

XI. ÉVFOLYAM 2. SZÁM 2019. JÚLIUS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

loncsatornák immunmediált kórképekben

Bélmikrobiom immunológiai folyamatokban

Interleukin-6-receptor-gátlás

Fabry-kór

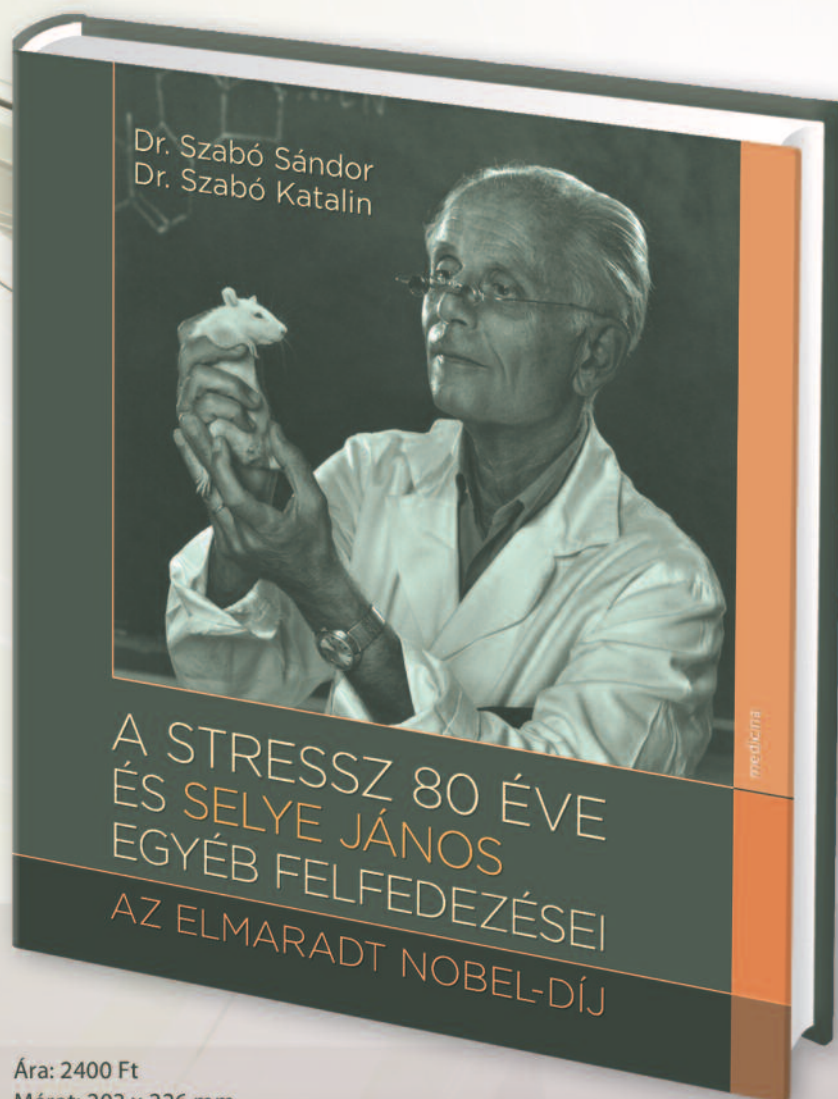
Kultúrkör

Kongresszusi naptár

ISSN 2061-0203

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ *ajánlata*

Nyolcvanéves a stressztudomány, ennek történetét, a tudománytörténet emblemikus állomásait akarják a könyvben a szerzők bemutatni, külön kiemelve a magyar származású Selye János úttörő szerepét. A kötet végighalad Selye állatkísérleteken alapuló kutatásaitól és közleményeitől a modern stressztudományokig, ami a sejtbiológiától a társadalomtudományokig, például a munkahelyi stresszig terjed. A történelmi visszatekintésekre oly jellemző illusztrációk, fényképek, dokumentumok egészítik ki a reprezentatív kötetet.



Ára: 2400 Ft
Méret: 202 x 226 mm
Terjedelem: 116 oldal

Keresse könyveinket a honlapunkon www.medicina-kiado.hu
valamint **márkaboljtjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN • KIADJA A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT. • WWW.MEDICINAKIADO.HU

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

BALOGH PÉTER • CZIRJÁK LÁSZLÓ • PROHÁSZKA ZOLTÁN • SZÉLL MÁRTA

Kiadói szerkesztő

CORNIDES ÁGNES

Szerkesztőbizottság

**BÁCSI ATTILA • BÁLINT GÉZA • BERKI TímeA • BODOLAY EDIT • BUZÁS EDIT • CONSTANTIN TAMÁS • CSABA BÉLA • CSIKI ZOLTÁN • DOBOZY ATTILA
ERDEI ANNA • FALUS ANDRÁS • GÉHER PÁL • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BÉLA • HELYES ZSUZSANNA • HODINKA LÁSZLÓ • HUDECZ FERENC
HUNYADI JÁNOS • JÁNOSSY TAMÁS • KACSKOVICS IMRE • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOTLÁN BEATRIX • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ
MÓCSAI ATTILA • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ • NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • PÉNTÉK MÁRTA • POÓR GYULA • RAJNAVÖLGYI ÉVA
REMEYIK ÉVA • SÁRMAy GABRIELLA • SIPKA SÁNDOR • SURÁNYI PÉTER • SZAMOSI SZILVIA • SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA
SZÜCS GABRIELLA • TAMÁSI LÁSZLÓ • UHER FERENC**

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

**ANN AGER (Cardiff) • GERGELY PÉTER JR (Basel) • GLANT TIBOR (Chicago) • ALISA E. KOCH (Ann Arbor) • LAKOS GABRIELLA (Chicago)
MIKECZ KATALIN (Chicago) • THOMAS PAP (Münster) • PERL ANDRÁS (Syracuse) • SZODORAY PÉTER (Oslo)
PAUL-PETER TAK (Amsterdam) • JOHN VARGA (Chicago)**

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja

Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

Telefon: (1) 331 0781, (1) 312 2650; fax: (1) 312 2450;

e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi osztályunk

munkatársai adnak: **DURÁN ÁGNES, LENGYELNÉ BARTA ANETTA**

e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

Nyomdai munkálatok: **Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest**

Felelős vezető: **VÉRTES GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES

Ioncsatornák szerepe immunmediált kórképekben / The role of ion channels in immune-mediated diseases 4

Feketéné Posta Edit, Szekanecz Zoltán, Bácsi Attila, Panyi György, Tarr Tünde, Szűcs Gabriella, Szamosi Szilvia

A humán bélmikrobiom szerepe fiziológiás és patológiás immunológiai folyamatokban / The role of human microbiota in physiological and pathological immune processes 14

Bene Krisztián, Tóth Márta, Al-Taani Szábit, Tóth Lehel, Türk-Mázló Anett, Rajnavölgyi Éva, Bácsi Attila

Az interleukin-6-receptor-gátlás „tágas univerzuma” / The “wide universe” of interleukin 6 receptor inhibition 25

Szekanecz Zoltán, Szamosi Szilvia, Szűcs Gabriella

A Fabry-kór Janus-arca / Janus-faced Fabry disease 35

Dr. Rákóczi Éva

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

A San Pietro in Montorio / The San Pietro in Montorio 41

Krutsay Miklós

Magyar gyógyfürdő emlékek az Osztrák-Magyar Monarchia korából (erdélyi gyógyfürdők 2.) / Hungarian spa memories from the age of Austro-Hungarian Monarchy (Transylvanian spas 2.) 46

Jakó János

Boglárka 54

Mónok Gabriella

A sas 55

Pozsár Edit

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 56

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 45, 52

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Mire ezt a lapszámot a kezükbe veszik, valószínűleg már tombol a nyár. Egy pillanatra hagyjuk magunk mögött a tavasz zajos eseményeit, legyen az politika, szakpolitika vagy éppen a Magyar Tudományos Akadémia folyamatos küzdelmei. Mi mindenestre a tudomány oldalán állunk és annyit tehetünk, hogy e lap hasábjain is bebizonyítjuk a hazai immunológiai kutatás erejét és eredményességét. A nyaraláshoz, tengerparti „pancsikázáshoz” vagy épp a hegyi kiránduláshoz próbálunk szellemi muníciót nyújtani.

Az ioncsatornák, élettani, kórélettani, biofizikai fontosságuk mellett, kiemelt szerepet játszanak az immunsejtek funkcióiban és az autoimmun kórképek kialakulásában is. Feketéné Posta Edit és munkatársai (Debrecen) ezen csatornák immunológiai aspektusait tekintették át. Az immunvédekezésben és az immunpatológiában a bélmikrobiomnak is

nagy jelentősége van. Ezt a témát Bene Krisztián és munkatársai (Debrecen) járják körbe referátumukban. Lapunkban korábban már több közleményben mutattuk be az egyik kulcsfontosságú proinflammatorikus citokint, az interleukin-6-ot, és gátlásának jellegzetességeit. Jelen számban munkatársaimmal (Debrecen) azt prezentáljuk, hogy milyen sok területen vethető be fegyverként az interleukin-6 gátlására irányuló stratégia. A tárolási betegségek közül a Pompe- és Gaucher-kórt korábbi két számunkban mutattuk be. Itt most Rákóczi Éva (Debrecen) tekinti át a Fabry-kórral kapcsolatos újabb tudnivalókat.

A Kultúrkör rovatban Krutsay Miklós (Ajka) a San Pietro in Montoriót mutatja be. Jakó János (Nyíregyháza) Monarchia-korabeli erdélyi gyógyfürdőről szóló cikksorozatának második darabját is közöljük. Rovatunkat ismét Mónok Gabriella (Budapest) és Pozsár Réka (Budapest) versei színesítik.

Magam és munkatársaim nevében minden kedves olvasónknak szép nyarat, eredményes feltöltődést kívánok!

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő



2020. március 19-21.
Debrecen, Kölcsey Központ
sebészet, fogászat, fül-orr-gégészet, urológia,
gyermekreumatológia, rehabilitáció, sürgősségi, ritka betegségek
www.congress-service.hu

Ioncsatornák szerepe immunmediált kórképekben

FEKETÉNÉ POSTA EDIT^{1, 2}, SZÉKANECZ ZOLTÁN², BÁCSI ATTILA³, PANYI GYÖRGY⁴, TARR TÜNDE¹, SZÜCS GABRIELLA², SZAMOSI SZILVIA²

¹Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

³Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, Debrecen

⁴Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet, Debrecen

A szervezet ionegyensúlya számos immunológiai folyamatra hatással van. Többféle ioncsatorna van jelen a sejtmembránban, illetve a belső membránrendszerekben. Ezek elsőrendű feladata a membránpotenciál finomhangolása, a kalcium-jelátvitel és a különböző sejtfunkciók szabályozása. Ezek az ioncsatornák kiemelt szerepet játszanak különböző immunológiai folyamatokban, mint a T-sejt-aktiváció, -proliferáció, a dendritikus sejtek, a macrophagok, synoviocyták és fibroblasztok effektorfunkcióinak szabályozása. Több csatorna befolyással van az NLRP3 inflammaszóma működésére is. Az ezen ioncsatornák génjeit érintő mutációk immunpatológiai hatásúak és autoimmun betegségekhez vezethetnek. Egyes, az ioncsatornákra ható szerek terápiás hatással is rendelkezhetnek az immunmediált kórképekben.

Kulcsszavak: ioncsatorna, kalcium-jelátvitel, Kv1.3, KCa3.1, channelopathia, immunmediált betegségek

THE ROLE OF ION CHANNELS IN IMMUNE-MEDIATED DISEASES

Ionic balance of the human body may have effects of various immunological processes. Multiple ion channels have been characterized in the cell membrane and the intracellular membrane systems. The primary role of these channels is the fine tuning of membrane potential and the regulation of calcium-signalling and various cellular functions. These ion channels may play a role in various immunological mechanisms, such as T-cell activation, proliferation, as well as the regulation of dendritic cell, macrophage, synoviocyte and fibroblast effector functions. Some ion channels also have an effect on the NLRP3 inflammasome. Mutations in the genes of these channels may exert immunopathological effects and may result in autoimmune diseases. Some compounds that affect ion channels may be efficacious in immune-mediated diseases.

Keywords: ion channel, calcium-signalling, Kv1.3, KCa3.1, channelopathy, immune-mediated diseases

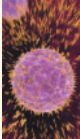
Bevezetés: ionháztartás és immunológia

A nátrium és a kálium esszenciális az emberi szervezet számára. Ezen ionok egyensúlyi megoszlása az extra- és intracelluláris tér között alapvető a sejtek megfelelő működése szempontjából. A sejten belüli és kívüli vízmegoszlást az intra- és extracelluláris ozmolalítás határozza meg. Az intracelluláris ozmotikus aktivitás fő letéteményese a káliumion és a szerves, szervetlen foszfátvegyületek és a metabolitok. Ezzel szemben az extracelluláris tér ozmotikus aktivitását leginkább a nátriumionok koncentrációja szabja meg, és a glükóz és az urea is befolyásolja. Az anionokban történő változás jelentősen nincs befolyással az izotóniára, a bikarbonát- és a kloridionok kölcsönösen helyettesíthetik egymást. Ha az extracelluláris térben a nátriumionok koncentrációja csökken, akkor víz áramlik a sejtbe, míg az extracelluláris nátriumkoncentráció emelkedése esetén a sejtek zsugorodnak [1, 2].

A szervezet nátrium- és vízegyensúlyát a renin-angiotenzin rendszer (RAS), az antidiuretikus hormon, valamint a natüriuretikus peptidek (ANP, BNP, CNP) szabályozzák. Az utóbbi években egyre több a bizonyíték arra is, hogy a nátriumhomeosztázisnak is van cirkadián ritmusa, és ebben az aldosteron, kortizol szerepe is fontos. Az ozmotikus szabályozás dinamikusan változó entitásnak, és nem egy állandó – steady state – helyzetnek tekinthető [1].

Az extracelluláris nátrium a szövetekben (a bőrben, izmokban) nem ozmotikusan tárolódik, a negatív töltésű glükóz-aminoglikánokhoz, így például a heparán-szulfáthoz kötődve [3]. Ezzel a sejtek számára mikrokörnyezetet képez, amely azonban gyulladás hatására képes megváltozni, és a lokálisan jelen levő nátriumkoncentrációt befolyásolja [3].

Ami a gyulladásos mediátorokat illeti, az ADH szabályozásában az IL-6-nak fontos szerepe van [4]. IL-6-hiányos egérben alacsonyabb az ADH szintje. Amikor patkányoknak lipo-



poliszacharid (LPS) infúziót adtak, megnőtt a vazopresszinerg neuronok aktivitása, és IL-6-ellenes antitestekkel való kezelés megakadályozta ennek a jelenségnek a kialakulását [4]. Patkányvesében a vazopresszin gátolta az LPS inflammatorikus hatását az NF- κ B útvonal gátlásán keresztül [5].

Az interstitialis nátriumkoncentrációt leginkább a szöveti macrophagok és a lokálisan termelt citokinek határozzák meg, a szisztémás szabályozásnak kevésbé fontos szerepet tulajdonítanak az extrarenalis regulációban [6]. A vérnyomás szabályozásában fontos tényező az interstitium, a nyirokrendszer és a plazma nátriumkoncentrációjának különbsége. Kimutatták, hogy amennyiben a magas nátriumbevitel miatt megnő az izozmotikusan tárolt nátrium mennyisége, a nyirokkapillárisok hyperplasiája tapasztalható [7]. A T-sejtek polarizációját vizsgálva kimutatták, hogy a magas sótartalmú diéta fokozta a T_H17 irányú polarizációt [8], és csökkentette a T_{REG} -sejtek perifériás toleranciáját is [9]. A T_H17 -sejtek IL-23R szignalizációjában szerepe van a sóérzékeny szérum-glükokortikoid-kináz-1-nek (SGK1) is [8]. Magas sótartalmú diéta egerekben a T_H17/T_{REG} arány eltolódását (növekedését) eredményezte, és osteoclastmediált csontvesztéshez vezetett [10]. Így a magas sóbevitel is hozzájárulhat a gyulladásos csontvesztéshez [10]. Az extracelluláris káliumkoncentráció növekedése, például nekrotikus tumorszövetből felszabadulva, gátolta az effektor T-sejt-funkciókat, ami fontos ellenőrzőpont (checkpoint) lehet az új tumorelles immunterápiák kifejlesztése során. Ez utóbbi folyamatban is fontos szerepe lehet a T-sejteken levő feszültségfüggő káliumcsatornáknak [11].

Mit kell tudnunk az ioncsatornákról?

A sejtmembrán két oldala között nyugalomban lévő sejtek esetén is elektromos potenciálkülönbség van, amit nyugalmi membránpotenciálnak nevezünk. A sejtek nagy részében a nyugalmi potenciál döntő hányada a Goldmann-Hodgkin-Katz-egyenlettel számítható. A sejt belseje a környezethez képest mindig elektronegatív, ennek mértéke mintegy -90 és -10 mV között változik. A nyugalmi potenciálnál pozitívabb membránpotenciált depolarizációnak, negatívabbat pedig hiperpolarizációnak hívjuk. A nyugalmi potenciál fiziológias fenntartásában kettős szerepe van az ATP-függő Na^+/K^+ pumpának is: a direkt, elektrogén hozzájáruláson felül van egy indirekt hatása is a membránpotenciálra az ionok egyenlőtlen megosztásának fenntartásán keresztül. Emellett a membránpotenciál gyors, robbanásszerű változásait az ioncsatornák hozzák létre, melyeken keresztül az ionok a Nernst-egyenlettel számítható elektrokémiai gradiensek és a membránpotenciál által meghatározott irányban mozognak. Az ionáramlás csak az ioncsatornák nyitott konformációja esetén tud megvalósulni. Többféle kapuzási mechanizmusú ioncsatorna létezik. A feszültségfüggő ioncsatornák nyitási valószínűsége a membránpotenciáltól függ, míg a mechanoszenzitív csatornákat a plazmamembránt érő mechanikai stimuláció

sok aktiválja. Emellett ismertek ligandkapuzott ioncsatornák, melyek extracelluláris ligand, pl. ATP kötődését követően aktiválódnak, ill. másodlagos hírvivők által kapuzott csatornák, ahol az intracelluláris ligand kötődése szabályozza a csatorna nyitási valószínűségét (pl. a ciklikus nukleotid függő, a G-fehérjével szabályozott, illetve Ca-függő csatornák) [1, 2]. A különböző ioncsatornákat patch-clamp módszerrel, illetve annak változataival (például whole cell patch-clamp) lehet vizsgálni [12, 13].

A korábbi elképzelésekkel szemben az ioncsatornáknak, különösen a feszültségfüggőknek, nemcsak ingerelhető sejteken van kiemelt szerepük, hanem egyéb sejteken, például lymphocytákon vagy dendritikus sejteken is. Ráadásul ioncsatornákat nemcsak a sejtmembránban találunk, hanem az intracelluláris membránrendszerekben is előfordulnak, így az endoplazmatikus reticulumban [12–14].

Az egyes ioncsatornák mutációját többféle betegségben észlelhetjük, leginkább elektromosan ingerelhető sejteken a legjelentősebbek, így a szívben, illetve az idegrendszerben. Így például a pitvarfibrilláció, a Brugada-szindróma, a long QT syndrome kialakulásában játszhatnak szerepet, vagy az epilepszia és a migrén okaiként szerepelnek [15–17]. A humán genomon azonban több mint 600 ioncsatorna vagy transzporter kódolt. Ezek közül többnek szerepe van az immunológiai folyamatok szabályozásában [12–14]. A továbbiakban az immunológia, immunmediált betegségek és az ioncsatornák legfontosabb aspektusaira térünk ki.

Ioncsatornák szerepe az immunológiai folyamatokban

Az ioncsatornáknak szerepük van a lymphocyták aktivációjában, és a különböző effektorfunkciók szabályozásában. A kalcium-, a magnézium- és a cinkionok képesek másodlagos messengerként működve befolyásolni a jelátviteli utakat. Emiatt kiemelt jelentőségű a T-sejt receptor (TCR) aktivációja során aktiválódó Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} (CRAC) ioncsatorna, illetve a magnézium- és cinkionokat áteresztő csatornák. De fontos szerepük van a nátrium-, kálium- és kloridcsatornáknak is (1. táblázat, 1. ábra) [14].

Az immunológiai szinapszis kialakulásakor bekapcsoló jelátviteli mechanizmusok következtében a foszfolipáz $C\gamma$ ($PLC\gamma$) aktiválódik. A $PLC\gamma$ hasítja a foszfatidil-inozitol-4,5-biszfoszfát diacil-glicerollá (DAG) és 1,4,5-inozitol-triszfoszfáttá (IP3). Ez két fő folyamatot indít el. Az egyik az, hogy a diacil-glicerol a proteinkináz C (PKC) aktivációját okozza, ez pedig a Fos/Jun transzkripciós faktorok által előidézett génexpressziós változásokhoz vezet, melyet az elkövetkezendőkben nem részletezünk [18].

A másik útvonal pedig a megfelelő intracelluláris kalcium-jelátvitel biztosításáért felel. Ez természetesen sokkal részletesebben ismert, most a főbb lépésekre koncentrálunk. Ez a folyamat a már említett IP3-molekulának köszönhető. Az

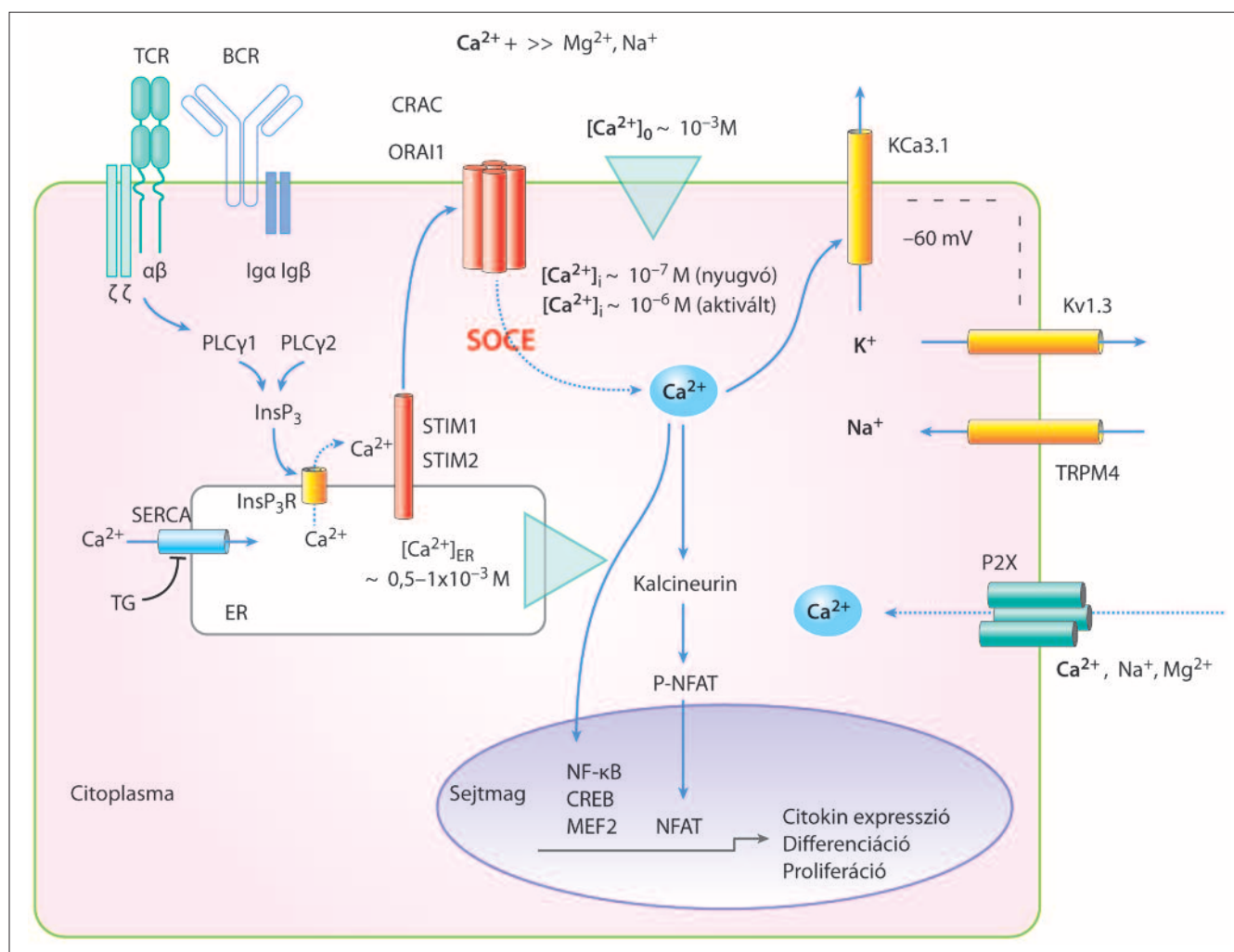
1. táblázat. Ioncsatornák szerepe autoimmun-gyulladásos reumatológiai kórképekben

Betegség	Ioncsatorna	Jelenség
Rheumatoid arthritis	P2X7 receptor	– A P2X7 receptor gén 1068 és 1513 polimorfizmusa összefüggést mutat az RA iránti fogékonysággal – RA-s betegekből izolált monocyták érzékenyebben reagáltak az extra-celluláris ATP-re – II. fázisú klinikai vizsgálatban kipróbált P2X7 receptor specifikus gátlószer hatástalan volt
	CRAC	ORAI1 rs7135617 polimorfizmus összefüggésben van a rheumatoid arthritis iránti fogékonysággal
	Kv1.3	Magasabb expressziót mutat aktivált effektor memória T-sejteken
	KCa1.1	A KCa1.1 csatorna β -alegységei megváltozott expressziót mutatnak humán synovialis fibroblastokon, és RA-s betegeken szerepet játszhatnak a fibroblastok proliferációjában és a gyulladásos citokinek szekréciójában
Sjögren-szindróma	P2X7 receptor	– A P2X7 receptor gén expressziója magasabb volt, mint egészséges kontrollokban – Akiknél MALT-lymphoma alakult ki, sokkal magasabb volt az expresszió
	Kv1.3	Kv1.3 eltérő expressziós mintázatot mutat a Th-sejteken
Szisztémás sclerosis	P2X7 receptor	Magasabb expressziót mutat sclerodermás betegek fibroblastjain
	Kv1.5	Az rs10744676 polimorfizmus és az Ssc-vel szövődött pulmonalis hypertonia között összefüggés lehet, de ellentmondások a közlemények
	TRPM3	Az rs1328142 polimorfizmusa összefüggést mutat a Ssc limitált cutan formájával
SLE	P2X7 receptor	12q24 lokusza összefüggést mutat SLE kialakulásával
	Kv1.3	Az immunológiai szinapszis kialakulása során a membránban való lokalizációja eltér a T-sejteken
Crohn-betegség	KCa3.1 és Kv1.3	– A KCa3.1 KCNN4 génjének rs2306801 polimorfizmusa összefüggést mutat Crohn-betegséggel – CD8 ⁺ T-sejteknek magasabb a kalciumdependens aktivációja
COPD	Kv1.3	Kv1.3 ioncsatornák fokozott expresszióját mutatták ki T-sejteken COPD-s betegeken

endoplazmatikus reticulumban elhelyezkedő IP3-receptor (IP3R) aktivációja következtében onnan kalcium szabadul fel, ez pedig a cytosol kalciumkoncentrációjának növekedéséhez vezet, mely a CRAC aktiválódását eredményezi. A CRAC egyes alegységeinek mutációját több betegségben is kimutatták, melyeket a későbbiekben olvashatunk. A CRAC STIM1 és STIM2 alegysége az endoplazmatikus reticulum membránjában található, és az endoplazmatikus reticulum kalciumtartalmának csökkenése következtében a STIM-fehérjék konformációja megváltozik, oligomerizálódnak, majd az endoplazmatikus reticulum junkcionális részére kerülve interakcióba tudnak lépni a plazmamembránban elhelyezkedő ORAI1 alegységgel, mely a pórus kialakulásáért felelős. Ezt aktiválva kalciumbeáramlást idéz elő. Mindez alapvető az intracelluláris kalciumkoncentráció szabályozásában és a kalciumfüggő NFAT szignálátvitel megfelelő működésében. Ezt a folyamatot nevezzük store-operated calcium entry-nek (SOCE), ami

pedig a megfelelő lymphocytaktiváció letéteményese (1. ábra; 1. táblázat) [14].

A káliumcsatornáknak jelentős szerepük van a kalciumfüggő jelátviteli mechanizmusok szabályozásában. A T-sejteken dominánsan két káliumcsatorna expresszálódik, az egyik a már említett feszültségfüggő Kv1.3, a másik pedig a kalciumaktivált KCa3.1. A Kv1.3 feszültségfüggő káliumcsatorna egy homotetramer. A membránde polarizáció változását a Kv1.3 S4 transzmembrán doménjében levő pozitív töltésű oldalláncok (arginin és lizin) érzékelik. A Kv1.3 csatornán keresztüli káliumkiáramlás és a következményes membránpotenciál-„stabilizálás” nélkülözhetetlen a SOCE-hoz, így a T-sejt-aktivációhoz is, ugyanis K⁺-áram hiányában a SOCE mechanizmussal a sejtbe befelé folyó Ca²⁺-áram depolarizálná a sejtet, ami akadályozná a további Ca²⁺-bejutást. A TCR-MHCII és a kostimulációs molekulák alkotta immunológiai szinapszis kialakulásakor több jelátviteli útvonal is aktiválódik, többek kö-



1. ábra

A Ca-ioncsatornák működése T-sejtekben. További magyarázat a szövegben (Feske S et al, Nat Rev Immunol. 2012; 12: 532-547 nyomán)

zött a már említett kalciumfüggő NFAT útvonal a kalcineurinon keresztül. Naiv, centrális és effektor memória T-sejtek hasonló mennyiségű Kv1.3 és KCa3.1 csatornát expresszálnak. A naiv és centrális memória T-sejtek specifikus stimulációja következtében a Kv1.3 csatorna expressziója kismértékben, míg a KCa3.1 csatornájé nagymértékben megnő. Ezzel ellentétben, az effektor memória T-sejtek esetében a Kv1.3 feszültségfüggő csatorna expressziója nő meg drámaian, míg a kalciumfüggő KCa3.1 expressziója változatlan marad. Ezen sejtek proliferációját lehetett gátolni szelektív Kv1.3-inhibitorokkal (pl. ShK) [19].

Különböző autoimmun betegségek előfázisát modellező patkánykísérletekben, többek között experimentális autoimmun encephalitisben (a sclerosis multiplex modellje) és T-sejt-mediált prisztánindukált arthritisben (a rheumatoid arthritis modellje) szelektív káliumcsatorna-inhibitorokkal részleges gyulladásgátló hatást lehetett elérni [20]. Más körképben, így COPD-ben, gyulladásos bélbetegségekben, illetve krónikus veseelégtelenségben is kimutatható e csatornák

fokozott expressziója az effektor memória T-sejteken. Ezekben a betegségekben is felmerült, hogy az ioncsatornák terápiás célpontok lehetnek [14, 21].

A KCa3.1 csatorna jelentősége is elsődlegesen a kalcium-beáramlás szabályozásában van. Emellett hatással van a sejtmigrációra, valamint a myofibroblastok proliferációjára és a fibrosis kialakulására a TGF- β útvonal aktivációja miatt [22]. Ebből következik, hogy nemcsak lymphocytaon, hanem más sejteken is fontos szerepet játszik a jelátviteli folyamatok szabályozásában.

