszörös, transzverzális csontdefektust alakítottunk ki a patkány farokban („BD OSSI”). A „Direct OSSI” modell kvantitatívan detektálhatóvá tette titán implantátumok összeintegrációjának időbeli változásait. A „BD OSSI” modellben a csontdefektusok gyógyulást csak megfelelő szerkezeti anyagok feltöltése után mutattak. A „Gap OSSI” távolsági oszteogenezist mutatott a patkányfarokban elhelyezett implantátumok körül. Eredményeink azt mutatják, hogy a patkány farok csigolya hasznos modellként szolgálhat a csontszövet regeneráció preklinikai értékeléséhez, és alkalmas az összeintegráció strukturális és biomechanikai elemzésekkel történő értékelésére. Összességében az eredmények bővíthetik tudásunkat a csontregenerációról és az összeintegrációról, előmozdíthatják és támogathatják a jövőbeli klinikai fejlesztéseket (19, 20).

Mindezekhez kapcsolódnak *in vitro* vizsgálataink során fogeredetű mesenchymalis oszejtkultúrák oszteogén (22-24) és neurogén (25-27), differenciálódásának általunk nyert vizsgálati eredményei. A szövetépítéshez szükséges bioaktív komponensek és poliaszparaginsav-alapú hidrogélek optimális kombinációinak kialakítása (28-34), valamint új preklinikai modelljeink az összeintegráció vagy a gerincvelői traumás sérülés

elemzésére új terápiás lehetőségek irányait nyitják meg.

Ugyancsak patkányokban jellemeztük a gerincvelői sérülés során kialakuló neuroimmun gyulladós folyamatok lezajlását (35). Az általunk kialakított standardizált fogeredetű oszejtkultúrák, és az újonnan kifejlesztett poliaszparaginsav-alapú és más hidrogélek felhasználásával illetve kombinációjukkal jelenleg olyan vizsgálatokat folytatunk, amelyek *in vivo* körülmények között is elősegíthetik a csontregeneráció összeintegráció és neuroregeneráció folyamatait.

Ide kapcsolódnak azok a klinikai irányultságú, metaanalízis alapú kutatásaink, amelyek ugyancsak a csontregenerációt és összeintegrációt és neuroregenerációt elősegítő, illetve a károsító mechanizmusok aktiválódását megakadályozó tényezőket igyekeznek objektív, nagy elemszámú randomizált klinikai vizsgálatok integrációjával azonosítani (27, 36-38).

A megelőző kutatásaink során felhalmozott ismeretek és technológiák komplex alkalmazása a nyálnak, mint lehetséges diagnosztikus faktornak a vizsgálatára COVID-19 páciensekben

A COVID-19-fertőzés, amelyet a SARS-CoV-2 okoz, diagnosztikájára a jelenleg legelismertebb módszer a felső légutakból történő kenetgyűjtés, majd ebből RT-qPCR alkalmazásával a vírus jelenlétének molekuláris biológiai azonosítása. Feltételezésünk az volt, hogy a nyál, mint diagnosztikus faktor alkalmas a vírus neminvaszív, gyors, egyszerű és biztonságos azonosítására. Ezt a rendelkezésre álló adatok metaanalízis alapú integrálásával valószínűsítettük.

A SARS-CoV-2 okozta 2019-es koronavírus-betegség, azaz a COVID-19, súlyosan fertőző. A betegség tünetei nem specifikusak, bár láz, köhögés, légszomj és fáradtság átlátában fellép. Ezek sok szezonális vírus fertőzés esetében ugyancsak gyakoriak, ami nehezíti a diagnózist. Számos diagnosztikai vizsgálat már rendelkezésre áll a koronavírus kimutatására, a jelenleg leggyakrabban alkalmazott eljárás a felső légutakból történő kenetgyűjtés, majd ebből RT-PCR alkalmazásával a vírus jelenlétének molekuláris biológiai azonosítása. Ez azonban minden egyes esetben képzett egészségügyi személyzet beavatkozását igényli a minta gyűjtéséhez, amely magában foglalja a fertőzés jelentős veszélyét. Ezért ez a teszt nem szolgáltat optimális feltételeket széles körű szűrővizsgálatok gyors elvégzésére. Vizsgálataink során összehasonlítottuk COVID-19 fertőzött betegekben a felső légutakból történő kenetek gyűjtéséből, illetve a gyűjtött nyálból eredő mintákból RT-PCR-rel és antigén teszttel a SARS-CoV-2 vírus detektálhatóságát. Feltételezésünk az volt, hogy a nyálból történő vírusmeghatározás egyenértékű vagy közel egyenértékű lesz a felső légutakból történő kenetekből nyert víruseredményeivel.

Vizsgálataink során metaanalízis módszerrel összehasonlítottuk az azonos páciensekből származó felső légúti kenetek RT-PCR eredményeit a köpet/nyál gyűjtésével nyert minták RT-PCR eredményeivel a már elérhető közlemények alapján (39-41). Szisztematikusan irodalomkutatáson alapuló biostatistikai elemzésünk azt mutatta, hogy a nyálvizsgálatok érzékenysége 91% (CI 80–99%), míg az orrgarati minták tesztjeinek érzékenysége 98% (CI 89–100%) olyan COVID-19 betegeknél, akiknél a betegség korábban PCR teszt és szimptomákon alapuló diagnózis alapján megerősítést nyert. Így az akkor már megjelent, egyenként relatíve kis elemszámmal publikált közlemények metaanalízis szintézise alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy a nyálteszt ígéretes alternatívája az orr-garati teszteknek a COVID-19 diagnózisához (42). Ugyanakkor azt is megállapítottuk, hogy a nyálmintákkal történő vírusdetektálás specifitásának és érzékenységének további vizsgálatához azonban további diagnosztikai pontossági vizsgálatok voltak szükségesek (42). Így a COVID-19 elleni védekezés első vonalában dolgozó klinikus kollégákkal és biotechnológusokkal hazai környezetben folytattuk kutatásainkat, amelyek megerősítették *in silico* módszerrel nyert eredményeinket. Az azóta eltelt időben a nyál, mint diagnosztikus minta alkalmazása SARS-CoV-2 vírusfertőzés azonosítására világméretben elfogadottá vált, és az ezen a módszeren alapuló termékek világszerte, így Magyarországon is elérhetőek, megvásárolhatóak. Velünk párhuzamosan számos laboratóriumi és klinikai vizsgálat történt ezen a területen, de azért örömeinkre szolgál, hogy mi is hozzájárulhattunk az előre lépéshez.

A nyál széles körű alkalmazásának van azonban egy rendkívül fontos gátja a labordiagnosztikában. A nyál ugyanis egy rendkívül viszkózus folyadék, ez pedig jelentős módon nehezítheti a nyálminták rutin klinikai laboratóriumi alkalmazását. Ezért igyekeztünk kidolgozni egy olyan eljárást, amely csökkenteni tudja a nyálminták viszkozitását (43). A Kinexus Pro rotációs viszkozimétert alkalmaztuk a nyál minták viszkozitásának reprodukálható és standardizálható mérésére. A nyálminták viszkozitását mindenekelőtt változó nyírósebesség mellett mértük, mivel a nyál egy nem-newtoni folyadék, a belső súrlódását jellemző anyagi paraméterek nem állandók, tehát a nyírósebesség változásával a viszkozitás is változik. Növekvő nyírósebesség mellett a nyálminták viszkozitása nyíróerő függő módon monoton csökkent, az egyes minták között azonban extrém mértékű különbségeket találtunk. A nyálminták fagyasztását, majd azok felengedését követően arra jutottunk, hogy ez a beavatkozás nem változtatja szignifikánsan a nyálminták reológiai tulajdonságait. A vortexelés viszkozitásra gyakorolt hatására irányuló vizsgálataink ugyancsak arra utalnak, hogy 30 másodpercig tartó vortexelés sem csökkenti szignifikánsan a nyál

viszkózitását. Ugyanakkor azt találtuk, hogy a nyál viszkozitását elsősorban alakító mucin kémiai megbonthatása Proteináz-K fehérjebontó enzimmel történő inkubációval jelentősen csökkentette a nyálviszkózitást. A mucin ecetsavval történő kicsapása hasonló eredményt hozott, azonban a klinikai mintáknál a kicsapódás magával ragadja a mintákban található egyéb komponenseket, így a meghatározandó fehérjéket, hormonokat, vírusokat is. Összefoglalva, a korábbi megfigyelésekkel egybehangzóan a nyálminták viszkozitása igen nagyfokú varianciát mutatnak mind az egyes vizsgált személyek között, mind az egyes személyek különböző napokon gyűjtött mintái esetében. A Proteináz K-val történő kezelést követően azonban a minták rutin klinikai laboratóriumi körülmények között is könnyen és biztonságosan alkalmazhatóvá válnak diagnosztikai meghatározások céljára (43).

### Köszönetnyilvánítás

Nagy köszönettel tartozom egyetemi, hazai és nemzetközi együttműködő partnereimnek, valamint a Semmelweis Egyetem FOK Orálbiológiai Tanszék, és a Transzlációs Medicina Központ munkatársainak, továbbá PhD és TDK hallgatóimnak, akik a pályázatban megjelent eredményeinket kiváló munkájukkal létrehozták.

A munka létrejöttét az EFOP-3.6.2.-16-2017-00006, az NKFIH – K 125161 és 2020-2.1.1-ED-2020-00097, Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020), a Semmelweis Egyetem Terápia tématerületi programja keretében, valamint az Amerikai Egyesült Államok Egységügyei Szolgálat (NIH NIDCR 1R01DE027971) által támogatott kutatási projektek finanszírozták.

### Irodalom

1. Hegyesi O, Foldes A, Bori E, Nemeth Z, Barabas J, Steward MC, et al. Evidence for Active Electrolyte Transport by Two-Dimensional Monolayers of Human Salivary Epithelial Cells. *Tissue Eng Part C Methods* 2015; 21:1226-36.
2. Szlavik V, Szabo B, Vicsek T, Barabas J, Bogdan S, Gresz V, et al. Differentiation of primary human submandibular gland cells cultured on basement membrane extract. *Tissue Eng Part A* 2008; 14:1915-26.
3. Keremi B, Beck A, Fabian TK, Fabian G, Szabo G, Nagy A, et al. Stress and Salivary Glands. *Curr Pharm Des* 2017; 23:4057-65.
4. Lohinai Z, Burghardt B, Zelles T, Varga G. Nitric oxide modulates salivary amylase and fluid, but not epidermal growth factor secretion in conscious rats. *Life Sci* 1999; 64:953-63.
5. Rakonczay Z, Jr., Vag J, Foldes A, Nagy K, Nagy A, Hegyi P, et al. Chronic inflammation in the pancreas and salivary glands—lessons from similarities and differences in pathophysiology and treatment modalities. *Curr Pharm Des* 2014; 20:1104-20.
6. Keremi B, Marta K, Farkas K, Czumbel LM, Toth B, Szakacs Z, et al. Effects of Chlorine Dioxide on Oral Hygiene – A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2020; 26:3015-25.

7. Ruksakiet K, Hanak L, Farkas N, Hegyi P, Sadaeng W, Czumbel LM, et al. Antimicrobial Efficacy of Chlorhexidine and Sodium Hypochlorite in Root Canal Disinfection: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Endod* 2020; 46:1032-1041 e1037.
8. Sang-Ngoen T, Czumbel LM, Sadaeng W, Miko A, Nemeth DI, Matrai P, et al. Orally Administered Probiotics Decrease *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* but Not Other Periodontal Pathogenic Bacteria Counts in the Oral Cavity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12:682656.
9. Bori E, Guo J, Racz R, Burghardt B, Foldes A, Keremi B, et al. Evidence for Bicarbonate Secretion by Ameloblasts in a Novel Cellular Model. *J Dent Res* 2016; 95:588-596.
10. Foldes A, Sang-Ngoen T, Kadar K, Racz R, Zsembery A, DenBesten P, et al. Three-Dimensional Culture of Ameloblast-Originated HAT-7 Cells for Functional Modeling of Defective Tooth Enamel Formation. *Front Pharmacol* 2021; 12:682654.
11. Kadar K, Juhasz V, Foldes A, Racz R, Zhang Y, Lochli H, et al. TRPM7-Mediated Calcium Transport in HAT-7 Ameloblasts. *Int J Mol Sci* 2021; 22.
12. Racz R, Foldes A, Bori E, Zsembery A, Harada H, Steward MC, et al. No Change in Bicarbonate Transport but Tight-Junction Formation Is Delayed by Fluoride in a Novel Ameloblast Model. *Front Physiol* 2017; 8:1-12.
13. Racz R, Nagy A, Rakonczay Z, Dunavari EK, Gerber G, Varga G. Defense Mechanisms Against Acid Exposure by Dental Enamel Formation, Saliva and Pancreatic Juice Production. *Curr Pharm Des* 2018; 24:2012-22.
14. Varga G, DenBesten P, Racz R, Zsembery A. Importance of bicarbonate transport in pH control during amelogenesis – need for functional studies. *Oral Dis* 2018; 24:879-90.
15. Varga G, Kerémi B, Bori E, Földes A. Function and repair of dental enamel – potential role of epithelial transport processes of ameloblasts. *Pancreatology* 2015; 15:555-60.
16. Paulais M, Turner RJ. Beta-adrenergic upregulation of the Na(+)-K(+)-2Cl- cotransporter in rat parotid acinar cells. *J Clin Invest* 1992; 89:1142-7.
17. Romero MF, Fulton CM, Boron WF. The SLC4 family of HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transporters. *Pflugers Arch* 2004; 447:495-509.
18. Racz R, Steward MC, DenBesten P, Varga G, Keremi B. A pH-ciklizálás jelentősége az amelogenesisben. *Fogorvosi Szemle* 2021; 114:74-82.
19. Farkasdi S, Pammer D, Racz R, Hriczo-Koperdak G, Szabo BT, Dobo-Nagy C, et al. Development of a quantitative preclinical screening model for implant osseointegration in rat tail vertebra. *Clin Oral Investig* 2019; 23:2959-73.
20. Renaud M, Farkasdi S, Pons C, Panayotov I, Collart-Dutilleul PY, Taillades H, et al. A New Rat Model for Translational Research in Bone Regeneration. *Tissue Eng Part C Methods* 2016; 22:125-31.
21. Blazsek J, Dobo Nagy C, Blazsek I, Varga R, Vecsei B, Fejerdy P, et al. Aminobisphosphonate stimulates bone regeneration and enforces consolidation of titanium implant into a new rat caudal vertebrae model. *Pathol Oncol Res* 2009; 15:567-77.
22. Lang O, Nagy KS, Lang J, Perczel-Kovach K, Herczegh A, Lohinai Z, et al. Comparative study of hyperpure chlorine dioxide with two other irrigants regarding the viability of periodontal ligament stem cells. *Clin Oral Investig* 2021; 25:2981-92.
23. Perczel-Kovach K, Hegedus O, Foldes A, Sangngoen T, Kallo K, Steward MC, et al. STRO-1 positive cell expansion during osteogenic differentiation: A comparative study of three mesenchymal stem cell types of dental origin. *Arch Oral Biol* 2021; 122:104995.
24. Varga G, Bori E, Kallo K, Nagy K, Tarjan I, Racz GZ. Novel possible pharmaceutical research tools: stem cells, gene delivery and their combination. *Curr Pharm Des* 2013; 19:133-41.
25. Foldes A, Kadar K, Keremi B, Zsembery A, Gyires K, Z SZ, et al. Mesenchymal Stem Cells of Dental Origin-Their Potential for Antiinflammatory and Regenerative Actions in Brain and Gut Damage. *Curr Neuropharmacol* 2016; 14:914-34.
26. Kiraly M, Kadar K, Horvathy DB, Nardai P, Racz GZ, Lacza Z, et al. Integration of neuronally predifferentiated human dental pulp stem cells into rat brain in vivo. *Neurochem Int* 2011; 59:371-81.
27. Racz GZ, Kadar K, Foldes A, Kallo K, Perczel-Kovach K, Keremi B, et al. Immunomodulatory and potential therapeutic role of mesenchymal stem cells in periodontitis. *J Physiol Pharmacol* 2014; 65:327-39.
28. Foldes A, Reider H, Varga A, Nagy KS, Perczel-Kovach K, Kis-Petik K, et al. Culturing and Scaling up Stem Cells of Dental Pulp Origin Using Microcarriers. *Polymers (Basel)* 2021; 13.
29. Hegedus O, Juriga D, Sipos E, Voniatis C, Juhasz A, Idrissi A, et al. Free thiol groups on poly(aspartamide) based hydrogels facilitate tooth-derived progenitor cell proliferation and differentiation. *PLoS One* 2019; 14:e0226363.
30. Juriga D, Nagy K, Jedlovsky-Hajdu A, Perczel-Kovach K, Chen YM, Varga G, et al. Biodegradation and Osteosarcoma Cell Cultivation on Poly(aspartic acid) Based Hydrogels. *ACS Appl Mater Interfaces* 2016; 8:23463-23476.
31. Juriga D, Sipos E, Hegedus O, Varga G, Zrinyi M, Nagy KS, et al. Fully amino acid-based hydrogel as potential scaffold for cell culturing and drug delivery. *Beilstein J Nanotechnol* 2019; 10:2579-93.
32. Khorolsuren Z, Lang O, Pallinger E, Foldes A, Szabolcs GG, Varga G, et al. Functional and cell surface characteristics of periodontal ligament cells (PDLs) on RGD-synthetic polypeptide conjugate coatings. *J Periodontol Res* 2020; 55:713-23.
33. Mikulas K, Komlodi T, Foldes A, Svab G, Horvath G, Nagy AM, et al. Bioenergetic Impairment of Triethylene Glycol Dimethacrylate-(TEGDMA-) Treated Dental Pulp Stem Cells (DPSCs) and Isolated Brain Mitochondria are Amended by Redox Compound Methylene Blue (dagger). *Materials (Basel)* 2020; 13.
34. Molnar K, Voniatis C, Feher D, Szabo G, Varga R, Reiniger L, et al. Poly(amino acid) based fibrous membranes with tuneable in vivo biodegradation. *PLoS One* 2021; 16:e0254843.
35. Borbely Z, Csomo BK, Kittel A, Gerber G, Varga G, Vizi ES. Effect of rat spinal cord injury (hemisection) on the ex vivo uptake and release of ((3)H)noradrenaline from a slice preparation. *Brain Res Bull* 2017; 131:150-5.
36. Czumbel LM, Farkasdi S, Gede N, Miko A, Csopor D, Lukacs A, et al. Hyaluronic Acid Is an Effective Dermal Filler for Lip Augmentation: A Meta-Analysis. *Front Surg* 2021; 8:681028.
37. Czumbel LM, Keremi B, Gede N, Miko A, Toth B, Csopor D, et al. Sandblasting reduces dental implant failure rate but not marginal bone level loss: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14:e0216428.
38. Sadaeng W, Marta K, Matrai P, Hegyi P, Toth B, Nemeth B, et al. gamma-Aminobutyric Acid and Derivatives Reduce the Incidence of Acute Pain after Herpes Zoster – A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2020; 26:3026-38.
39. Azzi L, Carcano G, Gianfagna F, Grossi P, Gasperina DD, Genoni A, et al. Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *J Infect* 2020; 81:e45-e50.
40. Fang Z, Zhang Y, Hang C, Ai J, Li S, Zhang W. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J Infect* 2020; 81:147-78.
41. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:565-74.
42. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy A, et al. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7:465.
43. Czumbel LM, Szalkai P, Saradi-Kesztyus A, Foldes A, Berces A, Vasarhelyi B, et al. Viscosity of Saliva as an Obstacle for Salivary Diagnostics. *J Dent Res* 2021; 100: B 0011.0012 ABSTRACT (in press).