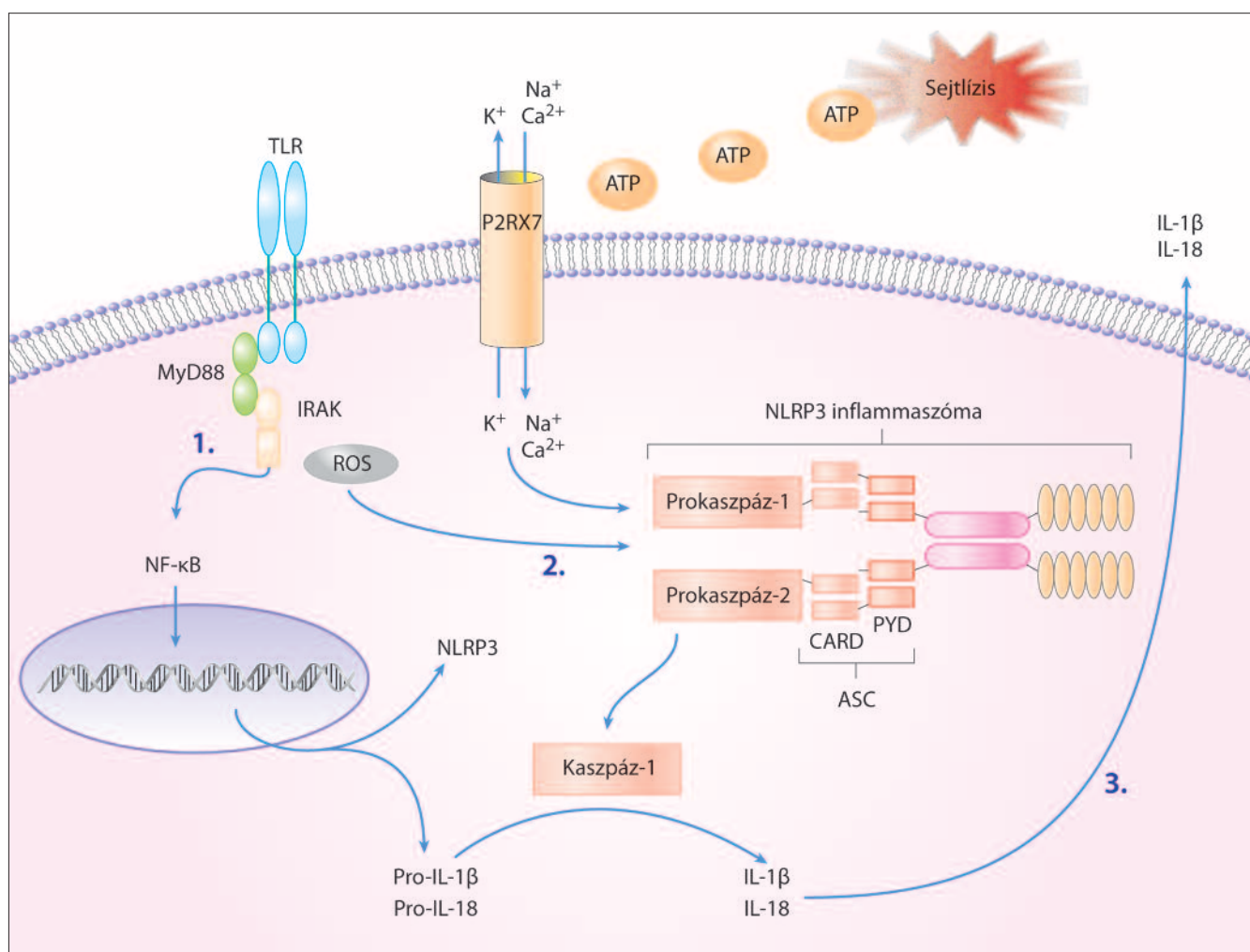
A feszültségfüggő nátriumcsatornáknak is több típusa ismert, közös bennük, hogy α -alegységeik képezik a pórust, míg a β -alegységek nemcsak a membrántraffickingért felelősek, hanem modulálják az α -alegységek működését, így például csatornapuzást módosító hatásuk is van. Mind az α -, mind pedig a β -alegységek mutációi különböző „channelopathiákhoz” vezetnek, melyeket több idegrendszeri és szívbetegséggel (epilepszia, különböző arhythmák, hirtelen szívhalál) hoztak összefüggésbe [23]. Ezen nátriumcsatornáknak

(például az NaV1.5-nek) esszenciális szerepük van a CD4⁺ T-sejtek pozitív szelekciójában, szintén a kalciumbeáramlás szabályozásának finomhangolása révén [24].

Humán monocytaeredetű dendritikus sejteken is végeztek ioncsatornákkal kapcsolatos vizsgálatokat. Munkacsoportunk kimutatta, hogy a dendritikus sejt aktiváció során megnő a Kv1.3 expressziója [25]. Ezzel ellentétesen változik az egyik feszültségfüggő nátriumcsatorna, az Nav1.7 expressziója. Éretlen dendritikus sejteken magasabb, majd az aktiváció során expressziója csökken. Ennek a csatornának szerepe van az éretlen dendritikus sejtek migrációjában is [13]. Ez is azt bizonyítja, hogy az említett ioncsatornáknak és a kalcium-jelátvitelnek nagyon fontos szerepe van a dendritikus sejtek érése során, és az effektorfunkciók szabályozásában [13, 25].

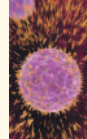
Az extracelluláris nukleotidok kétféle receptort képesek aktiválni, a P2Y receptorok metabotróp receptorok, míg a P2X receptorok ionotróp receptorok, így az utóbbiakról mindenképpen említést kell tennünk. Ez egy heterogén receptorcsa-

lád, eltérő kationszelektivitású csatornával, illetve eltérő ligandokkal. Ilyen például az extracelluláris ATP által aktivált ionotróp P2X7 receptor is, melynek szerepe igen fontos a különböző immunológiai folyamatokban. A csatorna aktivációjához legalább 3 ATP-molekula kötése szükséges. A csatornában Na⁺/Ca²⁺ és K⁺-ionok áramlanak elektrokémiai gradiensüknek megfelelően, ami membrándepolarizációt és kalciumszignalizációt eredményez. A folyamatosan magas extracelluláris ATP pedig teret biztosít az inflammatorikus folyamatoknak, a magas extracelluláris ATP ugyanis veszély- (danger-) szignálként hat. Kimutatták ráadásul, hogy nem csupán az extracelluláris ATP tudja aktiválni a P2X7 receptort, hanem a gyulladásos állapotokban fontos szerepet játszó, az NLRP3 inflammaszómát aktiváló szérumb amyloid A [26], illetve a baktericid hatású és a psoriasis patogenezisében fontos szerepet játszó LL-37 peptid is [27]. Ez a csatorna humán monocytaeredetű macrophagokon szerepet játszik az IL-6 és TNF- α proinflammatorikus citokinek termelésében, valamint az NLRP3 inflammaszóma aktivációjában, így az IL-1 β és IL-



2. ábra

A P2X7 csatorna és az NLRP3 inflammaszóma kapcsolata. További magyarázat a szövegben (Feske S et al, Annu Rev Immunol, 2015; 33: 291-353 nyomán)



18 szekréciójában is. Ezáltal szerepük lehet a köszvény és más autoinflammatorikus kórképek patomechanizmusában is [28]. A leírt mechanizmus során, a P2X7R aktivációjakor egy foszfolipáz A2 dependens kloridcsatorna is kinyit, ami szintén szükséges az inflammaszóma aktivációjához (2. ábra) [29]. Mindemellett több tanulmány foglalkozott a purinerg receptorok, az elhízás és a II. típusú diabetes mellitus (T2DM) kialakulásának kapcsolatával. Ismeretes, hogy a krónikus, alacsony szintű (low-grade) gyulladásnak fontos szerepe van a T2DM kialakulásában. A macrophagok a pancreas infiltrálva módosítják a β -sejtek inzulin- és citokinszekrécióját, ebben pedig moduláló szerepe van a pancreas exokrin sejteiből felszabaduló ATP-nek. A zsírszöveti macrophagokat, illetve az adipocytákat is befolyásolják a purinerg receptorok [30].

Végül, a TRP (transient receptor potential) receptorcsalád tagjai szerkezetileg és funkcionálisan heterogén csoportot képeznek [31]. A család egyik alcsaládja a TRPM. Ezek olyan iontróp receptorok, melyek nem szelektív kationcsatornáként működnek, érzékelik a hideget, az érintést, az ozmolaritást, a pH-t, szabályozni tudják a magnéziumhomeosztázist, a sejtprolifерációt és a sejthalált [32]. A TRPM immunológiai vonatkozásairól később lesz szó.

Ioncsatornagén-mutációk és immunpatogenezisű kórképek

Az ioncsatornák génmutációi következtében kialakult kórképeket „channelopathiáknak” nevezzük [33]. Itt most csupán néhány fontosabb példát említünk. A CRAC egyes mutációi súlyos immunhiányhoz vezethetnek. Az ORAI1, illetve a STIM1 alegység mutációja kombinált immundeficienciát, autoimmun haemolyticus anaemiát, ITP-t, muscularis hypotoniát és ectodermalis dysplasiát okoz [33]. Érdekes módon, az ilyen betegek T-, B- és NK-sejt-száma általában normális, sőt még a lymphocytdifferenciációs mechanizmusai is, a hiányzó SOCE ellenére, megfelelőek. Ezzel szemben lymphocytá alosztyaikk (INKT- és $\gamma\delta$ T-sejtek) aránya kóros. A kóros sejtarány kevert immunhiány fenotípushoz, a kalciumszignalizáció defektusa pedig csökkent T-sejt-funkciókhoz vezet. Ráadásul emiatt a kalciumfüggő NFAT útvonal is zavart szenved, és megfigyelhető, hogy ezen lymphocytákban hiányoznak vagy csökkent expressziót mutatnak a glükóztanszporterek, és az mTOR útvonal is károsodik [33].

Az X-kromoszómához kötött immunhiány egyik formája, az XMEN szindróma az egyik magnéziumtranszporter (MAGT1) funkcióvesztéses mutációja következtében alakul ki. Annak ellenére, hogy a Mg^{2+} -transzporter hiányzik, az elsődleges defektus a SOCE mechanizmusban és a Ca^{2+} -szignalizációban következik be, ami a PLC γ és IP3 szintjének elégtelenségében, s így szintén elégtelen kalciumfüggő jeltávitelben nyilvánul meg. Van tehát egy igen szoros kapcsolat az MAGT1 funkciója és a SOCE között, melynek részletei nem teljesen ismertek. A

kórképben krónikus EBV-infekciókkal, B-sejtes lymphomákkal, a $CD4^{+}/CD8^{+}$ T-sejt arány csökkenésével, dysgammaglobulinaemiával, valamint splenomegaliával találkozhatunk. A betegségben kóros funkciót mutatnak a $CD8^{+}$ T-sejtek, valamint az NK-sejtek. Utóbbiakról hiányzik az NKG2D receptor, mely fontos szerepet játszik az NK-sejtek aktivációjában, a tumorelles és az antivirális immunitásban [33].

Az egyik aniontranszporter (VRAC) génjét érintő mutáció agammaglobulinaemiához vezet. A tranziens neonatalis cinkhiány pedig a ZnT2 cinktranszporter mutációja révén jön létre, és hasmenést, hajhullást és dermatitist okoz [33].

Az ioncsatornák szerepe autoimmun és immunmediált inflammatorikus kórképekben

Nemcsak a már említett állatkísérletes adatok és az örökletes kórképek támasztják alá az ioncsatornák fontos szerepét az immunválasz megfelelő regulációjában, hanem számos adat áll rendelkezésre, hogy különböző autoimmun betegségekben (pl. szisztémás lupus erythematosus, SLE; Sjögren-szindróma, SS; szisztémás sclerosis, SSc) és immunmediált inflammatorikus kórképekben (IMID; pl. rheumatoid arthritis, RA; spondylitis ankylopoetica, SPA; Crohn-betegség) is részt vesznek.

A P2X7 receptor gén 1068 és 1513 pozíciójában lévő polymorfizmus összefüggést mutat az RA iránti fogékonysággal [34]. Emellett, amikor RA-s betegek perifériás véréből származó monocytákat vizsgáltak *in vitro*, és LPS-sel aktiválták őket, magasabb IL-1 β -szekréciót mutattak extracelluláris ATP-kezelés hatására egészséges kontrollal összehasonlítva. A két populáció P2X7 receptorainak expressziója között nem volt különbség. Ez azt jelenti, hogy az RA-s betegekből származó monocyták érzékenyebben reagáltak az extracelluláris ATP-re [35]. Egy tajvani vizsgálatban a CRAC-ban szerepet játszó, már említett ORAI1 génről kimutatták, hogy rs7135617 polymorfizmusa összefüggésben van az RA iránti fogékonysággal [36]. Több szerző vizsgálta a Kv1.3 szerepét RA-ban. Ezen betegekből a már említett Kv1.3 feszültségfüggő káliumcsatorna magasabb expressziót mutat effektor memória T-sejteken azok aktivációját követően. Specifikus csatornagátló szerek csökkentik a gyulladásos citokinek szekrécióját, állatmodellekben a betegség radiológiai és hisztopatológiai progresszióját [20]. Magyar kutatók azonban olyan vizsgálatot is végeztek RA-s betegekből izolált lymphocytákon, hogy a Kv1.3 specifikus gátlása inkább a T $_H$ 2 citokin útvonalat és a $CD8^{+}$ lymphocytákat érintette, a T $_H$ 1 és $CD4^{+}$ T-sejteket kevésbé [37]. A KCa1.1. pedig RA-s betegek synovialis fibroblastjaiban felelős a proliferációért és a gyulladásos citokinek szekréciójáért [38]. Munkacsoportunk a közelmúltban azt is kimutatta, hogy a KCa1.1 csatorna β -alegységei megváltozott expressziót mutatnak humán synovialis fibroblastokon [39].

Mindezek alapján a KCa1.1 és a többi említett csatorna célpontok lehetnek az RA terápiája során [20, 34, 39].

Sjögren-szindrómában (SS) is vizsgálták a különböző ioncsatornák szerepét. A P2X7 receptor deficiens egérben hiányzott az ATP-indukált IL-1 β -felszabadulás epithelialis sejteken. Az SS egérmodelljében a A438079 P2X7R-antagonista csökkentette az exokrin mirigyek gyulladását, és növelte a nyálmirigyek szekrécióját [40]. Az SS nyúlmodelljében pedig a kloridtranszporterek megváltozott expresszióját találták a könny-mirigyekben [41]. Mindemellett egy olasz tanulmányban 147 SS-ben szenvedő nőt követtek 52 hónapon keresztül, és vizsgálták a betegek nyálmirigy-biopsziás mintáit. Azt találták, hogy a P2X7R, valamint az NLRP3, IL-18 és IL-1 β gén expressziója magasabb volt, mint egészséges kontrollokban. Ráadásul olyan betegekben, akiknél a későbbiek során MALT-lymphoma alakult ki, sokkal magasabb volt ezek expressziója. SS-es betegekben mindez pozitív összefüggést mutatott olyan lymphomára hajlamosító kockázati tényezők jelenlétével, mint az anti-Ro/SS-A antitestek megléte vagy a C4 komplementfehérje csökkent szintje [42]. Egy magyar munkacsoport vizsgálatában primer SS-ben a Kv1.3 ioncsatorna expressziója eltérő volt az egészséges kontrollokhoz viszonyítva T_H-sejteken. Mindemellett a specifikus gátlószerezellel történt kezelés gátolta a T_H1, T_H2 útvonalat és a CD8⁺ T-sejteket [43].

SLE-ben szintén fontosnak találták a P2X7 receptor szerepét. Több genetikai és genomikai vizsgálat is foglalkozott a kérdéssel. A P2X7R 12q24 lokusza fogékonyt jelez SLE kialakulására mind európai, mind hispán-amerikai családokban [44]. Az 1513 AC SNP jelenléte alacsony P2X7 receptor expresszióval, a perifériás mononukleáris sejtek csökkent apoptotikus hajlamával, valamint az autoreaktív sejtek csökkent eliminációjával jár [45]. Egérmodellben a P2X7R gátlása csökkentette a nephritis súlyosságát, a dsDNA szintjét és az IL-1 β szekrécióját. A P2X7R-deficiens egerek védettek voltak autoantitest-mediált glomerulonephritisszel szemben [46]. Az SLE patogenezisében részt vevő NETosis, pyroptosis pedig a P2X7 receptor aktivációjához vezet, és itt is szerepet játszik az NLRP3 inflammaszóma aktivációjában [47]. Az SLE-s betegek kalciumszignalizációját vizsgálva megállapítható, hogy ezekben a betegekben a kalciuminflux sokkal erősebb, ezáltal az NFAT útvonal is kórosan aktív. Ez a kóros kalcium-jelátvitel pedig a CD154 (CD40 ligand) kórosan magas expressziójához, a B-sejtek differenciációjához és autoantitest-termeléséhez vezet. A kóros kalciumszignalizáció és a Kv1.3 feszültségfüggő káliumcsatornáknak az immunológiai szinapszis kialakulása során a membránban való lokalizációja eltér az egészséges, illetve a rheumatoid arthritises betegek T-sejtjeitől. Ez a kóros lokalizáció lehet az egyik oka a T-sejtek hiperreaktivitásának és diszfunkciójának [48].

SSc-ben a KCNA5 gén (Kv1.5 feszültségfüggő káliumcsatorna) rs10744676 SNP-jét egy tanulmány a pulmonalis hypertóniával (PAH) hozta összefüggésbe [49], de ezt egy másik vizsgálat nem erősítette meg [50]. Emellett a már említ

tett TRPM alcsalád tagjai közül a TRPM3 rs1328142 és a TRPM5 rs34551253 SNP-jét mutatták ki SSc-ben. A TRPM3 gén fenti polimorfizmusa a limitált cutan formával mutatott szignifikáns asszociációt. Ezen csatornák szerepéről SSc-ben igen keveset tudunk, további vizsgálatok szükségesek [32]. A P2X7R pedig sclerodermás betegek fibroblastjain magasabb expressziót mutatott, mely a fibroblastok kóros kalcium-jelátvitele révén hozzájárulhat a fibrogenesishez [51].

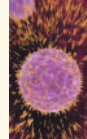
Ami az egyéb gyulladásos kórképeket illeti, a korábban már említett KCa3.1 (kalciumfüggő káliumcsatorna) KCNN4 génjének rs2306801 polimorfizmusával találtak asszociációt Crohn-betegségben ausztrál és új-zélandi fehér bőrű populációban [52]. A már említett magyar kutatócsoport juvenilis Crohn-betegségben közölte, hogy a CD8⁺ T-sejteknek szintén magasabb a kalciumdependens aktivációja, ez infliximab- (anti-TNF-) kezelésre normalizálódik [53]. Hagyományos kezelés esetén szintén magasabb volt a kalciuminflux T_H2-sejtekben, mely csatornagátló szerekre szintén csökkenést mutatott, de infliximabterápia alkalmazása esetén is a normál szintre csökkent [54].

Végül, a COPD krónikus gyulladásal járó tüdőbetegség, melyben szintén kimutatták a Kv1.3 ioncsatornák fokozott expresszióját T-sejteken. A feszültségfüggő káliumcsatornák akár COPD-ben is terápiás célpontokká válhatnak [21].

Gyógyszerek és ioncsatornák

Korábban is ismert volt, hogy a több autoimmun betegségben alkalmazott antimaláriás szer, a hydroxychloroquin ioncsatorna-gátló funkcióval rendelkezik, de az nem volt egyértelmű, hogy mindez összefüggésben van antiinflammatorikus hatásával. A kalciumfüggő káliumcsatornákat, így a korábban említett KCa3.1-et és a KCa1.1-et dózisdependens módon gátolja. Mindezzel összefüggésben az NLRP3 inflammaszóma gátlását és az IL-1 β szekréciójának csökkenését eredményezi [55].

A feszültségfüggő nátriumcsatornák sok ismert gyógyszer támadáspontját képezik. Ilyenek a különböző antiarrhythmikus szerek, lokális anaestheticumok, illetve antiepileptikumok. Ezeket a klinikumban széles körben alkalmazzuk. A nátriumcsatorna-blokkolóként ismert phenytoin szignifikánsan csökkentette a T- és B-sejtek arányát a perifériás nyirokcsomókban, emelte a CD19⁺ B-sejtek proliferációját. Phenytoinnal kezelt betegekben az IgA szintjének csökkenése figyelhető meg, a többi izotípus aránya pedig változatlan maradt, bár egyes vizsgálatokban az IgE szekréciója emelkedett. Sőt, a kezelés abbahagyása után csak nehezen rendeződik az IgA-hiány. Egyes vizsgálatok alapján az IgM-szintet is csökkentette, ez megfigyelhető volt RA-s betegekben is. Elmondhatjuk, hogy ezek alapján a phenytoin hatással van az izotípusváltásra [56]. A phenytoin ezenkívül növelte a B-sejteken az autoantitest-termelést, a CD86-expressziót, valamint az antigénprezentációt. Emelte az IL-4 szintjét, csökkentette a TNF- α -ét, fokozta



a TH2 irányú polarizációt, gátolta a macrophagok migrációját és fagocitózist [57]. A szer ugyancsak csökkentette az NK-sejtek tumorelles aktivitását és IFN- γ által kiváltott aktivációját [58]. Korábban, az 1980-as és 1990-es években, történt néhány vizsgálat RA-s betegekben, ahol a phenytoin hatását összehasonlították a chloroquinével, és azt találták, hogy a klinikai végpontokban hasonló hatékonyságú volt [57]. A carbamazepin szintén nátriumcsatorna-blokkoló hatású hatóanyag, ennek alkalmazásakor szintén megfigyelhető IgA-, egyes esetekben IgM-csökkenés, de az IgE-szintet változtatlanul hagyja [57]. A lidocain teljesen más szerkezettel rendelkezik, mint a phenytoin, a klinikumban ugyancsak igen széles körben és gyakran alkalmazzuk. A lidocain csökkentette az IFN- γ és IL-5 gén expresszióját *in vitro*. A citokinekre gyakorolt hatás a T-sejtek aktivációs állapotával mutatott összefüggést [59].

Végül, jó néhány tanulmány foglalkozott a Kv1.3 gátlószerek terápiás felhasználásával autoimmun betegségekben. Erre az ad lehetőséget, hogy a Kv1.3 csatornák szöveti kifejeződése viszonylag korlátozott, ill., hogy az effektor memória T-sejtek osztódása egyértelműen Kv1.3-függő. A Kv.3 csatorna nagy affinitású és szelektív gátlószerei közül kiemelendők a peptidalapú, állatok méreganyagaiból származó toxinok, ill. azok módosított változatai. Az eddig ismert, legjobb farmakológiai tulajdonságú, skorpióból származó peptid toxint, a Vm24-et munkacsoportunk írta le [60], míg a tengeri szellőrózsából izolált, Kv1.3-ra kevésbé szelektív ShK-t stratégiaileg tervezett módosításokkal tették Kv1.3-szelektív. Az egyik ShK-analóg, az ShK-186 a dalatazid nevet kapta. Ez az első káliumcsatorna-gátló szer, melyet emberen is kipróbáltak. A molekulát jelenleg psoriasisban próbálják ki II. fázisú vizsgálatban, de ígéretes lehet RA-ban, zárványtestes myositisben, illetve lupus nephritisben is. A dalatazid nem akkumulálódik a szervezetben és subcutan adagolható [61]. A Kv1.3-gátló szeren alapuló terápiába vetett bizalmat beárnyékolja ugyanakkor, hogy a Kv1.3 génkiütött egér magasabb szintű anyagcserét és fizikai aktivitást mutat, ezen állatok rezisztensek a diéta okozta elhízásra [62], de csak igen enyhe immundeficiencia mutatkozik náluk [62, 63]. Ez utóbbi jelenség oka az is lehet, hogy a Kv1.3 hiányát más csatorna kompenzatórikus működése ellensúlyozza (pl. Kv3.1, ami csak egér T-sejtekben van jelen, humán és patkány T-sejtekben viszont nem expresszálódik).

Több P2X7 receptorgátló szerrel készültek klinikai vizsgálatok. Az AZD9056 gátlószerekkel végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollált, II. fázisú vizsgálat nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket rheumatoid arthritisben. A vizsgálatban pozitív kontrollként az etanerceptet alkalmazták. Habár az első 4 hétben végzett IIa fázisú vizsgálatban napi egyszeri, 100 és 400 mg-os dózisban általánosan jól tolerálható volt, és statisztikailag szignifikáns eltérések voltak a klinikai végpontokban (ACR20 válasz, DAS28, HAQ-DI), azonban ezek a duzzadt és fájdalmas ízületek számában voltak kifejezet-

tebbek, a gyulladásos paraméterek csökkenésében nem nyilvánultak meg. A tanulmány IIb fázisában, a vizsgálat 24. hetén a klinikai végpontokban nem volt szignifikáns különbség a placebohoz képest sem az elsődleges (ACR20), sem a másodlagos klinikai végpontokban. A radiológiai progressziót a van der Heijde által módosított Sharp-score alapján vizsgálták. Az erosio score csökkentésében volt szerepe, de az ízületi rés szűkülete nem volt hatással. Érdekes módon, a 100 mg hatékonysága a radiológiai progresszió csökkentésében az etanerceptéhez volt hasonló, míg a 400 mg-os dózis inkább a placebohoz hasonlított [64].

Összefoglaló megjegyzések

A szervezet ionegyensúlya fontos hatással van több különböző immunológiai folyamatokra. Többféle szerkezetű és funkciójú ioncsatorna van a sejtmembránban, illetve a belső membránrendszerekben. Ezek elsőrendű feladata a membránpotenciál finomhangolása, a kalcium-jelátvitel megfelelő regulációja, valamint a különböző sejtfunkciók biztosítása. A kalcium-jelátvitelre ható ioncsatornák kiemelt szerepet játszanak különböző immunológiai folyamatokban. Ilyenek a T-sejt aktiváció, -proliferáció, a dendritikus sejtek, a macrophagok, synoviocyták és a fibroblastok effektorfunkcióinak szabályozása. Ezek a csatornák tehát immunmoduláns hatásokkal rendelkeznek. Emellett kimutatták, hogy több csatorna befolyással van az NLRP3 inflammaszóma működésére. Az ezeket az útvonalakat érintő mutációk, génpolimorfizmusok immunhiányhoz, az immunológiai folyamatok szabályozási zavarához vezethetnek, mely kedvez az autoimmun betegségek kialakulásának. Ebből következik, hogy az ioncsatornákra ható szereknek terápiás hatásuk lehet a fenti kórképekben, ezek vizsgálata jelenleg is számos kutatás tárgyát képezi.

Köszönetnyilvánítás: A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program” (Sz. Z.); valamint az Európai Unió GINOP-2.3.2-15-2016-00015 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 (Sz. Z.) támogatásával készült.

IRODALOM

- [1] Rakova N, Juttner K, Dahmann A, et al: Long-term space flight simulation reveals infradian rhythmicity in human Na⁺ balance. *Cell Metab* 2013; 17(1): 125-31.
- [2] Fonyó A: Az orvosi élettan tankönyve. 7. kiadás. Medicina, Budapest, 2014.
- [3] Titze J, Lang R, Ilies C, et al. Osmotically inactive skin Na⁺ storage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285(6): F1108-17.
- [4] Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R: Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol* 2011; 118(2): 45-51.
- [5] Park J: The Anti-Inflammatory Effect of Arginine-Vasopressin on

- Lipopolysaccharide-Induced $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ /Nuclear Factor- κB Cascade. *Korean J Crit Care Med* 2015; 30: 151-7.
- [6] Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, et al: Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009; 15(5): 545-52.
- [7] Muller DN, Wilck N, Haase S, et al: Sodium in the microenvironment regulates immune responses and tissue homeostasis. *Nat Rev Immunol* 2019; 19(4): 243-54.
- [8] Wu C, Yosef N, Thalhamer T, et al: Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1. *Nature* 2013; 496(7446): 513-7.
- [9] Hernandez AL, Kitz A, Wu C, et al: Sodium chloride inhibits the suppressive function of FOXP3+ regulatory T cells. *J Clin Invest* 2015; 125(11): 4212-22.
- [10] Dar HY, Singh A, Shukla P, et al: High dietary salt intake correlates with modulated Th17-Treg cell balance resulting in enhanced bone loss and impaired bone-microarchitecture in male mice. *Scientific reports* 2018; 8(1): 2503.
- [11] Eil R, Vodnala SK, Clever D, et al: Ionic immune suppression within the tumour microenvironment limits T cell effector function. *Nature* 2016; 537(7621): 539-43.
- [12] Panyi G, Berecki G, Gaspar R, et al: Peripheral blood lymphocytes display reduced K⁺ channel activity in aged humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 199(2): 519-24.
- [13] Kis-Toth K, Hajdu P, Bacsai I, et al: Voltage-gated sodium channel Nav1.7 maintains the membrane potential and regulates the activation and chemokine-induced migration of a monocyte-derived dendritic cell subset. *J Immunol* 2011; 187(3): 1273-80.
- [14] Feske S, Skolnik EY, Prakriya M: Ion channels and transporters in lymphocyte function and immunity. *Nat Rev Immunol* 2012; 12(7): 532-47.
- [15] Wolpert C, Vogel M, Nagel C, et al [Ventricular arrhythmias in ion channel diseases]. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2017; 28(2): 169-76.
- [16] Nemec J, Shen WK: Congenital long QT syndromes and Brugada syndrome: the arrhythmogenic ion channel disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2(5): 773-97.
- [17] Radu BM, Banciu A, Banciu DD, Radu M: Acid-Sensing Ion Channels as Potential Pharmacological Targets in Peripheral and Central Nervous System Diseases. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* 2016; 103: 137-67.
- [18] Panyi G, Varga Z, Gaspar R: Ion channels and lymphocyte activation. *Immunol Lett* 2004; 92(1-2): 55-66.
- [19] Varga Z, Hajdu P, Panyi G: Ion channels in T lymphocytes: an update on facts, mechanisms and therapeutic targeting in autoimmune diseases. *Immunol Lett* 2010; 130(1-2): 19-25.
- [20] Beeton C, Wulff H, Standifer NE, et al: Kv1.3 channels are a therapeutic target for T cell-mediated autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(46): 17414-9.
- [21] Kazama I, Tamada T: Lymphocyte Kv1.3-channels in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: novel therapeutic implications of targeting the channels by commonly used drugs. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12: 60.
- [22] Fu RG, Zhang T, Wang L, et al: Inhibition of the K⁺ channel K(Ca)_{3.1} reduces TGF- β 1-induced premature senescence, myofibroblast phenotype transition and proliferation of mesangial cells. *PLoS One* 2014; 9(1): e87410.
- [23] O'Malley HA, Isom LL: Sodium channel beta subunits: emerging targets in channelopathies. *Annu Rev Physiol* 2015; 77: 481-504.
- [24] Lo WL, Donermeyer DL, Allen PM: A voltage-gated sodium channel is essential for the positive selection of CD4(+) T cells. *Nat Immunol* 2012; 13(9): 880-7.
- [25] Zsiros E, Kis-Toth K, Hajdu P, et al: Developmental switch of the expression of ion channels in human dendritic cells. *J Immunol* 2009; 183(7): 4483-92.
- [26] Niemi K, Teirila L, Lappalainen J, et al: Serum amyloid A activates the NLRP3 inflammasome via P2X7 receptor and a cathepsin B-sensitive pathway. *J Immunol* 2011; 186(11): 6119-28.
- [27] Ellsner A, Duncan M, Gavrilin M, Wewers MD: A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL37, induces IL-1 β processing and release. *J Immunol* 2004; 172(8): 4987-94.
- [28] Janks L, Sprague RS, Egan TM: ATP-Gated P2X7 Receptors Require Chloride Channels To Promote Inflammation in Human Macrophages. *J Immunol* 2019; 202(3): 883-98.
- [29] Gicquel T, Robert S, Loyer P, et al: IL-1 β production is dependent on the activation of purinergic receptors and NLRP3 pathway in human macrophages. *FASEB J* 2015; 29(10): 4162-73.
- [30] Novak I, Solini A: P2X receptor-ion channels in the inflammatory response in adipose tissue and pancreas-potential triggers in onset of type 2 diabetes? *Curr Opin Immunol* 2018; 52: 1-7.
- [31] Beckers AB, Weerts Z, Helyes Z, et al: Review article: transient receptor potential channels as possible therapeutic targets in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46(10): 938-52.
- [32] Oztuzcu S, Onat AM, Pehlivan Y, et al: Association of TRPM Channel Gene Polymorphisms with Systemic Sclerosis. *In Vivo* 2015; 29(6): 763-70.
- [33] Vaeth M, Feske S: Ion channelopathies of the immune system. *Curr Opin Immunol* 2018; 52: 39-50.
- [34] Al-Shukaili A, Al-Kaabi J, Hassan B, et al: P2X7 receptor gene polymorphism analysis in rheumatoid arthritis. *Int J Immunogenet* 2011; 38(5): 389-96.
- [35] Al-Shukaili A, Al-Kaabi J, Hassan B: A comparative study of interleukin-1 β production and p2x7 expression after ATP stimulation by peripheral blood mononuclear cells isolated from rheumatoid arthritis patients and normal healthy controls. *Inflammation* 2008; 31(2): 84-90.
- [36] Yen JH, Chang CM, Hsu YW, et al: A polymorphism of ORA1 rs7135617, is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 834831.
- [37] Toldi G, Bajnok A, Dobi D, et al: The effects of Kv1.3 and IKCa1 potassium channel inhibition on calcium influx of human peripheral T lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Immunobiology* 2013; 218(3): 311-6.
- [38] Hu X, Laragione T, Sun L, et al: KCa1.1 potassium channels regulate key proinflammatory and invasive properties of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *J Biol Chem* 2012; 287(6): 4014-22.
- [39] Petho Z, Tanner MR, Tajhya RB, et al: Different expression of beta subunits of the KCa1.1 channel by invasive and non-in-

- vasive human fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 103.
- [40] Khalafalla MG, Woods LT, Camden JM, et al: P2X7 receptor antagonism prevents IL-1 β release from salivary epithelial cells and reduces inflammation in a mouse model of autoimmune exocrinopathy. *J Biol Chem* 2017; 292(40): 16626-37.
- [41] Baldini C, Santini E, Rossi C, et al: The P2X7 receptor-NLRP3 inflammasome complex predicts the development of non-Hodgkin's lymphoma in Sjogren's syndrome: a prospective, observational, single-centre study. *J Intern Med* 2017; 282(2): 175-86.
- [42] Nandoskar P, Wang Y, Wei R, et al: Changes of chloride channels in the lacrimal glands of a rabbit model of Sjogren syndrome. *Cornea* 2012; 31(3): 273-9.
- [43] Legany N, Toldi G, Orban C, et al: Calcium influx kinetics, and the features of potassium channels of peripheral lymphocytes in primary Sjogren's syndrome. *Immunobiology* 2016; 221(11): 1266-72.
- [44] Nath SK, Quintero-Del-Rio AI, Kilpatrick J, et al: Linkage at 12q24 with systemic lupus erythematosus (SLE) is established and confirmed in Hispanic and European American families. *Am J Hum Genet* 2004; 74(1): 73-82.
- [45] Portales-Cervantes L, Nino-Moreno P, Doniz-Padilla L, et al: Expression and function of the P2X(7) purinergic receptor in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 2010; 71(8): 818-25.
- [46] Taylor SR, Turner CM, Elliott JL, et al: P2X7 deficiency attenuates renal injury in experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(6): 1275-81.
- [47] Di Virgilio F, Giuliani AL: Purinergic signalling in autoimmunity: A role for the P2X7R in systemic lupus erythematosus? *Biomedical Journal* 2016; 39(5): 326-38.
- [48] Nicolaou SA, Neumeier L, Takimoto K, et al: Differential calcium signaling and Kv1.3 trafficking to the immunological synapse in systemic lupus erythematosus. *Cell Calcium* 2010; 47(1): 19-28.
- [49] Wipff J, Dieude P, Guedj M, et al: Association of a KCNA5 gene polymorphism with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the European Caucasian population. *Arthritis Rheum* 2010; 62(10): 3093-100.
- [50] Bossini-Castillo L, Simeon CP, Beretta L, et al: KCNA5 gene is not confirmed as a systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension genetic susceptibility factor. *Arthritis Res Ther* 2012; 14(6): R273.
- [51] Gentile D, Lazzerini PE, Gamberucci A, et al: Searching Novel Therapeutic Targets for Scleroderma: P2X7-Receptor Is Up-regulated and Promotes a Fibrogenic Phenotype in Systemic Sclerosis Fibroblasts. *Front Pharmacol* 2017; 8: 638.
- [52] Simms LA, Doecke JD, Roberts RL, et al: KCNN4 gene variant is associated with ileal Crohn's Disease in the Australian and New Zealand population. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10): 2209-17.
- [53] Orban C, Szabo D, Bajnok A, et al: Altered activation of peripheral CD8+ T cells in pediatric Crohn's disease. *Immunol Lett* 2017; 185: 48-51.
- [54] Orban C, Szabo D, Bajnok A, et al: Altered calcium influx of peripheral Th2 cells in pediatric Crohn's disease: infliximab may normalize activation patterns. *Oncotarget* 2016; 7(29): 44966-74.
- [55] Eugenia Schroeder M, Russo S, Costa C, et al: Pro-inflammatory Ca(++)-activated K(+) channels are inhibited by hydroxychloroquine. *Scientific Reports* 2017; 7(1): 1892.
- [56] Kondo N, Takao A, Tomatsu S, et al: Suppression of IgA production by lymphocytes induced by diphenylhydantoin. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1994; 4(5): 255-7.
- [57] Roselli F, Livrea P, Jirillo E: Voltage-gated sodium channel blockers as immunomodulators. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2006; 1(1): 83-91.
- [58] Margaretten NC, Hincks JR, Warren RP, Coulombe RA, Jr: Effects of phenytoin and carbamazepine on human natural killer cell activity and genotoxicity in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987; 87(1): 10-7.
- [59] Tanaka A, Minoguchi K, Oda N, et al: Inhibitory effect of lidocaine on T cells from patients with allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(3): 485-90.
- [60] Varga Z, Gurrola-Briones G, Papp F, et al: Vm24, a natural immunosuppressive peptide, potently and selectively blocks Kv1.3 potassium channels of human T cells. *Mol Pharmacol* 2012; 82(3): 372-382.
- [61] Serrano-Albarras A, Cirera-Rocosa S, Sastre D, et al: Fighting rheumatoid arthritis: Kv1.3 as a therapeutic target. *Biochem Pharmacol* 2019.
- [62] Tucker K, Overton JM, Fadool DA: Diet-induced obesity resistance of Kv1.3 $^{-/-}$ mice is olfactory bulb dependent. *J Neuroendocrinol* 2012; 24(8): 1087-95.
- [63] Upadhyay SK, Eckel-Mahan KL, Mirbolooki MR, et al: Selective Kv1.3 channel blocker as therapeutic for obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(24): E2239-48.
- [64] Keystone EC, Wang MM, Layton M, et al; Team DCS: Clinical evaluation of the efficacy of the P2X7 purinergic receptor antagonist AZD9056 on the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in patients with active disease despite treatment with methotrexate or sulphasalazine. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(10): 1630-1635.

(Feketéné Dr. Posta Edit, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Immunológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zs. krt. 22., tel/fax: 52/255-218; e-mail: postaedite@med.unideb.hu)

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

A humán bélmikrobiom szerepe fiziológiás és patológiás immunológiai folyamatokban

BENE KRISZTIÁN¹, TÓTH MÁRTA¹, AL-TAANI SZÁBIT², TÓTH LEHEL¹, TÜRK-MÁZLÓ ANETT^{1, 3}, RAJNAVÖLGYI ÉVA¹, BÁCSI ATTILA¹

¹Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, Debrecen

²Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház és Rendelőintézet, Sürgősségi Betegellátó Osztály, Budapest

³MTA-DE Sejtbiológiai és Jelátvitel Kutatócsoport, Debreceni Egyetem, Debrecen

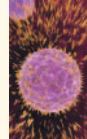
A mikrobióta és a humán szervezet közötti kölcsönhatások egyre több, az orvostudomány szempontjából jelentős területét ismerjük meg. Különös figyelem kíséri a mikrobióta és az idegrendszer közötti kölcsönhatásokat, illetve a mikrobióta és az emberi szervezet anyagcseréje között zajló folyamatokat. Ahogy nő az ismeretünk a mikrobióta és a gazdaszervezet közötti szabályozó folyamatokról, mindinkább fény derül arra, hogy táplálkozásunk mennyire meghatározza a bélben élő mikroorganizmusok viselkedését. Az emlősök bélrendszere az evolúció során összetett ökoszisztémává fejlődött, amelyben számos mikroorganizmus él együtt a gazdaszervezet sejtjeivel, köztük az immunsejtekkel. A tudomány fejlődésével a mikrobióta egyre több, a gazdaszervezetre előnyös lokális és szisztémás hatására derült fény. A bélben élő szimbióta vagy kommenzális baktériumok már jelenlétükkel is kiemelt szerepet töltenek be a patogén és opportunisták mikrobák féken tartásában, de bizonyos fajok immunmoduláló hatásuk révén csökkenthetik a mikrobiális eredetű gyulladás mértékét vagy bizonyos effektor lymphocytapopulációk kialakítását segítik elő. A táplálkozás során bekerülő szénhidrátok lebontásából származó anyagcseretermékek által a mikrobióta közvetett módon is képes befolyásolni a különböző szervrendszerekben jelen lévő nem immun- és immunsejtek funkcióit. A legújabb kutatások azonban arra világítanak rá, hogy az immunrendszer hibás működése esetén, úgymint autoimmun betegségek, allergia vagy tumorok kialakulásának folyamatában, a mikrobiom olyan lehetséges faktorként szerepel, amelyet egyénileg meghatározott komplex hálózatként kell értelmezni és számításba venni a potenciális terápiák kialakítása során.

Kulcsszavak: mikrobiom, immunrendszer, táplálkozás, nyálkahártya

THE ROLE OF HUMAN MICROBIOTA IN PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL IMMUNE PROCESSES

The importance of the interactions between human microbiota and host has an increasing tendency in medicine expanding even to neurosciences and metabolic sciences. As our knowledge enlarges about the regulatory processes between humans and the microbiota, so the relevance of the nutrition rises. The gastrointestinal system of the mammals evolved to a complex ecological system, where numerous microorganisms are present together with the host cells including the immune cells. Increasing local and systemic beneficial effects on the host were revealed due to the development of this scientific field. The presence of the symbiotic or commensal bacteria has an important role in the inhibition of the adherence of pathogens and opportunistic microorganisms. Moreover, certain strains are able to decrease the microbial-derived inflammation and contribute to the development of different effector T lymphocyte populations. Degradation of the diet-derived nutrients by different microbiota strains generates various metabolites influencing the functions of non-immune and immune cells in different tissue sites. However, recent studies show, that in the development of autoimmunity, allergy and cancer, where the immune system works incorrectly, microbiota plays a possible role, which should be considered individually as a complex network in the generation of potential new therapies.

Keywords: microbiome, immunity, nutrition, mucosa



Definíciók

Dysbiosis: A normál mikrobióta közösség összetételének elváltozása, amely során opportunisták és obligát patogén mikrobák szaporodnak el.

Mikrobióta: Az emberi szervezetet kolonizáló mikrobák összessége.

Mikrobiom: A mikrobióta és közvetlen szöveti környezetének összessége. Genetikai megközelítés szerint a szervezetben található mikrobiális genom összessége.

Rezisztom: Az antibiotikum-rezisztencia gének összefoglaló neve a bélmikrobiomon belül.

Bevezetés

Az utóbbi évtizedben mintegy 1,7 milliárd dollárt költöttek a humán mikrobiommal kapcsolatos kutatásokra, amelyek kezdetben a mikrobák kategorizálását és az egyes fajok szerepét tárták fel a Human Microbiome Project keretén belül lefektetve a később önálló munkacsoportok által végzett kutatások alapját [1]. Ennek következtében mára sikerült legalább részben feltárni a szervezet egészségének és a bélnyálkahártya integritásának megőrzésében vagy éppen a sérült immunológiai folyamatok kialakításában szerepet játszó egyes mikrobák jelentőségét és hatásaik mechanizmusait. A nagy mennyiségű rendelkezésre álló adat azonban még nem elegendő a mikrobióta és az emberi szervezet közötti kölcsönhatások teljes megértéséhez. Ugyanis a humán szervezetben az egyedileg meghatározott mikrobióta közösség összetételét külső és belső faktorok alakítják mint a patogének általi fertőzések, gyógyszerek, táplálkozás, a gazdaszervezet genetikai jellemzői és a mikrobióta ellen kialakult immunválasz, amely tényezők összefüggéseit egymással folyamatosan tárják fel.

Emberi mikrobióta

A bőr és a nyálkahártya olyan speciális környezetet alkotnak, amely folyamatosan ki van téve a külső környezet hatásainak. A nyálkahártyák és a bőr felületén rezidens mikroorganizmusok élnek, amelyeket összefoglaló néven mikrobióta közösségnek nevezünk. A nyálkahártyafelszín a légző, emésztő és szaporító szervrendszereket borító nyálkahártyából áll, tehát a mikrobák élőhelyeül szolgáló felszínnek egyben élet-tani szempontból is kiemelkedő jelentőségűek és a mikrobák különböző összetételben kolonizálják az anatómiailag elkülöníthető felszíneket.

A mikrobióta és annak környezete együtt alkotja a mikrobiomot. Genetikai megközelítésben a mikrobióta együttes genomja, a mikrobiom sokkal több emésztőenzimet kódol, mint a gazdaszervezet sejtjei, és ezáltal segíthet a tápanyagok emésztésében, vitaminokat és anyagcsere-termékeket állít elő, amely anyagok a szervezet egészére hatással vannak. A mikrobióta közösségbe tartoznak a baktériumok, Archaeák és

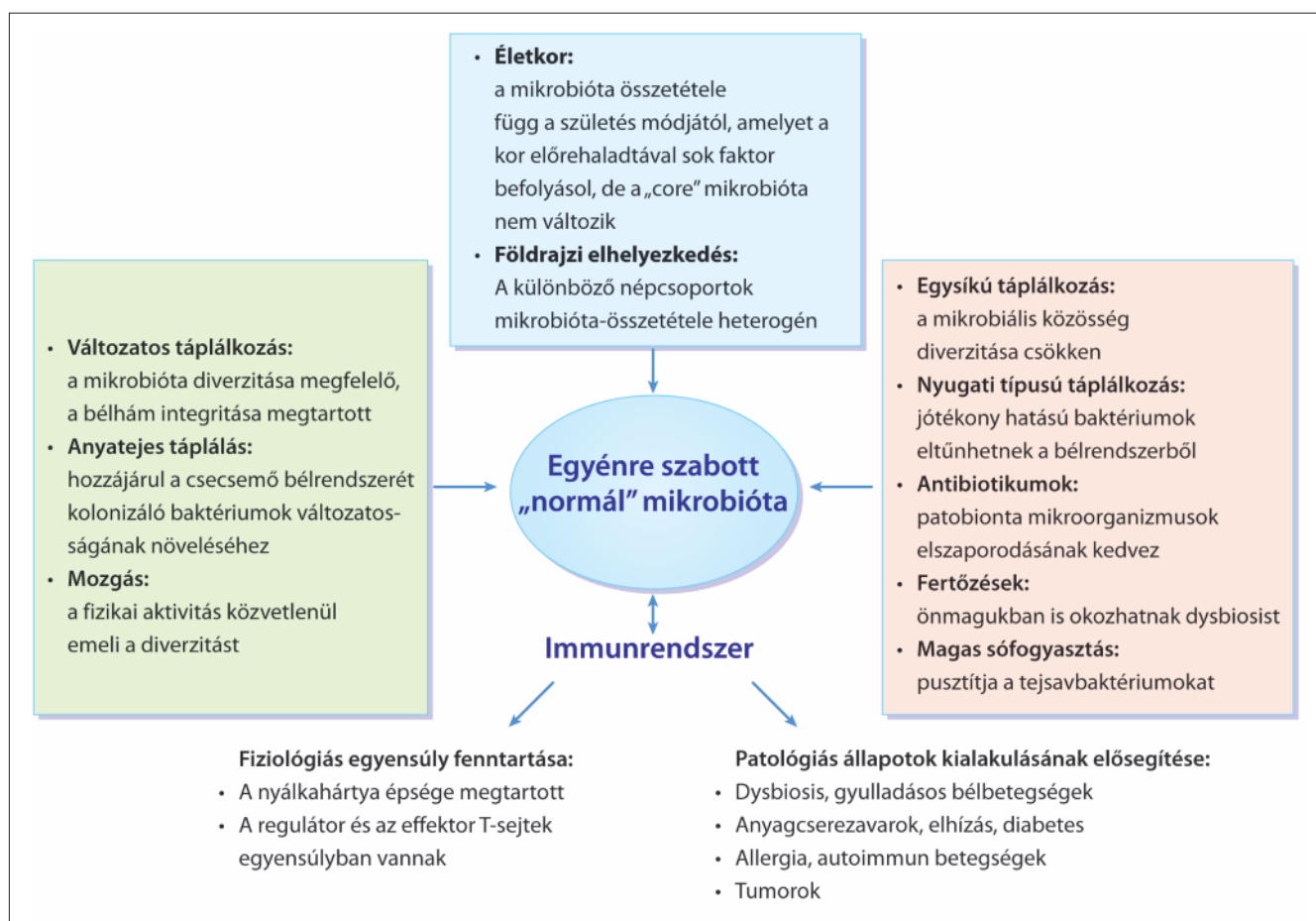
az egysejtű gombák, amelyek a törzspejlődés során evolúciósan alkalmazkodtak a gerincesek nyálkahártyáján való élethez. A protozoonok, soksejtű paraziták és vírusok (bakteriophágok, eukariótákat fertőző vírusok) szintén alkotói lehetnek a mikrobiótának, de ezeknek az általában rövid időre megjelenő, tranzienst mikrobáknak a jelenléte a szervezet működése szempontjából általában hátrányos. A normál mikrobióta fogalmának, a besorolható tagok vagy mikrobiális csoportoknak a meghatározása ma még nehézkes és jelenleg is vita tárgya, aminek hátterében az egyének és embercsoportok közötti eltérő életmódbeli és genetikai jellemzők állhatnak (1. ábra).

A mikrobióta alkotóit csoportosíthatjuk aszerint, hogy milyen kölcsönhatásban élnek együtt a gazdaszervezettel. Így megkülönböztünk szimbionta (mindkét fél számára előnyös), kommenzális (a mikroba számára előnyös, a gazdaszervezet számára semleges), opportunisták patogén és obligát patogén mikrobákat. Az opportunisták patogén mikrobák (patobionta) betegséget kialakító képessége elsősorban a környezetükben található szimbionta, kommenzális és probiotikus baktériumok jelenlététől vagy hiányától függ, ezek ugyanis gátolják a növekedésüket [2]. Az ilyen típusú, az emberi szervezet számára előnyös védekező mechanizmust kolonizációs rezisztenciának nevezzük.

Mint ahogy a velünk élő mikrobák, úgy a betegséget okozók is számos eszközt fejlesztettek ki az evolúció során, amelyek segítségével képesek megtapadni a nyálkahártyával borított felületeken. Patogén mikrobák esetében ezek lehetnek sejtfüggelékek (csillók, ostorok) vagy termelt glikoproteinek, toxinok, amelyek egyben növelik is a patogén mikroba virulenciáját. A kommenzális vagy szimbionta mikrobák a sejt-felszínükön kifejeződő függelékek segítségével képesek ugyan megkapaszkodni a nyálkahártya felszínén, de nem fejeznek ki nagyszámú virulenciafaktort, amik segítségével áttörnének a nyák- és hámréteget.

A patogén baktériumok és vírusok fertőzhetnek a légutakban és a bélrendszerben egyaránt, a patogén által okozott betegség tünetileg szinte valamennyi nyálkahártyafelszínre érinthetnek. A járványos gyermekbénulás vírusa, a poliovírus, a bélnyálkahártyával borított területeken keresztül kerülhet a testbe, és terjedhet tovább a bélhámsejteken keresztül. Egyik érdekes példája az egymástól igen eltérő szervezetek, szerveződések egymással való evolúciós fejlődésének az, ahogy például az emberi szervezetet támadó poliovírusok felhasználják a kommenzális bélbaktériumokat a fertőzéshez. A polio- és reovírusok ugyanis bizonyos bélbaktériumok sejtfalában található N-acetil-glükózamin-molekulához kötődve tudnak bejutni a szervezetbe, így a vírusok nem okoznak betegséget, ha előtte a bélbaktériumokat antibiotikummal kezeléssel elimináljuk.

A mikrobióta összetétele egyénenként változó, egyedi, és egyfajta „ujjlenyomatként” tekinthetünk rá, amelyet számos tényező befolyásol. Minden ember életében az időben első befolyásoló tényező a születést követő kolonizáció folyama-



1. ábra

Külső és belső faktorok irányítják a „normál” mikrobióta összetételét és befolyásolják a fiziológiás, illetve patológias állapotok kialakulását

ta, amely az újszülött világra jöttét követően azonnal elkezdődik. A szülőcsatornán való áthaladás során a magzat érintkezik a hüvelyi mikrobióta tagjaival, vagy császármetszést követően az anya bőrén fiziológiásan jelen lévő baktériumokkal [3]. Az első találkozás a kolonizáló mikrobákkal már olyan szelekciós versenyt indít el, amely viszonylag rövid idő (hetek) alatt lezajlik, és a csecsemőkora vége után már nem visszafordítható [4]. Ebben a „tanulási” folyamatban kiemelt szerepük van az öröklött immunrendszer sejtjeinek és a bennük megjelenő mintázatfelismerő receptoroknak. A bakteriális flagellin receptora, a Toll-like receptor 5 esetében állatmodellek alapján kimutatták, hogy a receptor hiánya felnőttkorban metabolikus szindrómát okoz, ami elhízásban, inzulinrezisztenciában és krónikus májgyulladásban fejeződik ki [5]. A kolonizációs folyamatot az immunrendszer működésén kívül olyan tényezők is befolyásolják, mint a testhőmérséklet, a pH, a bélperisztaltika, az epesavak mennyisége vagy a gyógyszeres terápia, kiemelve az antibiotikum-terápiát [6].

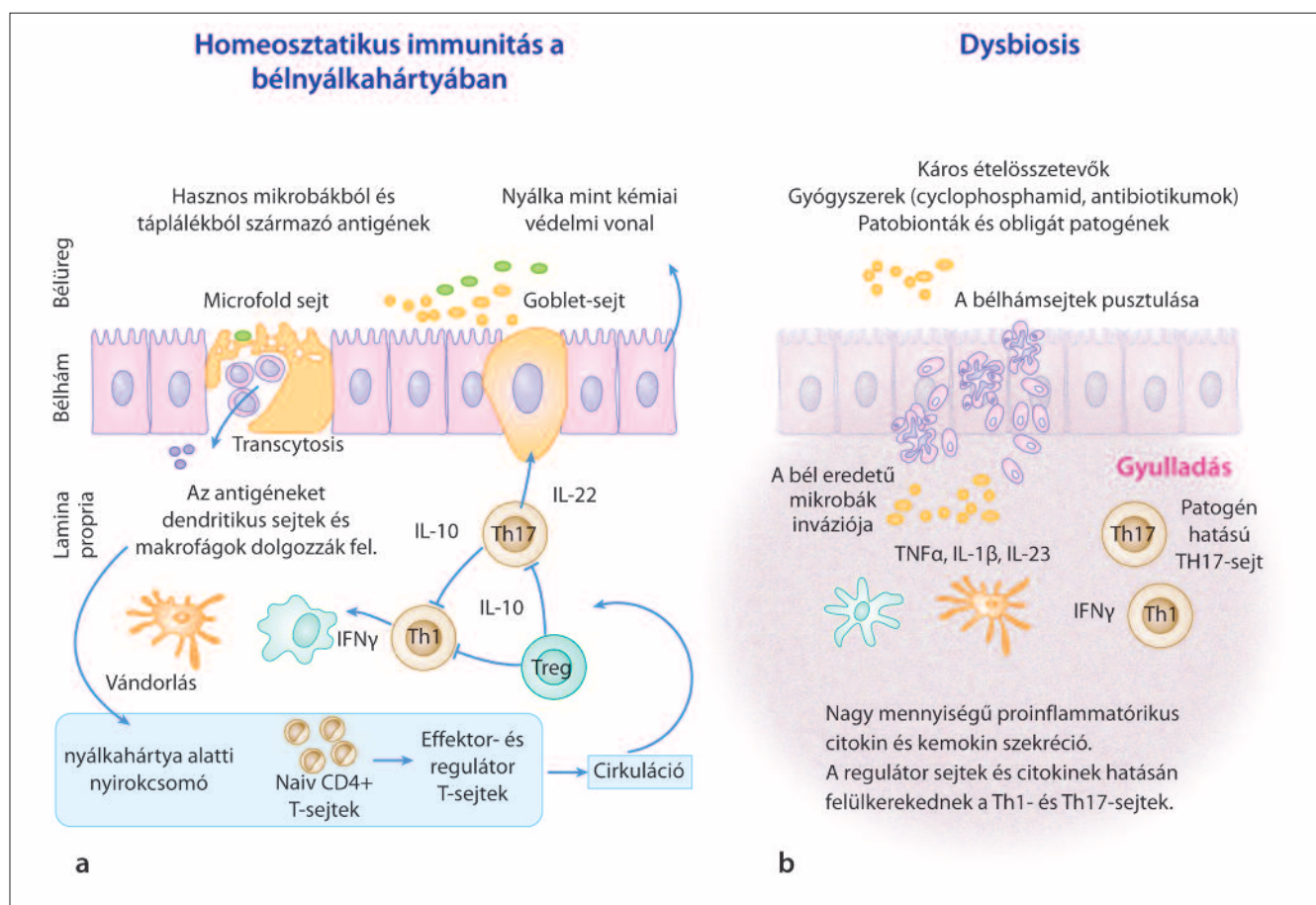
A humán mikrobiom kutatását célzó törekvések azonban több nehézséggel is szembesülnek. A bélmikrobiótát alkotó fajok teljes feltérképezése még várat magára, illetve az egyes fajok szervezetre gyakorolt hatásai mai napig nem tisztázód-

tak, mivel a fajok 70%-át laboratóriumi körülmények között tenyészteni nem lehet, azonosításukhoz általában 16S riboszomális RNS gén szekvenálást alkalmaznak.

Nyálkahártya-immunitás

A nyálkahártyával borított felületek immunrendszere jól körülhatárolható szövetekben, de a szervezet szisztémás immunrendszerével párhuzamosan és szervesen összefonódva működik. A nyálkahártyában működő immunrendszer valójában a szisztémásnál ősbib rendszer, amelyből az evolúciós törzsejlődés során alakult ki több másodlagos nyirokszövet és -szerv is. A bélben élő mikrobákat kémiai (nyákréteg), fizikai (szorosan záródó bélhám) és biológiai (immunsejtek) határok választják el a szervezettől.

A nyálkahártya szoros határretegének hámsejtjeit apicalis oldalról nyálka, bazális oldalán pedig az úgynevezett lamina propria borítja. A nyálkahártya a test különböző szervrendszereiben lelhető fel, ugyanakkor működési szempontból egységesnek tekintjük, és összefoglaló néven nyálkahártya-asszociált lymphoid szöveteknek hívjuk (Mucosa-Associated Lymphoid Tissues, MALT). A bélrendszer nyálkahártyájában fordul



2. ábra

A bélnyálkahártyára jellemző immunológiai folyamatok fiziológiás és patológiás körülmények között. A) Normál körülmények között a bélben élő mikrobák nem törik át a nyálkahártyát, de a dendritikus sejtek aktiválásán keresztül mindig jelen vannak az effektor T-sejtek, amelyek funkcióját a nyálkahártyában szintén jelen lévő regulátor elemek, úgymint a Treg-sejtek és az IL-10. A nyálkahártyában lévő effektorsejtek segítenek fenntartani a bélhám integritásának megtartását (Th17-eredetű IL-22) és a IFN γ , illetve az IL-17 citokinek termelésén keresztül állandó „készenléti” állapotot hoznak létre, ami hatékonnyá teszi a patogénekkal szembeni védekezést. B) Dysbiosis esetén a regulátor- és gyulladásos elemek közötti egyensúly felborul a nyálkahártyában, a bélben élő mikrobák elszaporodnak a környező szövetekben, és a gyulladásos citokinek fokozott termelését idézik elő. Ha a dysbiosis kiváltó tényezők hosszú távon is megmaradnak, megnő az esélye a különböző patológiás immunológiai folyamatok, mint a bélrendszert érintő tumorok vagy a krónikus bélgyulladás, kialakulásának

elő a szervezetben lévő immunsejtek túlnyomó része, mivel a szervezet itt érintkezik a legnagyobb felületen a külső környezetből származó antigénekkal.

A nyálkahártyában működő immunitás alapvető feladata, hogy megkülönböztesse az ártalmatlan és káros antigéneket és így megfelelő specifikus, immunogén vagy tolerogén immunválaszt hozzon létre (2. ábra A panel). A külső környezetből származó ártalmatlan antigének alapvetően a táplálék fehérjeiből és a mikrobiális közösségből származnak, melyeket a nyálkahártyában előforduló dendritikus sejtek (DS) és makrofágok felvesznek, feldolgoznak és specifikus immunválaszt hoznak létre a T- és B-sejtek aktiválása és differenciálódásuk elősegítése során [7, 8]. A nyálkahártyában speciális DS- és makrofágpopulációk fejlődtek ki, melyek sajátos mértékben jelenítik meg a mintázattfelismerő receptorokat, vala-

mint a kostimulátor- és antigénprezentációban részt vevő molekulákat. A bélnyálkahártyákban előforduló tolerogén DS- és makrofágpopulációk feladata a bekerülő táplálék vagy nem patogén mikrobával szembeni specifikus tolerogén immunválasz kialakítása.

A lamina propriában a lymphocyták valamennyi populációja előfordul, amelyek IFN γ és IL-17 gyulladásos vagy Th2-jellegű (IL-4, IL-5, IL-13) citokinek, illetve a bélhám integritását fenntartó IL-22 citokint termelnek. A lymphocytapopulációk közül a Th1, Th2 és Th17 táplálék- vagy mikrobaszpecifikus antigénreceptorral rendelkeznek, míg a természetes immunrendszerhez tartozó öröklött lymphoid sejtek (Innate Lymphoid Cells, ILC), a természetes öltő T-sejtek (invariant Natural Killer T cells, iNKT) és a $\gamma\delta$ -T-sejtek mikrobiális eredetű ligandumokat ismernek fel. Az effektor T-lymphocytákat féken tart-

ják a nyálkahártya regulátor elemei, azaz a regulátor T-lymphocyták (Treg), az IL-10-termelő Th17-sejtek és a regulátor citokinek, amelyek együttesen megelőzik a Th1- és Th17-sejtek által fenntartott gyulladásos válasz krónikussá válását. A Treg-sejtek differenciációját a nyálkahártyában aktiválódott DS-ek és a mikrobióta közösség bizonyos tagjai közvetlenül és közvetve is irányíthatják.

A bélmikrobióta szerepe a nyálkahártya-immunitás kialakításában

A velünk együtt élő mikrobák ugyan a „saját” környezetükben ártalmatlanok, de bekerülve a szövetekbe ugyanolyan erőteljes, Th1 és Th17 típusú gyulladásos sejtek által vezérelt immunválaszt aktiválhatnak, mint bármely patogén mikroba. Megtartva a nyálkahártya integritását azonban, egyes bélmikrobióta-alkotók sajátos immunrendszert alakító tulajdonsággal rendelkezhetnek.

In vivo végzett vizsgálatok kimutatták, hogy 46 darab *Clostridium* faj keveréke, illetve szinte valamennyi *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* és *Streptococcus* faj nagymértékben indukálja a vastagbél Treg-sejt-populációjának kialakulását. Kiemelkedő a *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*) hatása a gazdaszervezetre, amely nemcsak a Treg-sejtek kialakulásának kedvez, hanem az emészthetetlen szénhidrátokból anyagcseretermékeket is előállít, amelyek kedvezően befolyásolják a keringési és emésztő szervrendszerek működését. A *F. prausnitzii* biomarkernek is tekinthető, mivel krónikus bélgyulladásban (Inflammatory Bowel Disease, IBD) a baktérium számának jelentős csökkenéséről számoltak be. A *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*) sejtfalának poliszacharid A (PSA) komponense pedig külső membránvezikulumokba csomagolva jut el a vastagbél lamina propria-jában található DS-ekhez, amelyek retinsav termelésével indítják be a Treg-sejtek IL-10-szekrécióját [9].

A bél másik fontos T-sejt-alpopulációja a nem patogén természetű, IL-17 és IL-22 citokinek termelő Th17-sejteké. Ezen T-sejt-populáció kialakulását egyedülálló módon befolyásolhatja az obligát patogénektől mentes mikrobióta bizonyos tagjainak jelenléte. Egerekben mutatták ki, hogy a szegmentált fonalas baktérium (*Segmented Filamentous Bacteria*, SFB) hozzájárul a Th17-populáció fenntartásához úgy, hogy a baktérium flagellin komponense a rezidens DS-ekben az IL-23 gyulladásos citokin termelését eredményezi, amely stabilizálja a Th17 irányba történő differenciációt. Humán szervezetben ehhez a baktériumhoz genetikailag legközelebb a *Clostridium* baktériumtörzsek állnak, ezzel is jól mutatva a baktériumok különböző T-lymphocytá-populációkat kiváltó képességét.

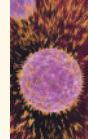
Azokat a baktériumokat, amelyek előnyös hatásait immunmoduláló tulajdonságaikon keresztül fejtik ki, összefoglaló néven immunobiotikumoknak nevezzük. A legtöbb immunobiotikum a tejsavbaktériumok közül (*Lactic acid bacte-*

ria – LAB) kerül ki, amelyek közös tulajdonsága, hogy Gram-pozitívak, nem spórázók, nem motilisak és savtűrők, mint például a *Lactobacillus*ok és *Lactococcus*ok [10].

A bélrendszert érintő vírusos és bakteriális fertőzések megakadályozása és tüneteik enyhítése érdekében ugrásszerűen megnőtt az immunobiotikumokkal végzett kísérletek száma. Ezen kutatások során feltárták, hogy az előnyös baktériumfajok vagy azok komponensei, mint a peptidoglikán réteg, a rotavírus, az óriássejtes tüdőmegbetegedést kiváltó vírus (*Respiratory Syncytial Virus*-RSV) és a másodlagosan kialakult bakteriális pneumonia elleni megnövekedett rezisztenciát indukáltak újszülött egerekben. *L. rhamnosus* GG és *L. reuteri* beadását követően a rotavírussal fertőzött gyerekekben magasabb szérum-IgA-szintet mértek, és a hasmenéses fázis rövidülését írták le. Az *L. paracasei* ST11 törzs ezzel ellentétben a nem rotavírus okozta fertőzésekben bizonyult hatékonynak, a rotavírusfertőzésekre nem volt hatással, bizonyítva ezzel, hogy a mikrobióta tagok előnyös tulajdonságai faj- és törzsspecifikusak. Az *L. casei* MEP221106 baktériumok emelkedett interferon- (IFN-) β - és α -termelést váltottak ki szintetikus dupla szálú RNS (dsRNS) kezelésre, ezenkívül gyulladásos citokin- és kemokintermelést indukáltak [11].