## A nikotinsav celluláris és molekuláris hatásmechanizmusának feltárása – egy transzlációs kutatás története

Cellular and molecular mechanisms of nicotinic acid induced effects – Summary of a translational research

Dr. Benyó Zoltán<sup>1,2</sup>

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Transzlációs Medicina Intézet

humanelettan@med.semmelweis-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** *Bevezetés.* A nikotinsavat anti-dyslipidaemiás szerként a XX. század közepe óta alkalmazzák, azonban receptorát csak a XXI. század elején azonosították, ami lehetőséget kínált a hatásait és mellékhatásait közvetítő folyamatok pontosabb megismerésére.

*Célkitűzések.* A nikotinsav mellékhatásaként ismert flush reakció celluláris és molekuláris mechanizmusának pontos feltérképezése a gyógyszerfejlesztés elméleti alapjainak biztosítására.

*Módszerek.* A bőr véráramlásának monitorozása vad típusú és genetikailag módosított egerek fülében lézer-Doppler módszerrel.

*Eredmények.* A nikotinsav okozta flush reakciót a HCA<sub>2</sub>-receptor közvetíti és kialakulásáért a Langerhans sejtekből felszabaduló PGD<sub>2</sub> és PGE<sub>2</sub> felelős, amelyek a DP-, EP<sub>2</sub>- és EP<sub>4</sub>-receptorok közvetítésével okoznak vazodilatációt a bőrben és vélhetőleg szerepet játszanak a reakciót kísérő égő/viszkető érzés kiváltásában is.

*Következtetések.* A nikotinsav terápiás és mellékhatásainak közvetítéséért ugyanazon receptor felelős, azonban az ezt követő jelátviteli folyamatok különböznek, ami lehetőséget biztosított jobb mellékhatás-profillal rendelkező gyógyszerkombináció kifejlesztésére.

**KULCSSZAVAK** nikotinsav, niacin, flush reakció, HCA<sub>2</sub>-receptor, prosztaglandin D<sub>2</sub> és E<sub>2</sub>, Langerhans-sejtek

**SUMMARY** Nicotinic acid has been used as an anti-dyslipidemic agent since the middle of the 20<sup>th</sup> century. Its receptor was identified at the beginning of the 21<sup>st</sup> century, which offered an opportunity to learn more about the signaling pathways that mediate its effects and side effects.

*Objectives.* An accurate mapping of the cellular and molecular mechanisms of the flush reaction known as a side effect of nicotinic acid to provide a theoretical basis for drug development.

*Methods.* Monitoring of blood flow in the ears of wild-type and genetically modified mice by laser Doppler flowmetry.

*Results.* The nicotinic acid-induced flush reaction is mediated by the HCA<sub>2</sub> receptor and is responsible for the release of PGD<sub>2</sub> and PGE<sub>2</sub> from Langerhans cells, which cause vasodilation in the skin via DP, EP<sub>2</sub> and EP<sub>4</sub> receptors and are thought to play a role in the burning / itching sensation that accompanies the reaction.

*Conclusions.* The same receptor is responsible for mediating the therapeutic and side effects of nicotinic acid, but the subsequent signal transduction processes are different, which has provided an opportunity to develop a drug combination with a better side effect profile.

**KEY WORDS** nicotinic acid, niacin, flush reaction, HCA<sub>2</sub> receptor, prostaglandin D<sub>2</sub> and E<sub>2</sub>, Langerhans cells

### Bevezetés

A nikotinsavat először *Conrad Elvehjem* izolálta májból 1937-ben (1). Élettani és farmakológiai szempontból tekinthetjük Janus arcú molekulának, ugyanis két, teljesen eltérő hatással rendelkezik. Milligrammos dózisban alkalmas a pellagra megelőzésére, mint a NAD és NADP koenzimek előanyaga. Ezt a hatását is-

merte fel *Elvehjem*, aminek alapján a nikotinsavat a nikotinamiddal együtt B<sub>3</sub>-vitaminként ismerjük, ugyanis a pellagra kialakulása nikotinamiddal is megelőzhető (2). A XX. század közepén *Rudolf Altschul* német származású kanadai patológus és munkatársai felfedezték, hogy a nikotinsav szuprafiziológiás dózisban alkalmazva csökkenti a plazma koleszterinszintjét és gátolja az atherosclerosis kialakulását nyulakban (3). 1955-ben

közölt korszakalkotó munkájukban beszámoltak arról, hogy a nikotinsav grammos dózisban csökkenti a plazma koleszterinszintjét mind egészséges, mind hypercholesterinaemiás embereknél (4). Röviddel e felfedezés után a nikotinsavat bevezették a klinikai gyakorlatba a dyslipidaemia kezelésére, miután csökkenti az alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL)-koleszterin szintjét, emellett növeli a nagy sűrűségű (HDL)-koleszterin szintjét (5). Valójában a nikotinsav volt az első olyan gyógyszer, amely hatással van az összes halálra a szívkoszorúér-betegség hosszú távú kezelésében (1). Meglepő módon azonban e hatást hasonló dózisban alkalmazott nikotinamid nem tudja kiváltani. A nikotinsav és a nikotinamid közötti váratlan különbség annak tulajdonítható, hogy míg a nikotinsav a lipolízis erőlyes inhibitora a zsírszövetben, ami a lipidanyagcserére kifejtett hatásainak az alapja, addig a nikotinamid nem rendelkezik ezzel a tulajdonsággal (6, 7).

*Altschul és munkatársai* felfedezését követően, az 1960-as években *Carlson és kollégái* további részletekkel gazdagították a nikotinsav hatásmechanizmusára vonatkozó ismereteket (1). Zsírszövetben és izolált adipocytákban is a lipolízis katecholaminokkal való stimulálása után a nikotinsav-kezelés gátolta a trigliceridek hidrolízisét, ezzel csökkentve a szabad zsírsavak (FFA) termelődését, ami a plazma FFA-koncentrációjának csökkenéséhez vezetett (6, 7). Emellett bizonyítást nyert, hogy a [<sup>3</sup>H]nikotinsav szinte kizárólag a zsírszövetben akkumulálódik, ami szintén alátámasztja a nikotinsav szerepét a lipolízis szabályozásában (8). Felvetették, hogy a nikotinsav antilipolitikus hatásának egyik lehetséges mechanizmusa a cAMP akkumulációjának gátlása adipocytákban (9). Később kimutatták, hogy a nikotinsav az adenil-cikláz-aktivitás gátlása útján csökkenti a cAMP szintjét a zsírsejtekben, és *Aktories és munkatársai* közölték az első bizonyítékot arra, hogy a nikotinsav egy G<sub>i</sub> fehérjéhez kapcsolt receptoron keresztül gátolhatja az adenil-cikláz aktivitást és csökkentheti a cAMP-szintet (10, 11). Ezt alátámasztotta annak bizonyítása, hogy a [<sup>3</sup>H]nikotinsav specifikusan kötődik zsírsejtekből és lépből izolált membránokhoz (12). Végül 2003-ban azonosították a nikotinsav receptorát, mely a jelenlegi nomenklátúra szerint a hidroxikarbonsav-receptor-2 (HCA<sub>2</sub>) nevet viseli (13-15). A receptort kódoló gént nem hordozó egerekben hiányzik a nikotinsav lipidszintcsökkentő hatása (14).

A nikotinsav farmakológiai dózisban való beadását nemkívánatos mellékhatások kísérik, elsősorban a „flush”-nak nevezett bőrreakció, amelyre erős vazodilatáció és gyakran égető/viszkető érzés jellemző. A nikotinsav terápiás és mellékhatásai mögött álló mechanizmusok kutatását a 2000-es évek elején lendületbe hozta a nikotinsav-receptor felfedezése (16).

## Célkitűzések

A frissen felfedezett nikotinsav receptor ismeretében célul tűztük ki a nikotinsav okozta flush reakció celluláris és molekuláris mechanizmusának a pontos feltérképezését.

## Módszerek

Kísérleteinket altatott egereken végeztük, a flush reakciót lézer-Doppler elven működő véráramlásméréssel detektáltuk az állatok fülében.

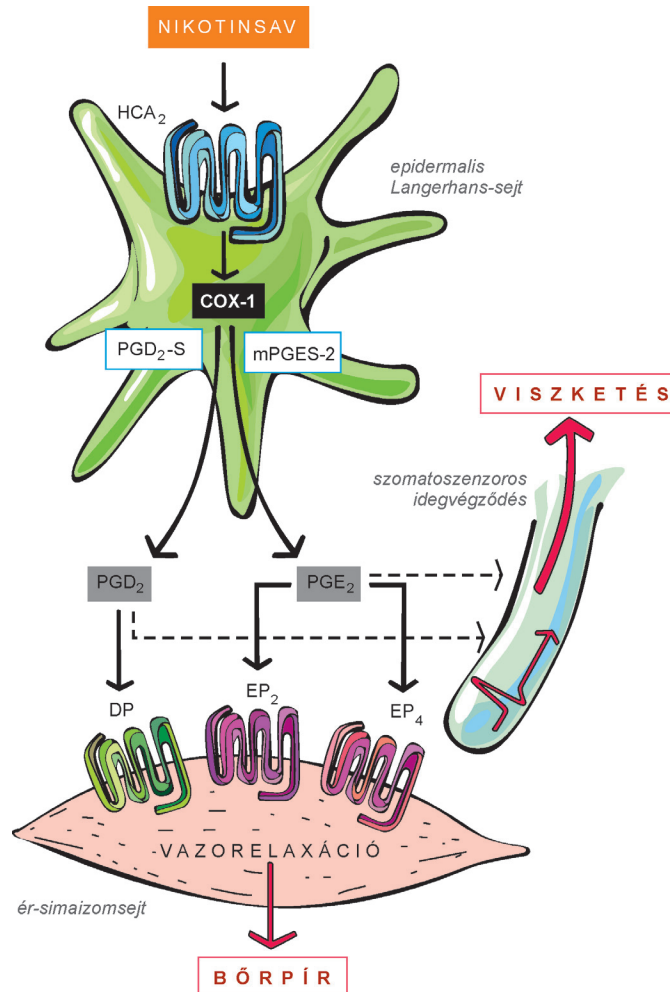
## Eredmények

Kísérleteink elsődleges célja annak a kérdésnek az eldöntése volt, hogy a flush reakciót ugyanaz a HCA<sub>2</sub>-receptor közvetíti-e, amin keresztül a zsírsejtekben a hormonszenzitív lipáz nikotinsav általi gátló hatása érvényesül. Eredményeink egyértelműen bizonyították, hogy míg a nikotinsav és gyógyszerként használt strukturális analógja, az acipimox, a vad típusú egerek fülében az emberben tapasztalt reakcióhoz hasonló kétfázisú véráramlás-fokozódást okoz, addig a HCA<sub>2</sub>-receptorra deficiens egerekben ezek a hatások teljesen hiányoznak. Ugyanakkor a HCA<sub>2</sub>-KO egerek változatlan mértékű véráramlás-fokozódással reagáltak a prosztaglandin D<sub>2</sub> (PDG<sub>2</sub>) adására, jelezve, hogy a bőrerek más vazodilatátor stimulusra nem veszítették el a válasz-készségüket. Ezzel bizonyítást nyert, hogy a nikotinsav terápiás hatását és az általa okozott flush reakciót ugyanaz a receptor közvetíti, tehát a két hatás csak a további jelátviteli folyamatok szintjén választható el egymástól. Ez a felismerés inspirálta további vizsgálatainkat a flush reakció pontos molekuláris mechanizmusának megismerésére.

Ennek első lépése a vazorelaxációért felelős másodlagos mediátor azonosítása volt, mivel feltételeztük, hogy a nikotinsav nem képes közvetlenül dilatálni a bőrereit. Megállapítottuk, hogy míg az endotheliális nitrogén-monoxid szintázra deficiens egerekben változatlanul kialakult a flush reakció, addig a ciklooxygenáz-1 (COX1) enzim nem expresszáló egerekben teljesen elmaradt, jelezve, hogy vazodilatátor prosztanoid(ok) közvetítheti(k) azt. Ezt követően megvizsgáltuk a flush reakciót különböző prosztanoid receptorokra deficiens egerekben, és azt találtuk, hogy míg az IP-receptor hiánya nem befolyásolta azt, addig a DP-, EP<sub>2</sub>- és EP<sub>4</sub>-receptorokra KO egerekben csökkent a flush reakció. Ezzel bizonyítást nyert, hogy a PDG<sub>2</sub> és prosztaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) lehet a flush reakciót közvetítő mediátor.

Nyitott kérdés maradt azonban, hogy mely sejtekből szabadítja fel a nikotinsav ezeket a prosztanoid





1. ábra. A nikotinsav okozta flush reakció kiváltásáért felelős celluláris és molekuláris mechanizmusok. Vastag nyilak jelölik a bizonyított, szaggatott nyilak a feltételezett hatásmechanizmusokat. (Rövidítések kifejtése a szövegben.)

mediátorokat. Az a megfigyelésünk, hogy a HCA<sub>2</sub>-KO egereknek vad típusú állatokból származó csontvelőt transzplantálva az egyébként hiányzó flush reakció megjelenik, a csontvelő eredetű sejtekre irányította a figyelmünket. A következőkben különböző fehérvérsejt populációkra deficiens egerekben vizsgáltuk a nikotinsav okozta flush reakciót. Azt tapasztaltuk, hogy a hízósejtek, dendritikus sejtek és macrophagok hiánya nem változtatta meg a reakciót, ugyanakkor az epidermalis Langerhans-sejtek depletálása gyakorlatilag eltüntette azt, ugyanakkor a PGD<sub>2</sub> vazodilatátor hatása változatlanul megmaradt, jelezve, hogy a bőr ereinek vazodilatációs képessége nem változott meg a Langerhans-sejtek hiányában. Megerősítette e sejtek szerepét, hogy bennük a nikotinsav Ca<sup>2+</sup>-szignált váltott ki, ami azonban hiányzott a HCA<sub>2</sub>-KO egerekből izolált sejteken. További bizonyíték volt a Langerhans sejtek szerepére a nikotinsav okozta flush reakció közvetítésében, hogy bennük mind a PGD<sub>2</sub>-szintáz (PGD<sub>2</sub>-S), mind pedig a

PGE<sub>2</sub>-szintáz 2-es típusa (mPGES-2) immunfestéssel kimutatható volt.

### Megbeszélés

Eredményeink egyértelműen igazolták, hogy a nikotinsav okozta flush reakció kialakulásának első lépése az epidermalis Langerhans-sejtekben lévő HCA<sub>2</sub>-receptor aktivációja, tehát a nikotinsav terápiás és a mellékhatásának közvetítéséért ugyanaz a receptor felelős (17, 18). A flush reakció kialakulásáért a Langerhans-sejtekből felszabaduló PGD<sub>2</sub> és PGE<sub>2</sub> felelős, amelyek a DP-, EP<sub>2</sub>- és EP<sub>4</sub>-receptorok közvetítésével váltanak ki vazodilatációt a bőrben, és vélhetőleg szerepet játszanak a reakciót kísérő égő/viszkető érzés kiváltásában is (1. ábra) (17, 18). E megfigyelések alapján humán vizsgálatok kimutatták, hogy a nikotinsavval együtt alkalmazott DP-receptor-antagonista képes

csökkenteni a flush reakciót, és ezzel csökkenti a nikotinsav kezelés kellemetlen, a betegek kooperációját negatívan befolyásoló mellékhatását (19). A kutatások eredménye végső soron egy új gyógyszer-kombináció (Tredaptive) kifejlesztése és bevezetése lett a terápiás gyakorlatban.

### Köszönetnyilvánítás

A kézirat elkészítéséhez nyújtott segítségért köszönetemet fejezem ki Dr. Fejes Erzsébetnek, Fülöp Ágnesnek, Dr. Kosztelnik Mónikának és Nagy Lászlónénak.