Számos tanulmány született a „normál” mikrobióta krónikus bélgyulladást megelőző, illetve tüneteit csökkentő hatásáról. A *L. rhamnosus* GG baktériumról először sikerült kimutatni, hogy szekretált enzimeik által megvédi a bélhámsejteket a citokinek okozta sejthaláltól és apoptózist gátló hatást fejtenek ki az epidermalis növekedési faktor (*Epidermal Growth Factor*, EGF) receptorán keresztül. Az enzimek homológjait sikerült azonosítani az *L. casei* és *L. paracasei* fajokban is. Az *L. reuteri* baktériumokkal végzett in vivo vizsgálatok során kiderült, hogy ezen baktériumfaj gátolja a 2,4,6-trinitrobenzén-szulfonsav (TNBS) által kiváltott bélgyulladást az IL-1 β és IL-6 gyulladásos citokinek kódoló gének kifejeződésének csökkentése révén. A közelmúltban azonosították az emberi bélrendszerben előforduló *Akkermansia muciniphila* baktériumot is, amely a nyákréteg bontásával hozzájárul a nyák vastagságának szabályozásához (1. táblázat).

A mikrobióta első kolonizáló tagjainak kiemelt szerepe van a fejlődő immunrendszer kialakításában. A bélben élő mikrobák stimulálják a környező szövetekben előforduló immunsejteket, jelenlétükben fejlődnek ki a Peyer-plakkok, az antimikrobiális peptideket termelő specializált bélhámsejtek, a szekretoros immunoglobulin (Ig) A-t termelő plazmasejtek, illetve a nyálkahártyához asszociált effektor T-sejtek. A mikrobióta tagokból származó molekuláris mintázatok, mint a flagellin, sejtfalkomponensek és mikrobiális örökítő anyagok, módosítják a perifériás immunsejteket és fokozzák a szervezet védekezőképességét. A fejlődő immunrendszer egyik meghatározó tényezője a csecsemő táplálásának módja, ugyanis kimutatták, hogy az anyatejjel táplált csecsemők eltérő összetételű mikrobiótával rendelkeznek, mint a tápszerrel tápláltak (Gaskins et al.: *Developmental microbial ecology of the*



1. táblázat. Immunológiai szempontból jelentős baktériumok és hatásmechanizmusaik

Baktériumtörzsek	Bakteriális termékek	Hatásmechanizmus
Clostridium IV, XIVa és XVIII törzsek	SCFA	IL10 ⁺ FoxP3 ⁺ CD4 ⁺ Treg-sejtek differenciációjának elősegítése
F. prausnitzii	SCFA és egyéb anyagcsere termékek	Szabályozó hatású Tr1 sejtek differenciációjának elősegítése a vastagbélben
Bacteroides fragilis	PSA	IL10 ⁺ FoxP3 ⁺ CD4 ⁺ Treg-sejtek differenciációjának elősegítése
L. rhamnosus GG, L. casei, L. paracasei	Szekretált enzimek	Apoptózis gátlása a bélepithelsejtekben Virális és bakteriális fertőzések elleni védelem
L. reuteri	Reuterin	TNBS által kiváltott bélgyulladás csökkentése az IL-1 β és IL-6 citokinek kifejeződésének csökkentése által Virális és bakteriális fertőzések elleni védelem
A. muciniphila	Nyákbontó enzimek	Szabályozza a nyáktermelést
SFB (egér)	Flagellin	CD103 ⁺ DS-ben IL-23 termelést vált ki, ezzel elősegíti a Th17 sejtpopuláció fenntartását

neonatal gastrointestinal tract. Am J Clin Nutr, 1999). A helyes táplálkozás tehát már csecsemő- és gyermekkorban befolyásolja a mikrobióta összetételét, a gyermekkori alultápláltság közvetlen kapcsolatban áll a mikrobióta közösség helytelen összetételével és a szerzett fejlődési rendellenességekkel [12, 13]. Az UNICEF prevencióként ajánlja, hogy a csecsemőket legalább hat hónapos korig anyatejjel kell táplálni, és így megelőzhetővé válnak a helytelen módon kialakuló mikrobióta összetétel, a gyermekkori alultápláltság és az ebből fakadó fejlődési rendellenességek [13].

A táplálkozás, a mikrobióta és az immunrendszer kapcsolata

A humán mikrobióta jelenléte számos pozitív hatást gyakorol szervezetünkre, így többek között szervezetünk energia- és vitaminháztartásának szempontjából jelentős tényező a mikrobióta emésztési kapacitása. Ezáltal meghatározhatók azok a kockázati csoportok, akik nagyobb eséllyel lesznek alultápláltak vagy elhízottak.

Ma már számos *in vivo* kutatás alapján elismert tény, hogy az egészséges emberi szervezet immunrendszerének fejlődése és metabolikus aktivitása nagyban függ a szöveti környezetben fellelhető mikrobióta közösségtől, azaz a táplálkozás, az immunrendszer és a bélrendszer mikrobióta közössége között szoros kapcsolat áll fenn [14]. A bennszülött afrikai törzsek bélrendszerében jelen lévő mikrobióta összetétele az egyes évszakokat követheti, de valószínűleg az évszázados hagyományoknak és életmódnak köszönhetően közel változatlan maradt, míg az újonnan a nyugati világban elterjedt élelmiszer-feldolgozási technikák és a szennyezettség növekedése miatt a normálnak tekinthető mikrobióta közösség igen drasztikus változáson ment keresztül [15].

A táplálkozás során bevitt keményítő hatására a Rumino-coccusok száma emelkedik meg, míg az inulin prebiotikum bevitele a Bifidobacteriumok és a F. prausnitzii arányát emeli meg a bélben. Kimutatták, hogy az emészthetetlen szénhidrátok megvonása a rostbontó baktériumok diverzitását csökkenti és megemeli a nyákbontó fajok számát. A szénhidrátokon kívül a táplálékkal bevitt lipidek is meghatározzák a béltraktus mikrobiális közösségének összetételét, így például a magas zsírtartalmú étrend megemeli a Firmicutes arányát és csökkenti a Bacteroidetes baktériumokét. Sertéseken végzett kísérletekben az alacsony zsírtartalmú étrend hatására növekedett a Lactobacillus, Bifidobacterium és F. prausnitzii populáció. A vékonybélben a fehérjebontó baktériumok, mint például a Klebsiella fajok és az Escherichia coli (E. coli) proteáz és peptidáz enzimeikkel a fehérjéket peptidekre és aminosavakra bontják, ezzel ellentétben a vastagbélben a domináns proteinbontó baktériumfajok a Bacteroides, Propionibacterium, Lactobacillus és Fusobacterium törzsekből kerülnek ki. Ezek a baktériumtörzsek nemcsak bontani, hanem hasznosítani is képesek a fehérjéket, közreműködésükkel elágazó láncú aminosavak, biogén aminok és egyéb anyagcsere-termékek úgy mint fenolok, fenilacetát és indolaminok képződnek. Az elágazó láncú aminosavak hozzájárulnak a nyálkahártya immunitásához és a hámréteg integritásához, jelenlétükben emelkedik a szekretoros IgA termelése [16]. A nyugati típusú táplálkozást folytató gyerekek bélrendszerét legnagyobb mennyiségben a Bacteroides és a Gram-pozitív Firmicutes törzsbe tartozó baktériumok kolonizálják, míg a rostban gazdag, vegetáriánus étrend a Prevotelláknak és a Gram-negatív fajoknak, főként a Bacteroidetesnek kedvez. Ezen megfigyelések alátámasztják, hogy a különböző tápanyag-összetételű étkezési szokásokhoz igazodik a béltraktusban élő mikrobiális közösség is, és hogy a táplálkozás esszenciális faktorként szerepel a mikrobióta összetételének változásában. Az egysíkú étke-

zés egyes baktériumtörzsek fennmaradásának kedvez, mások növekedésére gátló hatással van. Hosszú távon ez a diverzitás csökkenéséhez vezet, amely egyenes arányban áll a különböző anyag-csere-zavarok, kognitív és immunológiai betegségek kialakulásával [17].

A táplálkozás során bevitt vitaminok, mint az A- és a D-vitamin, hatnak az immunválasz kimenetelére, illetve ez a válasz visszahat a tápanyagok felszívódásának szabályozására [18]. A bevitt táplálék szintén hat a bélben élő mikrobiális közösség összetételére és anyagcsere-folyamataira, azaz más összetételű közösség alakul ki, ha a táplálék nagyobb részben állati eredetű fehérjékből vagy növényi rostokból áll. A táplálékkal bevitt anyagokat (tápanyag, gyógyszer) a mikrobiális közösség többféle módon hasznosíthatja, mely termék a szervezet számára lehet hasznos, semleges vagy káros, így a mikrobióta közösség is visszahat a gazdaszervezet működésére.

Az étrendnek nemcsak a táp-, de ásványi anyag tartalma is meghatározhatja a bélmikrobióta összetételét, és így közvetve hatással lehet az egész szervezetre. Például a magas sótartalmú étrend (kb. 13 g konyhasó/nap) esetében a tejsavbaktériumok számaránya csökken a bélben, ezzel együtt pedig nő a Th17-sejtek száma [19]. Kimutatták, hogy a patogén, nagy mennyiségű IL-17 citokint termelő effektor T-lymphocyták megemelkedett száma szerepet játszik a magas sófogyasztással összefüggő magas vérnyomás kialakulásában. A folyamat mechanizmusa egyelőre még nem tisztázott, de feltárták, hogy a bélben élő tejsavbaktériumok indolszármazékokká alakítják a triptofánt, így a nyálkahártyában nem alakul ki nagyszámú Th17-sejt-populáció az indolmetabolitok (indol-3-laktát, indol-3-acetát) T-sejt-gátló hatása miatt. Megjegyzendő, hogy a Th17-sejteket elsősorban a bélmikrobióta tagjai tartják fent.

Az immunrendszer képes különböző reguláló mechanizmusok révén ellenőrzés alatt tartani a bélben élő mikrobákat, illetve az általuk beindított immunválaszt és gyulladást. Ugyanakkor a higiénia hipotézis szerint a belőlük származó antigénkészlet különösen fontos lehet az immunrendszer fejlődése és működése szempontjából. A bennünk élő mikrobák ugyanis segítik a környezetből származó egyéb antigének el- leni immunválasz beindítását és polarizálását, amely végső soron irányított folyamat marad. Ha azonban kisgyermekkorban a túlzott sterilizálás révén meggátoljuk a környezetünkben élő mikrobákból származó antigének bejutását a szervezetbe, ahol az immunrendszer még nem fejlődött ki teljesen, nagyban megnöveljük a környezetben előforduló bizonyos saját vagy egyébként nem káros antigénekre adott túlzott immunreakciók kockázatát, és allergia alakulhat ki. Ebben a folyamatban elsősorban a bél és a légzőrendszer nyálkahártyája játszik kiemelt szerepet, ahol a hipotézis szerint az adott antigénre „érzékenyítő” folyamatok zajlanak le, de annak pontos mechanizmusa egyelőre még nem tisztázott.

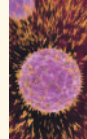
Dysbiosis

Ha az adott egyénre jellemző „normál” mikrobiális közösségen belüli egyensúly felborul, azaz károsodást szenved fizikai trauma, gyógyszerek, kemikáliák, túlzott higiénia vagy stressz miatt, dysbiosis alakul ki (2. ábra B panel) [20]. Az időben viszonylag hosszan fennmaradó dysbioticus mikrobiom összetétele megnöveli az esélyét IBD, lisztérzékenység, allergia és metabolikus betegségek (elhízás, diabetes, hyperglykaemia), valamint neurológiai-viselkedésbeli rendellenességek kialakulásának. Antibiotikumos kúrát követő dysbiosis során az antibiotikumra rezisztens patobiont mikrobák elszaporodhatnak, és krónikus gyulladásos megbetegedéseket okozhatnak. Ilyen patobiont a *Clostridium difficile* baktérium is, amely súlyos fertőzést okozhat a bélrendszerben. Az úgynevezett székletátültetés az egyetlen elismert és bizonyítottan hatékony formája a bélmikrobákon alapuló terápiáknak, ami során kommenzális bélbaktériumokat inokulálunk a páciens béltraktusába [21].

Érdekes módon az antitumor kemoterápiákban használt cyclophosphamid támogatja a specifikus antitumor immunválasz kialakulását metasztatizáló és nem metasztatizáló melanomákban [22]. A cyclophosphamid ugyanis dysbiosist okoz, majd a nyálkahártyát áttörő bélbaktériumok aktiválják a bél-szöveti DS-eket. A baktériumok szöveti inváziója erőteljes Th1- és citotoxikus T- (Tc-) lymphocytá választ eredményez a bél nyálkahártya-asszociált másodlagos nyirokcsomóiban, és kimutatták, hogy ezzel együtt megnő a tumorba infiltráló Th1- és Tc-sejtek száma is, meggátolva ezzel a tumor növekedését.

Miért lehet egyénfüggő az antitumor immunterápiák kimenete?

Egy több mint 200 páciens magában foglaló tanulmány bebizonyította, hogy az antibiotikumok csökkentik a melanomában [23], nem kissejtes tüdőrákban, vese- és húgyúti carcinomában [24] szenvedő betegek túlélési esélyeit a PD-1/PD-L1 gátlását alkalmazó immunterápiák alatt. Az ezt megelőző egérkísérletek megmutatták, hogy a terápiára válaszoló egerekből származó baktériumok elősegítik a tumorral szembeni védekezést az utódokban, míg a nem válaszoló szülők székletéből származó baktériumok az „átültetést” követően ilyen hatást nem váltottak ki. Az *A. muciniphila* és a *Enterococcus hirae* (aktiválja a Goblet-sejtek mucintermelését) bizonyult felelősnek a jótékony hatások kiváltásáért. Ezen baktériumok fokozták a Th1 irányba polarizáló IL-12 citokin termelését DS-ekben és a tumorba infiltráló Th1-sejtek számát is. Összefoglalva tehát az egyes, Th1 és Tc típusú immunválaszt kialakító bélbaktériumok hiánya csökkentheti a „checkpoint”-inhibitorok hatásosságát az antitumor immunterápiák alkalmazása során.



A humán mikrobióta által termelt molekulák és hatásuk az immunrendszerre

A humán mikrobióta tagjai több, eltérő összetételű anyag előállítására képesek, amelyek hatással lehetnek az egyes mikrobióta tagokra, a humán bélrendszerre vagy akár a teljes emberi szervezetre [25]. A mikrobiom által termelt molekulák közé sorolhatók az élettanilag aktív rövid szénláncú zsírsavak (Short Chain Fatty Acid, SCFA), vitaminok, szénhidrátok és bizonyos poliaminok.

A bélbaktériumok különböző anyagokból állítanak elő a növekedésükhöz szükséges építőköveket és energiát, de elsődleges táplálékforrássuként az emberi szervezet számára emészthetetlen keményítő és nem keményítő poliszacharidok, oligoszacharidok, nem felszívódó cukrok és cukoralkoholok szolgálnak. A bélrendszerben élő mikrobák a táplálék, a gyógyszer, a mikroba és a gazdaszervezet-eredetű anyagokat is metabolizálhatják.

A bélbaktériumok bizonyos esetekben fokozzák különböző betegségek kialakulásának kockázatát. A bélhámsejtek membránjából származó foszfátidil-kolint az *E. coli* baktériumok trimetilaminná alakítják át, amely a májban oxidálódva trimetil-amin-oxiddá alakul (TMAO), és részt vehet különböző anyagcserezavarok, szív- és vérkeringési, valamint kiválasztási betegségek kialakulásában.

A mikrobiótaeredetű, riboszómálisan szintetizált, poszttranszlációsán módosított fehérjék (Ribosomally synthesized, Posttranslationally modified Peptide, RiPP) közé tartoznak a lantibiotikumok és a mikrocinek, amelyek főként a környező baktériumokra gyakorolnak antibiotikus hatást. Szintén a RiPP-ek közé tartozik az *E. coli* hőstabil enterotoxinja, mely a gastrointestinalis motilitást fokozza [26].

Bizonyos baktériumok viszonylag kis mennyiségben termelnek a szervezetünk számára nélkülözhetetlen aminosav-eredetű molekulákat is, pl. neurotranszmittereket (fenil-etilamin, triptamin), immunválaszt moduláló indolszármazékokat (indol-propionsav), oligoszacharidmolekulákat, mint amilyen az immunmoduláló poliszacharid A (PSA). A PSA képes befolyásolni a különböző receptor-ligandum interakciókat, többek között a TLR2 receptoron keresztül megvalósuló jelátvitel esetében [27].

A genetikailag módosított baktériumok által termelt anyagokat használják ki a következő generációs probiotikumok, az ún. bioterapeutikumok használatával, amelyek közvetlenül a bélbe szállítanak különböző molekulákat, mint például enzimeket, citokineket, antivirális hatású anyagokat, így hozzájárulhatnak számos anyagcsere-betegség, az elhízás, gyulladásos bélbetegségek vagy virális fertőzések terápiájához [28].

Rövid szénláncú zsírsavak (Short Chain Fatty Acids)

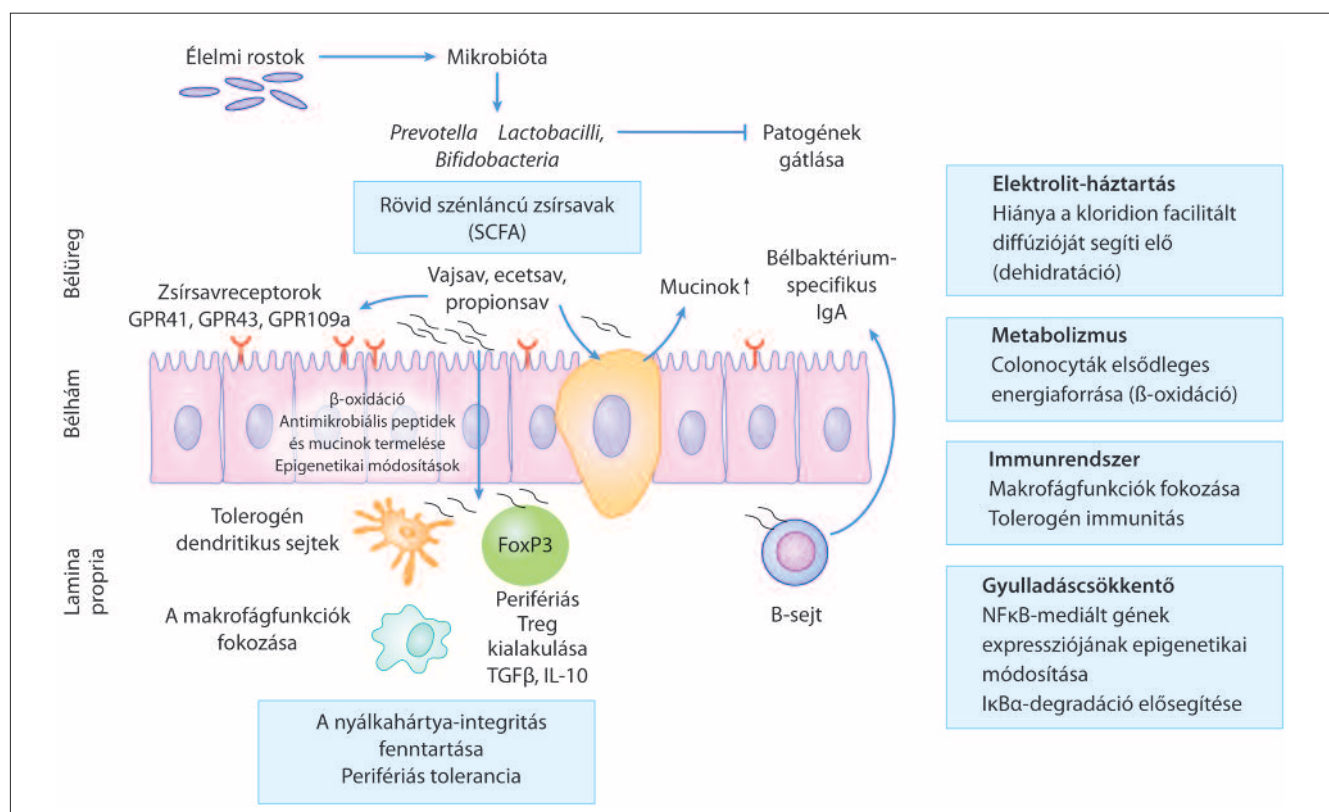
Az SCFA molekulacsaldába az ecetsav (C2), a propionsav (C3), a vajsav (C4), illetve a valeriansav (C5) tartozik, és a vastagbélüregben kb. 100 mM koncentrációban vannak jelen [29]. A bélrendszerben rezidens baktériumok közül a *Bacteroides* fajok inkább ecetsav és propionsav előállítására képesek, míg a *Firmicutes* törzs baktériumai elsődlegesen vajsavat termelnek nagyobb mennyiségben (3. ábra).

Csíramentes egerek esetében az SCFA mennyisége elenyésző, szintézisükhöz elengedhetetlen az anaerob bélmikrobióta jelenléte, amely az emészthetetlen táplálékból származó szénhidrátot, főként keményítőt és rostokat, valamint kismértékben állati eredetű táplálékot és a gazdaszervezetből származó fehérjéket (nyákréteg, elpusztult hámsejtek) használ fel a fermentáció során.

Az SCFA a béllumenből egyszerű passzív diffúzióval, SCFA/HCO₃⁻ kicserélő segítségével, valamint különböző aktív transzporterekkel (MCPT1) juthatnak a bélhámsejtekbe, illetve a bélfal mélyebb rétegeibe [30]. Ezt követően már a portalis keringésbe való bekerülést megelőzően szignifikánsan csökken koncentrációjuk. Kijutva a perifériás keringésbe, koncentrációik mikromólosra csökken tovább (vajsav, propionát: 4–10 µM; acetát: 100 µM) [33].

A rövid szénláncú zsírsavak hatásukat a GPR41 (FFAR3), GPR43 (FFAR2), niacinreceptor-1 (GPR109a) és a OR51E2 zsírsavreceptorokon fejthetik ki, melyek G-protein-kapcsolt, hét transzmembrán doménnel rendelkező receptorok, és a sejten belül a ciklikus AMP szint szabályozásával fejthetik ki a sejttípusra jellemző hatásukat (anyagcsere, sejtosztódás, apoptózis, differenciáció) [31]. A GPR41 és a GPR43 receptorok megtalálhatók a bélhámsejtek felszínén, a hasnyálmirigy szigetsejtjein, valamint a zsírsejteken. Korábbi tanulmányok igazolták, hogy az GPR43 nagy mennyiségben van jelen az immunsejteken, főként a neutrofil granulocyták és a monocyták felszínén, a GPR41 pedig inkább a zsírsejtek és a lépsejtek felszínén jelenik meg [32]. A GPR109a receptor megjelenik a zsírsejteken, bélhámsejteken, immunsejteken, továbbá a keratinocytákon és a retina pigmentepitheliumán [33]. A viszonylag újonnan felfedezett OR51E2 receptor elsősorban a szív, a vese és a harántcsíkt izmok sejtjein jelenik meg.

A vajsav elsősorban a hiszton-deacetilázokat (HDAC) gátló hatása révén megváltoztatja a periférián lévő, aktivált T-lymphocyták differenciációját, a mononukleáris phagocyták működését, valamint fokozza a specializált bélhámsejtek, azaz a Goblet- és Paneth-sejtek mucin- és antimikrobiális peptid termelését. A propionsav és vajsav gátolja a citotoxikus T-sejtválaszt és a dendritikus sejtek általi IL-12 citokin termelést, ezáltal a Th1 típusú immunválaszt.



3. ábra

A vajsav szerepe a nyálkahártya-immunitásban. A vajsav legnagyobb mennyiségben a táplálkozás során a szervezetbe jutó élelmi rostból a vastagbélben található anaerob mikrobiom által fermentáció útján keletkezik. A rövid szénláncú zsírsavak passzív diffúzióval vagy aktív transzporterek segítségével jutnak a bélhámsejtekbe, illetve a nyálkahártya mélyebb rétegeibe. Hatásukat a bélhám- és immunsejteken a GPR41, GPR43 és a GPR109a zsírsavreceptorokon fejthetik ki, de az egyes SCFA tagok eltérő affinitással kötődnek a receptorokhoz. Az SCFA jelenlétében differenciálódó DS-ek tolerogén irányú fejlődést mutatnak, és gátolják az effektor immunsejtek funkcióit. A vajsav, mint természetes hiszton-deacetiláz- (HDAC-) inhibitor, epigenetikai módosításokon keresztül emeli a perifériás Treg-sejtek számát és a makrofágok antibakteriális aktivitását

A vajsav úgy fokozza a bélben található makrofágok antimikrobiális aktivitását, hogy a HDAC3 enzim gátlásával emeli a kalprotektin antibakteriális fehérje, valamint a reaktív oxigén-gyök képzéséhez szükséges enzim génjeinek expresszióját [34]. Ezenkívül a vajsav az mTOR által szabályozott jelátviteli útvonalak gátlásával fokozza az autofágia folyamatát, így erősítve tovább a vastagbélben megtalálható makrofágok bakteriumokkal szembeni védekezőképességét.

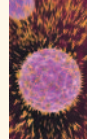
A vajsav nemcsak a veleszületett, hanem az adaptív immunrendszer sejtjeire is hat. A zsírsavak hatással vannak a B-sejtek ellenanyag-termelésére is, jelenlétükben az IgA- és IgG-termelő plazmasejtek száma emelkedett. Egerekben a vajsav jelenléte bizonyítottan emeli a TGFβ és IL-10 regulátor citokineket termelő FoxP3⁺ Treg-sejtek számát a H3 hiszton acetilációjának stabilizálásával [35].

A vajsavnak alapvetően közvetlen jótékony hatása van a tumorokkal szembeni védekezésben. A vajsav a colorectalis carcinoma (CRC) kialakulásával szemben protektív hatású, mivel fokozza a kolin-aciltranszferáz enzim működését a bélrendszerben, ezzel csökkentve a bétartalom tranzitidejét, és

így a nyálkahártya rövidebb ideig kerül kapcsolatba a lumenben előforduló karcinogénnel, epesavakkal, biogén aminekkel, valamint bakteriális toxinokkal [36].

Másrészt a tumoros sejtek a Warburg-effektus következtében aerob glikolízist folytatnak, míg a zsírsavak felhasználása háttérbe szorul az anyagcsere-folyamatokban. Így a vajsav akumulálódik a tumoros sejtben és apoptózist okoz. Megfigyelték, hogy coloncarcinoma-sejtek felszínén kisebb mértékben fejeződik ki a vajsavat kis affinitással kötő GPR109a receptor a DNS-régiók hipermetilációja következtében. Amennyiben tehát a metiláció gátolva van, a GPR109a receptor expressziója fokozódik, így a vajsav GPR109a-függő módon apoptózist indukál a coloncarcinoma-sejtekben [37].

Felmerülhet azonban a lehetősége olyan káros folyamatoknak, amikor a táplálék- vagy mikrobiális eredetű vajsav gyulladást gátló szerepe támogatja bizonyos betegségek kialakulását, fejlődését, például a vastagbélrák esetében. Ugyanis a tumor környezetében akumulálódó vajsav elősegítheti a perifériás Treg-sejtek kialakulását, amely sejtek képesek gátolni a tumor ellen fellépő effektor immunsejtek mű-



kódását. A vajsav emeli továbbá a bélhámsejtek RALDH1 retinsavszintéziséért felelős enzim expresszióját, ami során az emelkedett extracelluláris retinsav a környező dendritikus sejtek fejlődését tolerogén irányba tolhatja el [38]. Kimutatták azt is, hogy a vajsav immunmoduláló hatása nagyban függ koncentrációjától és a mikrokörnyezettől, alacsonyabb koncentrációban a szabályozó T-sejt-populáció differenciációját segítette, míg a magasabb vajsavkoncentráció a T-bet transzkripciós faktor kifejeződését és az IFN γ -termelést segítette elő, amely hátrányos a bél integritásának fenntartása szempontjából.

A rövid szénláncú zsírsavak nemcsak epigenetikai módosításokon, hanem anyagcserefolyamatok módosításán keresztül is kifejthetik hatásukat [39]. Kimutatták, hogy a csíramentes egerek bélhámsejtjeiben fokozott az autofágia folyamata, amely hatást ki lehet védeni a vajsavat termelő baktériumok kolonizációjával. Ha a csíramentes egerek bélhámsejtjeiben megjelenő zsírsav-oxidációt rövid ideig gátolják etomoxir (a β -oxidáció irreverzibilis gátlószere) segítségével, az ezt követően adagolt vajsav hatása gátolható, és a colonocytákban magas fokú marad az autofágia folyamata.

Megfigyelték, hogy IBD esetében az SCFA-transzportért felelős MCPT1 sejtfelszíni megjelenése csökken a bélhámsejteken, aminek következtében a colonocyták átállnak, főleg a glükóz oxidációjából nyernek energiát, ami a betegség súlyosbodását idézi elő [40]. A Crohn-betegségben szenvedők esetében pedig a vajsav csökkenti a proinflammatorikus citokinek termelődését az NF κ B transzkripciós faktor aktiválásának, illetve az I κ B- α degradációjának gátlásával [41], valamint gátolja az IFN γ -mediált jelátviteli útvonalakat [42].

Összefoglaló megjegyzések

Napjainkban az immunológia egyik leginkább kutatott területe a nyálkahártya-immunitás különböző mechanizmusainak feltárása a bélmikrobióta és az immunrendszer kölcsönhatásának átfogó vizsgálatával. Az egyes mikrobióta alkotó tagok immunmoduláló tulajdonságairól tudásunk folyamatosan nő, és úgy tűnik, hogy a mikrobióta milliárdnyi alkotójának csupán töredéke vesz részt az immunrendszer fejlődését és immunválaszt módosító kölcsönhatásokban. Ugyanakkor egyre több betegségről derül ki, hogy kapcsolatban állhat a táplálkozással, befolyásolva ezáltal az adott egyén mikrobiomjának összetételét, valamint kölcsönhatásait az immun- és nem immunsejtekkel egyaránt.

Jelenlegi ismeretanyagunk alapján azonban kijelenthető, hogy hosszú távon az emberi egészség biztosításának egyik kulcsa a kiegyensúlyozott életmódnak köszönhető minél összetettebb mikrobióta fenntartása, illetve azon módszerek kifejlesztése, amelyek segítik az egyénre jellemző „normál” mikrobióta pontos meghatározását, ezzel is támogatva a személyre szabott orvoslást az immunrendszer sérült működése esetén. Így az emberi szervezet és a mikrobiom által kiala-

kított komplex rendszerben rejlő mechanizmusok részletesebb vizsgálata és felfedezése a nem is olyan távoli jövőben akár megoldást is nyújthat a ma még gyógyíthatatlannak vélt betegségek terápiájában.

Köszönetnyilvánítás: A tudományos munka a GINOP-2.3.2-15-2016-00050 azonosító számú „PEPSYS – A peptiderg szignalizáció komplexitása és szerepe szisztémás betegségekben” című projekt és az Emberi Erőforrások Minisztériuma UNKP-17-1, UNKP-17-4-1 és UNKP-18-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának támogatásával készült.

IRODALOM

- [1] Team NIHHPA: A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007-2016. *Microbiome* 2019; 7(1): 31.
- [2] Baumlér AJ, Sperandio V: Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016; 535(7610): 85-93.
- [3] Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R: Defining the human microbiome. *Nutrition Reviews* 2012; 70 (Suppl 1): S38-44.
- [4] Fulde M, Sommer F, Chassaing B, et al: Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature* 2018; 560(7719): 489-93.
- [5] Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, et al: Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science* 2010; 328(5975): 228-31.
- [6] Bull MJ, Plummer NT: Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integrative Medicine* 2014; 13(6): 17-22.
- [7] Thaiss CA, Zmora N, Levy M, Elinav E: The microbiome and innate immunity. *Nature* 2016; 535(7610): 65-74.
- [8] Honda K, Littman DR: The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* 2016; 535(7610): 75-84.
- [9] Tanoue T, Atarashi K, Honda K: Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nature Reviews Immunology* 2016; 16(5): 295-309.
- [10] Villena J, Kitazawa H: Editorial: Immunobiotics-Interactions of Beneficial Microbes with the Immune System. *Frontiers in Immunology* 2017; 8: 1580.
- [11] Villena J, Vizoso-Pinto MG, Kitazawa H: Intestinal Innate Antiviral Immunity and Immunobiotics: Beneficial Effects against Rotavirus Infection. *Frontiers in Immunology* 2016; 7: 563.
- [12] Ferretti P, Pasolli E, Tett A, et al: Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe* 2018; 24(1): 133-45 e5.
- [13] Blanton LV, Barratt MJ, Charbonneau MR, et al: Childhood undernutrition, the gut microbiota, and microbiota-directed therapeutics. *Science* 2016; 352(6293): 1533.
- [14] Sonnenburg JL, Backhed F: Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016; 535(7610): 56-64.
- [15] Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, et al: Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science* 2017; 357(6353): 802-6.
- [16] Ma N, Guo P, Zhang J, et al: Nutrients Mediate Intestinal

Bacteria-Mucosal Immune Crosstalk. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 5.