### Irodalom

- Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J. Intern. Med.* 2005; 258:94-114.
- Elvehjem CA. The isolation and identification of the anti-blacktongue factor. *J. Biol. Chem.* 1938; 123:137-49.
- Altschul R. [Effect of nicotine acid on the blood cholesterol level and experimental atherosclerosis]. *Z. Kreislaufforsch.* 1956; 45:573-6.
- Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch. Biochem. Biophys.* 1955; 54:558-9.
- Gille A, Bodor ET, Ahmed K, Offermanns S. Nicotinic acid: pharmacological effects and mechanisms of action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2008; 48:79-106.
- Carlson LA. Studies on the effect of nicotinic acid on catecholamine stimulated lipolysis in adipose tissue in vitro. *Acta Med. Scand.* 1963; 173:719-22.
- Carlson LA, Oro L. The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acid; demonstration of a metabolic type of sympathicolysis. *Acta Med. Scand.* 1962; 172:641-5.
- Carlson LA, Hanngren A. Initial distribution in mice of 3h-labeled nicotinic acid studied with autoradiography. *Life Sci.* (1962). 1964; 3:867-71.
- Butcher RW, Baird CE, Sutherland EW. Effects of lipolytic and antilipolytic substances on adenosine 3',5'-monophosphate levels in isolated fat cells. *J. Biol. Chem.* 1968; 243:1705-12.
- Aktories K, Schultz G, Jakobs KH. Regulation of adenylate cyclase activity in hamster adipocytes. Inhibition by prostaglandins, alpha-adrenergic agonists and nicotinic acid. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1980; 312:167-73.
- Aktories K, Schultz G, Jakobs KH. Inactivation of the guanine nucleotide regulatory site mediating inhibition of the adenylate cyclase in hamster adipocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1982; 321:247-52.
- Lorenzen A, Stannek C, Lang H, Andrianov V, Kalvinsh I, Schwabe U. Characterization of a G protein-coupled receptor for nicotinic acid. *Mol. Pharmacol.* 2001; 59:349-57.
- Wise A, Foord SM, Fraser NJ, Barnes AA, Elshourbagy N, Eilert M, et al. Molecular identification of high and low affinity receptors for nicotinic acid. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 9869-74.
- Tunaru S, Kero J, Schaub A, Wufka C, Blaukat A, Pfeffer K, et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat. Med.* 2003; 9: 352-355.
- Soga T, Kamohara M, Takasaki J, Matsumoto S, Saito T, Ohishi T, et al. Molecular identification of nicotinic acid receptor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 303:364-9.
- Pike NB, Wise A. Identification of a nicotinic acid receptor: is this the molecular target for the oldest lipid-lowering drug? *Curr Opin Investig Drugs.* 2004; 5:271-5.
- Benyó Z, Gille A, Kero J, Csiky M, Suchánková MC, Nüsing RM, et al. GPR109A (PUMA-G/HM74A) mediates nicotinic acid-induced flushing. *J. Clin. Invest.* 2005; 115:3634-40.
- Benyó Z, Gille A, Bennett CL, Clausen BE, Offermanns S. Nicotinic acid-induced flushing is mediated by activation of epidermal langerhans cells. *Mol. Pharmacol.* 2006; 70:1844-9.
- Cheng K, Wu T-J, Wu KK, Sturino C, Metters K, Gottesdiener K, et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006; 103:6682-7.

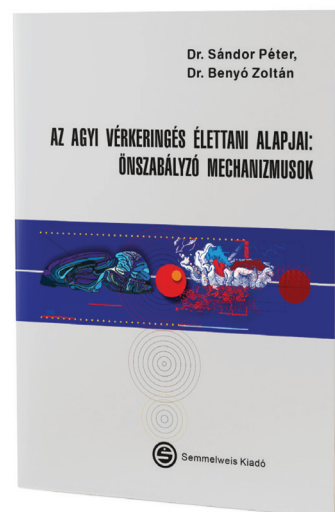
## ORVOSI TAN- ÉS SZAKKÖNYVEK

Benyó Zoltán, Sándor Péter

# AZ AGYI VÉRKERINGÉS ÉLETTANI ALAPJAI: ÖNSZABÁLYOZÓ MECHANIZMUSOK

A könyv határozott célja, hogy segítséget nyújtson az egészséges agy legfontosabb vérkeringési sajátosságaival és az agyi vérellátás állandóságát biztosító önszabályzó mechanizmusokkal kapcsolatos korábbi és legújabb adatok rövid áttekintésében.

■ Ára: 2300 Ft ■ Legendus ára: 1980 Ft



[www.semmelweiskiado.hu](http://www.semmelweiskiado.hu)

## Az újraélesztés gyakorlata, oktatási és kutatási perspektívái

Clinical practice, education and research perspectives of resuscitation

### Dr. Zima Endre István

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Kardiológiai Tanszék  
zima.endre\_istvan@med.semmelweis-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** A kritikus állapotú kardiológiai betegek ellátása kardiológiai, intenzív szakorvosi tudást igényel. Ennek kapcsán a European Society of Cardiology, Acute Cardiovascular Care Association pozíció közleményt adott ki az akut kardiológiai intenzív osztályok kialakításáról. A hirtelen szívhalál és a keringésmegállás napjaink egyik még mindig nehezen kezelhető, magas mortalitású kórképe. Elsődleges ellátása az újraélesztés és a posztresuscitációs kezelés, mely utóbbi része a terápiás hypothermiás kezelés, az Európai Resuscitációs Társaság 2010 óta ajánlásba foglalt iránymutatása mentén a tartósan kómában maradó betegnél. A lehűlt testhőmérséklet fiziológias reflexmechanizmusai miatt a hypothermiás beteg intenzíven monitorozandó és minden hűtéssel együtt járó „kisiklás” azonnal korrigálandó. Prognózisbecslés a kezelés első 72 órájában nehezített, ezért a túlélési esély előrejelzéshez alapvető szükség van új, könnyen elérhető prognosztikai markerekre.

Részletesen ismertetem munkacsoportunk eredményeit az indukált hypothermia során észlelt EKG változások, sérumból mért C3a/C3 szintek, HSP70 fehérjeszintek prognosztikai szerepét a betegek mortalitását, valamint az éltesebb életkor szerepét mortalitását, neurológiai kimenetelét illetően.

**KULCSSZAVAK** hirtelen szívhalál, keringésmegállás, újraélesztés, posztresuscitációs kezelés, terápiás hypothermia, újraélesztés-oktatás, prognózisbecslés

**SUMMARY** Care of critical cardiology patients urge a mix of cardiologist and intensivist knowledge. To improve it the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association has established a position paper on the definition, structure, organisation and function of the Intensive Cardiovascular Care Units. Sudden cardiac death is a difficult to treat entity and still has a high mortality rate. Primary care of sudden death is cardiopulmonary resuscitation and postresuscitation intensive care. part of the latter is therapeutic hypothermia for adults remaining in coma after resuscitation that has been implemented into the guidelines of the European Resuscitation Council since 2010 already. The low body temperature induces physiologic reflex mechanisms that should be monitored and immediately corrected during the care. prognostication of such patients is difficult during the first 72 hours of treatment, therefore new, easily acquireable factors are needed. The aim of this manuscript is to give an insight into the research of our scientific group concerning the effects of ECG changes induced by hypothermia, of serum levels of complements C3a/C3, of serum protein HSP70 on mortality, also the effect of ageing on mortality and neurological outcome after succesful resuscitation.

**KEY WORDS** Sudden Cardiac Death, Cardiac Arrest, Resuscitation, Post Cardiac Arrest Care, Therapeutic Hypothermia, Education of Resuscitation, Prognostication

### Bevezetés

Az egészségügyi ellátás úgy teljeseedik ki, ha a gyakorló orvos újabb és újabb kérdéseket vet fel szakmai fejlődése során, melyeket mind a gyakorlati munka, mind tervezett vizsgálatok kapcsán gyűjtött adatokra

támaszkodva igyekszik megválaszolni. Az alábbiakban részletezett tudományos-innovációs tevékenység fókuszában elsősorban az újraélesztés, az újraélesztés utáni kardiológiai intenzív terápia és az arrhythmia-ellátás fejlesztése áll.

## Cél és módszer

Jelen kézirat célja az újraélesztés és arrhythmia-kezelés speciális újdonságainak bemutatása tudományos eredményeken keresztül.

## Eredmények

### **1. Kardiológiai intenzív ellátás minőség szervezési kérdései az újraélesztés utáni magas színvonalú ellátás érdekében**

A speciális, kritikus állapotú kardiológiai betegek ellátása mindig is szakmai kihívást jelentett a kardiológusok számára, hiszen gyakran intenzív szakorvosi tudás birtokában tudunk csak megfelelő kezelést adni a betegnek. Ez utóbbi gyakran csak társszakmák bevonásával ill. speciális képzés után áll rendelkezésre. A kapocs lehetőségét és a minőség-javítás módját felismerve a European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association (ESC ACCA) 2017-ben létrehozott egy pozíció közleményt az akut kardiológiai intenzív osztályok kialakításáról. Mintegy másfél éves munkánk eredményeként meghatározza a Kardiológiai osztályok és a intenzív kardiológiai ellátó egységek I-III. szintjét, melyek alapján jól definiálható, melyik beteget milyen szintű ellátóhelyre kell szállítani. A betegek állapotának megfelelően az egyes szintekhez rendelve a monitorozási és ellátási igény mellett meghatároztuk a technika és humán erőforrás szakértelmi minimálkövetelményeket. Speciális, nemzetközi ACCA képzés ad képzési és szakvizsga lehetőséget az érdeklődőnek, mely mind a kardiológusok intenzív ellátást érintő elméleti és gyakorlati tréninget, mind a szakápolók fókuszált képzést kapnak. Természetesen a kardiológiai akut és intenzív ellátást igénylő betegek között nagy számban fordul elő „peri-arrest” vagy újraélesztést igénylő állapotú beteg (1).

A 2019-es COVID-pandémia miatti átszervezések helyi, infrastrukturális és humán erőforrás csoportosítási feladatait a fenti irányelveket alapul véve és a COVID-hoz kapcsolódó „triage” és izolációs stratégiákkal kiegészítve a Semmelweis Egyetem Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján az akut kardiológiai ellátást gyakorlatilag folyamatosan fenn tudtuk tartani.

#### **1.1. Keringésmegállás és újraélesztés**

Napjaink egyik – még jól szervezett újraélesztés biztosító ellátó rendszerek esetén is – nehezen kezelhető egészségügyi problémája a hirtelen szívhalál, a keringésmegállás. A hirtelen szívmegállás gyakori és magas letalitású kórkép, kórházon kívüli bekövetkezése esetén a túlélés irodalmi adatok szerint 3–10% között mozog. Az újraélesztés-tudományban leírt túlélési lánc

részei a korai észlelés és segélyhívás, cardiopulmonalis reszuszcitáció, sokkolandó ritmus esetén kardioverzió/defibrilláció, valamint az emelt szintű újraélesztés, valamint a posztreszuszcitációs kezelés.

A keringésmegállás globális, teljes szervezetet érintő perfúzió kiesést, ezáltal ischaemiát, illetve szervi hypoxiát okoz. Az időben megkezdett cardiopulmonalis újraélesztéssel egy alacsony keringésű állapotot tud fenntartani, majd sikeres újraélesztés esetén a visszatérő keringés az ischaemiát követően reperfüziós károsodást hoz magával. Ezek a patofiziológiai események részleteiben még nem teljesen ismert komplex folyamatokat indítanak be. Az ischaemiás és reperfüziós károsodás heves stresszválaszt vált ki a szervezetben a következő mechanizmusokkal: oxidatív stressz, mikrovaskuláris károsodás, citotoxicitás, vér-agy gát diszfunkció, valamint neuron-, glia- és endothelsejtek nekrotikus vagy apoptotikus pusztulása, melyek post-ischaemiás gyulladást okoznak (2, 3).

#### **1.2. Sikeres újraélesztés utáni kezelés alapelvei**

Magyar viszonylatban is fontos előrelépés volt, hogy a Magyar Reszuszcitációs Társaság az újraélesztés utáni szindróma ellátásával kapcsolatban kiadta a Posztreszuszcitációs ellátás 2015-ös kézikönyvét, mely mindenki számára on-line hozzáférhető. Célunk a modern, szofisztikált ellátás részletes, de rövid és tömör aktuális irányelveinek bemutatása és átadása (3, 4).

A terápiás hypothermia az Európai Reszuszcitációs Társaság 2010-, 2015-ben kiadott újraélesztési ajánlásának megfelelően a kórházon kívüli vagy belüli keringésmegállást elszenvedett, sokkolandó és nem-sokkolandó iniciális ritmusú, a spontán keringés visszatérését követően kómás betegek esetében választandó posztreszuszcitációs intenzív kezelés része, amely bizonyítottan javítja a neurológiai kimenetelt és a teljes túlélést. A kezelés során a beteget 32–34°C maghőmérsékletűre hűtjük, majd 24 óra elteltével lassú ütemben, 0,25–0,5 °C/h sebességgel visszamelegítjük. Az újabb ajánlások alapján választható a 32–36 °C közötti célhőmérséklet. Legújabb állásfoglalások azonban már a normothermia fenntartását részesítik előnyben a terápiás hypothermiás kezeléssel szemben (5).

#### **1.3. Hypothermia élettani hatásai**

Munkacsoportunk a terápiás hypothermia magyarországi szélesebb elterjedésének kapcsán részletesen foglalkozott a lehült testhőmérséklet fiziológiás reflexmechanizmusával. A hypothermiás beteg intenzíven monitorozandó és minden „kisiklás” azonnal korrigálható. A szervezet reflexe a hővisszatermelés miatt kialakuló izomremegés, mely metabolikus terhet támaszt. A lehült testhő növeli a perifériás érellenállást, így a perctérfogat csökken, mindemellett bradycardia is velejárája a lehülésnek, cardiovascularis instabilitás jöhet

létre. Tovább súlyosbíthatja a keringési elégtelenséget, hogy a betegnek hideg indukálta polyuriája alakulhat ki, mely hypovolaemia és az elvesztett elektrolitok, elsősorban a kálium és a magnézium, a kalcium korrekcióját igényelheti. Az inzulinszenzitivitás és -szekréció csökken, hyperglykaemia jöhet létre. Nem utolsó sorban cikkünkben felhívjuk a figyelmet arra is, hogy a betegnek adagolt gyógyszerek dózisát csökkenteni kell, mivel °C-fokenként a metabolizmus 5–8%-kal csökken, azaz az egyes gyógyszerek ürülése is elnyújtott lehet hypothermia alatt. (6)

#### 1.4 Újraélesztés utáni kezelés finanszírozásának megteremtése

A speciális, tartósan kómában maradt vagy hosszan újraélesztett betegek intenzív ellátásának része az akkori terápiai hypothermiás kezelés volt, amit ma már célorientált hőmérséklet menedzsmentnek hívunk. Célja a beteg szekunder és primer neuroprotektívja 32–36 °C-ra hűtve a beteg testét mintegy 24 órára. Speciális eszközpark és intenzív ellátási (így emelt anyagi) igény jellemzi a hypothermia-modifikált keringés-élettanú beteg kezelését, melyre 2018-ban sikerült a NEAK-kal hosszas együttműködés után kiegészítő finanszírozást megteremteni. Utóbbinak köszönhetően az anyagi akadály „szinte” megszűnt speciális betegellátás kapcsán, mind II-III. szintű intenzív, sürgősségi és kardiológiai osztályokon (7).

## 2. Újraélesztett betegek prognosztikai faktorainak vizsgálata

Prognózisbecslés ebben a populációban igen nehéz, különösen az első 72 órában: A neurológiai vizsgálatok értékelését nehezítik az alkalmazott szedatívumok elhúzó hatása és a terápiai hypothermia is. Újraélesztett betegek prognózisbecslése során több képpalkotó és elektrofiziológiai vizsgálatról is bebizonyosodott, hogy alkalmas prognózisbecslésre, azonban az eszköz-, szakember- és transzportigény miatt a korai időszakban ritkán hozzáférhetőek. A precíz túlélés-meghatározáshoz, -előrejelzéshez alapvető szükség van új, könnyen elérhető prognosztikai markerekre.

#### 2.1. Posztreszuszcitációs terápiai hypothermia által indukált elektrofiziológiai változások vizsgálata

A terápiai hypothermia befolyásolja a szív elektromos tevékenységét, klasszikus elektrokardiográfiai jelei a bradycardia, az egyes EKG-intervallumok megnyúlása, valamint Osborn-hullámok kialakulása. Balseti, illetve mély terápiai hypothermiában gyakrabban alakulnak ki szívritmuszavarok, de a terápiai hypothermia esetleges arrythmiát indukáló hatásáról kevés adat áll rendelkezésre. Míg a terápiai hypothermia kardiális metabolizmust és oxigénszükségletet befolyá-

soló hatása ez ellen szól, az indukált elektrofiziológiai változások, mint QT-megnyúlás, QT-diszperzió fokozódás a malignus arrythmiák, pl. kamrafibrilláció vagy torsades de pointes kamrai tachycardia kialakulásának kockázatát elméletben növelhetik. Vizsgáltuk a posztreszuszcitációs terápiai hypothermia által indukált elektrofiziológiai változások, a terápia alatt regisztrált EKG-eltérések és a halálozás, illetve az újabb ritmuszavarok összefüggéseit. A Semmelweis Egyetem Kardiológiai Központban 2009. januártól 2010. júniusig kezelt 27, poszt-CPR THT-ban részesült beteg adatainak retrospektív analizisét végeztük. Kutatásunkban a THT során a szívfrekvencia, PQ távolság, QRS szélesség, QT és QTc intervallumok változásainak mortalitással való összefüggését vizsgáltuk. Összehasonlítottuk a normális testhőmérsékleten (NT), illetve a hűtés maximumán (32 °C-on, THT) regisztrált EKG paramétereit, és a túlélésre kifejtett hatást Cox-regresszióval vizsgáltuk. A 21 férfi és 6 nőbeteg átlagéletkora 63, 4±12,8 év volt, az átlagosan 3,8 hónap követési idő végén közülük 10 (38%) volt életben (átlagéletkoruk 56, 3±15,3 év). Posztreszuszcitációs terápiai hypothermia által indukált elektrofiziológiai változások vizsgálata során az EKG paraméterek összevetésében, a THT vs. NT esetében mért változások szignifikánsak voltak a THT irányában: a szívfrekvencia 70±21 vs. 92±19,8 1/s (P<0,001); PQ-időtartam 183±2,9 vs. 167±3,9 ms (p=0,025); a QTc-időtartam 523±64,8 vs. 496±59,6 ms (p=0,009), míg a QRS szélességek nem különböztek szignifikánsan a két csoport között. A THT okozta EKG-változások és a mortalitás között csak a QRS tekintetében találtunk szignifikáns kapcsolatot (127±26 ms, p=0,014, HR: 1,023, CI 1,005–1,041, Cox-regresszió). A THT alatt egy betegnél jelentkezett újabb kamrafibrilláció, de ennek háttérében nem állt megnyúlt QTc (435 ms). Az indukált hypothermia során a vulnérabilis miokardiumon a malignus ritmuszavarok kialakulásának rizikója elméletben fokozott, de NT és THT közötti EKG-változások a túlélést nem befolyásolták. Kis elemszámú vizsgálatunk eredményei szerint a THT nem rontja a mortalitást e betegpopuláción, a THT biztonsággal alkalmazható poszt-CPR kezelés során (8).

#### 2.2. Komplementrendszer és a HSP70 hő sokkfehérje szerepe a rövid távú túlélésben hypothermiás kezelés kapcsán

A komplementrendszer a humorális immunrendszer része, alapvető szerepe a patogén mikroorganizmusok elpusztításában, az immunkomplexek eliminálásában, és a szervezet elpusztult sejtjeinek eltakarításában van. Ugyancsak fontos szerepet játszik a hypoxiás-reperfúziós sejtkárosodás folyamatában. Három mechanizmuson keresztül aktiválódhat a komplementrendszer: a klasszikus antitestfüggő útvonalon, az alternatív útvo-

nalon, és a fikolin- vagy mannóz-binding lektin útvonalon, mely aktiváció eredménye az anafilatoxin- (C3a and C5a), az opszonin- (C3b) és a citolitikus membrán attack komplex (C5b9) kialakulása.

Experimentális és humán vizsgálatok kimutatták a komplementaktivációt ischaemiás stroke esetén, illetve újraélesztést követően. Korábbi vizsgálatok igazolták, hogy a komplementaktiváció mértéke negatív korrelációt mutat a kimenetellel ischaemiás stroke-on átesett betegeknel. Feltételeztük, hogy a komplementaktiváció a sejtkárosodás specifikus és általános markere, és így prognosztikai faktora lehet újraélesztett betegeknek.

A hőszokkfehérje (HSP) HSP70 felépítését és funkcióit illetően is a fajfejlődés során igen hosszú ideje változatlan formában meglévő molekula. A HSP a sejtek homeosztázisának fenntartásának alapvető szeplője, a különböző stresszhatások következményeként a HSP70 intracelluláris szintje gyors reaktivitással emelkedik. A HSP70 protektív az ischaemiás/hypoxiás események következményeivel szemben. Újabb fehérje-analitikai módszerek rámutattak, hogy – még egészséges egyedekben is – extracellulárisan is jelen van a keringésben, kikerülve egyrészt nekrotizáló sejtekből a szétesést követő passzív kiáramlással, valamint az élő sejtekből aktív szekrécióval. A HSP70-szint-emelkedés a szövetekben és/vagy a szérumban a hypoxiás károsodás egy nem specifikus markere. Feltételeztük, hogy amellett, hogy a HSP70 a központi idegrendszeri károsodás fontos jelzője, fontos szerepet játszik az endothelsejt pusztulásban, és az újraélesztett betegek gyulladásos válaszreakciójában, így mint a szervezet érő globális stressz markere, független prognosztikai mutató lehet az újraélesztésen átesett betegeknel.

Vizsgálatunk célja volt az újraélesztett betegekben a komplement fehérjék és aktivációs termékek változásának mérése és kapcsolatterkerés a túlélés és e mértékek között. A CRP, C3, C4, összfehérje, komplementaktivációs termékek (C3a, C4d, SC5b9 és Bb) meghatározását végeztük. Ugyancsak célunk volt az extracelluláris HSP70 patofiziológiai szerepét és túléléssel való kapcsolatát leírni terápiás hypothermiában részesült újraélesztett betegek esetében, a HSP70 szérumszintjének meghatározásával. A vizsgálatba 46 (38 férfi; medián kor: 64 év) keringésmegállást elszenvedett, sikeresen újraélesztett, reszuszcitációt követően eszméletlen állapotú beteget vontunk be konzekutív módon 2009 és 2011 között, a Semmelweis Egyetem, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinikáján. Minden betegnel koronarográfiás vizsgálat, indokolt esetben perkután coronariaintervenció történt az intenzív osztályra való felvétel előtt. Felvételt követően a standard intenzív ellátás mellett terápiás hypothermiás kezelést alkalmaztunk, a beteg maghőmérsékletét 32–34 °C-ra hűtöttük testfelszínre helyezett, kontrollált hűtést biztosító külső hűtőtakaróval. A betegek kö-

vetése a felvételt követő 30. napig történt. Az életkorban és nemben illesztett kontroll csoportot 46 felnőtt (38 férfi, medián életkor: 63 év) alkotta, akik pitvarfibrilláció miatt álltak kezelés alatt.

Vizsgálatunkban szignifikánsan csökkent a hypothermia első 24 órájában a komplementaktiváció markerei közül a Bb, az sC5b9 szintje, valamint a C3a/C3 hányados, mely utóbbi a C3-aktiváció jelzője. A C3a/C3 hányados különbözött jelentősen a túlélő vs. nem-túlélő összehasonlításakor: a C3a/C3 magasabb volt minden mintavételi időpontban a nem-túlélő csoportban, a legnagyobb különbséget mutatva a 24 órás minták esetében. A 46 vizsgálatba bevont, újraélesztett beteget a C3a/C3 24 órás értékek mediánja szerint 2 csoportba soroltuk, a túlélést Kaplan–Meier-analízis segítségével hasonlítottuk össze. A magasabb 24 órás C3a/C3 hányados magasabb 30 napos mortalitással járt együtt (Log-rank teszt,  $p = 0,0043$ ). Ugyanebben a betegpopulációban a többváltozós Cox regressziót végeztünk életkorra, nemre, APACHE II pontszámra való adjusztálással, mely a C3a/C3 hányadost szignifikáns, független prognosztikai markerként igazolta a 30 napos halálozás tekintetében (HR 2,960, magas vs. alacsony C3a/C3 hányados, 95%CI: 1,095–7,998).

A felvételtkor mért HSP70 szérumszint szignifikánsan magasabb volt mind a túlélőkben (1,31 [0,76–2,73] ng/ml), mind a nem-túlélőkben (1,70 [1,20–2,37] ng/ml) szemben a kontroll betegek értékeivel (0,59 [0,44–0,83] ng/ml,  $p < 0,001$ ). A felvételtkor észlelt HSP70 szintek nem különböztek az újraélesztett betegek túlélő és nem-túlélő csoportjában a 30 napos követés alapján. A HSP70 a túlélő csoportban a kiindulási értékről szignifikáns mértékben lecsökkent: 0,70 ([0,38–1,78] ng/ml 6 órákor, 0,56 [0,16–0,71] ng/ml 24 órákor. A 24. órás mintában a túlélő betegek HSP70 szintje gyakorlatilag egyező volt a kontrollbetegeknek megfelelő szintjével.

A nem-túlélő betegeknel a HSP70-szint emelkedett maradt: 1,70 [0,65–2,70] ng/ml 6 órákor, 1,54 [0,79–1,72] ng/ml 24 órákor). A HSP70 mediánjánál meghatározott vágópont, 0,74 ng/ml szerint a betegeket 2 alcsoportba soroltuk. A 2 csoport Kaplan–Meier túlélési analízisével a magasabb HSP70-szintű csoportnál magasabb 30 napos halálozási arányt igazoltunk (Log-rank teszt,  $p < 0,001$ ). A többváltozós Cox regressziós modellt az életkorra, nemre és a súlyossági pontszámra adjusztálva a HSP70 az továbbra is szignifikáns, független prediktor maradt (HR=6,996, magas vs. alacsony HSP70-szint, 95% CI: 2,254–21,717) (9,10).

### 2.3. Életkor szerepe az újraélesztés poszt-reszuszcitációs ellátás kimenetelének meghatározásában

A klinikai gyakorlat kapcsán felmerült a kérdés, hogy az életkorból adódóan több társbetegség miatt az

újraélesztés és az újraélesztés utáni terápia lehet-e kevésbé sikeres. Annak érdekében, hogy az idősebb életkor hatását vizsgáljuk, retrospektív adatok alapján vizsgáltuk az újraélesztés hatékonyságát különböző életkorcsoportokban. Bevontuk azon sikeresen reanimált, eszméletlen, TTM-mel kezelt betegeket a SE VSZÉK-en, akik 65 évnél idősebbek voltak. 3 csoportot képeztünk: Fiatal ( $\geq 65$  év):  $n=31$ ; Idős (65-75 év):  $n=23$ ; Nagyon idős ( $>75$  év):  $n=7$  betegek. Összehasonlítottuk a mortalitást, neurológiai kimenetelt és a hemodinamikai paramétereket. Az egyes korcsoportok 30 napos és 180 napos túlélésében nem volt különbség. A kedvezőtlen neurológiai kimenetel nem különbözött az egyes korcsoportok között. Nem találtunk összefüggést az idősebb életkor, mortalitás és neurológiai kimenetel között. Mindemellett az artériás középnyomás és catecholaminogénység különbözött az egyes, életkor szerinti betegcsoportok között.

E cikkünkkel azt támasztjuk alá, hogy életkortól függetlenül minden betegnek ugyanazt a terápiás erőfeszítést meg kell kapnia, mert önmagában a beteg életkora nem határoolja be az életkilátásokat (11).

## Összefoglalás

A kritikus állapotú kardiológiai betegek ellátása speciális szakmai kihívás, gyakran intenzív szakorvosi tudás szükségeltetik a megfelelő kezeléshez, másrészt gyakran társszakmák bevonása is szükséges lehet. Az ellátás minőségének javításához a European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association 2017-ben létrehozott egy pozíció közleményt az akut kardiológiai intenzív osztályok kialakításáról. A hirtelen szívhálál és a keringésmegállás napjaink egyik még mindig nehezen kezelhető egészségügyi problémája, magas mortalitású kórképe. Az újraélesztéssel kapcsolatban megfogalmazott túlélési lánc részei a korai észlelés és segélyhívás, cardiopulmonalis reszuscitáció, amennyiben szükséges, defibrilláció, és a posztreszuscitációs kezelés. Magyarországon 2015-ben adta ki a Magyar Reszuscitációs Társaság a Posztreszuscitációs ellátás kézikönyvet szabad hozzáférésű elektronikus és papír formában. A terápiás hypothermia a posztreszuscitációs ellátás része. Az Európai Reszuscitációs Társaság 2010 óta ajánlásba foglalt iránymutatása mentén a tartósan kómában maradó beteget  $32-34^{\circ}\text{C}$  maghőmérsékletűre hűtjük, majd 24 óra elteltével lassú ütemben,  $0,25-0,5^{\circ}\text{C/h}$  sebességgel visszamelegítjük. Az újabb ajánlások alapján választható a  $32-36^{\circ}\text{C}$  közötti célhőmérséklet. A lehült testhőmérséklet fiziológias reflexmechanizmusai miatt a hypothermiás beteg intenzíven monitorozandó és minden hűtéssel együttjáró „kisiklás” azonnal korrigálandó. Prognózisbecslés a kezelés első 72 órájában nehezített, ezért a túlélési esély előrejelzéshez alapvető szükség

van új, könnyen elérhető prognosztikai markerekre. Az indukált hypothermia során a vulnérabilis myocardiumon a malignus ritmuszavarok kialakulásának rizikója elméletben fokozott, de a kezelés során indukált hypothermia alatti EKG változások a túlélést nem befolyásolták vizsgálatunkban. A hypothermia alatt a kezelt betegek szérumból mért C3a/C3 szint magasabb volt minden mintavételi időpontban a nem-túlélő csoportban, a legnagyobb különbséget mutatva a 24 órás minták esetében. A C3a/C3 hányadost szignifikáns, független prognosztikai markerként igazoltuk a 30 napos halálozás tekintetében. A hypothermia alatti, beteg szérumból mért HSP70 fehérje a túlélő csoportban a kiindulási értékről szignifikáns mértékben lecsökkent, a 24. órás mintában a túlélő betegek HSP70 szintje gyakorlatilag egyező volt a kontrollbetegeknek megfelelő szintjével. azaz a HSP70 magas szintje szignifikáns, független prediktornak bizonyult. Az egyes korcsoportok ( $\geq 65$  év; 65-75 év;  $>75$  év) között a 30 napos és 180 napos túlélésében, a kedvezőtlen neurológiai kimenetelében nem volt különbség.

## Irodalom

1. Bonnefoy-Cudraz E, Bueno H, Casella G, et al. Editor's Choice – Acute Cardiovascular Care Association Position Paper on Intensive Cardiovascular Care Units: An update on their definition, structure, organisation and function. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7(1):80-95. DOI: 10.1177/2048872617724269
2. Kovacs E, Gal J, Merkely B, Zima E. Possibilities of post-resuscitation neuroprotection in 2019. *Orv Hetil*, 2019; 160:1832-1839.
3. Kovács E, Zima E. Strategies of neuroprotection after successful resuscitation. In: Aslanidis T (szerk.). *Resuscitation Aspects. InTech, Rijeka, Croatia*, 2017:161-187.
4. Bukor B, Nagy F, Gál I, Diószeghy Cs, Zima E, Ivády B, Hauser B, Rudas L. Posztreszuscitációs ellátás 2015. *MRT-füzetek 1.pdf*
5. Sandroni C, Nolan JP, Andersen LW, Böttiger BW, Cariou A, Cronberg, et al. ERC-ESICM guidelines on temperature control after cardiac arrest in adults. *Intensive Care Med*. 2022 Jan 28. doi: 10.1007/s00134-022-06620-5.
6. Kovács E, Jenei Zs, Horvát A, Gellér L, Szilágyi Sz, Király Á, Molnár L, Sótónyi P Jr, Merkely B, Zima E. A hypothermia élettani hatásai. [Physiologic effects of hypothermia.] *Orv Hetil* 2011; 152(5): 171-181.
7. *Magyar Közlöny*, 2018; 98:4818
8. Apponyi Gy, Pilecky D, Szelényi Zs, Horváth A, Heltai K, Szilágyi Sz, Becker D, Gellér L, Merkely B, Zima E. Terápiás hypothermia-indukálta EKG-változások retrospektív vizsgálata – Első tapasztalatok. *Cardiol Hung* 2011; 41(4): 225-230.
9. Jenei ZM, Zima E, Csuka D, Munthe-Fog L, Hein E, Széplaki G, Becker D, Karádi I, Prohászka Z, Garred P, Merkely B. Complement activation and its prognostic role in post-cardiac arrest patients. *Scand J Immunol* 2014; 79(6):404-409. IF: 1,739.
10. Jenei Zs, Széplaki G, Merkely B, Karádi I, Zima E, Prohászka Z. Persistently elevated extracellular HSP70 (HSPA1A) leve las an independent prognostic marker in post-cardiac-arrest patients. *Cell Stress Chaperones* 2013; 18(4): 447-454. IF: 2,537.
11. Kovács E, Pilecky D, Szakál-Tóth Z, Fekete-Győr A, Gyarmathy VA, Gellér L, Hauser B, Gál J, Merkely Béla, Zima E. (2020) The role of age in post-cardiac arrest therapy in an elderly patient population. *Physiol Int*, 107: 319-336.

# Klinikai eredmények a hemopoetikus őssejt-transzplantáció kimenetelének javítása területén

Összefoglaló a 2021. november 15-én elhangzott Jendrassik Ernő emlékelőadásról

Clinical Achievements in the Outcome of Haematopoietic Stem Cell Transplantation

## Dr. Masszi Tamás

Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika

masszi.tamas@med.semmelweis-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Jelen közlemény a 2021. november 15-én elhangzott Jendrassik Ernő emlékelőadás tömör szakmai összefoglalója. Az előadásban a hemopoetikus őssejt-transzplantációval kapcsolatos tudományos munkásságomra koncentráltam. Az MTMT-ben számontartott 209 közleményből (Hirsch-index: 36, idézettség: 7609) 89 foglalkozik őssejtátültetéssel, a legelső 1993-ban, az utolsó 2021-ben jelent meg. Az előadás kizárólag azokkal az eredményekkel foglalkozott, melyeket munkatársaimmal az utóbbi években (2015 és 2020 között) publikáltunk, és amelyekben utolsó szerzőként szerepeltem a Semmelweis Egyetem munkatársaként.

Tudományos munkásságom az őssejt-transzplantáció folyamatában a következő fő témakörök köré csoportosult: a megfelelő betegek és donorok kiválasztása, a kondicionáló kezelés, a megtapadás körülményei és a transzplantáció során kialakult szövőd-mények.