- [17] Bello MGD, Knight R, Gilbert JA, Blaser MJ: Preserving microbial diversity. *Science* 2018; 362(6410): 33-4.
- [18] Nagy L, Szanto A, Szatmari I, Szeles L: Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. *Physiological Reviews* 2012; 92(2): 739-89.
- [19] Wei Y, Lu C, Chen J, et al. High salt diet stimulates gut Th17 response and exacerbates TNBS-induced colitis in mice. *Oncotarget* 2017; 8(1): 70-82.
- [20] Vangay P, Ward T, Gerber JS, Knights D: Antibiotics, pediatric dysbiosis, and disease. *Cell Host & Microbe* 2015; 17(5): 553-64.
- [21] Schenck LP, Beck PL, MacDonald JA: Gastrointestinal dysbiosis and the use of fecal microbial transplantation in *Clostridium difficile* infection. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2015; 6(4): 169-80.
- [22] Viaud S, Saccheri F, Mignot G, et al: The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide. *Science* 2013; 342(6161): 971-6.
- [23] Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, et al: Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359(6371): 97-103.
- [24] Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al: Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359(6371): 91-7.
- [25] Rooks MG, Garrett WS: Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology* 2016; 16(6): 341-52.
- [26] Donia MS, Fischbach MA: HUMAN MICROBIOTA. Small molecules from the human microbiota. *Science* 2015; 349(6246): 1254766.
- [27] Round JL, Lee SM, Li J, et al: The Toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science* 2011; 332(6032): 974-7.
- [28] Bermudez-Humaran LG, Langella P: Live bacterial biotherapeutics in the clinic. *Nature Biotechnology* 2018; 36(9): 816-8.
- [29] Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, et al: Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987; 28(10): 1221-7.
- [30] Binder HJ: Role of colonic short-chain fatty acid transport in diarrhea. *Annual Review of Physiology* 2010; 72: 297-313.
- [31] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al: The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research* 2013; 54(9): 2325-40.
- [32] Layden BT, Angueira AR, Brodsky M, et al: Short chain fatty acids and their receptors: new metabolic targets. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 2013; 161(3): 131-40.
- [33] Sivaprakasam S, Prasad PD, Singh N: Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 164: 144-51.
- [34] Schulthess J, Pandey S, Capitani M, et al: The Short Chain Fatty Acid Butyrate Imprints an Antimicrobial Program in Macrophages. *Immunity* 2019; 50(2): 432-45 e7.
- [35] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al: Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature* 2013; 504(7480): 446-50.
- [36] Soret R, Chevalier J, De Coppet P, et al: Short-chain fatty acids regulate the enteric neurons and control gastrointestinal motility in rats. *Gastroenterology* 2010; 138(5): 1772-82.
- [37] Thangaraju M, Cresci GA, Liu K, et al: GPR109A is a G-protein-coupled receptor for the bacterial fermentation product butyrate and functions as a tumor suppressor in colon. *Cancer Research* 2009; 69(7): 2826-32.
- [38] Goverse G, Molenaar R, Macia L, et al: Diet-Derived Short Chain Fatty Acids Stimulate Intestinal Epithelial Cells To Induce Mucosal Tolerogenic Dendritic Cells. *Journal of Immunology* 2017; 198(5): 2172-81.
- [39] Donohoe DR, Garge N, Zhang X, et al. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metabolism* 2011; 13(5): 517-26.
- [40] Thibault R, Blachier F, Darcy-Vrillon B, et al: Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases: a transport deficiency. *Inflammatory Bowel Diseases* 2010; 16(4): 684-95.
- [41] Segain JP, Raingeard de la Bletiere D, Bourreille A, et al: Butyrate inhibits inflammatory responses through NFkappaB inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut* 2000; 47(3): 397-403.
- [42] Klampfer L, Huang J, Sasazuki T, et al: Inhibition of interferon gamma signaling by the short chain fatty acid butyrate. *Molecular Cancer Research*. MCR 2003; 1(11): 855-62.

(Dr. Bene Krisztián, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, Debrecen, 4032 Debrecen, Egyetem tér 1., e-mail: krisztian.bene@med.unideb.hu)



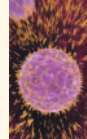
www.mre.hu
www.congress-service.hu



MRE 2019

Magyar Reumatológusok Egyesületének
Éves Vándorgyűlése

Eger, 2019. szeptember 26-28.



Az interleukin-6-receptor-gátlás „tágas univerzuma”

SZEKANECZ ZOLTÁN, SZAMOSI SZILVIA, SZÜCS GABRIELLA

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Az interleukin-6 (IL-6) számos gyulladásos kórképben kiemelt szerepet játszik. Ezekben a betegségekben logikus az IL-6-receptor gátlása, például tocilizumabbal. A tocilizumab hazánkban is törzskönyvezett a rheumatoid arthritis, polyarticularis és szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis, az óriássejtes arteritis és a citokinfelszabadulási szindróma kezelésére. Az utóbbi indikáció kivételével, amelyről a hazai orvostársadalom esetleg kevesebbet tud, a többi indikációról korábban közöltünk már összefoglalókat. Ebben az áttekintésben az indikáción túli (ún. „off-label”) alkalmazási lehetőségeket vesszük sorra irodalmi körkép alapján. Áttekintjük a legfőbb bizonyítékokat a szisztémás autoimmun kórképek (szisztémás sclerosis, szisztémás lupus erythematosus, Sjögren-szindróma, gyulladásos izombetegségek, kevert kötőszöveti betegség), egyes vasculitisek, polymyalgia rheumatica, felnőttkori Still-kór, relabáló polychondritis, arthritis psoriatica, uveitisek, Behçet-kór, cardiovascularis betegségek (myocardialis infarctus, pulmonalis artériás hipertensio, arhythmia), hematológiai kórképek (Castleman-betegség, haemophagocytás lymphohistiocytosis, graft versus host betegség prevenciója), egyes bőrbetegségek, neuropszichiátriai kórképek (schizophrenia, feszültség és depresszió, neuromyelitis optica) kapcsán.

Kulcsszavak: interleukin-6, tocilizumab, indikáción túli alkalmazás

THE “WIDE UNIVERSE” OF INTERLEUKIN 6 RECEPTOR INHIBITION

Interleukin 6 (IL-6) plays a major role in multiple inflammatory diseases. In these disorders, IL-6 receptor targeting by tocilizumab is a logical option. Tocilizumab has been approved for the treatment of rheumatoid arthritis, polyarticular and systemic juvenile idiopathic arthritis, giant cell arteritis and cytokine release syndrome. With the exception of the latter indication, we have published reviews before. In this review, we present off-label use of tocilizumab. We review relevant literature evidence regarding autoimmune connective tissue diseases (systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, Sjögren’s syndrome, idiopathic inflammatory myopathies, mixed connective tissue disease), some vasculitides, polymyalgia rheumatica, adult-onset Still’s disease, relapsing polychondritis, psoriatic arthritis, uveitis, Behçet’s disease, cardiovascular diseases (myocardial infarction, pulmonary arterial hypertension, arrhythmias), haematological disorders (Castleman’s disease, hemophagocytic lymphohistiocytosis, graft versus host disease prevention), some skin disorders, neuropsychiatric diseases (schizophrenia, anxiety and depression, neuromyelitis optica).

Keywords: interleukin 6, tocilizumab, off-label use

Bevezetés

Az interleukin-6- (IL-6-) receptor-gátló tocilizumab (TCZ) 2009-ben került törzskönyvezésre, először a rheumatoid arthritis (RA), ezt követően pedig a polyarticularis (pJIA) és szisztémás juvenilis idiopathiás arthritis (SJIA), óriássejtes arteritis (GCA) és, legújabban, a CAR-T immunterápia mellékhatásaként jelentkező citokinfelszabadulási szindróma (cytokine release syndrome; CRS) kezelésére. Az Immunológiai Szemle hasábjain rendre végig is követhettük az IL-6-tal és a TCZ-vel kapcsolatos fejlődési állomásokat. 2010-ben részletesen bemutattuk az IL-6-ot mint pluripotens citokint [1]. Ugyanebben az évben már saját tapasztalatainkról is beszámolhattunk [2].

2012-ben bemutattuk, hogy a TCZ „egésszpályás letámadásra” képes, hiszen RA-ban, a betegség klinikai aktivitására kifejtett hatásán túl, hat az anaemiára, a csontra és az arthritishez társuló több társbetegségre is [3]. Miután egyre többet hallottunk az IL-6 metabolikus és cardiovascularis (CV) hatásairól, 2016-ban áttekintettük a TCZ ilyen jellegű hatásait is [4]. Ugyancsak 2016-ban „nagyító alá” helyeztük a TCZ-vel kapcsolatban megjelent „finomságokat”, így a korai hatékonyságot, a prediktív biomarkereket, a kombinációs versus monoterápiás kezelési lehetőségek előnyeit, az immunogenitást, a kortikoszteroid-spórolás lehetőségét, valamint a társbetegségeket (CV, AA amyloidosis, malignitások) [5]. 2018-ban bemutattuk az akkor új indikációt, a GCA-t, és a TCZ e be-

tegségben kifejezett hatásait [6]. Legutóbb pedig, szintén 2018-ban, a gyógyszerrel kapcsolatos legfrissebb adatok alapján tekintettük át, hogy „mi az új a Nap alatt”. Összefoglaltuk az RA-ban, JIA-ban, GCA-ban született legújabb eredményeket, a laboratóriumi prediktív biomarkereket, az immunogenitást, a társbetegségekre gyakorolt hatásokat és a biztonságossági kérdéseket [7].

Az elmúlt 10 év során egyre több olyan publikáció született, melyben a TCZ-t számos olyan indikáción túli betegségben próbálták ki eredményesen, amiről korábban keveset beszéltünk, írtunk. A napi klinikai gyakorlatban is egyre többször merül fel a kérdés, hogy milyen más betegségeket játszhat az IL-6 fontos szerepet. Természetesen a teljesség igénye nélkül, áttekintjük azokat a kórképeket, amelyekben, a

fentieken túl, biztató eredmények kerültek napvilágra az IL-6-receptor-gátló terápia alkalmazásával (1. táblázat).

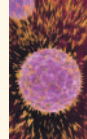
Szisztémás sclerosis

Szisztémás sclerosisban (SSc) a citokinek, így az IL-6 szerepet játszik a gyulladásos, vascularis és fibroticus eseményekben is [8–11]. Az IL-6 stimulálja a bőrfibroblastokat és a fibrosist [11]. Az IL-6-szint korrelál a bőrpontszámmal, a betegség-tartamával és a Raynaud-jelenség fennállásával. Az IL-6 modulálja a fibrosisban szerepet játszó transzformáló növekedési faktor β (TGF- β) termelését is [12]. Khanna és mtsai [13, 14] a faSScinate II. fázisú vizsgálatba ≤ 5 éves betegség-tartamú SSc-s betegeket vontak be. A betegek vagy heti 162 mg sub-

1. táblázat. A tocilizumab indikáción kívüli alkalmazási lehetőségei

Diagnózis	Nagyobb vizsgálatok*	Irodalom	Esetközlések	Irodalom
Szisztémás sclerosis	+	[13, 14]	+	[15, 17]
Szisztémás lupus erythematosus	+	[20]	+	[22-26]
Sjögren-szindróma			+	[27-29]
Gyulladásos izombetegségek			+	[30-33]
Kevert kötőszöveti betegség			+	[34]
Polymyalgia rheumatica	+	[37, 38]		
<i>Vasculitisek</i>				
Takayasu-arteritis	+	[39, 41, 42]	+	[40]
ANCA-asszociált vasculitisek	+	[45]		
Henoch-Schönlein-purpura			+	[46]
Felnőttkori Still-kór	+	[58]	+	[59]
Arthritis psoriatica (arthritis)			+	[66-69]
Relabáló polychondritis	+	[72]	+	[73, 74]
Behçet-kór	+	[81]		
Uveitis	+	[77, 78]	+	[75, 76]
Gyulladásos bélbetegségek			+	[85-87]
<i>Hematológiai kórképek</i>				
Castleman-betegség			+	[88]
Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH)			+	[89]
Graft versus host betegség (GVHD-) prevenció	+	[91]	+	[90]
Gyulladásos bőrbetegségek			+	[92]
<i>Cardiovascularis betegségek</i>				
Myocardialis infarctus	+	[98]		
Pulmonalis artériás hypertensio	+	[18]		
Pericarditis (RA, SLE)			+	[24, 25, 100]
Balkamra-funkció (RA)			+	[106]
Arrhythmia			+	[101, 102]
<i>Neuropszichiátriai kórképek</i>				
Schizophrenia	+	[103]		
Feszültség/depresszió	+	[104]		
Neuromyelitis optica	+	[105]	+	[28, 29]

*RCT-k, nyílt vizsgálatok és esetsorozat-közlések (≥ 4 eset)



cutan (sc.) TCZ-t vagy placebót kaptak. A kettős vak szakaszba 87 beteget vontak be. A módosított Rodnan-bőrpontszám (modified Rodnan's skin score; mRSS) a TCZ és placebo csoportban 24 hét után 3,92-dal, illetve 1,22-dal, 48 hét után 6,33-dal, illetve 2,77-dal csökkent, de ezek a csökkenések nem voltak statisztikailag szignifikánsak. (Mindenesetre a 0,09, illetve 0,06 p-értékek alapján a szignifikanciához közeli javulás volt, ami további, III. fázisú vizsgálatra adhat okot). Ezzel szemben a légzésfunkció (forszírozott vitálkapacitás; FVC) tekintetében a TCZ csoportban szignifikánsan kevesebb betegben következett be ennek romlása ($p = 0,037$). A mellékhatások és a súlyos adverz események (SAE) aránya azonos volt a két csoportban [14]. A faSScinate vizsgálat nyílt kiterjesztése során a placebót kapó betegek is TCZ-ra váltottak. Az mRSS és az FVC stabilizálódását észlelték ezen betegekben [13]. E vizsgálat kapcsán Denton és mtsai [10] „proof-of-concept” vizsgálatukban, bőrfibroblast-explantátumokban kimutatták, hogy az IL-6 a fibrosisban kulcsszerepet játszó citokin és az IL-6-receptor gátlása TCZ-vel visszafordítja a fibrosisban kiemelt szerepet játszó, TGF- β -függő mechanizmusokat [10]. Shima és mtsai [15] két betegben, bőrbioptizás vizsgálatok alapján kimutatta, hogy a TCZ „felpuhítja” a bőrt, csökkenti annak vastagságát és keménységét. Mindezen adatok alapján a TCZ ígéretes lehet SSc-ben, és nemzetközileg elindult a gyógyszer indikáción túli alkalmazása a betegeknél a napi gyakorlatban, aminek eredményei a következő néhány évben várhatók, de további kontrollált vizsgálatok is javasoltak [16].

Wakabayashi és mtsai [17] két, SSc-RA átfedő („overlap”) szindrómában szenvedő betegben is hatékonyan találta a TCZ-t.

A pulmonalis hypertensio (PAH) gyakran társul SSc-hez. Hernandez-Sanchez és mtsai [18] nemrég közzétették a TRANSFORM-UK vizsgálat protokollját. Ebben PAH betegeket kezelnek TCZ-vel nyílt vizsgálat keretében [18]. Más próbálkozások is indulnak PAH-ban, mivel az IL-6 szerepet játszik a simaizom- és endothelproliferációban is [19].

Szisztémás lupus erythematosus

Az SLE patogenezisében egyértelmű a B-sejtek és az IL-6 szerepe. Az IL-6 kiemelt szerepet játszik a B-sejtek fejlődésében. Illei és mtsai [20] I. fázisú vizsgálatukban a korai hatékonyságot és a plazmasejtekre gyakorolt hatást elemezték. Ebben a nyílt vizsgálatba 16 beteget vontak be, akikben enyhe-közepes klinikai aktivitást észleltek. A betegek 1–3 adag iv. TCZ-t kaptak kéthetente 12 hétig, tehát összesen 7 infúziót. Ebben a dóziskereső vizsgálatban 4 beteg 2 mg/kg, 6 beteg 4 mg/kg és 6 beteg 8 mg/kg TCZ-t kapott. A neutrophil granulocytaszám átmeneti csökkenését és infekciókat észleltek néhány betegben. A SLEDAI-SELENA score alapján 8 beteg mutatott szignifikáns javulást. A kezdetben arthritissre panaszkodó 7 beteg mindegyike javult. Az anti-dsDNA antitest szintje a 4 mg/kg és 8 mg/kg csoportokban átlagosan 47%-kal csök-

kent. A keringő plazmasejtek száma is csökkent. Mindez további vizsgálatok szükségességét vetette fel [20]. Ugyanez a munkacsoport később a TCZ sejtes hatásait is vizsgálta SLE-ben. Az IL-6-receptor-blokád gátolta a sejtaktivációt és helyreállította a T- és B-sejt-homeosztázist [21].

Az I. fázisú vizsgálat mellett több esetközlés is született SLE-ben. A TCZ bizonyos esetekben javította az SLE-hez társuló haemolyticus anaémiát [22], cerebrális vasculopathiát [23], pericarditist [24, 25]. Igen súlyos, sok szervet érintő lupusban a TCZ-t cyclophosphamiddal (CPH) kombinálták, és a kombinált kezelés volt hatékony [26].

Sjögren-szindróma

Sjögren-szindrómában (SS) is logikus lenne az IL-6-gátlás, de elsősorban csak esetközlések vannak. Egy esetben a SS-hez társuló refrakter szervülő pneumonitist sikerült kezelni TCZ-vel [27]. Ugyancsak kezeltek SS-hez társuló neuromyelitis opticus (NMO) eseteket [28, 29].

Gyulladásos izombetegségek

Polymyositisben és dermatomyositisben is inkább esetközlések vannak [30, 31]. A TCZ sikeres volt antiszintetáz szindrómás esetekben [32]. Néhány esetet kezeltek az amerikai gyermekkori dermatomyositis (CARRA) regiszter adatai alapján is [33].

Kevert kötőszöveti betegség

Cabrera és mtsai [34] két MCTD-ben szenvedő, arthritises gyermek esetét közzétették. Mindkét esetben csak az ízületi tünetek javultak, más szisztémás manifesztációk nem [34].

Polymyalgia rheumatica

A polymyalgia rheumatica (PMR) elsősorban a proximális izomzatot érintő gyulladásos kórkép, mely izomfájdalommal és -gyengeséggel jár. Gyakran szövődik GCA-val [35]. Mivel az IL-6-nak mind a PMR, mind a GCA kialakulásában fontos szerepe van [36, 37], felmerült, hogy a GCA-hoz hasonlóan (ami már szerepel a TCZ javallatai között), ezt a szert PMR-ben is alkalmazzuk [35, 38]. Devauchelle-Pensec és mtsai [38] a TCZ-t első vonalban alkalmazták PMR-ben. A prospektív, nyílt vizsgálatban 20, kortikoszteroidot (KS) nem szedő, aktív (PMR-AS score) PMR-es beteg három TCZ infúziót kapott monoterápiában, 4 hetes szünetekkel, KS nélkül. Ezt követően a 12–24. hét között a betegek 0,15–0,30 mg/kg oralis KS-t kaptak aktivitástól függően. Az elsődleges végpont az alapbetegség inaktivitásának elérése (PMR-AS ≤ 10) volt a 12. héten. A kiindulási PMR-AS átlaga 36,6 volt. A 12. hétre mind egyik beteg PMR-AS-értéke 10 alatt volt (átlag 12 hét után: 4,5; 24 hét után: 0,95), és csak kis dózisú KS-t igényeltek. A

PET-CT is jelentős javulást igazolt. Néhány betegben átmeneti cytopeniát észleltek [38]. Lally és mtsai [37] prospektív, nyílt, IIa fázisú vizsgálatot végeztek a TCZ hatékonyságának meghatározására PMR-ben. Tíz, újonnan diagnosztizált PMR-es beteget vontak be, akik kevesebb mint egy hónapja kaptak KS-kezelést. A betegeket egy évig kezelték 8 mg/kg intravénás (iv.) TCZ-vel a KS gyors csökkentése mellett. Egy beteg kiesett. Mind a 9 beteg elérte az elsődleges végpontot, a KS-mentes, relapszusmentes remissziót 6 hónapos kezelés után. Mindegyik beteg abba tudta hagyni a KS-kezelést 4 hónapon belül. A remisszió mind a 9 betegben fennmaradt 15 hónapon át [37].

Vasculitisek

Az indikációt képező GCA-ról nem szólunk. Ugyancsak a nagy ereket érintő vasculitisek közé tartozik a Takayasu-arteritis (TA). Ez a kórkép elsősorban az aortaívet és annak ágait érinti. Decker és mtsai [39] a közelmúltban négy terápiarefrakter TA esetet ismertettek, és irodalmi áttekintést is végeztek. Összesen 105 beteg adatait elemezték. A TCZ-kezelés mellett mindössze 7 betegben (9%) észleltek relapszust. A KS-dózist a betegek 90%-ában lehetett csökkenteni. A TCZ abbahagyása után a betegek 46%-ában relapszus következett be, ami a tartós kezelés szükségességére hívja fel a figyelmet. Terápiailag állítást igénylő mellékhatás csak 7%-ban jelentkezett [39]. Kong és mtsai [40] 9 TA-s beteget TCZ-vel, 15 beteget CPH-val kezeltek, és eredményeiket 24 egészséges kontrollal vetették össze. A hatékonyságot a Kerr-pontszámmal és az Indiai Takayasu Klinikai Aktivitás Score (ITAS2010) alapján mérték. A meglevő és új laesiókat MR-angiográfiával (MRA) vizsgálták. A kezelések előtt valmennyiük betegsége aktív volt a CRP, szérum amyloid A (SAA) és az IL-6-szint alapján. Hat hónap után mindkét kezelési csoportban javultak a klinikai tünetek, és KS-megtakarítás is lehetővé vált. A vascularis stenosis és MRA alapján nem volt szignifikáns javulás. A TCZ azonban kifejezettebb hatást fejtett ki a vérsejtsüllyedésre (We), CRP-re és a matrix metalloproteináz 9 (MMP-9) szintekre a CPH-hoz képest [40]. Mekinian és mtsai [41] a francia regiszter 46 betegén végeztek TCZ-kezelést. Az átlagos NIH- (National Institute of Health) skála szerint szignifikáns javulás következett be 3 és 6 hónap után. A napi KS-adag 15 mg-ról 5 mg-ra csökkent 6 hónap után [41]. Nakaoka és mtsai [42] pedig a TAKT vizsgálatban 18 refrakter TA-s beteg TCZ-kezeléséről közöltek kedvező adatokat.

Az egyéb vasculitisek közül az IL-6 szerepet játszik az ANCA-asszociált vasculitisek (AAV) és a Henoch-Schönlein-purpura (HSP) patogenezisében is [43, 44]. Az AAV vonatkozásában Sakai és mtsai [45] a közelmúltban irodalmi áttekintést adtak. Ők maguk két mikroszkopikus polyangitiszes (MPA) beteget kezeltek sikeresen. Az irodalomban 17 AAV esetet közöltek, akik közül 15-ben (88%) a TCZ klinikai remissziót eredményezett [45]. A HSP esetében egy Castleman-betegséghez

társuló HSP eset sikeres TCZ-kezeléséről számoltak be [46]. Rheumatoid és mucocutan vasculitisekben igen ellentmondóak az eredmények [45]. A Behçet-kórrol később lesz szó [43].

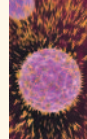
Citokinfelszabadulási szindróma

Ez a kórkép kivételt képez, hiszen az eddigiekben „off-label” indikációkat mutattunk be, CRS-ben viszont 2018-ban valóban törzskönyvezték a TCZ-t. Az immunterápiák [47, 48], ezen belül az antigénspecifikus immunterápiák elterjedése során időnként nem várt mellékhatásokkal találkozhatunk [48]. Néhány esetben a gyulladásos és antiinflammatorikus hatások egyensúlyának felborulása (vagy felborítása?) esetén a másik oldal felerősödhet [48]. A hematológiában kezdik alkalmazni a kiméra antigénreceptor T-sejt (CAR T-sejt) terápiát, mellyel stimulálják a tumorelles immunitást [48]. A CAR T-sejt stratégia az adaptív immunitás erősítése révén specifikus effektor immunválaszt generál a tumorantigének ellen [48, 49]. Jelenleg a CD19 B-sejt antigén, illetve a B-sejt-maturációs antigén ellen terveztek CAR T-sejt terápiát, elsősorban B-sejtes hematológiai malignitásokban, myelomában [49]. Mivel a CAR T-sejt terápia a tumorelles immunitás kedvező hatásai mellett „fellobbanthatja” a gyulladásos folyamatokat, ezen kezelés során a betegek több mint felében, 13–48%-ban súlyos, életveszélyes CRS alakult ki [50, 51]. Súlyos CRS-ben hypotensio, szöveti hypoxia és szervkárosodások, főleg cardiovascularis (CV) (arrhythmia, hypotensio, akár szívmegállás) és légzőszervi tünetek (hypoxia, dyspnoe, pneumonitis) alakulnak ki [50, 51]. Az IL-6 kiemelt szerepet játszik a CRS patogenezisében. Súlyos CRS-ben igen magas IL-6-szint mutatható ki a vérben [50]. A törzskönyvezési klinikai vizsgálatban az 51 beteg több mint háromnegyede reagált TCZ-kezelésre [50, 51]. Ezek alapján 2018-ban az EMA befogadta a TCZ-t „olyan felnőttek és 2 éves vagy idősebb gyermekek kezelésére, akik CAR T-sejt indukálta súlyos vagy életet veszélyeztető CRS-ben szenvednek” [52].

Autoinflammatorikus kórképek

Autoinflammatorikusnak hívjuk az inflammaszómák aktivációjával és elsősorban IL-1 felszabadulásával, következményes lázzal járó betegségeket. Ide tartozik a köszvény, a gyermekkori láz szindrómák, az sJIA és a felnőttkori Still-kór is [53, 54]. Ezekről a kórképekről a közelmúltban e lap hasábjain is közöltünk összefoglalót [53]. Kiderült, hogy az IL-1 mint alapvető citokin mellett az IL-6 is szerepet játszik az autoinflammatorikus kórképek patogenezisében [53, 54]. Az sJIA-ról már szóltunk, ami törzskönyvezett indikációját képezi a TCZ-kezelésnek [55, 56].

A felnőttkori Still-kór az sJIA 16 éves kor felett manifesztálódó, ahhoz nagyon hasonló formája. Láz, arthritis, bőrkütsékek és szisztémás tünetek jellemzik [57]. Li és mtsai [58] nemrég egy kezdeti („pilot”) vizsgálatot végeztek TCZ-vel ebben



a kórképben. Összesen 8 nőbeteget vontak be, akiknek korábbi kezelésekre nem reagáló, refrakter felnőttkori Still-kórjuk volt. A betegek négyhetente 4-8 mg/kg TCZ-t kaptak. Infúziós mellékhatás miatt két beteg kiesett, a többi beteget 6 hónapig követték. A láz és kiütések már 3 hónapot követően a betegek 87,5%-ában remisszióba kerültek, az arthritis pedig mind a 8 követett betegben. A klinikai hatások 6 hónapig fennmaradtak. A laboratóriumi markerek közül a fehérvérsejtszám, We, CRP és ferritin szignifikánsan csökkent a kiinduláshoz képest. A KS átlagos adagját a kezdeti átlagos napi 52 mg-ról 13 mg-ra, szignifikánsan sikerült csökkenteni [58]. Cunha és mtsai [59] 18F-FDG-PET vizsgálatot végeztek felnőttkori Still-kórban. Két betegben az izmok, csontok, lép fokozott FDG-felvételt mutattak, amit a TCZ jelentősen csökkentett [59].

Spondylarthritisek

Amíg a TCZ kiemelkedően teljesít RA-ban, felmerült, hogy hatékony-e spondylarthritisekben (SpA). Az ismert citokintaxonómia alapján azt jósolták, hogy az IL-6 kevésbé játszhat szerepet e betegségcsoportban [60], bár a keringő IL-6 szintje emelkedett SpA-ban a kontrollokhoz képest [61]. Sieper és mtsai [62] közzétették a BUILDER-1 és BUILDER-2 vizsgálatok eredményeit spondylitis ankylopoeticában (SPA). A BUILDER-1 vizsgálatban anti-TNF-naiv, a BUILDER-2-ben TNF-gátlóra nem reagáló betegeket vizsgáltak. A BUILDER-1 vizsgálatban az elsődleges végpont szerint az ASAS20 választ a TCZ-t kapó betegek 37,3%-a, a placebóval kezelték 27,5%-a teljesítette. Sem ebben, sem a többi végpontban nem volt szignifikáns különbség, bár a CRP csökkent a TCZ karon, jelezve az IL-6-függő gyulladás hatékony csökkentését. Végül a két vizsgálatot leállították [62]. E nagyobb vizsgálat mellett azért közöltek néhány sikeres esetet, ahol a TCZ hatékony volt SPA-ban [63-65] és arthritis psoriaticában [66-69]. Arthritis psoriaticában emelkedett a szérum IL-6-szintje a kontrollokhoz képest [70, 71]. Emellett az IL-6-koncentráció korrelál a klinikai tünetekkel is [70, 71]. Elsősorban azon eseteknél merül fel a TCZ, ahol az SpA amyloidosisal szövődik [66].

Relabáló polychondritis

Polychondritisben több proinflammatorikus citokinnek is van szerepe. Moulis és mtsai [72] egy francia multicentrikus vizsgálatban 41 beteget vizsgáltak, akik összesen 105 biológiai kezelést kaptak, ezen belül, a TCZ mellett, TNF- és IL-1-gátlókat, abataceptet és rituximabot is. A 17 TCZ-kezelés az esetek kb. 70%-ában hatékonynak bizonyult [72]. Polychondritishez társuló aortitisben a TCZ remissziót váltott ki, és ezt FDG-PET-tel igazolták [73]. A TCZ hatásos volt a polychondritis pszichiátriai manifesztációjában is [74].

Uveitis és Behçet-kór

Az uveitis önállóan, SpA-hoz, JIA-hoz társulóan is előfordul. Az uveitisek kezelésében elsődlegesen a TNF-gátlás terjedt el, de a patogenezisben az IL-6 is szerepet játszik. Refrakter, különösen maculaoedemával szövődött uveitisben vannak esetközlések a TCZ kedvező hatását illetően [75, 76]. Emellett vannak nagyobb esetscsoport-közlések és vizsgálatok is. Calvo-Rio és mtsai [77] 3 saját esetük mellett irodalmi áttekintést is közöltek. A betegek korábban TNF-gátlót kaptak. A 3 eset RA-val, illetve Behçet-kórral szövődött. Mindhárom beteg jól reagált. Az irodalomban 12 esetközlést találtak; a 12 beteg közül 11 jól reagált TCZ-re [77]. Ugyanez a munkacsoport később 25 JIA-hoz társuló uveitises betegben végzett TCZ-kezelést. Közülük 22 betegben a betegség kétoldali volt. A betegek korábban többféle immunosuppresszív szert, anti-TNF szereket kaptak. Féléves kezelés után a betegek 79%-ában csökkent a sejtszám az elülső kamrában és egy év után 88%-ban következett be javulás. A macula vastagság is javult a maculaoedemát mutató betegekben. A visus is javult, és 12 hónapos kezelést követően az uveitis teljes remissziót mutatott 19 betegben. A KS dózisát is szignifikánsan lehetett csökkenteni [78]. Legutóbb Ramanan és mtsai [79] indítottak II. fázisú vizsgálatot (APTITUDE) JIA-hoz társuló uveitisben. A tanulmány jelenleg is folyik [79].

Behçet-kórban, az uveitist is beleértve, az IL-6 központi szerepet játszik [43]. Az IL-6 szintje magasabb aktív betegségben, mint remisszióban [80]. Deroux és mtsai [81] súlyos, refrakter Behçet-kórban végeztek vizsgálatot. Négy beteget kezelték 4 héten át 8 mg/kg TCZ-vel. A betegségaktivitás minden betegben csökkent és a KS dózisát redukálni lehetett. A többi tünetet illetően a TCZ hatékony volt a bőr/nyálkahártya, idegrendszeri tünetek vonatkozásában is. Kevésbé volt hatékony arthritis és hasi fájdalom vonatkozásában. A szerzők az irodalmat is áttekintették, ahol 11 betegben a TCZ javulást okozott, és csak 3 esetet közöltek, ahol a TCZ hatástalan volt [81].

Gyulladásos bélbetegségek

Az IL-6 szerepét igazolták Crohn-betegségben [82] és colitis ulcerosában is [83]. Az IL-6-blokád a colitis több állatmodelljében hatékonyan csökkentette a gyulladásos folyamatokat [84]. Néhány esetközlésben a TCZ hatékony volt gyulladásos bélbetegségekben (IBD), elsősorban colitis ulcerosában [85, 86]. Canas-Ventura és mtsai [87] szekunder amyloidosisal szövődött IBD-ben találták hatékonynak a szert.

Hematológiai kórképek

A multicentrikus Castleman-betegség (MCD) lymphoproliferatív kórkép, melynek patogenezisében szerepet játszik az IL-6 kóros túlprodukciója. Egy japán retrospektív kohorszvizs-

gálatban a betegséghez társuló szekunder amyloidosis, diffúz pulmonalis lymphoid hyperplasia és gyulladásos tünetek hosszú távú, tartós csökkenését figyelték meg TCZ adása mellett, és ugyanezt találták gyermekkori esetek kezelésekor is [88].

A haemophagocytosis lymphohistiocytosis (HLH) kezelésében esettanulmányokban hatékony volt a TCZ, így jelenleg is folynak nyílt, egykarú klinikai vizsgálatok gyermekkori és felnőttkori HLH-ban, annak tumorhoz társuló formájában is [89].

Ígéretes terápia lehet a TCZ a standard immunszuppresszív terápia kiegészítéseként a graft versus host betegség (GVHD) prevenciójában, különös tekintettel az alsó gastrointestinalis eltérésekre [90, 91].

Bőrgyógyászati kórképek

A korábban ismertetett kórképek közül többnek (pl. SSc, SLE, arthritis psoriatica) van bőrgyógyászati vonatkozása. Számos ilyen kórképben próbálták ki a TCZ-t. Főleg esetközlések születtek, amelyeket Koryurek és mtsai [92] foglaltak össze. A TCZ hatékony lehet – bizonyos esetekben – psoriasisban, SLE és SSc bőrtüneteiben, vasculitisekben és atópiás dermatitisben is [92]. Azt is meg kell azonban jegyeznünk, hogy arthritis TCZ-kezelése mellett közölték psoriasisos bőrtünetek megjelenését is [93–95].

Cardiovascularis kórképek

E közleménynek nem témája az RA-t és más, a TCZ indikációját képező gyulladásos reumatológiai kórképeket kísérő CV társbetegségek tárgyalása. Erről korábban már közöltünk összefoglalókat [4, 5, 7]. Ugyancsak fontos a közelmúltban lefolytatott ENTRACTE vizsgálat, ahol RA-s betegekben etanercepttel összehasonlítva igazolták a TCZ CV biztonságosságát [96].

Itt nem reumatológiai kórképekben tárgyaljuk a CV rendszerre gyakorolt hatást. Ismeretes, hogy az IL-6 az átlagpopulációban is összefüggést mutat a CV eseményekkel, így a myocardialis infarctussal (MI) [97]. Ezért logikusnak látszik annak vizsgálata, hogy az IL-6-gátlás hogyan hat a CV eseményekre. Kleveland és mtsai [98] egyetlen adag sc. TCZ hatását vizsgálták nem ST-elevációs MI-ben (NSTEMI). Ebben a II. fázisú RCT-ben 117 NSTEMI-s beteget randomizáltak átlagosan 2 nappal a tünetek jelentkezése után TCZ és placebo karokra. Egyetlen dózis sc. TCZ-t adtak a coronariaangiográfia előtt, és hét időpontban vizsgálták a nagy szenzitivitású C-reaktív protein (hsCRP) és troponin T (hsTnT) szinteket. A hsCRP görbe alatti területe (area under curve; AUC) kétszer, a hsTnT átlagos AUC-ja 1,5-szer nagyobb volt a placebo csoportban a TCZ-hez képest. A TCZ legkifejezettebb kedvező hatását azon betegekben észlelték, akiket 2 napon belül vontak be, és akiket percutan coronariaintervencióban részesítettek. A TCZ adása során nem merült fel biztonságossági kérdés a 6 hónapos utánkövetés során sem [98].

Ugyan RA-s betegekben vizsgálták, de a TCZ 13 betegben (10 kontrollhoz képest) javította a balkamra-funkciót [99] és több betegben a pericarditist is [24, 25, 100]. Ugyancsak ismert, hogy az IL-6 szerepet játszik az arrhythmia kialakulásában, és TCZ-kezelés csökkentette a QT-időt és az arrhythmiaát [101, 102].

Neuropszichiátriai kórképek

Újabb adatok arra utalnak, hogy a gyulladás és az IL-6 szerepet játszhat a schizophrenia patogenezisében. Preklinikai, állatmodellekben végzett vizsgálatok szerint az IL-6-termelés csökkentése javíthatja a kórképpel kapcsolatos elváltozásokat. Ezért Girgis és mtsai [103] randomizált, kontrollált tanulmányban (RCT) 36 klinikailag stabil, közepesen kifejezett tüneteket mutató beteget randomizáltak 8 mg/kg TCZ, illetve placebo csoportokba. Elsődleges végpontként a 12. héten elemezték a súlyossági (PANSS) indexet. Végül ebben a vizsgálatban a TCZ nem javított a kognitív mutatókon. Magyarázatként felmerült, hogy a TCZ valószínűleg gyengén penetrál a központi idegrendszerbe. Mindenesetre további vizsgálatokat javasolnak a psychosisok kezelésére [103].

Bár RA-ban történt a vizsgálat, Harrold és mtsai [104] a betegek által jelentett kimeneteli mutatók között a feszültség (anxiety) és depresszió változásait is vizsgálták TCZ-vel kezelt betegekben. A CORONA adatbázisban 43 ezer RA-s beteg adatai szerepeltek. 2010–2015 között olyan betegeket vizsgáltak, akiknél TCZ adását kezdték. Összesen 500 betegnél indítottak monoterápiát, és a kiesések után 255 beteg adatai álltak rendelkezésre. A betegek 43%-ában jelentkezett a kezelés előtt feszültség, depresszió. Végeredményben a kezelt betegek 33%-ában mutattak ki javulást e tekintetben. Ugyancsak javult a feszültség és depresszió a biológikumnaiv betegek egyharmadában, az előzőleg egyetlen TNF-gátlót kapott betegek 40%-ában és a több mint 2 anti-TNF szerrel kezelték 29%-ában is [104].

A neuromyelitis optica (NMO, Devic-betegség) az autoimmun idegrendszeri betegségek egy csoportját jelenti, melyben astrocyták, B-sejtek és antiaquaporin 4 autoantitestek szerepelnek. Az IL-6 is kiemelt szerepet játszik [105]. Carreon Guarnizo és mtsai [105] öt beteg esetét elemezték, akik korábban mind rituximabot kaptak. Emellett két beteg CPH-t és egy azathioprint is kapott. A TCZ mind az öt betegben hatékonyan bizonyult [105]. Az SS-hez társuló két NMO eset sikeres TCZ-kezeléséről korábban volt szó [28, 29].

Összefoglaló megjegyzések

Az IL-6-receptor-gátlás mindazon betegségekben szóba jön, amelyekben az IL-6 központi szerepe feltételezhető. Nagyobb klinikai vizsgálatok (RCT-k, nyílt vizsgálatok vagy esetsorok) vannak – többek között – SSc-ben, PAH-ban, SLE-ben, PMR-ben, TA-ban, AAV-ben, CRS-ben, felnőttkori Still-beteg-

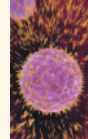
ségben, polychondritisben, uveitisben, Behçet-kórban, CV betegségben (NSTEMI), schizophreniában, feszültségben és depresszióban, valamint NMO-ban. Ezenkívül néhány esetközlés utal a TCZ jó hatásaira SS-ben, myositisekben, MCTD-ben, HSP-ben, arthritis psoriaticában (csak az ízületi gyulladás tekintetében), gyulladásos bélbetegségekben és egyes bőrbetegségekben. Valószínűleg nem alkalmazható a TCZ SPA-ban és psoriasisban (1. táblázat).

Köszönetnyilvánítás: A munka az Európai Unió Szociális Alap TÁMOP-4.2.4.A/2-11/1-2012-0001 „Nemzeti Kiválóság Program” (Sz. Z.); valamint az Európai Unió GINOP-2.3.2-15-2016-00015 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 (Sz. Z.) támogatásával készült.

IRODALOM

- [1] Szamosi S, Szekanecz Z: Interleukin-6: a „másik” pluripotens citokin. *Immunol Szemle* 2010; 2(3): 61-64.
- [2] Szamosi S, Szabó Z, Váncsa A, et al: Tocilizumabterápiával szerzett tapasztalataink. *Immunol Szemle* 2010; 2(5): 15-19.
- [3] Szekanecz Z: Tocilizumab: agresszív, egész pályás támadás a reumatoid arthritis ellen... *Immunol Szemle* 2012; 4(2): 21-28.
- [4] Szekanecz Z, Váncsa A: Az IL-6-gátlás vascularis és metabolikus hatásai. *Immunol Szemle* 2016; 8(1): 4-10.
- [5] Szekanecz Z: Az IL-6-receptor-gátlás nagyító alatt. *Immunol Szemle* 2016; 8(4): 11-16.
- [6] Szűcs G: Óriássejtes arteritis – gyakoribb, mint gondolnánk. *Immunol Szemle* 2018; 10(2): 11-16.
- [7] Szamosi S, Szűcs G, Szekanecz Z: Tocilizumab: mi az új a Nap alatt? *Immunol Szemle* 2018; 10(3): 4-13.
- [8] Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, Szekanecz Z, et al: In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. *Pathobiology* 1993; 61(5-6): 239-246.
- [9] Cziráj L: Szisztémás sclerosis. In: Szekanecz Z, Nagy Gy (szerk): *Reumatológia. Medicina*, Budapest 2019, 673-690.
- [10] Denton CP, Ong VH, Xu S, et al: Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSScinate clinical trial in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(9): 1362-1371.
- [11] Deleuran B, Abraham DJ: Possible implication of the effector CD4+ T-cell subpopulation TH17 in the pathogenesis of systemic scleroderma. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3(12): 682-683.
- [12] Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O: Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48 (Suppl 3): iii3-7.
- [13] Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis* 2018; 77(2): 212-220.
- [14] Khanna D, Denton CP, Jähreis A, et al: Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10038): 2630-2640.
- [15] Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al: The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(12): 2408-2412.
- [16] Distler O, Distler JHW: Tocilizumab for systemic sclerosis: implications for future trials. *Lancet* 2016; 387(10038): 2580-2581.
- [17] Wakabayashi H, Kino H, Kondo M, et al: Efficacy of subcutaneous tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis overlap syndrome: a report of two cases and review of the literature. *BMC Rheumatology* 2019; 3: 15.
- [18] Hernandez-Sanchez J, Harlow L, Church C, et al: Clinical trial protocol for TRANSFORM-UK: A therapeutic open-label study of tocilizumab in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation* 2018; 8(1): 2045893217735820.
- [19] Furuya Y, Satoh T, Kuwana M: Interleukin-6 as a potential therapeutic target for pulmonary arterial hypertension. *Int J Rheumatol* 2010; 2010:720305.
- [20] Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, et al: Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(2):542-552.
- [21] Shirota Y, Yarboro C, Fischer R, et al: Impact of anti-interleukin-6 receptor blockade on circulating T and B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(1):118-128.
- [22] Garcia-Hernandez FJ, Gonzalez-Leon R, Castillo-Palma MJ, et al: Tocilizumab for treating refractory haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(10): 1918-1919.
- [23] Henrickson M, Wang H: Tocilizumab reverses cerebral vasculopathy in a patient with homozygous SAMHD1 mutation. *Clin Rheumatol* 2017; 36(6): 1445-1451.
- [24] Kamata Y, Minota S: Successful treatment of massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus with tocilizumab. *BMJ Case Rep* 2012; 2012.
- [25] Ocampo V, Haaland D, Legault K, et al: Successful treatment of recurrent pleural and pericardial effusions with tocilizumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *BMJ Case Rep* 2016; 2016.
- [26] Iwai A, Naniwa T, Tamechika S, Maeda S: Short-term add-on tocilizumab and intravenous cyclophosphamide exhibited a remission-inducing effect in a patient with systemic lupus erythematosus with refractory multiorgan involvements including massive pericarditis and glomerulonephritis. *Mod Rheumatol* 2017; 27(3): 529-532.
- [27] Justet A, Ottaviani S, Dieude P, Taille C: Tocilizumab for refractory organising pneumonia associated with Sjogren's disease. *BMJ Case Rep* 2015; 2015.
- [28] Marino A, Narula S, Lerman MA: First Pediatric Patient With Neuromyelitis Optica and Sjogren Syndrome Successfully Treated With Tocilizumab. *Pediatr Neurol* 2017; 73: e5-e6.
- [29] Komai T, Shoda H, Yamaguchi K, et al: Neuromyelitis optica spectrum disorder complicated with Sjogren syndrome successfully treated with tocilizumab: A case report. *Mod Rheumatol* 2016; 26(2):294-296.
- [30] Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al: Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50(7): 1344-1346.
- [31] Mann HF, Vencovsky J: Clinical trials roundup in idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(6): 605-611.
- [32] Beaumel A, Muis-Pistor O, Tebib JG, Coury F: Antisynthetase syndrome treated with tocilizumab. *Joint Bone Spine* 2016; 83(3): 361-362.
- [33] Spencer CH, Rouster-Stevens K, Gewanter H, et al: Biologic therapies for refractory juvenile dermatomyositis: five years of experience of the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance in North America. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15(1): 50.
- [34] Cabrera N, Duquesne A, Desjonqueres M, et al: Tocilizumab in the

- treatment of mixed connective tissue disease and overlap syndrome in children. *RMD open* 2016; 2(2): e000271.
- [35] Bálint P: Polymyalgia rheumatica. In: Szekanecz Z, Nagy Gy (szerk): *Reumatológia. Medicina*, Budapest, 2019, 593-602.
- [36] Evans J, Steel L, Borg F, Dasgupta B: Long-term efficacy and safety of tocilizumab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RMD Open* 2016; 2(1): e000137.
- [37] Lally L, Forbess L, Hatzis C, et al: A Prospective Open-Label Phase IIa Trial of Tocilizumab in the Treatment of Polymyalgia Rheumatica. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(10): 2550-2554.
- [38] Devauchelle-Pensec V, Berthelot JM, Cornec D, et al: Efficacy of first-line tocilizumab therapy in early polymyalgia rheumatica: a prospective longitudinal study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(8): 1506-1510.
- [39] Decker P, Olivier P, Risse J, et al: Tocilizumab and refractory Takayasu disease: Four case reports and systematic review. *Autoimmun Rev* 2018; 17(4): 353-360.
- [40] Kong X, Zhang X, Lv P, et al: Treatment of Takayasu arteritis with the IL-6R antibody tocilizumab vs. cyclophosphamide. *Int J Cardiol* 2018; 266: 222-228.
- [41] Mekinian A, Resche-Rigon M, Comarmond C, et al: Efficacy of tocilizumab in Takayasu arteritis: Multicenter retrospective study of 46 patients. *J Autoimmun* 2018; 91: 55-60.
- [42] Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial in Japan (the TAKT study). *Ann Rheum Dis* 2018; 77(3): 348-354.
- [43] Sundry JS, Haynes BF: Cytokines and adhesion molecules in the pathogenesis of vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 2000; 2(5): 402-410.
- [44] Berti A, Cavalli G, Campochiaro C, et al: Interleukin-6 in ANCA-associated vasculitis: Rationale for successful treatment with tocilizumab. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45(1): 48-54.
- [45] Sakai R, Kondo T, Kurasawa T, et al: Current clinical evidence of tocilizumab for the treatment of ANCA-associated vasculitis: a prospective case series for microscopic polyangiitis in a combination with corticosteroids and literature review. *Clin Rheumatol* 2017; 36(10): 2383-2392.
- [46] Oshima Y, Hoshino J, Suwabe T, et al: Multicentric Castleman's disease associated with IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura) responding well to tocilizumab: a case report. *Clin Rheumatol* 2017; 36(3): 729-733.
- [47] Szekanecz É, Szekanecz Z: Az onkológiában alkalmazott immun-checkpointgátló terápiák autoimmun mellékhatásai: patogenezis, klinikum és terápia. *Orv Hetil*, in press 2019.
- [48] Pozsgay J, Szekanecz Z, Sarmay G: Antigen-specific immunotherapies in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(9): 525-537.
- [49] Gay F, D'Agostino M, Giaccone L, et al: Immuno-oncologic Approaches: CAR-T Cells and Checkpoint Inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017; 17(8): 471-478.
- [50] Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA: Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J* 2014; 20(2): 119-122.
- [51] Le RQ, Li L, Yuan W, Shord SS, et al: FDA Approval Summary: Tocilizumab for Treatment of Chimeric Antigen Receptor T Cell-Induced Severe or Life-Threatening Cytokine Release Syndrome. *Oncologist* 2018; 23(8):943-947.
- [52] https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-roactemra_en-3.pdf.
- [53] Benkő S, Szamosi Sz, Szekanecz Z: Kalandozás az interleukin 1, inflammaszóma és az autoinflammatorikus betegségek körül. *Immunol Szemle* 2018; 10(1): 20-37.
- [54] Szekanecz Z, Szamosi S, Kovacs GE, et al: The NLRP3 inflammasome – interleukin 1 pathway as a therapeutic target in gout. *Arch Biochem Biophys* 2019.
- [55] Yokota S, Imagawa T, Mori M, et al: Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371(9617): 998-1006.
- [56] Herlin T: Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2012; 8(6): 517-525.
- [57] Szamosi S: Felnőttkori Still-kór. In: Szekanecz Z, Nagy Gy (szerk): *Reumatológia. Medicina*, Budapest, 2019, 616-619.
- [58] Li T, Gu L, Wang X, et al: A Pilot Study on Tocilizumab for Treating Refractory Adult-Onset Still's Disease. *Scientific reports* 2017; 7(1): 13477.
- [59] Cunha ML, Wagner J, Osawa A, Scheinberg M: The effect of tocilizumab on the uptake of 18FDG-PET imaging in patients with adult-onset Still's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(5): 1014-1016.
- [60] Schett G, Elewaut D, McInnes IB, et al: How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 2013; 19(7): 822-824.
- [61] Park MC, Lee SW, Choi ST, et al: Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2007; 36(2): 101-106.
- [62] Sieper J, Porter-Brown B, Thompson L, et al: Assessment of short-term symptomatic efficacy of tocilizumab in ankylosing spondylitis: results of randomised, placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(1): 95-100.
- [63] Cohen JD, Ferreira R, Jorgensen C: Ankylosing spondylitis refractory to tumor necrosis factor blockade responds to tocilizumab. *J Rheumatol* 2011; 38(7): 1527.
- [64] Shima Y, Tomita T, Ishii T, et al: Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, ameliorated clinical symptoms and MRI findings of a patient with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2011; 21(4): 436-439.
- [65] Brulhart L, Nissen MJ, Chevallier P, Gabay C: Tocilizumab in a patient with ankylosing spondylitis and Crohn's disease refractory to TNF antagonists. *Joint Bone Spine* 2010; 77(6): 625-626.
- [66] Dinoa L, Lopalco G, Cantarini L, et al: Long-term tocilizumab efficacy in a patient with psoriatic arthritis and AA amyloidosis. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(1): 170-171.
- [67] Atzeni F, Ventura D, Batticciotto A, et al: Interleukin 6 blockade: tocilizumab in psoriatic arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2012; 89: 97-99.
- [68] Costa L, Caso F, Cantarini L, et al: Efficacy of tocilizumab in a patient with refractory psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol* 2014; 33(9): 1355-1357.
- [69] Hughes M, Chinoy H: Successful use of tocilizumab in a patient with psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(9): 1728-1729.
- [70] Spadaro A, Taccari E, Riccieri V, et al: Interleukin-6 and soluble interleukin-2-receptor in psoriatic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(4): 413-416.
- [71] Alenius GM, Eriksson C, Rantapää Dahlqvist S: Interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor alpha-markers of inflammation in patients with psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27(1): 120-123.
- [72] Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, et al: Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77(8): 1172-1178.
- [73] Elourimi G, Soussan M, Warzocha U, et al: Efficacy of tocilizumab highlighted by FDG-PET/CT in a patient with relapsing polychondritis-associated aortitis. *Rheumatol Int* 2017; 37(11): 1931-1935.



- [74] Liu L, Liu S, Guan W, Zhang L: Efficacy of tocilizumab for psychiatric symptoms associated with relapsing polychondritis: the first case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 2016; 36(8): 1185-1189.
- [75] Adan A, Mesquida M, Llorenç V, et al: Tocilizumab treatment for refractory uveitis-related cystoid macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013; 251(11): 2627-2632.
- [76] Dipasquale V, Atteritano M, Fresta J, et al: Tocilizumab for refractory uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: A report of two cases. *J Clin Pharm Ther* 2019; 44(3): 482-485.
- [77] Calvo-Rio V, de la Hera D, Beltran-Catalan E, et al: Tocilizumab in uveitis refractory to other biologic drugs: a study of 3 cases and a literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(4 Suppl 84): S54-S57.
- [78] Calvo-Rio V, Santos-Gomez M, Calvo I, et al: Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis-Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69(3): 668-675.
- [79] Ramanan AV, Dick AD, Jones AP, et al; Group ATM: A phase II trial protocol of Tocilizumab in anti-TNF refractory patients with JIA-associated uveitis (the APTITUDE trial). *BMC rheumatology* 2018; 2: 4.
- [80] Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, et al: Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002; 31(4): 205-210.
- [81] Deroux A, Chiquet C, Bouillet L: Tocilizumab in severe and refractory Behcet's disease: Four cases and literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 45(6): 733-7.
- [82] Ito H: IL-6 and Crohn's disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003; 2(2): 125-130.
- [83] Bamias G, Kaltsa G, Ladas SD: Cytokines in the pathogenesis of ulcerative colitis. *Discov Med* 2011; 11(60): 459-467.
- [84] Ito H: Anti-interleukin-6 therapy for Crohn's disease. *Curr Pharm Des* 2003; 9(4): 295-305.
- [85] Szeto MC, Yalcin MD, Khan A, Piotrowicz A: Successful Use of Tocilizumab in a Patient with Coexisting Rheumatoid Arthritis and Ulcerative Colitis. *Case reports in immunology* 2016; 2016: 7562123.
- [86] Atreya R, Billmeier U, Rath T, et al: First case report of exacerbated ulcerative colitis after anti-interleukin-6R salvage therapy. *World J Gastroenterol* 2015; 21(45): 12963-12969.
- [87] Canas-Ventura A, Rodriguez E, Andreu M, Marquez L: Tocilizumab in amyloidosis-associated kidney disease secondary to inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2013; 58(9): 2736-2737.
- [88] Kawabata H, Kadowaki N, Nishikori M, et al: Clinical features and treatment of multicentric castelman's disease: a retrospective study of 21 Japanese patients at a single institute. *J Clin Exp Hematol* 2013; 53(1): 69-77.
- [89] Faguer S, Vergez F, Peres M, et al: Tocilizumab added to conventional therapy reverses both the cytokine profile and CD8+Granzyme+ T-cells/NK cells expansion in refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Hematological oncology* 2016; 34(1): 55-57.
- [90] Drobyski WR, Szabo A, Zhu F, et al: Tocilizumab, tacrolimus and methotrexate for the prevention of acute graft-versus-host disease: low incidence of lower gastrointestinal tract disease. *Haematologica* 2018; 103(4): 717-727.
- [91] Kennedy GA, Varelias A, Vuckovic S, et al: Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15(13): 1451-1459.
- [92] Koryurek OM, Kalkan G: A new alternative therapy in dermatology: tocilizumab. *Cutan Ocul Toxicol* 2016; 35(2): 145-152.
- [93] Grasland A, Mahe E, Raynaud E, Mahe I: Psoriasis onset with tocilizumab. *Joint Bone Spine* 2013; 80(5): 541-542.
- [94] Wendling D, Letho-Gyselinck H, Guillot X, Prati C: Psoriasis onset with tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39(3): 657.
- [95] Laurent S, Le Parc JM, Clerici T, et al: Onset of psoriasis following treatment with tocilizumab. *Br J Dermatol* 2010; 163(6): 1364-1365.
- [96] Giles J, Sattar N, Gabriel SE, et al: Comparative Cardiovascular Safety of Tocilizumab Vs Etanercept in Rheumatoid Arthritis: Results of a Randomized, Parallel-Group, Multicenter, Noninferiority, Phase 4 Clinical Trial [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (Suppl 10).
- [97] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH: Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101(15): 1767-1772.
- [98] Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M, et al: Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST-elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J* 2016; 37(30): 2406-2413.
- [99] Kobayashi Y, Kobayashi H, Giles JT, et al: Association of tocilizumab treatment with changes in measures of regional left ventricular function in rheumatoid arthritis, as assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Rheum Dis* 2016; 19(11): 1169-1174.
- [100] Yoshida S, Takeuchi T, Sawaki H, et al: Successful treatment with tocilizumab of pericarditis associated with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2014; 24(4): 677-680.
- [101] Lazzarini PE, Acampa M, Capecchi PL, et al: Antiarrhythmic potential of anticytokine therapy in rheumatoid arthritis: tocilizumab reduces corrected QT interval by controlling systemic inflammation. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67(3): 332-339.
- [102] Lazzarini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL: Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol* 2019; 19(1): 63-64.
- [103] Girgis RR, Giarleglio A, Choo T, et al: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Tocilizumab, An Interleukin-6 Receptor Antibody, For Residual Symptoms in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43(6): 1317-1323.
- [104] Harrold LR, John A, Reed GW, et al: Impact of Tocilizumab Monotherapy on Clinical and Patient-Reported Quality-of-Life Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology and Therapy* 2017; 4(2): 405-417.
- [105] Carreon Guarnizo E, Hernandez Clares R, Castillo Trivino T, et al: Experience with tocilizumab in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurologia* 2019.
- [106] Kobayashi H, Kobayashi Y, Giles JT, et al: Tocilizumab treatment increases left ventricular ejection fraction and decreases left ventricular mass index in patients with rheumatoid arthritis without cardiac symptoms: assessed using 3.0 tesla cardiac magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 2014; 41(10): 1916-1921.

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagy-erdei körút 98., e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu.)

GONDOLJUNK A FABRY-KÓRRÁ!



KEZELJE A FABRY-KÓRT

1 mg/kg

dózissal

kéthetente



Kérjük olvassa el a gyógyszer részletes alkalmazási előírását:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fabrazyme-epar-product-information_hu.pdf

Referenciák:

1. Weidemann F, Krämer J, Duning T, et al. Patients with Fabry disease after enzyme replacement therapy dose reduction versus treatment switch. J Am Soc Nephrol. 2014;25(4):837-849.
2. Warnock DG, Mauer M. Fabry disease: dose matters. J Am Soc Nephrol. 2014;25(4):653-655.

Sanofi-Aventis Zrt., 1045. Budapest, Tó utca 1-5.

Tel: (+36 1) 505 0050- Fax: (+36 1) 5051470

Gyógyszerinformációs szolgálat: (+36 1) 505 0055, www.sanofi.hu

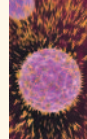
Lezárás dátuma: 2019. 06. 11. GZHU.FABR.19.06.0038




Fabrazyme®
agalsidase beta

A dózis számít^{1,2}

SANOFI GENZYME 



A Fabry-kór Janus-arca

DR. RÁKÓCZI ÉVA

Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék

A Fabry-kór ritka, X-hez kötött genetikai kórkép, amely az alfa-galaktozidáz A enzim hiányát vagy csökkent működését hozza létre. Az enzimdefektus következtében globotriaoszil-ceramid halmozódik fel a szervezet lysosomáiban, mely a három fő szervi (agy-, szív-, vese-) érintettség mellett gyakorlatilag minden szervet érint. A kezdeti tünetek között prominens az acroparaesthesia, mely először a reumatológushoz vezetheti a beteget. A súlyosabb esetek stroke, myocardialis infarctus vagy veseelégtelenség formájában manifesztálódnak; a több szerv érintettségének megoszlása azonban rendkívül színes és egyben nehezen diagnosztizálható kórképet eredményez. A betegséget elsősorban enzimpótlással lehet kezelni. Újabb biztató kezelési lehetőség az orálisan adagolható chaperonterápia. A kórkép gondozása multidiszciplináris összefogást igényel, minden betegnél egyedi megközelítéssel.

Kulcsszavak: Fabry-kór, alfa-galaktozidáz, lysosomalis tárolási betegség, acroparaesthesia, enzimpótló kezelés

JANUS-FACED FABRY DISEASE

Fabry disease is a rare X-linked genetic disorder leading to deficient or absent alpha-galactosidase A activity. Due to defect of enzyme globotriaosylceramide accumulates throughout the body's lysosomes affecting three main organs (brain, heart, kidney) and manifests everywhere. Acroparesthesia is a prominent early symptom leads the patient to rheumatologist. The most severe manifestations are stroke, myocardial infarction or renal insufficiency; the organ presentation is diverse causing diagnostic difficulties. The main treatment option is the enzyme replacement therapy. Chaperon is a promising novel therapy can be administered orally. The disease follow-up needs multidisciplinary collaboration with patient-centered approach.

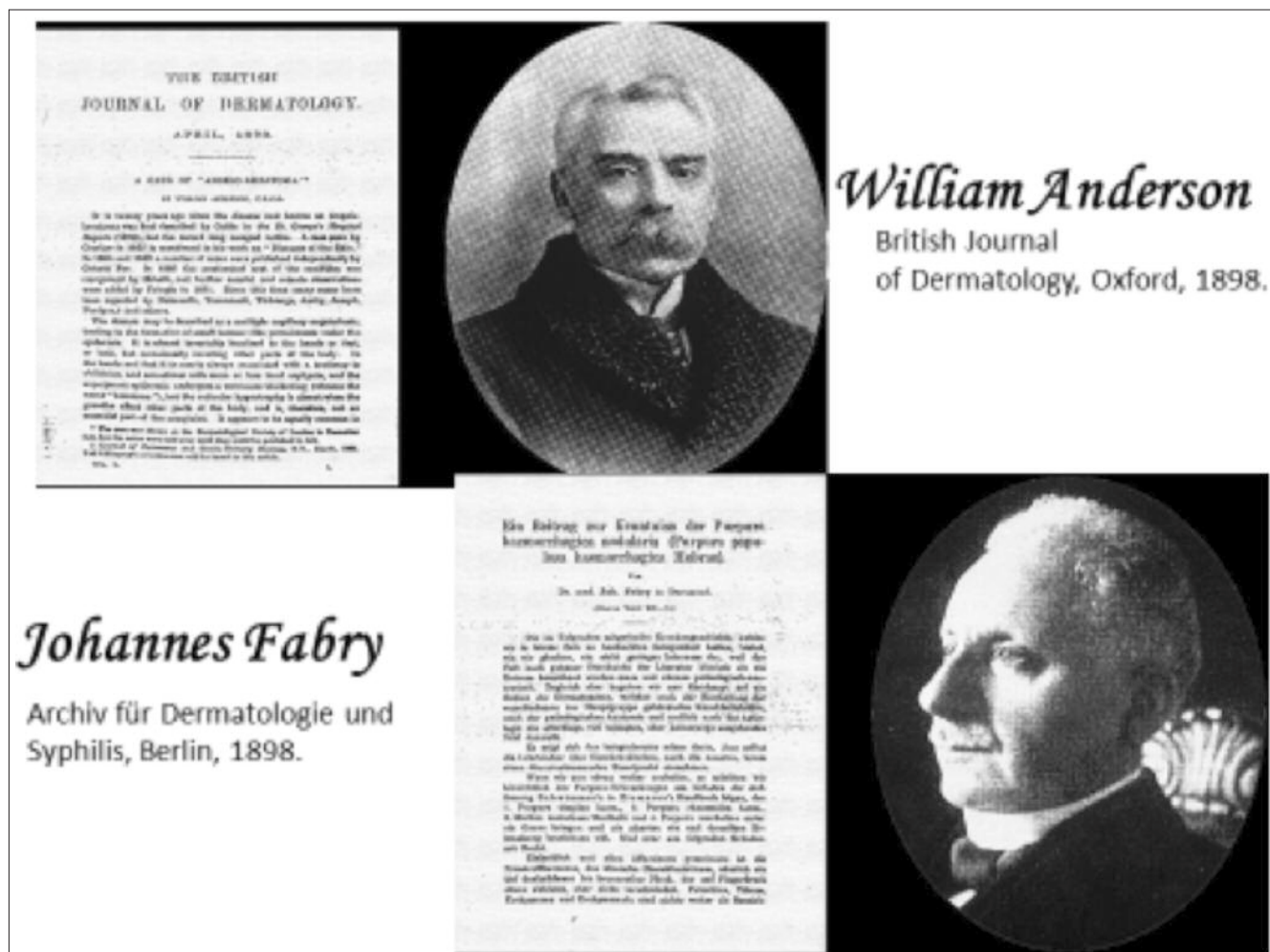
Keywords: Fabry disease, alpha-galactosidase A, lysosomal storage disorder, acroparesthesia, enzyme replacement therapy

Bevezetés

A Fabry-kór X-kromoszómához kötött genetikai hátterű betegség, a lysosomalis tárolási betegségek közül a 4. leggyakoribb (7%), amelynek becsült incidenciája 1/40 000 férfiakban [1, 2]. Az enzimdefektus globotriaoszil-ceramid- (Gb3-) felhalmozódást okoz a plazmában és a celluláris lysosomákban, ami gyakorlatilag minden szerv érintettségét eredményezi [3]. A betegséget 1898-ban, szinte egy időben írta le két orvos egymástól függetlenül, a német származású Johannes Fabry bőrgyógyász és az angol William Anderson sebész anatómus; innen származik a betegség kettős elnevezése: Anderson-Fabry-betegség [4, 5]. Fabry egy 13 éves fiú esetét ismertette, akinél egy új klinikai entitást, az angiokeratoma corporis diffusumot hozta összefüggésbe az albuminuriával. Anderson a 39 éves betegnél észlelt, angiokeratomával társuló proteinuriát, kézdeformitást és vénás varicositást szisztémás kórképnek véleményezte (1. ábra).