Vizsgálataim forrása a Szent László Kórházban működő Csontvelő-transzplantációs Osztályon transzplantált rosszindulatú vérképzőszervi betegségekben szenvedő betegek klinikai adatainak retrospektív elemzése. Ennek az osztálynak a létrehozója, majd évtizedeken át vezetője voltam; egyúttal a Semmelweis Egyetem Csontvelő-transzplantációs Tanszéki Csoportjaként is működ-tünk.

**KULCSSZAVAK** hemopoetikus őssejt-transzplantáció, graft-versus-host betegség, thromboticus microangiopathia, myeloma multiplex, vírusspecifikus T-sejtek

**SUMMARY** This publication is the summary of my Jendrassik Ernő memorial lecture presented on 15th November 2021 at Semmelweis University. The lecture was dealing with the results of our recent scientific publications on haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) based on the clinical activity at the Department of Haematology and Stem Cell Transplantation in St. László Hospital that I established and was leading for more than two decades. These publications were based on retrospective analysis of the 2548 stem cell transplants (1550 autologous and 998 allogeneic) we performed in St. László Hospital in the period between 1993 and 2015. My scientific interest was focusing on the following aspects of HSCT: patient and donor choice, conditioning regimen, engraftment, and posttransplant complications such as graft versus host disease and thrombotic microangiopathy. In the meantime our department served as the Chair of HSCT in Semmelweis University as well. Consequently, educational issues was also touched.

**KEY WORDS** Haematopoietic Stem Cell Transplantation, Graft Versus Host Disease, Thrombotic Microangiopathy, Multiple Myeloma, Virus Specific T Cells

## Bevezetés

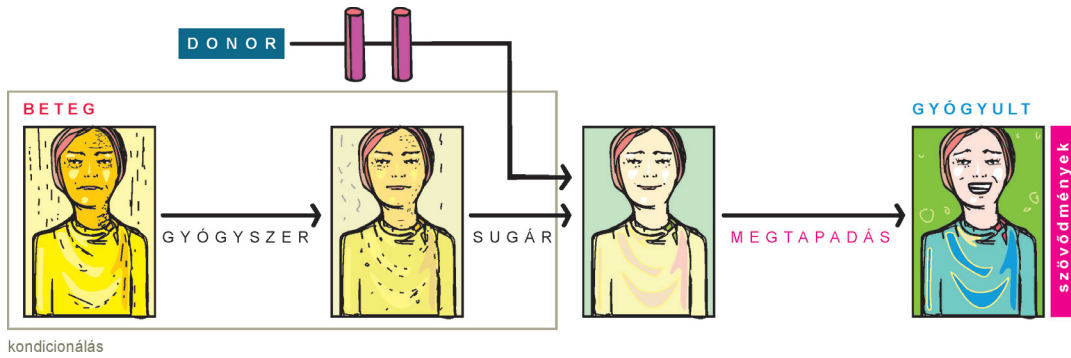
A vizsgálatainkban szereplő betegek adatait 2017-ben publikáltuk az Orvosi Hetilapban (1). Az 1993-tól 2015-ig terjedő időszakban 2548 vérképzőőssejt-transzplantációt végeztünk el, ebből 1550 autológ és 998 allogén átültetés volt. Kiemelten gyűjtöttünk adatokat a 2007-től 2013-ig terjedő időszak 425 allogén transzplantációjának részletes feldolgozása érdekében.

Vizsgálataink célpontjait az 1. és 2. ábrán foglaltuk össze.

## Szteroid-rezisztens bél graft-versus-host betegség kezelése

Az allogén átültetések túlélésében kiemelten fontos szerepet játszik a donor és recipiens HLA egyezésének mértéke, illetve az ezzel összefüggő graft-versus-host





1. ábra: Vizsgálataink célpontjai az összejt-transzplantáció kivitelezése során (célpontjaink pirossal jelölve)

**KORAI SZÖVŐDMÉNYEK**

- gastroenteritis
- mucositis**
- haemorrhagiás cystitis
- venooclusiv májbetegség**
- fokozott hajszálér-permeabilitás
- haemolysis
- thromboticus microangiopathia**
- leukoencephalopathia
- akut GVHD**
- graftelégtelenség
- fertőzések**

**KÉSŐI SZÖVŐDMÉNYEK**

- immundefektusok
- interstitialis pneumonitis
- csontvelői elégtelenség
- pszichoszociális defektusok**
- másodlagos malignitás
- krónikus GVHD**
- krónikus tüdőbetegség
- autoimmun betegség
- endokrin működési rendellenesség
- növekedési rendellenesség
- infertilitás**
- cataracta
- cardiovascularis szövődmények**
- sugár okozta vesegyulladás

2. ábra: Az összejtátültetés leggyakoribb szövődményei (vizsgálataink célpontjai pirossal, az előadásban szereplők vastag pirossal jelölve)

betegség (GVHD) kialakulása a transzplantációt követően.

Különösen nehezen kezelhető klinikai probléma a szteroidrefrakter heveny GVHD gastrointestinalis formája. Vizsgálatunk során tíz, konzekutív, heveny gastrointestinalis GVHD-ban szenvedő betegünk az arteria mesenterica superiorba és/vagy mesenterica inferiorba adott szteroidinjekcióval történő kezeléséről számoltunk be (2). Valamennyi betegünknek III. vagy IV. fokozatú bél GVHD-ja volt, ami a korábbi, szisztémásan alkalmazott metilprednizolon adására nem javult. A megfelelő bélszakaszra vonatkozó artériaágat felkeresve intraarteriálisan ugyanolyan dózisú metil-

prednizolon alkalmazva, mint ami korábban szisztémásan nem hatott, a tíz betegből öt esetben észleltünk drámai javulást, s 54 nappal az intraarteriális kezelést követően az ötből négy betegnek meggyógyult a bélbetegsége. A nem reagálók közül ugyanezen a napon hárman már nem éltek, két beteg pedig továbbra is súlyos bél GVHD-ban szenvedett.

**A donorválasztás szempontjai**

Mind a graft-versus-host betegség kialakulása, mind a túlélés tekintetében kiemelkedő jelentősége van a donor-recipiens párok HLA molekulák szerinti illesz-

kedésének. Ismert, hogy a recipiens sejtek HLA-C csoportba tartozó molekuláit a donor NK-sejtjein előforduló ún. killer immunoglobulin-like receptorok (KIR) felismerik, s ezek aktiváló vagy gátló hatásúak lehetnek. 314 konzektív allogén transzplantált donor és recipiens párunkon retrospektíven megvizsgáltuk a donorkir genotípusát, és elemeztük a transzplantációk klinikai paramétereit és kimenetelét (3). A 314 recipiensből a HLA-C csoport allélek 38%-ban C1/C1, 46%-ban C1/C2 és 16%-ban C2/C2 csoportba tartozóak voltak. A donorkir 38%-ában fordult elő a *KIR2-DS1* gén, míg 62%-uk negatívnak bizonyult erre a génre, amelyhez tartozó fehérje a HLA-C2 csoport antigénjeinek aktiváló ligandja. A *KIR2-DS1* donor és a potenciális HLA-C2 recipiens ligand kombináció az esetek 22%-ában szerepelt (69/314 transzplantáció). Vizsgálatainkkal megállapítottuk, hogy ha ez a konstelláció volt jelen a transzplantáció során, akkor ez egy független kedvező faktornak bizonyult a betegek teljes túlélésével illetően. Ez különösen érvényesült fiatal betegek myeloablatív kondicionáló kezeléssel történt transzplantációja esetén. A kedvező túlélés háttérében érdekes módon nem az általunk előzetesen feltételezett fokozott graft-versus-leukaemia hatást, hanem a csökkent transzplantációs mortalitást találtuk. Innentől fogva gyakorlatunkban HLA-C2-pozitív fiatal betegeinknek törekszünk olyan donort választani, ha lehetséges, aki a *KIR2-DS1* gént hordozza.

### Thromboticus microangiopathia

Az allogén átültetések kimenetelének egyik meghatározó tényezője az őssejt-átültetéshez kapcsolódó thromboticus microangiopathia (TMA) esetleges megjelenése. Ez a komplikáció irodalmi adatok szerint magas (30–80% közötti) mortalitással jár. Ugyan a pontos patofiziológia nem világos, de az ismert, hogy az endothelsejtek diszfunkciója és a trombocytaktiváció kapcsán kialakuló microthrombusok által okozott mikrocirkulációs zavar okozza a szervi károsodásokat. Korábbi vizsgálatokból tudjuk, hogy a női nem, az idősebb életkor, a lymphoid malignitások, a nem-rokon donoros átültetés, a HLA mismatch, a vércsoport-inkompatibilitás, a graft-versus-host betegség jelenléte előidéző faktorok lehetnek.

A szerzett idiopathiás thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) is a thromboticus microangiopathiák csoportjába tartozik. A TTP-t leggyakrabban a nagymolekulájú von Willebrand faktort lebontó proteáz (ADAMTS13) ellen képződő autoantitestek okozzák. A TTP-ben a plazmacsere kiváló terápiának bizonyult azáltal, hogy egyszerre távolítja el az ADAMTS13 ellenes antitesteket, illetve a plazma adásával pótolja a hiányzó enzimet.

A transzplantáció-asszociált TMA (TA-TMA) multifaktoriális betegség, de nem tartozik hozzá súlyos ADAMTS13 hiány, ennek megfelelően a plazmacsere ebben az esetben nem segít. Az elmúlt években több publikáció született arról, hogy az idiopathiás TTP gyakrabban fordul elő HLA-DRB1\*11 hordozók esetében. Noha a TTP és a TA-TMA patomechanizmusa lényegesen eltér, számos hasonlóságot is megfigyelhetünk. Emiatt gondoltunk arra, hogy a HLA-DRB1\*11 szerepet játszhat a poszttranszplantációs TA-TMA esetében is. Retrospektíven megvizsgáltuk 425, egymást követően allogén őssejt-transzplantáción átesett felnőtt betegünk esetében a TA-TMA kialakulásának gyakoriságát és klinikai jellegzetességeit, valamint az ehhez tartozó immunogenetikai sajátosságokat (4). Megállapítottuk, hogy a transzplantációk 19%-ában fordult elő TA-TMA. Ezeknek a betegeknek a túlélése szignifikánsan rosszabb volt azokénál, akiknél nem lépett fel TA-TMA. Vizsgálatainkkal azt is igazoltuk, hogy a HLA-DRB1\*11 hordozó betegeknél szignifikánsan gyakrabban fordul elő a thromboticus microangiopathiás szövődmény, mint azoknál, akik nem hordozzák ezt a HLA-molekulát. Multivariancia analízissel vizsgálva ezt független változónak találtuk a TA-TMA kialakulására, és közel annyira erősnek, mint a súlyos graft-versus-host betegséget. További vizsgálatok szükségesek annak eldöntésére, hogy a HLA-DRB1\*11 hordozók esetleg másféle terápiás modalitásokat igényelnek-e, mint azok, akikben nincs jelen ez a HLA antigén.

### Autológ transzplantációs eredmények myeloma multiplexben

Myeloma multiplexben, annak ellenére, hogy számos új és hatékony gyógyszer jelent meg a klinikai gyakorlatban, az autológ őssejtátültetés a terápiának mindmáig kihagyhatatlan gerincét képezi az átültetésre alkalmas betegeknél. 18 éves periódus során elvégzett 548 autológ transzplantáció eredményét vizsgáltuk myelomás betegeinkben (5). Számos beteg számára azonban az őssejt-transzplantáció riasztó, és szívesebben választanának olyan kezelést, ami ezt a beavatkozást csak akkor alkalmazza, amikor a többi eljárás már nem sikeres. Emiatt összehasonlítottuk a myeloma miatt transzplantált betegeink transzplantációs eredményeit aszerint, hogy korai, a kezelésük megkezdéséhez képest 12 hónapon belüli vagy ennél későbbi transzplantációt kaptak. Vizsgálatunk szerint azok, akik korai átültetésben részesültek, szignifikánsan jobb terápiás választ adtak (a komplett remissziós arány 58,1%, szemben a késői átültetettek 46,8%-ával), illetve a progressziómentes túlélésük 30,2 hónapnak bizonyult a késői transzplantáció 23,3 hónapjával szemben. Ugyanakkor azt is megállapítottuk, hogy a két beteg-

csoport túlélés tekintetében nem különbözött egymástól. A klinikai helyzet függvényében – a betegek preferenciáját is szem előtt tartva – az őssejtátültetés a terápiás tervben későbbre is halasztható.

Ugyanennek a vizsgálatnak fontos megfigyelése volt, hogy azoknak a betegeknek, akik a transzplantációt követően interferon fenntartó kezelésben részesültek, nemcsak a progressziómentes túlélése volt kedvezőbb, hanem a teljes túlélése is szignifikánsan jobbnak bizonyult (150,4 hónap a 86,1 hónappal szemben).

### Donorválasztás vírusspecifikus T-sejtes kezeléshez

Az őssejt-transzplantációt követő infektív szövődmények között különös nehézséget okoznak a klasszikus antivirális kezelésre rezisztenciát mutató vírusinfekciók (CMV, adenovírus, EBV, polyomavírus BK). Ezekben az esetekben nem a donortól gyűjtött vírusspecifikus T-sejtek (VST) adásával a vírusinfekciók meggyógyíthatóak. Vizsgálatunkban egy 3 éves periódus alatt 28 beteg 32 VST terápiájához tartozó eredményes donorkiválasztás technikájáról számoltunk be (6). A vírusspecifikus T-sejteket interferon-gamma szekréció alapján áramlási citometriával azonosítottuk. 284 egészséges donor 417 donorszűrő procedúráját elvégezve megállapítottuk, hogy az átlagos cirkuláló VST frekvencia a donorokban 0,006% és 0,328% között mozgott, az átlagos vírusspecifikus T-sejt terápiás dózis a betegek számára  $4,63 \times 10^4$ /recipiens tskg-nak bizonyult. Ezen készítmények T-sejt tartalmában a VST kompartment 62,9%-ot ért el. A donorokban keringő vírusspecifikus T-sejtek gyakorisága és a végleges VST készítmény közötti legerősebb korreláció CMV esetben fordult elő.

### Köszönetnyilvánítás, visszaemlékezés

Ez a közlemény az utóbbi években az őssejt-transzplantáció területén publikált tudományos munkára fókuszál. Transzplantációs életpályámnak azonban meghatározó élménye volt az, hogy két kiemelkedő szakemberrel dolgozhattam együtt és tanulhattam tőlük: 1991–1992-ben Párizsban *Eliane Gluckman* professzor osztályán az Hôpital St. Louis-ban, 1993–1994-ben pedig *Kelemen Endre* professzorral az akkori Országos Hematológiai és Immunológiai Intézetben. Gluckman professzortól tanultam meg az őssejt-transzplantáció kivitelezésének klinikai alapjait, és ő segítette nemzetközi tudományos életbe való bekapcsolódásomat. Első transzplantációval kapcsolatos közleményemben is szerzőtársam (7). Feledhetetlen emlék a *Kelemen Endrével* együtt töltött év, eredeti gondolkodásától lenyűgözve, azzal olykor vitatkozva, részesévé váltam a csökkentett intenzitású kondicionáló kezelés megte-

remtésének, amely később – *Kelemen* ötletét átalakítva ugyan – az egész világon elterjedt (8).

Hálával tartozom továbbá valamennyi munkatársamnak, akik az eltelt évtizedek során segítségemre voltak.

Az őssejt-transzplantációval kapcsolatos tudományos aktivitásomnak fontos kiegészítő eleme lett az a bő egyévtizedes periódus (2004-től 2016-ig), amikor az Európai Csontvelő-transzplantációs Társaság Oktatási Bizottságának elnökeként szerveztem a Társaság rendszeres éves továbbképző kurzusait, valamint az európai csontvelő-transzplantációs tankönyv három kiadásának (*The EBMT Handbook 2004, 2008 és 2012*) szerkesztője és társszerzője voltam.

Mindezek mellett különös öröm volt számomra, hogy részt vehettem a debreceni, a pécsi, a szegedi, a marosvásárhelyi és a bukaresti őssejt-transzplantációs központok kialakításában és az ott dolgozó orvosok és ápolók képzésében. Azon dolgozom, hogy a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján is megnyithassunk egy új sejterápiás központot.

### Irodalom

- Bátai A, Reményi P, Réti M, Barta A, Gopcsa L, Lengyel L, Torbágyi É, Csukly Z, Karászi E, Tordai A, Andrikovics H, Balassa K, Tasnády Sz, Masszi T. Allogén vértéjesítő-átültetés Magyarországon. *Orv Hetil* 2017; 158:291-97.
- Bérczi V, Tóth A, Tatai, G, Fábíán J, Reményi P, Masszi T. Effectiveness of intra-arterial steroid administration for the treatment of steroid-refractory acute gastrointestinal graft-versus-host disease. *Clin Radiol* 2019; 74:301-5.
- Tordai A, Bors A, Kiss KP, Balassa K, Andrikovics H, Bátai Á, Szilvási A, Rajczy K, Inotai D, Torbágyi É, Lengyel L, Barta A, Reményi P, Masszi T. Donor KIR2DS1 reduces the risk of transplant related mortality in HLA-C2 positive young recipients with hematological malignancies treated by myeloablative conditioning. *PLoS ONE* 2019; 14:15.
- Balassa K, Andrikovics H, Reményi P, Bátai Á, Bors A, Kiss KP, Szilvási A, Rajczy K, Inotai D, Gopcsa L, Lengyel L, Barta A, Réti M, Tordai A, Masszi T. The potential role of HLA-DRB1\*11 in the development and outcome of haematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50:1321-5.
- Reményi P, Varga G, Mikala G, Réti M, Gopcsa L, Bátai Á, Csukly Z, Lengyel L, Torbágyi É, Barta A, Fábíán J, Lévai D, Szombath G, Andrikovics H, Masszi T. Early versus delayed autologous stem cell transplantation and interferon maintenance in multiple myeloma: Single-center experience of 18 years. *Transplant Proc* 2016; 48:177-84.
- Tasnády Sz, Karászi É, Szederjesi A, Bihari Gy, Juhász Zs, Hardi A, Kriván G, Kállay K, Reményi, P, Sinkó J, Mikala G, Réti M, Masszi T. Identification of the best-suited donor for generating virus-specific T cells. *Vox Sanguinis* 2020; 115:18-26.
- Masszi T, Gluckman E. Lack of correlation between the number of donor nucleated bone marrow cells or CFU-GM content and the rapidity of engraftment in allogeneic BMT. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1993; 64:221-6.
- Kelemen E, Masszi T, Reményi P, Barta A, Pálóczi K. Reduction in the frequency of transplant-related complications in patients with chronic myeloid leukemia undergoing BMT preconditioned with a new, non-myeloablative drug combination. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:747-9.