Patomechanizmus

A Fabry-kór olyan genetikai, X-kromoszómához kötött lysosomalis tárolási betegség, mely az alfa-galaktozidáz (α -GAL) enzim genetikai defektusa miatt Gb3-felhalmozódást okoz a lysosomákban. A lysosomák a makromolekulák degradációját végzik több mint 60 hidrolitikus enzim segítségével. Újabb immunológiai szerepük felértékelődött. A lysosomalisan felszaporodó káros termékek számos patogén kaskádot indítanak el, ami olyan gyulladásos válaszhoz vezet, amelynek tartós fennállása fokozódó sejtkárosodást okoz [6]. A Fabry-kórban látható szervi manifesztációk diverzitása nem magyarázható meg csak a kis és közepes méretű erek falában lerakódott Gb3 patológiás szerepével, a gyulladás krónikus jellege alapján lehetséges, hogy a kezdeti Gb3-lerakódásra adott gyulladásos válasz által létrehozott szöveti károsodás ettől függetlenül progresszív. A többszervi elégtelenség kialakulásához feltételezhetően egyéb mechanizmus is hozzájárul, mely egyelőre ismeretlen. A Humán Gén Mutációs Adatbázis [7] adatai alapján jelenleg több



1. ábra

A Fabry-kór tüneteinek első leírói: William Anderson és Johannes Fabry

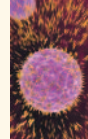
mint 900 génmutációt tartanak nyilván Fabry-kórban, melynek közel 75%-a patogén pontmutáció.

Klinikai megjelenési formák

A Fabry-kór megjelenése alapján klasszikus és nem klasszikus formákra osztható (1. táblázat). Klasszikus formában a férfiak α -GAL enzime vagy nem működik, vagy csak minimális aktivitást mutat. A klinikai tünetek ennek megfelelően már gyermekkorban kezdődnek és viszonylag gyorsan progressívnak [8]. A legfőbb bevezető tünetek a végtagfájdalmak (acroparaesthesia), az angiokeratoma, hányinger, hasi fájdalom, hasmenés és székrekedés [9, 10]. Ez a forma súlyos lefolyású, a szív, agy és vese súlyos és korai érintettsége miatt korai halálhoz vezethet. A klasszikus formától eltérően a cardialis variánsban szenvedő betegeknek van reziduális enzimaktivitásuk, tüneteik később, a felnőttkorban jelentkeznek, a szervi manifesztációk közül először a balkamra-hypertrophia detektálható.

Szervi manifesztációk, betegségprogresszió

A leggyakoribb szervi manifesztációkat a 2. táblázatban foglaltuk össze. A három fő szervrendszer közül a legkorábban a vese podocytaiban és számos vesesejtípusban látható a lerakódott Gb3 szövettani vizsgálattal. Kezeletlen betegen az életkor előrehaladtával a cerebrovasculáris érintettség 30–40 éves korban már jelentkezhet, majd ezzel egy időben megjelennek a cardialis tünetek is. A betegségre azonban nem jellemző a homogén klinikai megjelenés, a szervi eltérések számos variációja lehetséges még családon belül is. Jelenlegi ismereteink alapján azonban nem tisztázott, hogy miért olyan változatos az egyes szervek betegségmanifesztációjának súlyossága, illetve a halálhoz vezető okok.



1. táblázat. A Fabry-kór klasszifikációja fenotípus alapján

Klinikai megjelenés	Klasszikus típus	Cardialis variáns (késői) forma
Tünetek megjelenése (kor) Férfi hemizigóta Nő heterozigóta	4–8 év	>30 év >40 év
Becsült halálozás (kor)	>40 év	>60 év
α -GAL enzim aktivitás Férfi hemizigóta Nő heterozigóta	Deficiens Normál/csökkent	alacsony (1–20%) normál/csökkent
Korai tünetek	Lázás epizódok, fájdalomkrízisek, acroparaesthesia, hypo/anhydrosis, angiokeratoma, hányinger, hasi fájdalom hasmenés-székrekedés	Nincs
Szervi érintettség Szív Agy Vese	LVH, ischaemia TIA, stroke Veseelégtelenség	LVH Nincs Albuminuria

Rövidítések: LVH: balkamra-hypertrophia; TIA: tranzienis ischaemiás attack

2. táblázat. Szervi manifesztációk klasszikus Fabry-kórban

Szerv/rendszer	Panaszok	Klinikai megjelenés	Életkor a megjelenéskor
Bőr	Izzadás hiánya	Hypo/anhydrosis Angiokeratoma	Gyermekkor (1–10 év)
Szem	–	Cornea verticillata Corneahomály Csökkent könnytermelés	1–20 év
Perifériás idegrendszer	Végtagfájdalmak, fájdalomkrízisek hő/hideg intolerancia	Vékonyrost-neuropathia	Gyermekkor (1–10 év)
Gyomor-bél rendszer	Hányinger, hányás, hasmenés- székrekedés, puffadás	–	Gyermekkor (1–10 év)
Vese	–	Albuminuria/proteinuria, glomerulosclerosis, veseelégtelenség	10–20 év
Csontrendszer	Arcdysmorphia	Arccsontok Gb3-halmozása Osteopenia, osteoporosis	20–30 év
Hallás, egyensúlyozás	Halláscsökkenés, szédülés, fülzúgás	Kis erek szűkülete	30 év
Cerebro-vascularis	TIA, stroke, agyi vénás thrombosis	Kisér-elzáródás, dolichoectasia, fehérállományi laesiók	30–40 év
Tüdő	Fulladás, légszomj	Légúti obstrukció, csökkent spirometriás paraméterek	Nem definiált
Szív és érrendszer	Csökkent terhelhetőség, szívritmuszavar, angina, syncope	Bal kamra/septum hypertrophia, cardialis fibrosis, szívelégtelenség, pitvarfibrilláció, brady/tachycardia, hirtelen szívhalál	30–50 év

Reumatológiai vonatkozások

A gyermekkorban jelentkező fájdalomkrízisek, az égő-szúró jellegű végtagfájdalmak (acroparaesthesia) gyakran téves diagnózishoz vezethetnek. A tünetek jelentkezhetnek felnőttkorban is, akut vagy krónikus formában [11]. Fabry-kризист, azaz a hirtelen kialakuló, csillapíthatatlan végtagfájdalmat több külső ok provokálhat (stressz, fertőzések, időjárás-változás, fizikai terhelés). A megmagyarázhatatlan lázas állapotok – amely szintén lehet kora gyermekori, illetve fiatal felnőttkori tünet Fabry-kórban –, az emelkedett vörösvérsejt-süllyedés érték szisztémás autoimmun reumatológiai betegségek (juvenilis idiopathiás arthritis, rheumatoid arthritis, szisztémás lupus erythematosus) lehetőségét vethetik fel. A megmagyarázhatatlan végtagfájdalom gyermekkorban növekedési fájdalmat utánozhat. Fizikális vizsgálat során azonban csont-ízületi eltérés nem található. A helyes klinikai diagnózis irányába a típusos bőrtünet és az egyéb társuló panaszok és tünetek pontos feltárásával lehet elindulni.

Fabry-kórban gyakran megfigyelhető osteopenia vagy osteoporosis, ami már egészen korán, a betegek 20–30-as éveiben elkezdődhet és törésekhez vezethet. Több megfigyeléssel vizsgálat eredménye igazolta, hogy a kezeletlen betegek akár 50–87%-ában jelentkezhet osteopenia vagy osteoporosis [12, 13].

Nők és a Fabry-kór

A Fabry-kór X-hez kötött genetikai betegség, melyről korábban csak annyi volt ismeretes, hogy a genetikai hibát hordozó nők tünetmentesek. Ma már tudjuk, hogy egyes Fabry-kóros nőknél jelentkezhetnek tünetek, sőt, súlyos szervi manifesztációk, a genetikai eltéréstől függően akár klasszikus, akár nem klasszikus csoportba sorolhatóan. A betegség tünetek fenotípusvariabilitását az X-kromoszóma random inaktivációjának hipotézisével magyarázták korábban, de ezt a hipotézist két tanulmány nem erősítette meg [14, 15]. Újabb ismereteink szerint a nem random, azaz nem véletlenszerű X-kromoszóma-inaktiváció (mely a Fabry-nők esetében 29%) következtében a mozaicizmus enyhébb. Ennek megfelelően, ha a heterozigóta nő a megfelelően működő enzimallélt expresszálja, akkor tünetmentes lesz, vagy csak enyhe tünetek jelentkeznek, a mutáns allél domináns expressziója pedig a férfi fenotípusos tünetek megjelenését eredményezi az érintett nőkben [16].

Diagnosztika

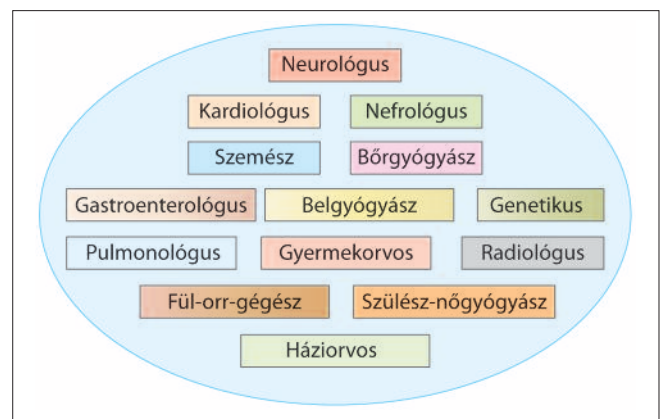
A betegség igazolásához genetikai vizsgálat szükséges, azonban a lépcsőzetes vizsgálat mindenképpen javasolt, azaz első körben – ha a klinikai tünetek alapján felmerül a gyanú – az α -GAL enzim szintjének vizsgálatát érdemes elvégezni. Férfiaknál általában a csökkent enzimszint önmagában is diag-

nosztikus. Ezután javasolt azonban genetikai vizsgálat, mert ezzel ki kell zárni a benignus polimorfizmust, ami csökkent α -GAL enzimszintet okoz. Nőknél a normál enzimszint nem zárja ki a betegséget, ezért náluk a genetikai vizsgálat lesz bizonyító erejű. A metabolikus biomarkerek vizsgálata részben diagnosztikus, részben a betegség kórlefolásának megítélését segíti. Újabb vizsgálatok bizonyították, hogy a vizelet Gb3-szintje emelkedett Fabry-kórban és diagnosztikus renális érintettségben, illetve egy láncszem az enzimpótló kezelés monitorozásában [17, 18]. Az emelkedett lysosomal Gb3 egyrészt érzékeny markere a betegségaktivitásnak, másrészt segít elkülöníteni a klasszikus formát a késői típustól, kivéve a heterozigóta cardialis (késői) variáns nőbetegek esetében.

Vese- vagy bőrbíopszia megfelelő szakértő segítségével felgyorsíthatja a betegség diagnózist.

A fenti indító alapvizsgálatokhoz tartozik a részletes családfa-analízis, ami egyrészt megmutatja, melyik szinten alakult ki a betegség, illetve feltárja a család minden olyan tagját, aki érintett lehet. Az index beteg segítségével a családfa-analízis irányt ad minden olyan további tennivalóra, amit az érintett betegek érdekében meg kell tenni (állapotfelmérés, szervi manifesztációk értékelése, terápia kérdése, érintett nőbetegek terhességi tanácsadása).

A genetikai vizsgálat és a biokémiai markerek mellett a szervi manifesztációk részletes vizsgálata elengedhetetlen. Tekintettel arra, hogy speciális tárolási betegségről van szó, a korrekt vizsgálati módszerek megválasztása mellett a betegek kivizsgálását érdemes olyan centrumban végezni, ahol a Fabry-kór diagnosztikájában jártas szakemberek dolgoznak, hiszen nemcsak a kivizsgálás, de a betegkövetés során detektált változások is mérföldkövei az állapot megítélésének és a kezelés monitorozásának (2. ábra).

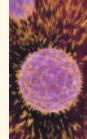


2. ábra

Fabry-munkacsoport

Kezelés

2001 óta elérhető a rekombináns enzim, mely kéthetes adagolási ritmusban biztosítja a hiányzó enzimet. Jelenleg két enzim áll rendelkezésre Magyarországon, az agalidáz-alfa és



az agalidáz-béta. Mindkét enzimet parenterális formában kell adagolni kéthetente, az előbbi 0,2 mg/ttkg/2 hét dózisban, az utóbbit 1 mg/ttkg/2 hét dózisban. Magyarországon fél éve elérhető az orálisan adagolható chaperonmolekula, mely csak meghatározott genetikai eltérés esetén indikált; a gyógyszer ezeknél a betegeknél nagyobb aktivitásra bírja a még működő enzimet.

A betegség diagnózisának felállítása mellett nagy kihívás a kezelés megkezdésének időzítése is. A 2006-os nemzetközi ajánlás szerint a felnőtt férfiak esetén 16 éves kor felett, vagy a diagnózis felállításkor javasolt az enzimpótló kezelés [19]. Nőbetegek és gyermekek esetében folyamatos monitorozás mellett jelentős tünetek vagy a szervi érintettség progressziója volt a kezelés indításának kritériuma. A fiúgyermekre vonatkozóan az irreverzibilis szervi károsodások megelőzése érdekében, ha Fabry-kórra jellegzetes tünet(ek) jelentkeznek, 10–13 éves kor között javasolták a kezelés indítását. A nemzetközi ajánlás magyarországi adaptációja segítette a hazai szakemberek munkáját [20]. 2018-ban egy nemzetközi szakértői munkacsoport elkészítette a kezelés indításának részleteit felnőttekre vonatkozóan [21]. A tünettan és a szervi manifesztációk diverzitása miatt azonban a döntéshozatal nem egyszerű, nehéz meghatározni, melyik beteg állapota a súlyosabb és kinél indokolt jobban a terápiaindítás, ugyanis a kezelés indításának határt szab az enzimpótló kezelés magas ára. A betegség súlyosságának megítéléséhez a tüneteket és szervi manifesztációkat egyénre szabottan kell értékelni, de a kezelés elérhetőségének határai miatt az adott ország érintett betegpopulációjának összes szereplőjét együttesen is értékelni kell.

Összegzés

A Fabry-kór diagnózisa, kezelése és követése multidiszciplináris megközelítést igényel. A betegek edukációjával elérhető, hogy önmaguk menedzselésével kézben tartásuk betegségük felügyeletét. A tünetek súlyosbodásának rögzítésében elsődleges a beteg szerepe, a szervi manifesztációk progressziójának követése pedig komplex orvosi gondolkodást igényel. A kezelés a betegség progresszióját lassítja; az időben megkezdett kezelés pedig megelőzi a korai súlyos szervi érintettség kialakulását. A komplex tünettan és szervi érintettség sohasem egyszerre jelentkezik, de az orvosi gondolkodásban kiemelt figyelmet érdemel, ha fiatalkori myocardialis infarctusnak, stroke-nak vagy fehérjeürítésnek nem találjuk magyarázatát.

IRODALOM

- [1] Masson C, Cissé I, Simon V, et al: Fabry disease: a review. *Joint Bone Spine* 2004; 71: 381–3.
- [2] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, et al: Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3): 249–254.

- [3] Nance CS, Klein CJ, Banikazemi M, et al: Later-onset Fabry disease: an adult variant presenting with the cramp-fasciculation syndrome. *Arch Neurol* 2006; 63: 453–457.
- [4] Anderson W: A case of "angiokeratoma". *Br J Dermatol* 1898; 10: 113–17.
- [5] Fabry J: Ein Beitrag zur Kenntnis der Purpura haemorrhagica nodularis (Purpura papulosa haemorrhagica Hebrae). *Arch Dermatol Syph* 1898; 43: 187–200.
- [6] Walkley SU: Pathogenic cascades in lysosomal disease-Why so complex? *J Inher Metab Dis* 2009; 32: 181–189.
- [7] <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=GLA>
- [8] Desnick RJ, Banikazemi M, Wasserstein M: Enzyme replacement therapy for Fabry disease, an inherited nephropathy. *Clin Nephrol* 2002; 57: 1–8.
- [9] Germain PG: Fabry disease. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 30.
- [10] Germain PG, Avan P, Chassaing A, et al: Patients affected with Fabry disease have an increased incidence of progressive hearing loss and sudden deafness: an investigation of twenty-two hemizygous male patients, *BMC Med Genet* 2002; 3: 10.
- [11] Aldenhoven M, Sakkars RJ, Boelens J, et al: Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1659–65.
- [12] Mersebach H, Johansson JO, Rasmussen AK, et al: Osteopenia: a common aspect of Fabry disease. Predictors of bone mineral density. *Genet Med* 2007; 9: 812–818.
- [13] Germain DP, Benistan K, Boutouyrie P, et al: Osteopenia and osteoporosis: previously unrecognized manifestations of Fabry disease. *Clin Genet* 2005; 68: 93–95.
- [14] Maier EM, Osterrieder S, Whybra C, et al: Disease manifestations and X inactivation in heterozygous females with Fabry disease. *Acta Paediatr* 2006; 95: 30–38.
- [15] Elstein D, Schachamov E, Beer R, Altarescu G: X-inactivation in Fabry disease. *Gene* 2012; 505: 266–26.
- [16] Echevarria L, Benistan K, Toussaint A, et al: X-chromosome inactivation in female patients with Fabry disease. *Clin Genet* 2016; 89(1): 44–54.
- [17] Smid BE, van der Tol L, Biegstraaten M, et al: Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *J Med Genet* 2015; 52: 262–268.
- [18] van Breemen MJ, Rombach SM, Dekker N, et al: Reduction of elevated plasma globotriaosylsphingosine in patients with classic Fabry disease following enzyme replacement therapy. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1812: 70–76.
- [19] Eng CM, Germain DP, Banikazemi M, et al: Fabry disease: guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8(9): 539–48.
- [20] Constantin T, Székely A, Ponyi A, et al: Management of Fabry disease. *Orv Hetil* 2010; 151(31): 1243–51.
- [21] Ortiz A, Germain DP, Desnick RJ, et al: Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Molecular Genetics and Metabolism* 2018; 123: 416–427.

(Dr. Rákóczi Éva, Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98., e-mail: eva.rakoczi@gmail.com)

Egy anti-TNF, ami elkísér

A SIMPONI hatásossága 5 éven át fennmaradt,
kb. 70%-os terápián maradással¹⁻³

havi
Simpsoni
golimumab
Az aktív évekért

SIMPONI (golimumab) 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1x), ill. előretöltött fecskendőben (1x) (fogyasztói ára: 318 740 Ft; tb-támogatás: 100%, tételes elszámolás alá eső készítmény a 70/2011. (XII. 23.) és a 2/2012. (I. 3.) NEFMI rendeletek alapján [esetleges változások: www.oep.hu]). **Javallatok:** 1. Rheumatoid arthritis (RA): metotrexáttal (MTX) kombinálva: közepesen súlyos/súlyos aktív RA kezelésére felnőtteknél, ha a betegség lefolyását módosító reuma elleni gyógyszerekkel (DMARD-ok, beleértve a MTX-et is) a terápiás válasz nem volt megfelelő; súlyos, aktív, progresszív RA kezelésére korábban MTX-tal nem kezelt felnőtteknél. 2. Polyarticularis juvenilis idiopathiás arthritis (pJIA) kezelésére MTX-tal kombinálva a korábbi MTX-kezelésre nem megfelelően reagáló, 2 éves és idősebb gyermekeknél. 3. Aktív és progresszív arthritis psoriatica (APs) kezelésére felnőtteknél monoterápiában v. MTX-tal kombinálva, ha a korábbi DMARD-ok hatása nem volt megfelelő. 4. Axiális spondyloarthritis: súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica (SA) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre; a gyulladás objektív tüneteinek mutató (melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol) súlyos, aktív, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA) kezelésére felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló szerral (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn. 5. Középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa (CU) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint v. az azatioprint is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálták, ill. azokkal szemben orvosi ellenjavallat áll fenn. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával v. bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis (tbc) v. egyéb súlyos fertőzés, pl. szepszis, opportunista fertőzések. Közepesen súlyos v. súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV stádium). **Adagolás és alkalmazás:** a kezelést csak RA, pJIA, APs, SA, nr-axiális SpA v. CU diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A SIMPONI-val kezeltnek egy Betegeknek szóló emlékeztető kártyát kell átadni. A SIMPONI subcutan alkalmazandó. Adagja RA, pJIA (legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek), APs, SA, nr-axiális SpA esetén havonta 50 mg, a hónapnak ugyanazon napján adva, RA és pJIA esetén MTX-tal kombinálva. A pJIA-ban szesvedő, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek részére rendelkezésre áll egy 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll is. CU esetén (80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek): a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg követ. A megfelelően reagáló betegeknek 50 mg-ot kell alkalmazni a 6. héten, majd azután 4 hetente. A nem megfelelően reagáló betegeknek kedvező hatású lehet, ha továbbra is 100 mg-ot kapnak a 6. héten, majd azután 4 hetente. CU esetén (80 kg v. ennél nagyobb testtömegű betegeknek): a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten, majd azután 4 hetente 100 mg követ. A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetők a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően. A klinikai válasz rendszerint 12-14 hét (3-4 dózis) után jelentkezik. Ha ebben az időszakban nem mutatkozik semmilyen terápia előny, a kezelés folytatását át kell gondolni. **Figyelmeztetések:** **Infekciók:** a kezelés előtt, alatt és befejezése után akár 5 hónapig gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tbc-t is. A TNF-gátlókat kapók fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A kezelés előtt vizsgálni kell az aktív v. inaktív (látens) tbc és a HBV-fertőzés meglétét. **Aktív tbc:** golimumab-kezelést tilos kezdeni. **Látens tbc:** megfelelő tbc elleni terápiát kell kezdeni a golimumab-kezelés megkezdése előtt. A golimumab-kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell az aktív tbc-re utaló panaszokat és tüneteket. Golimumab-kezelést igénylő, HBV-t hordozó betegek: a kezelés alatt és befejezése után több hónapig gondosan figyelni kell a reaktiválódás jeleire. A HBV reaktiválódásának megelőzésére TNF-gátlóval egyidejűleg adott antivirális terápia hatásossága nem ismert. A HBV reaktiválódása esetén a golimumab-kezelést meg kell szakítani, és hatásos antivirális terápiát, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. **Roszdindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek:** TNF-gátlókkal kezeltéknél a lymphomák, leukaemia v. egyéb malignitások kifejlődésének kockázata nem zárható ki. TNF-gátló-kezelés kezdését gondosan mérlegelni kell, ha a kórelőzményben rosszindulatú daga-

nat szerepel, ill. megfontolandó a kezelés folytatása, ha malignitás alakul ki. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki: az AZA v. 6-MP és a golimumab kombinációjának potenciális veszélye megfontolást igényel. Azo betegeknek, akiknek kórtörténetében vastagbél dysplasia v. carcinoma szerepel, vagy akiknél fokozott ezek kialakulásának veszélye, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt, valamint a betegség fennállásának ideje alatt, ill. akiknél újonnan diagnosztizáltak dysplasiát, át kell gondolni, hogy a terápia folytatható-e. A TNF-gátlók alkalmazása körültekintést igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén. Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrreakciók kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek. **Pangásos szívelégtelenség:** körültekintően kell alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II). **Neurológiai események:** demyelinisációs kórkép esetén a kezelés előtt gondosan mérlegelni kell annak előnyeit és kockázatait. Ha ezek a körképek kialakulnak, mérlegelni kell a kezelés leállítását. **Sebészeti beavatkozások:** tervezésskor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A kezelés alatt műtendő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. **Autoimmun folyamatok:** lupus-szerű szindrómára utaló tünetek és kétszálú DNS elleni antitest-pozitivitás esetén a kezelést abba kell hagyni. **Hematológiai reakciók:** a kezelés leállítását megerősített, jelentős hematológiai eltéréssel meg kell fontolni. **Váltás biológiai DMARD-ok között:** figyelni kell a fertőzések kialakulásának jeleire. **Allergiás reakciók:** súlyos allergiás reakció esetén a golimumab adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. **Latex szenzitivitás:** az injekciós toll tűjének védőkupakja latex tartalmú, az arra érzékenyeknél allergiás reakciót válthat ki. **Különleges betegcsoportok:** idős (≥65 év) kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. Beszűkült vese- v. májműködésű betegeknek nem végeztek specifikus vizsgálatokat. Beszűkült májműködésű betegeknek óvatossággal kell adni. Gyermekgyógyászati betegeknek javasolt, hogy a golimumab-kezelés megkezdése előtt a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást. 18 évesnél fiatalabb betegeken a pJIA-tól eltérő indikációkra vonatkozóan nem igazolták biztonságosságát és hatásosságát. **Interakciók:** golimumab és anakinra, abatacept v. egyéb biológiai terápiák kombinált alkalmazása nem ajánlott. A golimumabbal egyidejűleg nem adhatók élő vakcinák, ill. terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása nem javasolt. Egyidejű MTX-kezelés: az adatok nem utalnak arra, hogy akár a golimumab, akár a MTX adagjának megváltoztatására lenne szükség. **Terhesség és szoptatás:** terhes nőknél nem ajánlott. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt folytatni kell az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig. A kezelés alatt és az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig nem szabad szoptatni. **Főbb mellékhatások (≥1%):** felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis, rhinitis), bakteriális fertőzés (cellulitis), alsó légúti fertőzés (pneumonia), vírusfertőzés (influenza, herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abscessus, leukopenia, neutropenia, anaemia, allergiás reakciók (bronchospasmus, hypersensitivitás, urticaria), autoantitest-pozitivitás, depresszió, álmatlanság, szédülés, fejfájás, paraesthesia, hypertensio, asthma és a kapcsolódó tünetek (sípóló légzés, bronchialis hyperaktivitás), dyspepsia, gastrointestinalis és abdominális fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (gastritis, colitis), stomatitis, ALT/AST-emelkedés, pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis, láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véralfutás, viszketés, irritáció, paraesthesia), mellkasi discomfort, csonttörések. A gyermekgyógyászati vizsgálatban (pJIA) a jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága általában hasonló volt a felnőttek bevonásával végzett RA vizsgálatokban megfigyeltékhez.

Felírás előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a javallatokra (4.1), az adagolásra (4.2), az ellenjavallatokra (4.3) és a figyelmeztetésekre (4.4)! (15/03/2019 EMEA/H/C/992/IA/N/088).

Referenciák: 1. Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis. 2015; 74(4): 757-761. 2. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(9): 1689-1694. 3. Keystone EC et al. J Rheumatol. 2016; 43:298-306.



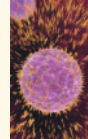
MSD

MSD Pharma Hungary Kft.

1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 8.,

Telefon: 06-1-888-5300, Fax: 06-1-888-5388, hungary_msd@merck.com

A dokumentum lezárásának ideje: 2019. március 28.
HU-GOL-00001



A San Pietro in Montorio

DR. KRUTSAY MIKLÓS

A Róma Trastevere városrészében álló régi templomot a városközpontból a 115 vagy a 870 számú autóbusszal közelíthetjük meg a legkönnyebben. (Végállomásuk a Corso Vittorio Emanuele II.-t keresztező Via Paolában van.) Indulás után a busz áttér a Tevere jobb partjára, majd felkapaszkodik a Gianicolo dombra.

A domb tetején, a „P.le G. Garibaldi” megállónál szállunk le. A nemzeti hős emlékművének közelében, a garibaldisták szoborcsoportjában megkereshetjük a magyar Türr István tábornok mellsobrát. Minden délben a turisták nagy tömege

gyűlik itt össze, mert katonák a domb oldalából kis ágyút húznak elő, és annak lövésével jelzik a delet. A remek kilátás megtekintése után DK-i irányban haladunk tovább.

A parkból kiérve a Via Garibaldira, jobbról találjuk a Fontana dell'Acqua Paola hatalmas kútházát (G. Fontana, F. Ponzio, 1613, 1. ábra), amely vizét az V. Pál által 1610-ben felújított antik Aqua Traiana vízvezetékéből (ma: Acqua Paola) kapja. A díszes, barokk kutat a rómaiak Il Fontanonének (a Nagy Kútnak) is nevezik. A tágas medencét C. Fontana építette hozzá 1690-ben.



1. ábra

A Fontana dell'Acqua Paola



2. ábra

A gianicolói mauzóleum

Továbbmenve lefelé a Via Garibaldin, jobbról oszlopcsarnokszerű mauzóleumot látunk (2. ábra). Ide gyűjtötték az 1849-től 1870-ig Rómáért – a francia és a pápai csapatokkal szemben – folytatott harcokban elesettek földi maradványait. (G. Garibaldit Caprera szigetén temették el.) A homlokzat felirata: Róma vagy halál.

Kissé lejjebb, az út bal oldalából nyíló téren áll úti célunk, a San Pietro in Montorio (Aranyhegyi Szt. Péter) templom (3. ábra). Ez a IX. sz.-ban épült, Szt. Péter apostol keresztre feszítésének feltételezett helyén. Nevét valószínűleg a domb sárga homokjáról kapta. Hajdan a celesztinusoké volt, 1471 óta a spanyol ferencesek gondozzák. 1481-ben spanyol királyi adományból átépítették. Régi bíborosi címtemplom. Dísztelen, reneszánsz homlokzata kétszintes, egytengelyes, rózsablakkal. Jobbról hátul harangtorony. A templom egyhajós, jobbról négy, balról öt oldalkápolnával. Két bal oldali kápolnáját utólag megnagyobbították.

A jobb 1. kápolnában az oltárfreskó „Jézus megostorozása” (Sebastiano del Piombo, 1518, 4. ábra). A jobb 4. (kereszthajó-) kápolnát Del Monte III. Gyula pápa építtette családjá számára (B. Ammannati, 1554). Itt nyugszik Innocenzo del Monte (†1577) is, aki a pápa kedvenc majmának gondo-



3. ábra

A S. Pietro in Montorio homlokzata



4. ábra

Jézus megostorozása (S. del Piombo)

zója volt. A pápa a fiút bátyjával, Baldovinóval örökbe fogadtatta, majd 17 éves korában bíborossá, államtitkárrá tette, és javadalmakkal halmozta el. A kettőjük közötti különös viszony sok gyanúsításra adott alkalmat. A hírhedt bíborost nőrablás, nemis erőszak és több gyilkosság bűne terhelte. Kiderült, hogy palotájába nagybőjt alatt is prostituáltakat csempészett be. Több-ször volt kolostori fogságban, de mindig bocsánatot nyert. Éjjel temették el, jeltelen sírba. A kápolna bejáratától jobbra a 12 évesen bíborossá kinevezett Roberto de' Nobili (†1559) építá-fiuma (belső szervei a S. Bernardóban vannak).

A főoltárt 1523 óta Raffaello Sanzio „La Trasfigurazione” (Az Úr színeváltozása) c. képe díszítette (5. ábra). Ez a festmény állt befejezetlenül a művész halálos ágyánál 1520-ban (tanítványa, Giulio Romano fejezte be). A francia megszállók a képet az 1797-es torentinói békeszerződés alapján, hadisarcként, számos más műkincssel együtt Párizsba vitték. Napóleon bukása után, 1816-ban a Vatikáni Múzeumba került vissza. Mozaikmásolata a Szt. Péter-bazilikában van. A jelenlegi főoltárkép Guido Reni: Szt. Péter keresztfeszítése c. művének másolata V. Camuccinitől (XIX. sz., 6. ábra). (Az eredetit szintén a Louvre-ból kellett visszaszerezni, azt is a Vatikáni Múzeum őrzi.) A főoltár lépcsője alatt az 1599-ben kivégzett Beatrice Cenci jeltelen sírja, amelyet a francia katonák 1798-ban feldúltak. Az apszisban szerzetesi kórus és orgona. A főoltár előtt balra az angol megszállás elől 1607-ben Rómába menekült három ír főnemes sírlapja. A bal 2. (Raimondi-) kápolnát G. L. Bernini tervezte (1640, 7. ábra). Oltárán dombor-



5. ábra

La Trasfigurazione (Raffaello Sanzio)



6. ábra

Szt. Péter keresztre feszítése (G. Reni)



7. ábra

A Raimondi-kápolna



8. ábra

A Tempietto del Bramante

mű: Assisi Szt. Ferencet angyalok az égbe viszik (F. Baratta, 1646). Kétoldalt a Raimondi család síremlékei. A főbejáratától balra G. da Volterra raguzai érsek reneszánsz fali síremléke (A. Bregno követője, 1510).