## Az alfa-fetoprotein 66 éve: a hepatocellularis carcinomától a májregenerációig

Sixty-six years of alpha-fetoprotein: from hepatocellular carcinoma to liver regeneration

**Dr. Dezső Katalin, Dr. Paku Sándor, Dr. Nagy Péter**

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

dezso.katalin@semmelweis.med-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Az alfa-fetoproteint (AFP) 1956-ban fedezték fel globulin-fetuin néven és azóta elsősorban tumormarkerként is ismeretes.

Irodalmi adatok alapján AFP szérumszintje emelkedett lehet masszív májnekrozissal járó fulmináns májelégtelenségben is, ez gyakran jobb prognózissal jár együtt, sőt egyes közlemények a máj spontán regenerációjáról is beszámolnak.

Ismeretes, hogy a túlélő hepatocyták és/vagy progenitor sejtek is részt vehetnek ebben a regenerációs folyamatban, de az AFP-szint-emelkedésért felelős sejtkompartment pontosan nem ismert.

Fulmináns májelégtelenség miatt eltávolított májak részletes morfológiai elemzése során a májak egy részében a regeneráció igen különleges szövettani mintázatát figyeltük meg. A túlélő, periportálisan elhelyezkedő hepatocyták acináris struktúrákba rendeződtek, és magas proliferációs aktivitásuk mellett, meglepő módon AFP-t expresszáltak.

Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy a humán máj regenerációja során az AFP-t a túlélő, „dedifferenciált” hepatocyták termelik. Az akut májelégtelenségben szenvedő betegek emelkedett szérumszintje, az AFP-pozitív hepatocyták részvételével lezajló hatékony, jobb prognózisú májregenerációra utalhat.

**KULCSSZAVAK** alfa-fetoprotein, májregeneráció, masszív májnekrozis, hepatocellularis carcinoma

**SUMMARY** Alpha-fetoprotein (AFP) was discovered in 1956 as globulin-fetuin. Since then, it has been known primarily as a tumour marker. However, literature data suggests that serum levels of AFP can be elevated in fulminant liver failure with massive hepatic necrosis, this is often associated with a better prognosis, and some reports even suggest spontaneous regeneration of the liver.

It is known that surviving hepatocytes and/or progenitor cells may be involved in this regenerative process, but the exact cellular compartment responsible for the increase in AFP levels is not known.

In a detailed morphological analysis of livers removed for fulminant liver failure, we observed a very specific histological pattern of regeneration in a subset of livers. The surviving periportally located hepatocytes were arranged in acinary structures and, in addition to their high proliferative activity, surprisingly expressed AFP.

Our results suggest that during human liver regeneration AFP is produced by surviving, “dedifferentiated” hepatocytes. Elevated serum AFP levels in patients with acute liver failure, mediated by AFP-positive hepatocytes, may indicate efficient liver regeneration with a better prognosis.

**KEY WORDS** alpha-fetoprotein, liver regeneration, massive hepatic necrosis, hepatocellular carcinoma

Az alfa-fetoprotein (AFP) 591 aminosavból álló, 4% szénhidrátot tartalmazó, az N-terminális szekvencia különbségével szerkezetileg az albuminhoz nagyon hasonló glikoprotein (69 000 Da). Az AFP génje a 4-es kromoszómán található. Az AFP szintézise már a magzati élet korai szakaszában megkezdődik (1-3) és viszonylag magas AFP-koncentráció figyelhető meg az újszülöttekben is (3-5).

A várandósság alatt az AFP koncentrációja általában nagyon magas, a referenciaérték 25–30-szorosát meghaladó értéket is elérhet. Az AFP tehát egy embrionális kora jellemző fehérje, amely fiziológiás körülmények között kis mennyiségben jelen van felnőttekben is (2-7).

A modern orvostudomány folyamatosan olyan, új molekulák után kutat, amelyeket tumormarkerként le-

hetne használni, azzal együtt is, hogy tökéletes biomarker nem létezik (8-10). Az AFP az egyik a sok, a klinikai diagnosztikában is használt tumormarkerek közül (5, 7). Egyéb fehérjékkel kombinálva az AFP-t biomarkerként javasolták, a humán hepatocelluláris carcinoma (HCC) kimutatására (5, 7, 11). Bár a diagnózis felállításakor a szérumban AFP szint a HCC-s betegek jelentős részénél megemelkedett, a betegek mintegy 10-15%-ánál meglehetősen alacsony vagy akár normális AFP-értékekről számoltak be. A klinikai adatok azt mutatják, hogy az AFP-szint értéke a HCC esetében a daganat tömegének indikátora lehet. Ez alapján a 1970-es évek óta a szérumban-AFP-szintet „gold-standardnak” tekintik a HCC tumorspecifikus molekuláris biomarkerei között (12, 13). Az AFP mérsékelt emelkedése a gastrointestinalis carcinomák (főként a gyomor) mintegy 15%-ánál szintén kimutatható, és rossz prognózissal jár együtt.

A máj nem tumoros patológiás folyamatai közül az AFP emelkedett szintjének leggyakoribb okai a következők: akut és krónikus májbetegségek, beleértve a májsugorodást, valamint a különböző hepatitiszek és olyan toxikus májbetegségek, amelyet főként paracetamol- és egyéb gyógyszerek okoznak. Ezekben az esetekben az AFP szérumszintjének emelkedése többnyire mérsékelt és általában 100 ng/ml érték alatt marad. Az elmúlt évtizedekben az irodalmi adatok kimutatták, hogy a teljes AFP heterogén glikoproteinek gyűjteménye, amely három különböző módon glikozilált formából áll (12, 13), amelyek a Lens-hez való kötődési képessége alapján különíthetők el (AFP-L1-től az AFP-L3-ig). Az AFP-L1 frakció többnyire krónikus hepatitisben és májcirrózisban van jelen, és a teljes AFP többségi frakcióját alkotja nem daganatos májbetegségekben. Az AFP-L3 frakciót úgy tűnik, hogy csak a tumorsejtek termelik, ami azt jelzi, hogy ennek mérése leginkább a tumordiagnosztika szempontjából a lehet kiemelt jelentőségű (11-14).

### Az alfa-fetoprotein felfedezése májdaganatokban

Az orosz tudományban számos olyan fontos mérőkövet találhatunk, amelyek meghatározták a biológiai és orvosi tudományok fejlődését. Ezek egyike *Harry I. Abelev* és *Jurij S. Tatarinov* nevéhez fűződik. *Tatarinov*-ot tudományos megérzései vezették a Szovjetunió *NF Gamaleja* Orvosi Tudományos Akadémiájának (Moszkva) Járványtani és Mikrobiológiai Intézetének tudóscsoportjával való együttműködésre, amely a múlt század 60-as éveinek elején a daganatos szöveteket tanulmányozta. *Harry Abelev* és *munkatársai* 1962-ben új fehérjét azonosítottak májdaganatban szenvedő egerek vérében, amely AFP-nek bizonyult (1). Mivel

számos eger HCC nem termelte ezt a fehérjét, *Abelev* akkoriban jelentette be azt a meggyőződését, hogy az AFP-t nem lehet a rutin diagnosztikában hasznosítani.

A következő évben, 1963-ban, egy Moszkvában szervezett biokémiai kongresszuson *Jurij S. Tatarinov*, *Asztrahán*, biokémikus és az *Asztraháni Biokémiai Tanszék* vezetője az AFP kimutatásáról számolt be a HCC-ben szenvedő betegek szérumban, és javaslatot tett az AFP alkalmazásáról a primer májrakok diagnosztizálásában (2). Nem sokkal később intenzív érdeklődés kezdett mutatkozni az AFP-kimutatásának klinikai alkalmazása iránt.

*Tatarinov* személyes kezdeményezésére indult az első nemzetközi expedíció Afrikába és Szibériába, mivel abban az időben ott a HCC nagyobb gyakorisággal fordult elő, mint Európában. A cél az volt, hogy elemezzék és megállapítsák az AFP jelentőségét ezeknél a betegeknél. Ennek megfelelően a megnövekedett AFP-értékkel kapcsolatos első bejelentések a HCC előfordulásának földrajzi eloszlásához kapcsolódtak (3-5). A felfedezést „az embrióspezifikus fehérjék szintézisének újraindulása felnőtt állatokban és emberekben” címen 1971-ben regisztrálták (*GI Abelev, YuS Tatarinov és mások*, Diploma a felfedezésért, No: 90).

1980-ban *W Fishman* és *H Hirai* a Nemzetközi Onkobiológiai Társaság két alapítója (ISOBM) a társaság folyóiratának első számának megnyitójára írt szerkesztőségi cikkükben a következőket írták (*Oncodevelopmental Biology and Medicine*, 1980, vol. 1, No. 1, p. 1-5): „*Bár az embriogenezis és a karcinogenezis közötti kapcsolat gondolata már az elmúlt 100 évben is felmerült, de csak 1963-ban Abelev és Tatarinov által magzati májban, kísérleti hepatomákban és humán HCC-kben leírt AFP szintézis felfedezése jelenti az onkológia és az orvostudomány új korszakának új kezdetét.*”

Szerbiában 1979-ben és 1981-ben publikálták az AFP szérumszintjével kapcsolatos klinikai vizsgálatokat a primer és másodlagos májdaganatok, valamint a magas prevalenciájú hepatitis-B-fertőzött betegekben. Az adatok rámutattak a daganatok AFP-érték alapján történő diagnosztizálásának problémáira, és immunológiai módszerek alkalmazását javasolták a pontosabb kimutatásra (15, 16).

### Az AFP kimutatásának módszerei

Az AFP szérumszintjeiben előforduló nagyszámú fals negatív eredmény, és az a tény, hogy az AFP nem mindig mutatható ki a szérumban, kívánatosá tette az AFP pontosabb kimutatására szolgáló módszerek bevezetését (17).

Radioimmun-azonosítás és ELISA segítségével sikerült kimutatni az AFP alacsony koncentrációjának

(5–7 mg/l) jelenlétét egészséges felnőttek szérumban, és ugyanezek a módszerek tették lehetővé az AFP diagnosztikus szintjének meghatározását HCC-s betegeknek (többnyire 20 mg/l felett) (17, 18). A 20 mg/l-ig vagy enyhén a fölötti AFP-értékek azonban akut és krónikus hepatitishez, cirrózishoz, thyrosinaemiához és a thymus hypoplasiájához is társulhatnak (18-20). Az AFP jelentősen megemelkedett koncentrációja a felnőttek szérumban kóros állapotok, elsősorban daganatos betegségek, például primer májrák és vagy csírsejtes tumorok jele lehet, de megnövekedett AFP-szintet találtak egyes gyomorrák, tüdőrák vagy hasnyálmirigy-daganat típusoknál is (21-24). A nagy érzékenységgű radioimmunoanalízis alkalmazásával az nagyon alacsony AFP-koncentráció (mintegy 0,2–1 mg/l) kimutatására is alkalmas. A továbbfejlesztett enzim-immunmeghatározási módszerek 0,5–3 mg/l szérumban AFP értéket is képesek detektálni. Az elektrokemilumineszcens technikák érzékenységi határa 0,4 mg/l. A legkevésbé érzékeny nefelometriás módszerek az immunagglutináción, latex részecskével végzett vizsgálaton alapulnak, és 5 mg/l feletti értéket tudnak kimutatni (21-25).

Mindezek a technikák lehetővé teszik az AFP-szint meghatározását egészséges felnőttek szérumban, képesek kimutatni a vérben lévő AFP szintjének változását a nemcsak a fejlődés során, de patológias folyamatokban is (16, 17, 21). Ezeket a módszereket széles körben használják HCC-ben szenvedő betegek szűrésére és utánkötésére, a krónikus májbetegségben szenvedő betegek folyamatos hasi ultrahangos monitorozásával egyidejűleg.

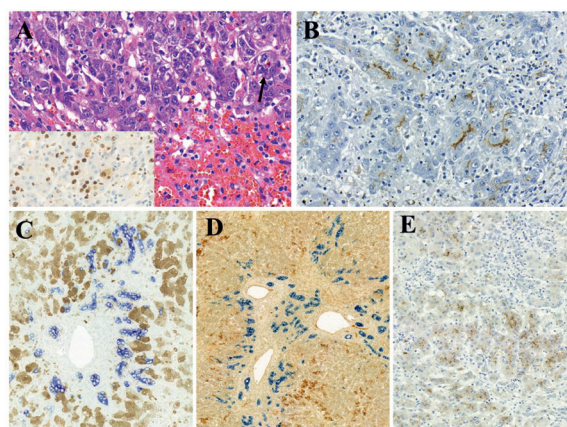
*EN Debruyne* és *JR Delange* belga kutatók (18) a hepatocellularis rák diagnosztikájára szolgáló laboratóriumi módszerek fejlődésének áttekintésében megállapították, hogy „az új potenciális markerek ígéretes eredményeik ellenére is jelenleg csak kiegészítő tesztként ajánlhatók, és a szérumban AFP-t a HCC – gold standardnak tekintett markerét – nem helyettesíthetik”.

### Az AFP jelentősége a humán máj regenerációjában (26)

Munkacsoportunk masszív májnekrózis talaján kialakult fulmináns májelégtelenség miatt eltávolított májak egy részében speciális makroszkópos megjelenést és mikroszkópos mintázatot figyelt meg. Az explantált májak egy részének metszéspapján nodularitás nem volt megfigyelhető. A metszéspapokon zöld színű területek váltakoztak szürkésfehér színű területekkel (1. ábra). A szöveti képen a szürkésfehér területeknek megfelelően konfluens nekrosis látszott, mely mellett a periportális régióban szigetszerűen túlélő, magas proliferációs aktivitású, cholestaticus májparenchyma volt azonosítható (2A ábra). A hepatocytaszerű sejtek



1. ábra. Sztereomikroszkópos felvétel a fulmináns májelégtelenség miatt explantált máj metszéspapjáról



2. ábra. A) HE festett metszet. Az ábra alsó felén pericentrális nekrosis látszik, az ábra felső részén a periportális túlélő hepatocyták acináris struktúrákba rendeződtek. Az acináris képletek lumenében (nyíl) epe figyelhető meg. A magas Ki-67-index (beillesztés) az hepatocyták élénk proliferációs aktivitását jelzi. B) A CD10 az acináris struktúrákat alkotó hepatocyták apikális pólusán expresszálódik. C) Kettős jelölés az argináz-1 (barna) és a CK19 (kék) számára. A parenchymában túlélő hepatocyták argináz-1-pozitívak, de CK19-negatívak, amely utóbbi a periportális epeutakban van jelen. D) AFP (barna) és CK19 (kék) kettős immunhisztokémiai festés. A túlélő hepatocyták egy része AFP-pozitív. AFP nincs jelen a CK19-pozitív epeutakban. E) Az acinárisan elhelyezkedő hepatocyták Glypican-3-pozitívak

gyakran acináris vagy pseudoglandularis struktúrákat alkottak (CD10-pozitivitás az apikális membránon, 2B ábra). Ezek az „acináris hepatocyták” pozitívnak bizonyultak a hepatocytaspecifikus argináz-1-festéssel, de nem festődtek az epeúthámsejtekre jellemző CK19 reakcióval (2C ábra). A legszembetűnőbb és egyben legmeglepőbb azonban az volt, hogy ezek a hepatocyták

fókálisan pozitívak voltak a hepatoblastomákra és HCC-kre jellemző AFP (2D ábra) és Glypican-3 antitestekkel (2E ábra). A fenti markereket expresszázó hepatocytá karakterű sejteknek nem volt preferenciális lobuláris eloszlása vagy morfológiai megjelenése. Az AFP és a Glypican-3-expresszió megjelenése az acináris elrendeződésű hepatocyták dedifferenciált vagy retrodifferenciált állapotának markerei lehetnek.

Masszív májnekrozissal járó fulmináns májelégtelenség során az AFP-szint emelkedése a hemopoetikussá váló és májregenerációban hatékonyan részt vevő, dedifferenciált hepatocytáknak köszönhető, ami a jobb prognózis háttérében állhat. Ha az AFP és/vagy a Glypican-3-szintek dinamikus monitorizálásával sikerülne klinikai körülmények között is megbízhatóan azonosítani ezt a jobb prognózisú regenerációs mechanizmust az merőben más megvilágításba helyezhetné a masszív májnekrozis miatt transzplantációra váró betegek kezelési stratégiáit.

#### Irodalom

- Abelev GI, Perova SD, Khramkova NI, Postnikova ZA, Irlin IS. Production of embryonic alpha-globulin by the transplantable mouse hepatomas. *Transplantation*. 1963; 1:174-80.
- Tatarinov YS. Detection of embryospecific alpha-globulin in serum of patients with primary liver cancer. In: 1st All-Union Biochem Congress Abstract Book. Moscow – Leningrad; 1963. 274.
- Tatarinov YS. Detection of embryo-specific alpha-globulin in the blood sera of patients with primary liver tumour. *Vop Med Khim*. 1964; 10:90-1.
- Tatarinov YS. Content of embryo-specific alpha-globulin in the blood serum of human fetus, newborns and adults. *Vop Med Khim*. 1965; 11:20-4.
- Tatarinov YS. Content of embryo-specific alpha-globulin in fetal and neonatal sera and sera from adult humans with primary carcinoma of the liver. *Fed Proc*. 1966; 25:344-6.
- Belanger, I, Roy S, Allard D. New albumin gene 3 adjacent to the alpha 1-fetoprotein locus. *J Bio Chem*. 1994; 269:5481-4.
- Abelev GI. Alpha-fetoprotein in ontogenesis and its association with malignant tumors. *Adv Cancer Res*. 1971; 14:295-358.
- Konjević G, Jurišić V, Jakovljević B, Spužić I. Lactate dehydrogenase (LDH) in peripheral blood lymphocytes (PBL) of patients with solid tumors. *Glas Srp Akad Nauka Med*. 2002; 47:137-47.
- Obradovic J, Jurisic V, Tosic N, Mrdjanovic J, Perin B, Pavlovic S, et al. Optimization of PCR conditions for amplification of GC-Rich EGFR promoter sequence. *J Clin Lab Anal*. 2013; 27:487-93.
- Petrović M, Bukumirić Z, Zdravković V, Mitrović S, Atkinson HD, Jurišić V. The prognostic significance of the circulating neuroendocrine markers chromogranin A, pro-gastrin-releasing peptide, and neuron-specific enolase in patients with small-cell lung cancer. *Med Oncol*. 2014; 31:823.
- Nishi S, Watabe H, Hirai H. Production of antibody to homologous alpha-fetoprotein in rabbits, rats and horses by immunization with human alpha-fetoprotein. *J Immunol*. 1967; 109:957-60.
- Kumada T, Nakano S, Takeda I, Kiriya S, Sone Y, Hayashi K, et al. Clinical utility of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepa-tocellular carcinoma: special reference to imaging diagnosis. *J Hepatol*. 1999; 30:125-30.
- Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clin Chim Acta*. 2001; 313:15-9.
- Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009; 137:110-8.
- Perišić-Savić M, Perišić V, Sinčić M, Janev A, Nastić-Mirić D. Immunologic and immuno-histochemical determination of alpha 1-fetoprotein and HBs antigens in hepatocellular carcinoma. *Srp Arh Celok Lek*. 1981; 109(5-6):775-82.
- Glisić Lj, Perišić V, Lemberger J, Pastrakuljić N, Novaković R. Levels of carcinoembryonic antigen and alpha fetoproteins in primary and secondary liver carcinoma. *Srp Arh Celok Lek*. 1979; 107:117-23.
- Ruoslahti E, Seppala M. Studies of carcino-fetal proteins III. Development of radio-immunoassay for alpha-fetoprotein. Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults. *Intern J Cancer*. 1971; 8:374-83.
- Ishii M. Radioimmunoassay of alpha-fetoprotein. *Gann Monogr. Cancer Res*. 1973; 14:89-98.
- Ruoslahti E, Seppala M.  $\alpha$ -Foetoprotein in normal human serum. *Nature*. 1972; 235:161-2.
- Debruyne EN, Delange JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications. *Clin Chim Acta*. 2008; 395:19-26.
- Terentiev AA, Moldogazieva NT. Alpha-fetoprotein: a renaissance. *Tumor Biol*. 2013; 34:2075-91.
- Tatarinov YS, Nikulina DM, Mesnyankina NV. Identification immunochimique de la beta-1-globulini de la zone de grossesedans la serum de maladesatteites de tumeurstrophoblastiques. *Intern J Cancer Res*. 1974; 14:548-54.
- Tatarinov YS, Nikulina DM, Phalaleeva DM, Kozlyayeva GM. Human trophoblastic beta-1-globulin and chorionepithelioma. In: Fichman W, Sell S, editors. *Oncodevelopmental Gene Expression*. New York: Academic Press; 1976. 463-6.
- Taketa, K, Okada S, Win N, Hlaing NK, Wind KM. Evaluation of tumor markers for the detection of hepatocellular carcinoma in Yangon General Hospital, Myanmar. *Acta Med Okayama*. 2002; 56:317-20.
- Nikulina D, Terentyev A, Galimzyanov K, Jurišić V. Fifty years of discovery of alpha-fetoprotein as the first tumor marker. *Srp Arh Celok Lek*. 2015; 143:100-4.
- Dezső K, Nagy P, Paku S. Human liver regeneration following massive hepatic necrosis: Two distinct patterns. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35:124-34.

# A sejtszintű élet-és-halál közötti döntés vizsgálata – egy rendszerbiológiai megközelítés

Investigating the cellular life-and-death decision - a systems biology approach

## Dr. Kapuy Orsolya

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Molekuláris Biológiai Tanszék  
kapuy.orsolya@med.semmelweis-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Minden sejt szerződés képes rá, hogy különböző ingerek hatására fenntartsa a belső homeosztázisát. A kiválasztó- és membránfehérje szint megfelelő egyensúlyának szabályozása az endoplazmás retikulumban (ER) valósul meg. Különböző ER stresszek hatására akkumulálódó nem feltekeredett fehérjék aktiválják az ún. „nem-feltekeredett fehérje választ” (UPR), miközben a sejt növekedéséért és metabolizmusáért felelős „mammalian target of rapamycin” (mTOR) útvonalnak egy tranzienst indukciója figyelhető meg. Az elsődleges cél, hogy a rendszer autofágia függő önemésztés segítségével megpróbáljon visszatérni a korábbi homeosztázisába, míg túl intenzív stressz esetén apoptotikus sejthalált indukál. Új tudományos eredmények rámutattak, hogy az UPR és az mTOR között szabályozásbeli keresztkapcsolatok lehetnek, ugyanakkor ennek dinamikai viselkedése nem ismert. Feltételezésünk szerint a túlélési és az öngyilkossági mechanizmusok aktiválódásának megfelelő sorrendje és viselkedése mind negatív, mind pozitív visszacsatolási hurkok szabályozása alatt áll. Mivel a szabályozási hálózat összetett, ezért a kérdéseket a rendszerbiológia eszközeivel tárjuk fel. A munka lehetővé teszi az élet-halál döntés dinamikai viselkedésének megértését celluláris stressz esetén.

**KULCSSZAVAK** autofágia, sejthalál, mTOR, UPR, dinamikai viselkedés, rendszerbiológia

**SUMMARY** Each cellular system has to be capable to maintain its homeostasis against various stimuli. The proper balance of secreted and membrane proteins is controlled in the endoplasmic reticulum (ER). Accumulation of misfolded proteins due to ER-stress leads to the activation of unfolded protein response (UPR), meanwhile the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway corresponding to cell growth and metabolism has a transient inactivation. The primer goal is to drive back the system to the former or a new homeostatic state by autophagy regulated self-cannibalism, while excessive level of stress results in apoptotic cell death. The new scientific data revealed a crosstalk between UPR and mTOR, however their dynamical behaviour is unknown. We claim that the proper order and characteristic feature of activation of surviving and self-killing mechanisms are controlled by both negative and positive feedback loops. The underlying regulatory network is complex; therefore we approach the questions from a systems biological aspect. We introduce novel molecular biological methods to test the mutant versions of both UPR and mTOR and identify the essential components of the network. The study helps us to understand the dynamical feature of the life-and-death decision with respect to cellular stress.

**KEY WORDS** autophagy, cell death, mTOR, UPR, dynamical behaviour, systems biology

### Rövidítések:

AMPK AMP-activated protein kinase  
ER endoplazmás retikulum  
mTOR mammalian target of rapamycin  
UPR unfolded protein response

### Bevezetés

A szerveinket felépítő sejtek egyik legfontosabb feladata a fehérje homeosztázisuk fenntartása, ennek

felbomlása ugyanis akár fehérjeaggregátumok megjelenéséhez is vezethet (1). Ez általános jelenségnek tekinthető az öregedés során és különböző neurodegeneratív betegségekben (mint például a Parkinson-kór, Alzheimer-kór). Mivel a fehérje-aggregátumok képződése jellemző az endoplazmás retikulumban (ER) szintetizálódó fehérjékre, ezért ezen betegségek sejtszintű hatásai jól jellemezhetőek ER stressz indukálásával (2). Emellett ER stressz figyelhető meg számos egyéb betegségben is, úgymint gyulladásozós bélbetegség vagy



koronavírus fertőzés, éppen ezért az ER stressz választ irányító szabályozási hálózat működésének tanulmányozása kiemelkedő fontosságú (3). ER stressz esetén a rendszer autofágia függő önemésztéssel próbálja menteni magát, míg túl intenzív stressz esetén sejthalált indukál (4). A közelmúltban már azonosították a szabályozási hálózat több elemét és azok keresztkapcsolatait, ugyanakkor ezek dinamikai viselkedése még nem volt ismert.

### Célkitűzés

Elképzelésünk szerint a sejtszintű élet-halál közötti döntés megfelelő dinamikai viselkedésének kivitelezésében kulcsszerepet játszanak az ER stressz során indukálódó „nem feltekeredett fehérjeválasz” (UPR) és a sejtek tápanyag-ellátottságát figyelő mTOR szignalizációs útvonalak keresztkapcsolatainak negatív és pozitív visszacsatolási hurkai. Ugyancsak feltételeztük a sejt energiaszintjét szabályozó AMPK (AMP-activated protein kinase) fontosságát a döntési mechanizmusban. A célunk volt, hogy ER stressz esetén:

1. feltárjuk az élet-és-halál közötti döntés ezen esszenciális szabályozási motívumait és keresztkapcsolatait;
2. olyan új hatóanyagokat tesztelünk, amelyek autofágia függő módon képesek a sejt életképességének növelésére.

### Módszerek

A tudományos kérdéseink megválaszolásához a Semmelweis Egyetemen egy teljesen új módszert, az úgynevezett rendszerbiológiai megközelítést vezettük be. Ez magába foglalja mind a molekuláris kísérletet, mind az elméleti biológiai eszközök koordinált alkalmazását, és lehetővé teszi, hogy a sejtek élet-és-halál közötti döntési mechanizmusát szabályozó hálózat dinamikai viselkedését minél pontosabban megismerjük. Míg a molekuláris biológiai eszközök alkalmasak rá, hogy a hálózat ismeretlen elemeit és kapcsolatait azonosítsuk, addig a matematikai modell segítségével számítógépes szimulációkat végezhetünk, amelyekkel egy kvalitatív jellemzést tehetünk. Emellett a számítógépes analízis egy megfelelő irányt tud mutatni a kísérletes munkáknak, ezáltal megjósolhatjuk a következő lépéseket és csökkenthetjük a kísérletes munka költségeit.

### Eredmények

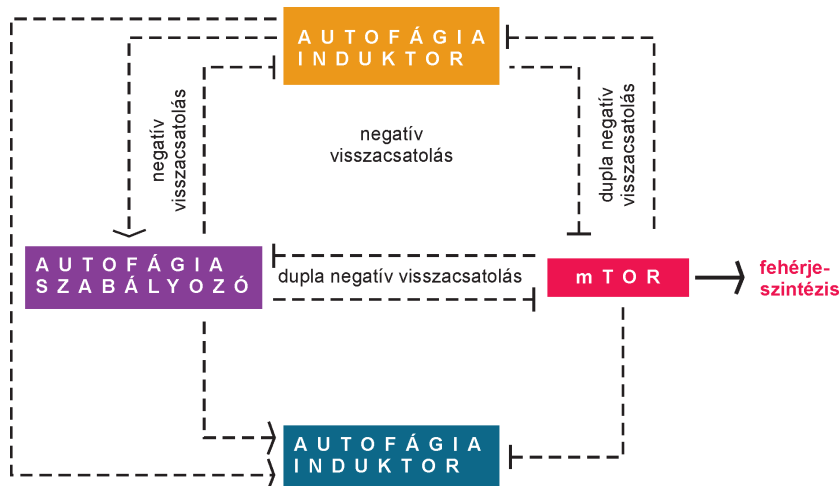
1. Igazoltuk, hogy celluláris stressz esetén a szigmoid autofágia függő túlélés indukcióját az apoptotikus sejthalál egy irányú, kapcsolószzerű aktiválódása

követi, amelyben nélkülözhetetlenek a szabályozási hálózat dupla negatív és pozitív visszacsatolási hurkai (5).

2. Kimutattuk, hogy ER stressz során az apoptotikus sejthalált minden esetben megelőzi az autofágia függő túlélés, amely folyamat az UPR-mTOR útvonalakhoz kapcsolható. Sikeresen bizonyítottuk, hogy stressz hatására az autofágia gyorsan aktiválódik, míg az apoptózis csak akkor kapcsol be, ha a stressz szint elér egy bizonyos küszöbértéket (6).
3. Kísérleteink során azt tapasztaltuk, hogy a Gadd34 (UPR egyik komponense) képes rá, hogy az mTOR gátlásán keresztül autofágia függő módon pozitívan hasson a sejtek túlélésére ER stressz esetén. Sikeresen igazoltuk, hogy a szabályozási hálózatnak Gadd34 egy olyan fő szenzor molekulája, ami biztosítja a pontos választást az autofágia az öngyilkossági mechanizmus között (7, 8).
4. Igazoltuk, hogy az mTOR és az AMPK kinázok között egy dupla negatív visszacsatolási hurok van, amely kulcsfontosságú az autofágia indukciójának a finomhangolásában celluláris stressz esetén. Továbbá bizonyítottuk, hogy az AMPK és az autofágia indukciójáért felelős ULK1 közötti negatív visszacsatolási hurok az önemésztési folyamat oszcillációs karakterisztikáját eredményezheti éhezés vagy mTOR gátlás esetén, ezzel is segítve a sejt túlélését (9, 10).
5. Sikeresen azonosítottunk olyan természetes hatóanyagokat (pl. rezveratrol, a vörösbor polifenolja; EGCG, a zöld tea kateinje), amelyek az mTOR útvonal gátlása és/vagy az AMPK aktivációja és a Gadd34 aktivációja révén képesek a sejthalál késleltetésével autofágia függő módon növelni a sejtek életképességét ER stressz esetén (8, 11).
6. Kidolgoztunk egy olyan általános modellt az autofágia függő túlélésre (1. ábra), amely megfelelő pontossággal írja le a folyamat dinamikai viselkedését különböző celluláris stressz esetén (pl. éhezés, oxidatív stressz, ER stressz). Itt az autofágia induktor serkenti az autofágia szabályozót, míg legátolja a fiziológiai körülmények között a fehérjeszintézis fő aktivátorát, az mTOR-t. Aktív autofágia induktor és autofágia szabályozó mind szükségesek az autofágia végrehajtó bekapcsolásához, ami fiziológiai körülmények között az mTOR gátlása alatt áll. Az, hogy mely fehérjék viselkednek éppen autofágia induktorként, szabályozóként vagy végrehajtóként az mindig az adott celluláris stressz válasz függvénye (12).

### Az eredmények jelentősége

A celluláris élet-és-halál közötti döntés újonnan meghatározott elemei és a köztük lévő molekuláris kap-



1. ábra. Az autofágia indukcióját leíró szabályozási hálózat univerzális modellje humán sejtekben. A folyamat megfelelő működéséhez nélkülözhetetlenek a különböző visszacsatolási hurkok a szabályozási hálózatban. Az mTOR negatívan hat vissza a gátlóra, így ún. dupla negatív visszacsatolási hurkot hozva létre a rendszerben. Mivel az autofágia szabályozó negatívan hat vissza az autofágia induktorra, ill. az autofágia szabályozó, az autofágia induktor és az mTOR mind-mind negatívan hatnak egymásra, így két negatív visszacsatolási hurok is kialakul a szabályozási hálózatban, amelyek kulcsfontosságúak a rendszer dinamikai viselkedéséhez celluláris stressz esetén

csolatok feltárása közelebb vitte minket az olyan végzetes betegségek megértéséhez, amely során az ER stressz válasz indukálódik, ezzel alátámasztva kutatásaink orvosi jelentőségét. A rendszerbiológiai módszerekkel olyan dinamikai modelleket készítettünk, amelyekkel igazoltuk, hogy celluláris stressz esetén a túlélést segítő autofágia megfelelő működéséhez nélkülözhetetlenek a szabályozási hálózat visszacsatolási hurkai. Mivel az ER stressz és/vagy az mTOR inaktivációja megfigyelhető számos humán megbetegedés esetén (úgy mint diabetes, neurodegeneratív betegségek, vagy akár koronavírus fertőzés során), ezért eredményeink orvosi jelentőséget hordoznak magukban. Az általunk azonosított természetes hatóanyagokban, a sejtek életképességének a növeléséhez fontos, gyógyszerileg potenciális célmolekulát sikerült találnunk. Hasonló módon, ezen komponensek megfelelő dózisban történő fogyasztásával például a gyulladással járó bélbetegség (úgy mint Chron-betegség, colitis ulcerosa) káros hatásai célozottabban késleltethető, ezáltal a páciensek élettartama nagy valószínűséggel növelhető, vagyis eredményeink hosszú távon gyógyászati lehetőséget hordoznak magukban.

#### Irodalom

1. Alberts BAJ, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*, 4th edition. 2002, New York: Garland Science.
2. Walter P, Ron D. The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*, 2011; 334(6059):1081-6.
3. Wang SY, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. *Journal of Cell Biology*, 2012; 197(7):857-67.
4. Maiuri MC, et al. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007; 8(9):741-52.
5. Kapuy O, et al. A cellular stress-directed bistable switch controls the crosstalk between autophagy and apoptosis. *Molecular Biosystems*, 2013; 9(2):296-306.
6. Holczer M, et al. A Comprehensive Systems Biological Study of Autophagy-Apoptosis Crosstalk during Endoplasmic Reticulum Stress. *Biomed Res Int*, 2015; 2015:319589.
7. Kapuy O, Vinod PK, Banhegyi G. mTOR inhibition increases cell viability via autophagy induction during endoplasmic reticulum stress - An experimental and modeling study. *FEBS Open Bio*, 2014; 4:704-13.
8. Holczer M, Banhegyi G, Kapuy O. GADD34 Keeps the mTOR Pathway Inactivated in Endoplasmic Reticulum Stress Related Autophagy. *PLoS One*, 2016; 11(12):e0168359.
9. Holczer M, et al. A Double Negative Feedback Loop between mTORC1 and AMPK Kinases Guarantees Precise Autophagy Induction upon Cellular Stress. *Int J Mol Sci*, 2019; 20(22).
10. Holczer M, et al. Fine-tuning of AMPK-ULK1-mTORC1 regulatory triangle is crucial for autophagy oscillation. *Sci Rep*, 2020; 10(1):17803.
11. Holczer M, et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Promotes Autophagy-Dependent Survival via Influencing the Balance of mTOR-AMPK Pathways upon Endoplasmic Reticulum Stress. *Oxid Med Cell Longev*, 2018; 2018:6721530.
12. Kapuy O, et al. Autophagy-dependent survival is controlled with a unique regulatory network upon various cellular stress events. *Cell Death Dis*, 2021; 12(4):309.

## Mérési lehetőségek a mozgásfogyatékossgal élő felnőttkorú személyek körében: mozgásfogyatékossg osztályozása, szubjektív életminőség-mérés

Testing the Hungarian version of 2 measurements in people with physical disability: Personal Outcomes Scale and Gross Motor Classification System

### Vissi Tímea

Semmelweis Egyetem, Pető András Kar Konduktív Pedagógiai Intézet  
vissi.timea@semmelweis-univ.hu

**ÖSSZEFOGLALÁS** Bevezetés. A rehabilitációs területen dolgozó szakemberek számára szükséges a kliensek állapotának felméréséhez, életminőségük vizsgálatához validált, magyar nyelven is elérhető mérőeszközök.

Cél. A vizsgálat két mérőeszköz magyar verziójának kipróbálását tűzte ki céljául felnőttkorú, mozgásfogyatékossgal élő személyek körében: 1) Gross Motor Function Classification System (továbbiakban GMFCS) önkitöltős, magyar nyelvű változata, 2) Personal Outcomes Scale (POS), magyarul Személyes Életminőség Mutató (továbbiakban SZEM) önkitöltős szubjektív életminőség-mérő kérdőív hivatalos magyar verziója.

Módszer. A vizsgálatba 87 mozgásfogyatékossgal élő személy került bevonásra (48% nő – 52% férfi); 44,9% cereбрalis paresis – 55,1% egyéb diagnózis; átlag életkor: 53,55 év), és demográfiai, személyes adataik, az önkitöltős kérdőívekre adott válaszaik statisztikai elemzésre. Az összefüggések feltáráshoz korrelációs vizsgálatot végeztünk.

Eredmények. A GMFCS önkitöltős kérdőív és a proxy változat között magas korrelációt találtunk  $r=0,931^{**}$  ( $p<0,01$ ). A SZEM-et vizsgálva, a résztvevők magas életminőségéről számoltak be. Regressziós modellt alkalmazva szignifikáns, irányát tekintve pozitív összefüggést találunk a magasabb iskolai végzettség és életminőség ( $\beta=0,346$ ,  $p=0,011$ ), és a cereбрalis paresis diagnózisa és az életminőség ( $\beta=0,432$ ,  $p=0,020$ ) között. Az intézményben élés negatív hatással van az életminőségre ( $\beta=-0,367$ ,  $p=0,05$ ). A demográfiai változók hatását tekintve a nők szignifikánsan magasabb életminőségéről számoltak be ( $p=0,047$ ), az életkor előrehaladtával csökkent a megítélt életminőség ( $p=0,06$ ).

Konklúzió. A GMFCS magyar nyelvű, önkitöltős verziója alkalmasnak bizonyult a cereбрalis paresissel élő személyek nagyszámú funkcióinak osztályozására, a SZEM a mozgásfogyatékossgal élő személyek életminőségének mérésére.

**KULCSSZAVAK** mozgásfogyatékossg, cereбрalis paresis, nagyszámú funkció, életminőség

**SUMMARY** Introduction. Rehabilitation professionals need validated measurement tools in Hungarian to assess the condition and/or quality of life of their clients.

Aim. Testing the Hungarian version of 2 measurements in people with physical disability: Personal Outcomes Scale (POS) self-report questionnaire and Gross Motor Function Classification System (GMFCS) self-report questionnaire.

Methods. Demographic, and personal variables, and the answers of the 2 self-report questionnaires were collected and examined. 87 people with physical disability were involved in the study (48% female – 52% male; 44,9% cerebral palsy – 55,1% other physical disability; average age: 53,55 years). Associations were studied using correlation analysis.

Results. Between the GMFCS self-report and the corresponding proxy version was a high correlation  $r=0,931^{**}$  ( $p<0,01$ ). Assessing the POS, the participants reported a high quality of life. Using a regression model, we found that out of the variables, cerebral palsy ( $\beta=0,432$ ,  $p=0,020$ ) and higher educational attainment ( $\beta=0,346$ ,  $p=0,011$ ) had a positive effect on the quality of life. Institutional life had a negative effect on the quality of life ( $\beta=-0,367$ ,  $p=0,05$ ). A study of individual effects of demographic variables revealed that women considered their quality of life significantly better ( $p=0,047$ ), and with the progression of age, the judgement of the quality of life decreased ( $p=0,06$ ).

Conclusion. The Hungarian versions of POS and GMFCS proved to be reliable in people with disability.

**KEY WORDS** physical disability, cerebral palsy, gross motor functions, quality of life

### Bevezetés

A vizsgálat két mérőeszköz magyar verziójának kipróbálását tűzte ki elsődleges céljául felnőttkorú, mozgásfogyatékossgal élő személyek körében:

- ▶ Gross Motor Function Classification System (továbbiakban GMFCS) önkitöltős, magyar nyelvű változata.
- ▶ Personal Outcomes Scale (POS), magyarul Személyes Életminőség Mutató (továbbiakban

SZEM) önkitöltős szubjektív életminőség-mérő kérdőív hivatalos magyar verziója.

A témaválasztást indokolja, hogy az állapotfelmérő tesztek, kérdőívek elkülönülnek gyermek és felnőtt változatra, a gyermek változatok 18 éves korig használhatók. Az SE Pető András Karának gyakorló területein mozgásfogyatékossgal élő gyermekek rehabilitációja és felnőttek rehabilitációja is történik, ám a használatban lévő mérőeszközök inkább a gyermekek felmérésére szolgálnak. Éppen ezért szükséges a felnőttkorú személyek felmérésére szolgáló tesztek, eljárások, kérdőívek adaptációja, kipróbálása és beválásuk esetén a rendszeres használatuk a kliensek céljainak pontos kitűzésére, az állapotváltozások nyomon követésére.

A GMFCS a legelterjedtebb nagymozgás-funkciók értékelő eszköz a cerebrális paresissal (továbbiakban CP) élő személyeknél (1), felnőttek számára készült önkitöltős változata 2006 óta használatban, de kevésbé terjedt el a szakirodalomban (2). A GMFCS felnőtteknek készült, önkitöltős kérdőív magyar nyelvű változatának elkészítésére és kipróbálására jelen vizsgálat alkalmával került sor. A vizsgálat újdonsága, hogy az önkitöltős változatnak könnyen érthető változata is elkészült és kipróbálásra került intellektuális képességzavarral (továbbiakban IKZ) élő személyek körében.

Az IKZ-val élő személyek szubjektív életminőségének mérése nehézségekbe ütközik. A tanulmány a Schalock és munkatársai által 2002-ben (3, 4) közzétett életminőség értelmezését alapul véve kidolgozott Personal Outcomes Scale életminőségmérő kérdőív (5) magyar nyelvű változatának kipróbálását tűzte ki céljává mozgásfogyatékossgal élő felnőttek körében. A kérdőív nyolc területen vizsgálódik: érzelmi jóllét, társas kapcsolatok, anyagi jóllét, személyes fejlődés, fizikai jóllét, önmeghatározás, társadalmi befogadás, jogok. A kérdőívnek önbevallós és proxy változata is készült, jelenleg csak az önbevallós kérdőív került kipróbálásra. A SZEM magyar verziója a Kézenfogva Alapítvány gondozásában 2014-ben készült, azonban nagyobb mintás vizsgálatára első alkalommal került sor.

A két mérőeszköz vizsgálata más intézmények, szakmai szervezetek számára is elvi lehetőséget nyit a kérdőívek használatára.

Kutatási kérdések

- ▶ A GMFCS önkitöltős kérdőív alkalmas eszköz-e a cerebrális paresissal élő, 18 évesnél idősebb, intellektuális képességzavarral (továbbiakban IKZ) élő személyek és a nem IKZ-val élő személyek esetében a nagymozgás-funkciók értékeléséhez?
- ▶ A SZEM magyar nyelvű változata alkalmas-e a mozgásfogyatékossgal élő személyek életminőségének mérésére?
- ▶ Van-e összefüggés a mozgásfogyatékossgal súlyossága, az intellektuális képességek zavara, a

fogyatékossgal élő személy egyéb demográfiai mutatói (diagnózisa, neme, életkora, iskolázottsága, foglalkoztatottsága) és az életminőség területi között?

## Adatgyűjtés

Az adatgyűjtés 2019 január-márciusa között zajlott három intézményben (1 bentlakásos, 2 nappali ellátás). A vizsgálatban részvételhez minden résztvevő írásos, tájékozott beleegyezését adta. Az IKZ-val élő személyek számára az írásos toborzó és tájékoztató, valamint a beleegyező nyilatkozat könnyen érthető változatban készült.

Az adatgyűjtés személyesen történt, így lehetőség volt felmérni, hogy a résztvevő milyen formában képes önálló válaszadásra (szóban vagy ehhez eszközös segítségre van szüksége, beszéde érthető-e, vagy szükség van egy őt jól ismerő személyre, aki a kommunikációban segíti őt). Akiknél a válaszadás nehézségekbe ütközött, számukra a résztvevő, szükség esetén egy vele foglalkozó szakember vagy egy családtag bevonásával alakítottam ki a válaszadás feltételeit.

Az adatgyűjtés önkitöltős kérdőívekkel történt. A résztvevőknek lehetőségük volt segítséget kérni a kérdőív kitöltéséhez, 14 személy élt ezzel a lehetőséggel, velük a kérdőív kitöltése interjú formájában zajlott. Az intellektuális képességzavarral élő személyekkel a kérdőívet interjú formájában vettük fel, az ajánlásoknak megfelelően (4). Így összesen 43 kérdőív interjúként lett kitöltve, és 44 esetben a résztvevők önállóan töltötték ki.

## Résztvevők

A vizsgálat korlátját jelenti a viszonylag kisszámú minta, reprezentativitásra nem törekedtem. A vizsgálatban 87 mozgásfogyatékossgal élő személy (48% nő – 52% férfi; átlagéletkor: 53,55 év, szórás 20,11; férfiak átlagéletkora: 54,98, szórás:19,62, a nők átlag életkora: 52,02 év, szórás: 20,75) vett részt, közülük 25 fő (29%) él intellektuális képességzavarral is. A résztvevők közül 38 fő (44%) intézményben él. 39 CP-vel élő személy került a vizsgálatba (44,9%) és 48-an (55,1%) egyéb mozgásfogyatékossgal. Az egyéb mozgásfogyatékossgal élő személyek között található végtaghiányos, koponyasérülés miatt mozgásfogyatékos, valamint betegség miatt mozgásfogyatékos (sclerosis multiplex, Parkinson kór stb.) és agyvérzés miatt mozgásfogyatékosvá vált személyt.

A résztvevők toborzásakor törekedtem arra, hogy minden életkori övezetből kerüljenek a mintába, illetve, hogy iskolai végzettség szerint minél heterogénebb csoportot kapjak.

## Eredmények

### GMFCS

39 CP-vel élő személy és 39 a válaszadót jól ismerő szakember töltötte ki a GMFCS önbevallós változatát. A válaszadóknak lehetőségük volt szóban, vagy írásban elmondani a véleményüket a mérősről, ez alapján kitöltését könnyűnek ítélték. Kifogásolták többen is, hogy a kérdősor érezhetően gyermekekre készült, és „az otthonában helyét gurulva/kúszva képes változtatni” állítást nehezményezték, a megfogalmazást sértőnek érezték.

A mozgásban való korlátozottságukat tekintve a GMFCS kategóriáit használva a résztvevők 36% enyhén, 20% közepesen és 45% mozgásában súlyosan korlátozott.

Az önbevallós változat megbízhatóságához korrelációs vizsgálatot végeztem az önbevallós és a hozzájuk tartozó proxy változat között,  $r=0,931^{**}$  ( $p<0,01$ ), ami magas korrelációt jelez.

### SZEM

A SZEM egyes tárgyköreire és faktorai közötti összefüggés kereséséhez a Spearmann-korrelációt használtam, a kérdőív belső konzisztenciája megfelelőnek bizonyult.

A pozitív válaszok dominanciája volt jellemző, minden tárgykörre adott válaszok átlagértéke a közepesnél (12) magasabb. Legmagasabbnak az Önrendelkezés és a Személyes kapcsolatok tárgykört ítélték, legalacsonyabbnak az Anyagi helyzetet.

A demográfiai változók hatását vizsgálva a nemek között jelentős eltérést találtam (Mann–Whitney-próba), a nők szignifikánsan magasabbnak ítélik az összesített életminőségindexet ( $p=0,047$ ), Önrendelkezésüket ( $p=0,025$ ), Függetlenség, önállóságukat ( $p=0,015$ ) valamint a Jólétüket ( $p=0,047$ ). Az életkor előrehaladtával (Kruskal–Wallis-próba) szignifikánsan csökkent a megítélt életminőség a Függetlenség, önállóság ( $p=0,015$ ) és a Jólét ( $p=0,002$ ) faktorban, valamint az összesített életminőség-indexben ( $p=0,006$ ).

A függő változók hatásának vizsgálatához többváltozós lineáris regressziós modellt alkalmazva szignifikáns, irányát tekintve pozitív összefüggést találtam a magasabb iskolai végzettség és az összesített életminőség-index, a CP és az összesített életminőség-index, illetve negatív szignifikáns összefüggés mutatkozott az intézményben élés és az összesített életminőség-index között. Éppen ezért összehasonlítottam az intézményben élők és a nem intézményben élők eredményeit is. Minden faktorban és az összesített életminőség-indexben is erős szignifikáns összefüggést találtam (Függetlenség, önállóság  $p=0,000$ ; Társadalmi részvétel

$p=0,000$ ; Jólét  $p=0,000$ , összesített életminőség-index  $p=0,000$ ). A nem intézményben élők minden faktorban magasabb életminőséget jeleznek, mint az intézményben élők.

## Kutatási kérdések megválaszolása

A GMFCS a CP-vel és a CP-től eltérő mozgásfogyatékossgal élő személyek körében is, az IKZ-vel élő személyek esetében a kérdősor könnyített változata használhatónak bizonyult. A válaszadó önkitöltős és a proxy személy által kitöltött változat között erős korrelációt találtam, az eredmények alapján a fogyatékossgal élő személyek állapotukat megbízhatóan meg tudják ítélni. A válaszadók által jelzett problémák miatt a mérősort érdemes lenne átdolgozni felnőtt változatra.

A SZEM használatakor az életminőség pozitív megítélését találtuk. A válaszadók az Önrendelkezés és Személyes kapcsolatok tárgykörben ítélték legmagasabbnak életminőségüket, és legkevésbé kedvezőnek az anyagi helyzetüket és a fizikai jólétüket. A kérdőív belső konzisztenciája jónak bizonyult.

A demográfiai változókat tekintve eltérést mutatkozott a nemek között, a nők szignifikánsan jobbnak ítélték életminőségüket. Életkor előrehaladtával csökkent a Függetlenség, önállóság és a Jólét faktorban kapott értékek, valamint az összesített életminőség-index.

A függő változók hatását vizsgálva az életminőségre a magasabb iskolai végzettség és a CP diagnózis (az eltérő mozgásfogyatékossgokhoz képest) pozitív, az intézményben lakás negatív hatással van, a mozgásfogyatékossg súlyossága, és az IKZ nem mutatott hatást az életminőségre.

A kapott eredmények alapján a SZEM kérdősor alkalmas a mozgásfogyatékossgal, és az intellektuális képességzavarral élő személyek életminőségének mérésére.

## Irodalom

1. Sandström K, Alinder J, Oberg B. Description of functioning and health and relations to a gross motor classification in adults with cerebral palsy. *Disability & Rehabilitation*, 2004; 26:1023-31.
2. Jahnsen R. Gross Motor Function Classification System used in adults with cerebral palsy: agreement of self-reported versus professional rating. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2006; 48:734-8.
3. Schalock RL, Brown I, Brown R, et al. Conceptualization, Measurement, and Application of Quality of Life for Persons With Intellectual Disabilities: Report of an International Panel of Experts. *Mental Retardation* 2002; 40:457-470.
4. Schalock RL, Verdugo MA, Jenaro C, et al. Cross-Cultural Study of Quality of Life Indicators. *American Journal on Mental Retardation* 2005; 110:298-311.
5. Loon J, Hove G, Schalock R, et al. *Personal Outcomes Scale. Administration and standardization manual*. Gent, Stichting Arduin Universiteit, 2009.