A hajóból jobbra vagy a térről a kapun át juthatunk a szomszédos kolostor udvarába. (Az épület ma a Spanyol Akadémia székhelye, amely kulturális központként és ösztöndíjasok szállásául szolgál.) Ennek közepén áll a Tempietto di Bramante (D. Bramante, 1502, 8. ábra). A tökéletes arányairól világhíressé vált, mindössze 4 m belső átmérőjű reneszánsz körkápolnát oszlopcsarnok veszi körül. Kupoladobja körül balusztrád (kőbábos korlát). Egy oltára van. A kápolna mögötti lépcsőkön megközelíthető alsó kápolna padozatának közepén ráccsal fedett mélyedés jelzi a helyet, ahol a hagyomány szerint Szt. Péter keresztje állt (9. ábra). (Az újabb kutatások szerint az apostolt a Vatikán területén végezték ki.)

Az épületkomplexumtól jobbra lépcsős út (Via Crucis) vezet le a Via Garibaldira, oldalfalán az 1957-ben felújított Keresztút stációinak terrakottából való, színes képei. A lépcső fordulójánál balról, befalazott ajtóval áll egy XVII. sz.-i. templomocsk (a San'Antonio di Padova al Gianicolo) homlokzatának maradványa (10. ábra).



9. ábra
A Tempietto alatti kápolna



10. ábra
A hajdani Páduai Szt. Antal-templom homlokzata

IRODALOM

1. Krutsay M: Római templomok, pápák, szerzetesek. Timp Kiadó, Budapest, 1999. p. 127.
2. Krutsay M: Kirándulás a Janiculusra. Osteolog Közl 2017; 25: 34-36.
3. Krutsay M: Beatrice Cenci története. Immunol Szle 2017; 9: 49-51.
4. Krutsay M: Guido Reni művei Rómában. Immunol Szle 2017; 9: 60-62.

Immunológiai szótár

H-2 hisztokompatibilitási rendszer A fő hisztokompatibilitási rendszer egérben. A szomatikus sejtek felszínén levő fő hisztokompatibilitási antigéneket és az állat immunválaszá-
nak szintjét (Ir-gének) a H-2 gének határozzák meg. Az egyes egértörzsekre jellemző antigéneket, vagyis az egér H-2 típusát az e lokuszba tartozó allélek elrendeződése adja. A különböző H-2 típusok közötti graftok immunrejekción, vagyis graftkilöködésen mennek keresztül.

H-2-restrikció Az egér H-2 hisztokompatibilitási rendszerére vonatkoztatott MHC-restrikció.

H-2D Az egér fő hisztokompatibilitási komplexén belüli genetikai lokusz. A H-2D-termékek MHC-I osztályú antigének. A H-2D-nek számos allélja ismeretes, pl. H-2D^b (rövidítve D^b), H-2D^q (D^q) stb. A lokuszokat és allélokat dőlt betűvel, termék-

küket nagy betűvel írják, pl. a H-2D^b allél terméke a H-2D^b antigén.

H-2I-régió Az egér fő hisztokompatibilitási komplexében (MHC) az I-régióba számos olyan gén tartozik, amely MHC-II-osztályú antigént kódol. Öt gént különböztetnek meg: A α , A β , E α , E β és E β 2. Ezeknek megfelelői emberben a HLA-DQ-, -DP és -DR-régió. Általános elnevezésük (I = immun) onnan adódott, hogy e régió termékei az immunválasz számos területén igen fontos szerepet játszanak.

H-2K Az egér H-2 fő hisztokompatibilitási komplexén belüli genetikai lokusz. A H-2K-termékek MHC-I osztályba tartozó antigének. A H-2K-nak számos allélja van, mint pl. H-2K^b (rövidítése K^b), H-2K^q (K^q) stb.

Magyar gyógyfürdő emlékek az Osztrák–Magyar Monarchia korából (erdélyi gyógyfürdők 2.)

JAKÓ JÁNOS

Hársfalva-fürdő: Az egykori Bereg vármegye szolymai járásában (ma Ukrajna), a Vicsa-völgy torkolatánál, lombos erdők tövében, 230 méter magasságban feküdt, az 1910-es évek elején 130 lakószobája és 24 fürdőszobája volt. Forrása (a Stefánia-forrás) égvényes savanyúvizét fürdésre használták. Hidegvíz-gyógyintézete is volt. Főbb „gyógytényezői” a „sós és fenyő belégzőtermék”, valamint „savanyuvizes és vasas ásványvízfürdők” voltak, amelyeket tüdőgümőkór, a légutak, a bélcsatorna, a hólyag és a máj bántalmai ellen alkalmaztak sikerrel, emellett „mindenféle idegbántalmak,... histeria,... hypochondria,... vérbajok,... női bajok,... sápkór” esetén is kedvező hatásúnak bizonyultak. A „Forás/ Hárs falvai emlék” feliratú képes levelezőlapot a „HÁRSFALVA-FÜDŐ/ BEREG VM.” postai bélyegző szerint 1908 júliusában adták fel, a Stefánia-forrás díszes pavilonját ábrázolja, a parkban álldogáló gyermekekkel (1. ábra). Egy 9,5 cm magas, öblös, csaknem teljes egészében világoskék színű porcelánbögre képe látható a 2. ábrán. Enyhén kihajló pereme alatt széles arany sáv fut körbe, elülső felszínét dúsan aranyozott színes virágmotívum díszíti, rajta ferdén kialakított fehér mezőben fekete betűs „Hársfalvai Emlék.” felirattal.

Marilla (Marillavölgy, Marilla-fürdő): Oravicabányához tartozó „klimatikus gyógyhely és hidegvíz-gyógyintézet” a

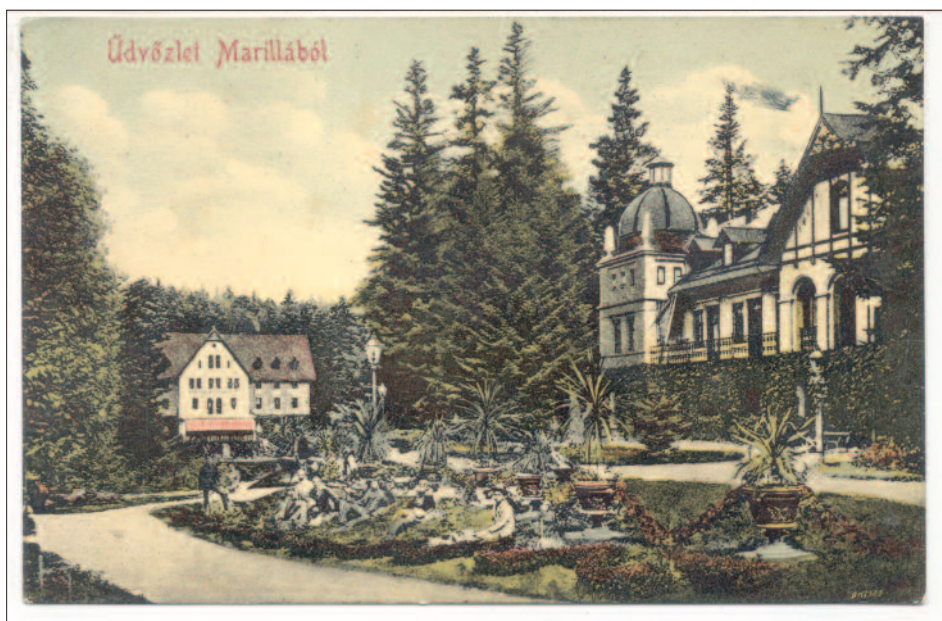


2. ábra
Porcelánbögre („Hársfalvai Emlék.”)

hajdani Krassó-Szörény vármegye oraviczai járásában (ma Románia). Az Anina-hegységben, 714 méter tengerszint feletti magasságban fekvő völgyben létesült, három oldalról fenyveserdőkkel borított hegyek védték a szél ellen, „csakis délnek van nyitva”. A fürdőtelepet 1872-ben kezdték kiépíteni. Kedvező éghajlatának és vastartalmú vizének köszön-



1. ábra
„Forás/ Hárs falvai emlék”



3. ábra
„Üdvözet Marillából”

hetően 1878-tól kedvelt pihenőhellyé vált. 1880-ban épült fel a „sanatorium (a légzőszervi és idegbetegek részére)”, majd az ezt követő évtizedekben park, több szálloda és villa is épült. „A fenyves erdők közepéből nyájasan kimosolygó park, gondosan ápolt számos... sétautával – az, amely itt az ember minden érzékét kellemesen foglalkoztatja.” Fő gyógyító eszközei a jól berendezett hidegvíz-gyógyintézet, „pneumaticus kamrák... belégzési terem... elektromos... és szén-savas fürdők” voltak. A vendégek szórakozására szolgáló eszközöket sem hanyagolták el, „zene, táncz-estélyek, társas-játékok itt is vannak, s az erdei sétautak gyönyörű kilátó-pontokhoz vezetnek...” Marillának a következő bajokban szenvedőknél látták jó hatását: gégebajok, tüdőbántalmak, tüdőcsúcshurut, idült, nem tuberculosus eredetű hörghurut, emphysema, asthma bronchiale, szívbántalmak, idegbetegségek, Basedow-kór, véredényelmeszesedés...” – olvasható egy múlt század eleji ismertetőben. Az 1890-es években a fürdőorvosi teendőket dr. Hoffenreich Mór látta el, később rajta kívül „dr. Hoffenreich A. és S. és azok segédorvosai” is



4. ábra
Lapos üvegphár („Marilla”)

a gyógyfürdő orvosaként ténykedtek. A szezon május 1-től szeptember 30-ig tartott. Az 1908 júliusában Sárospatakra küldött „Üdvözet Marillából” feliratú képes levelezőlapon a háttérben a Gyógyterem, a park mellett jobbra pedig az Erdőlak díszes épülete látható (3. ábra). A 11 cm magas, lapos üvegphár aranykeretes színes zománcképe ugyancsak a szép, parkosított környezetben elhelyezkedő Gyógyterem képét örökíti meg, jobb oldalon alul „Marilla” felirattal (4. ábra).

Szent László-fürdő (Püspökfürdő): A régi Bihar vármegyében (ma Románia) Nagyváradtól délkeletre 8 km távolságban, Hajó község határában, a „Somlóhegy aljában igen sok hévforrás fakad, melyek a Szent László – vagy mint a nép nevezi – a Püspöki fürdő alapját képezik.” Már évszázadokkal ezelőtt fürdőhely volt itt, „később a törökök igen fényes fürdőket építettek, melyeknek nyomai most is láthatók” – adja hírül egy 1892-ben kiadott ismertető. A jelenlegi fürdő a XIX. században épült, a tengerszint felett 132 méter magasságban, „alapját báró Bémer és Szaniszló püspökök vetették meg”. A fürdő voltaképpen két részből állt, a parkból és a nagyudvarból. A virág- és rózsaujtatványokkal díszített park északi oldalán állt a kápolna, nyugati szélén az „elegáns gyógycsarnok étkező-, társalgó- és táncztermekkel”, déli oldalán a főépület, 46 kényelmesen berendezett szobával. A főépületet fedett folyosó kötötte össze az Ivó-forrással, valamint az István- és az Erzsébet-fürdőkkel. A park déli részén volt a Lipovniczky- és a Családfürdő, valamint a főépülettel szintén fedett csarnokkal összekötött Frigyes-forrás, utóbbinak a vizét „ivógyógymódra” használták. Nem messze innen fakadt a kis tavat képező Bugyogó-forrás, amelynek „fődísz” a kora tavasztól késő őszi virágzó *Nymphaea thermalis*, a hévvízi tündérrózsa volt. „Ez az Egyiptomból származó virág Európában csakis itt, és innen Kitaibel által átültetve a budai Lukácsfürdő-tóban tenyészik.” A park délnyugati oldalán állt



5. ábra
„Püspök-fürdő.”

az Amerika-szálló 20 vendégszobával. A nagyudvar a szerényebb fürdőket foglalta magában, itt található a Nép-szálló is, 45 szobával. „Ezzel kapcsolatban áll a Lőrincz-fürdőház, három óriási medencével”. Szent László-fürdőnek igen sok „hévforrása” volt, a fürdőmedencéket közvetlenül a források fölé építették, és az egyes fürdőket az adott forrásokról nevezték el. Az István-, Erzsébet-, László-, Fűzfás-fürdők közös fürdőre szánt nagy medencék, a Család- és a Lipovniczky-fürdők kabin- és kádfürdők voltak. Szent László-fürdő vizei a „tisztá hévvizek” közé tartoztak, ebből adódóan leginkább azon betegségeken alkalmazták a fürdőket, „a hol a tiszta hévvizek melegebb fürdői ajánlatnak” (csúsz, köszvény, idegbajok, a „környi idegek bántalmái”, hűdések, az „ivarszervek betegségei”, izzadmányok, máj-, lép-, vesebajok). A forrásvizet a „gyomor-bajosok, hörghurutban szenvedők, görvélyesek” isszák is. A vendégek szórakoztatására szolgált a „naponta háromszor játszó térszene, ünnep- és vasárnapokon katonai zenekar szokott hangversenyeket adni. Táncestélyek, reuniók gyakoriak.” A fürdő birtokosa a nagyváradai püspök

volt, aki „saját tisztjei által kezelteti.” A fürdőorvosi teendőket az 1890-es években dr. Filkor Lajos, később dr. Nagy Ignác látta el. Az 5. ábrán bemutatott „Püspök-fürdő.” feliratú képes levelezőlapot 1908 júliusában adták fel Nagyváradon. A parkban sétáló elegáns hölgyek mögött a Gyógyterem díszes épülete figyelhető meg. A 10 cm magas, lapos zöld üveg pohár fehér zománcképe egy bokrok között álló, gyümölcsöket kínáló kislányt ábrázol, felette arany betűkkel a „Püspök fürdői emlék” felirat olvasható (6. ábra).

Szováta: Magyar lakosú kisközség volt a régi Maros-Torda vármegye nyárádszeredai járásában (ma Románia), 560 méter tengerszint feletti magasságban. Szováta a parajdi sóterülethez tartozik. Létének kezdetei a római korra tehető, amikor területén intenzív sóbányászat folyt, ami később, a középkorban is folytatódott. A só és a víz kölcsönhatása, az elhagyott „bányavágatok kioldódása, beomlása évszázadok óta tart.” A települést 1602-ben említik először „Szavata” néven. A fürdőélet kezdetei a XIX. század közepére tehető, amikor a Fehér-tó partján megjelentek az első épületek. Az első igazi gyógyfürdő az 1872-ben megnyílt Gera-fürdő volt. Nem sokkal később a Fekete-tó (vagy Jordán-tó) fürdőül történő hasznosítására is sor került. Hírnevét azonban nem ezeknek a sós tavaknak, hanem a Medve-tónak köszönheti, aminek kialakulását már jól nyomon lehet követni: „1875 Úr napja, dél előtt 11 óra..., ekkor szakadt be az Illyés Lajos (régén Fórika) rétje..., és a rajta átfolyó patakok vize kezdett tóvá duzzadni. A feltöltődés kb. 10 évig tartott..., a tó ekkor vette fel a végleges (mai) alakját... Az első időben nem haborgatta senki, így a víznek volt ideje a fokozatos felmelegedésre.” A Medve-tó 288 méter hosszú, szélessége 130–201 méter, legnagyobb mélysége csaknem 19 méter, vizének sótartalma 256 g/l. „Hőmérsékleti viszonyai páratlanok, a felszíntől lefele egyre melegebb.” Amióta a fürdőélet megélénkült, a tó



6. ábra
Lapos zöld üveg pohár
(„Püspök fürdői emlék”)



7. ábra
„Szováta-fürdő. Medve-tó.”

vize állandóan keveredik, így hőmérséklete lényegében állandó, 40 °C körüli, „reumatikus, nőgyógyászati, endokrin zavarok, gyulladások, ízületi bántalmak kezelésében” páratlan. Szováta területén az említett tavakon kívül több kisebb sóstó is található, némelyikük vize, például a Mogyorós-tóé, fürdésre szintén alkalmas. A fürdőtelep, mely alsó és felső részből állt, a Hargita-hegylánc déli lejtőjén épült fel, tölgyerdők közt fekvő meleg és hideg sóstavakkal, kád- és tükörfürdőkkel, nyílt uszodákkal és zuhanyokkal. „A felső és régi telepen 200 szoba állt a vendégek rendelkezésére. Van két szép szállója, éttermei kávéházzal, teraszszal. A Medve-tó partján társalgó terem czukrászdai és kávéházi helyiségekkel, a villák egész sora vendégszobákkal. Az alsó és felső telepen, meg a faluban 500-nál több szoba áll a vendégek befogadására.” A fürdő a szovátai református egyházközség tulajdonában volt, évente több száz vendég kereste fel. Orvosa a múlt század elején dr. Reichardspers Lajos volt. Az 1913 nyarán Brassóba

küldött „Szováta-fürdő. Medve-tó.” feliratú képes levelezőlapon az előtérben többségükben kalapot viselő fürdőző hölgyek, urak és gyerekek népes csoportja látható, a háttérben a jellegzetes tóparti fürdőépületekkel (7. ábra).

A 8. ábrán bemutatott 9 cm magas, a talpánál 5,5 cm, enyhén kihajló felső pereménél 8 cm átmérőjű porcelánbögre kétoldalt aranyozott keretbe foglalt széles fekete zománc-kép díszíti. A rendkívül finom rajzú képen a Medve-tóban csónakázó hölgyek mögött, a tó partján fürdőépületek figyelhetők meg, a kép bal oldalán egy kis sziget, két kis fahíddal. A perem alatt a „Szovátafürdő, Medve tó és sziget részlet.” felirat olvasható. Ritka emléktárgyat, üvegből készült, csiszolt peremű levélnehezéket (levélnyomót) láthatunk a 9. ábrán. Az 1,5 cm vastag üveglap hátoldalát díszítő képen egy jórészt kopár hegyekkel körülvett kis tó tűnik szembe, két partján egy-egy férfialakkal. Alul középen található az „Üdvözet Szováta fürdőről.” felirat.



8. ábra
Porcelánbögre („Szovátafürdő, Medve tó és sziget részlet.”)

Visk-Várhegy: Visk nagyközséghez tartozó kis fürdő az egykori Máramaros vármegye huszti járásában (ma Ukrajna), a Várhegy oldalán, az egykori vár alatt, 587 méter tengerszint feletti magasságban létesült, nagy bükkerdőségektől körülvéve. A viski fürdőt 1818-tól tartják számon, Kölcsey Ferenc is gyakran megfordult itt. A fürdő fénykorát az első világháború előtti években élte. „Nyolcz svájci stylben” épült házban 84 szoba állt a vendégek rendelkezésére. Két forrása volt, a József-forrás vizét ivókúrára és fürdésre egyaránt használták, a Gábor-forrás vizét csakis fürdésre. A lakóépületeken kívül „két fürdőháza van 12 fürdőkabinnal és hidegvíz-gyógymódra szükséges kellékekkel.” Égvényes, konyhasós, vasas savanyúvizét vérszegénység, „lélegző- és emésztőszervi bajok és női bajok” ellen használták. A fürdőtelep orvosa és egyben tulajdonosa is az 1900-as évek elején dr. Lengyel Alajos volt. A 10. ábrán bemutatott „Üdvözet Visk várhegy-



9. ábra
Üveg levélnehezék
(„Üdvözet Szaváta fürdőről.”)

gyógyfürdőből! /u. p. és vasut állomás Bustyaháza Máramaros megye.” feliratú, 1904-ben feladott ún. mozaik képes levelezőlap bal oldalán gyógyforrás, közepén fürdőépület, jobb oldalán pedig az igazgatói lakás és iroda korabeli képe látható.

Egy 13,5 cm magas, csaknem fél cm vastag falú, talpas öreg – több mint 160 éve készült – ivópoharat csodálhatunk meg a 11. ábrán. Elülső felét a Várhegy és az oldalában létesített fürdőépületek sokaságának jellegzetes képe díszíti, alatta a



10. ábra
„Üdvözet Visk várhegygyógyfürdőből!”



11. ábra
Talpas üveg ivópohár („Viski
Várhegy Emléke 1857.”)

„Viski Várhegy Emléke 1857.” felirat olvasható, hátul virágmotívum közepén „OA” monogram fedezhető fel. A kép és a feliratok egyaránt „köszörült” technikával készültek.

Vizakna-fürdő: A valamikori Alsó-Fehér vármegyében (ma Románia), Nagyszeben közelében található Vizakna mezővárosához tartozott, a tenger szintje fölött 484 méter magasan feküdt. A város keleti felében elterülő óriási sótömeget már a rómaiak bányászták; e bányák az idők folyamán vízzel megteltek és kisebb-nagyobb sós tavakat képeztek, amelyek körül modern fürdőtelep létesült nagy szállodákkal és számos magánházzal. Tavai a Meleg-tó (40 °C hőmérsékletű vize 25% sót tartalmaz), a Thököly-tó (25–30 °C), a Vörös-tó és a Zöld-tó (utóbbiak vize 24–27 °C hőmérsékletű). A Vörös-tó mögött emelkedett a fürdőépület, nyolc szobájában 12 káddal, a tavak partján az 1900-as évek elején 200 öltözőfülke állt a fürdővendégek rendelkezésére, volt külön gyermekfürdője, valamint meleg fürdőháza is (kádfürdővel, meleg vízü medencével és iszapfürdővel). A hegyoldalon három sósvízű forrás fakadt, vizüket ivókúrára használták.

„Görvélyesek, csúzos és köszvényes bántalmakban, nemkülönben női bajokban szenvedő betegek kitűnő sikerrel alkalmazták a sóstavak fürdőjét.” A fürdőtelepet erdős park vette körül. A 12. ábrán látható képes levelezőlapot 1912. augusztus 23-án adták fel a vizaknai postán (és másnap, augusztus 24-én már meg is érkezett Aradra!). A „Vizaknafürdő. Melegfürdő tó részletekel” feliratú lapon az előtérben kisebb fürdőépületek között a Meleg-tó részletei láthatók, mögöttük az impozáns nagy fürdőépülettel, a háttérben a város részletei és a templomtorony tűnnek fel. Ugyancsak a Meleg-tónak és környékének jellegzetes képét örökíti meg a „Vizakna.” feliratú, színes zománcképes porcelánbögre is. Motívuma a képeslapéhoz hasonló, csupán kissé nagyobb területét mutatja be a fürdőnek, a kép bal oldalán a fürdőépületekkel fedett folyosó által összekötött, háromemeletes Kincstári szálloda jellegzetes szép épülete is megfigyelhető (13. ábra).



13. ábra
Porcelánbögre („Vizakna.”)



12. ábra
„Vizaknafürdő.
Melegfürdő tó részletekel”

Hársfalva-fürdőt a 2000-ben kiadott „Kárpátalja” útikönyv meg sem említi.

Marilla (Marila) ma is meglévő gyógyhely tbc-szanatóriummal (bár „az utóbbi állaga mára rendkívül leromlott”).

Szent László-fürdő (Püspökfürdő), románul Baile Episcopiei ma Május 1 Fürdő néven ismert közkedvelt fürdőhely, számos szállodával, panzióval, fürdőmedencével. Különös vonzereje az ország egyetlen működő hullámfürdője.

Szováta (Sovata) az 1970–1985 között épült számos új szálloda és modern kezelőközpont ellenére megőrizte patinás, XIX. századi építészeti stílusát, ami különösen vonzóvá teszi most is. „A rendszerváltás utáni pangásból csak 1999 után kezd újjáéledni.”

Visk (Viskove) régi híres fürdőjének 1945 után „bealkonyult”, mégsem maradt fürdő nélkül a község. A közvetlen közelében fekvő Sajánban talált gyógyforrások vizének köszönheti „utóda”, a sajáni fürdő népszerűségét, modern szanatóriumaival, szállodáival és vendégházaival napjainkban is kedvelt nyaraló- és gyógyfürdőhely. A sajáni gyógyvizet emésztőrendszeri betegségekben ivókúrára is előszeretettel alkalmazzák.

Vízakna (Ocna-Sibiului) ma is látogatott üdülő- és fürdőhely.

Köszönetnyilvánítás: Az emléktárgyak fényképeinek elkészítését Tátrai Péternek köszönhetem, a képeslapok fényképeinek elkészítéséért Tukacs Ilonának, a nyíregyházi Kállay Rudolf Orvostudományi Szakkönyvtár munkatársának tartozom köszönettel.

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrasmunkák:

Boleman István: Magyar gyógyfürdők és ásványvizek. A Magyar Szent Korona Országai Balneológiai Egyesületének kiadványa, Budapest, 1892.

Csiffáry Gabriella: Régi magyar fürdővilág. Helikon Könyvkiadó, Budapest, 2004.

Erdős József: Magyar fürdő-kalauz. Hatodik kiadás. Engländer és Társa Könyvnyomtató Műhelye, Tata, 1911

Németh Adél: Kárpátalja (3., javított kiadás), Panoráma „mini” útikönyvek, Panoráma, Budapest, 2000.

Papp Samu, Hankó Vilmos (szerk.): A Magyar Birodalom ásványvizei és fürdőhelyei. A Magyar Balneológiai Egyesület Kiadványa, Budapest, 1907.

Révai Nagy Lexikona. Az ismeretek enciklopédiája. I–XXI. kötet. Révai Testvérek Irodalmi Intézet Részvénytársaság, Budapest, 1911–1935.

Immunológiai szótár

H-2I Egér MHC-I osztályú antigén, amelyet a H-2D-hez szorosan kapcsolódó lokusz kódol. Kimutatható lépsejteken, target-determinánsként viselkedik graftkilökődés és citotoxikus teszt során. Szerológiai keresztreakciót mutat H-2D-vel és H-2K-val.

H-faktor A C3b-hez kötődő glikoprotein, amely akadályozza a B-faktornak a C3b-hez való kötődését, felgyorsítja a Bb diszociációját a C3b-ről és serkenti a C3b I-faktor általi konverzióját iC3b-vé. Ezáltal az alternatív komplementaktiválási út inhibitoraként viselkedik.

haemocyta Gerinctelen állatok biológiájában a keringő és a helyhez kötött leukocytákat egyaránt jelölő, általános kifejezés. Belső védelmi mechanizmussal, pl. fagocitózissal és tokképzéssel kapcsolatos, olyan állatokban, amelyeknek nagy „nyitott” keringési rendszerük van (ízeltlábúak, puhatestűek). Szintén lásd coelomocyta.

hagyományos B-lymphocyta A gyermekkort követően emberben a B-lymphocyták leggyakoribb típusa, amely CD5-negatív. A B-1 lymphocytáktól való megkülönböztetésre használt kifejezés.

hálózatelmélet N. K. Jerne nevéhez fűződő elmélet, amely szerint az immunrendszert az immunglobulin-molekulákon és a lymphocyták antigénreceptorain levő, egymással kapcsolatban álló antigénkötő helyek (paratópok) és idiotípusedeterminánsok (idiotópok) hálózata szabályozza. Minden paratóp képes egy külső antigénen levő epitóp és egy másik immunglobulin-molekulán levő idiotóp felismerésére (belső képmás). Mivel minden immunglobulin-molekulán van egy idiotóp, s ennek van egy megfelelő paratópja, a kölcsönhatásokból hálózat jön létre. Feltételezik, hogy a rendszer két fő alkotóeleme közötti kölcsönhatás természetétől függően az eredmény stimuláció vagy szuppresszió lehet, amely végül is a rendszer egyensúlyát biztosítja. Egy külső, új epitóp megzavarja a rendszert, amely új, dinamikus ekvilibrium elérésére törekszik. Bár a rendszer komponensei (idiotípus, anti-idiotípus, belső képmás) megfigyelhetők, nincs meggyőző bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az immunrendszer mint egész, valóban az elméletnek megfelelően működik.



BIOIBERICA

Kiváló, non-invazív lehetőség az ízületi folyadék összetételének helyreállítására!

**Szájon át adható, bélrendszeren keresztül felszívódó,
klinikailag tesztelt Hyal-Joint[®] hialuronsav**



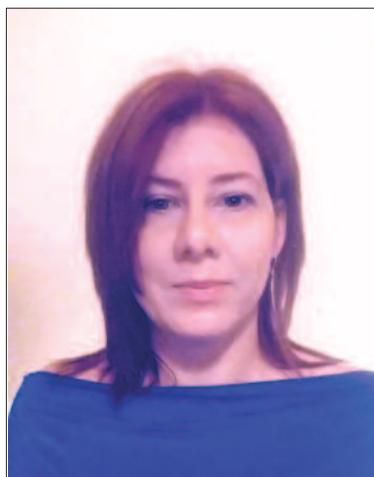
Szervezetünkben az életkor előrehaladtával kevesebb hialuronsav termelődik, a kötőszövetek rugalmassága, illetve az ízületi folyadék viszkozitása csökken, ezért fájdalmas ízületi gyulladás, porckárosodás alakulhat ki - arthrosis, melynek az injekciós kezelés volt eddig az egyik hatékony megoldása.

A spanyol Bioiberica gyógyszeralapanyag-gyártó cég áttörést ért el a bélrendszeren keresztül felszívódó hialuronsav kutatásban.

Természetes alapanyagból egy újfajta szabadalmaztatott eljárással, előállította a **Hyal-Joint[®]** nevű hatóanyagot, kapszula formájában!

A **Hyal-Joint[®]** hialuronsav szájon át történő szedésének előnyei:

- Az összes ízületnél kifejtheti hatását, egyben segíthet a kötőszövetek víztartalmát, rugalmasságát regenerálni, fenntartani.
- Egyszerű, költséghatékony alkalmazás.
- Tudományos kutatások, klinikai tesztek igazolták, hogy a **Hyal-Joint[®]** hialuronsav hatásosabb a fermentációs eredetű hialuronsavnál.
- Jól felszívódik a patkóbélből, gyulladáscsökkentő és porcvédő hatású.
- A **Hyal-Joint[®]** szedése növelheti az ízületi folyadék viszkozitását, így az ízületek ismét aktívak és fájdalommentesek lehetnek!



MÓNOK GABRIELLA

Boglárka

Mit érne az életem, ha nem nevetnél minden reggel rám,
ha mosolygós szemeiddel nem tekintenél többé énreám!
Mit érne a nap, ha csipogó hangoddal nem beszélnél velem,
elfeledtetve minden bajt, mit az éj hajnalra hozott nekem.

Kékszemű, kis királynéként élted a gyermeki világod velem,
szárnyaid próbálgatva lépdeltél napról – napra énmellettem.
Voltak álmaid, melyekért küzdettél büszkén, sokszor némán,
nem félve az időtől, mely Téged többször cserbenhagyott már.

De elszántad magad, hogy elérd minden gyermeki álmodat,
s én csak álltam, és bámultam reád megdöbbenve, hallgatag.
Hihetetlen volt a kitartás, mellyel kötelességeid megcsináltad,
ezt a világot már kislányként, nyitott szívvel magadba zártad.

Az öcséddel néha harcoltál, néha engedve hagyta őt hátra,
elkerülted okosan a vitát, ne legyen neki ebből sohasem kára.
Egy törékeny gyermek voltál, ki bizalmába fogadta e világot,
nem akartad tudni a mások között zajló céltalan, buta játékot.

Büszke vagyok rád, mert a véleményed mindig felvállalva,
éled gyermeki életed, céljaid folytonosan magad előtt tartva.
Tudom, sokszor küzdesz törékeny tested fájdó mozdulatával,
de nem törődsz a hosszú kilométerek fárasztó sodrásával.

Büszke vagyok rád most is, nap – nap után, egyre jobban,
szeretlek azóta, hogy megfogtalak szorosan a karjaimban!
S te ölelve hozzám értél kicsinyke ujjaiddal mély álmodban,
ahogy az otthon melegében, halkan a Nevedet suttogtam!

2013. szeptember 23.



POZSÁR EDIT

A sas

Felszáll a sas, kopár sziklaszirt
Tetején áll büszkén, s letekint.
Tisztán látja múltját:
Párját, sarjait mind.

Bánatot lát pihegő mellkason ülni,
Könnyet vél szüntelen utat törni,
S a fájdalom feltörő hangját
Hallja a szirtnek magasán.

Kitárja szárnyát, utószor száll alá az égnek,
S alant köröz az égi messzeségnek.
Büszkén, bátran, ahogy sas teszi,
Mert odalent párja siratja, keresi.

Így szól a sas: „– Párom vagy nekem mindörökre.
Gyöngé lelked hitét fájdalom ne törje!
Midőn téged is elenged majd a földi lét,
Itt várlak fent, hol a szirt az égbe néz.”

Felszáll a sas, kopár sziklaszirt
Tetején áll büszkén, s letekint.
Lelkében béke honol, csendre int,
S azt, mi bántotta, már feledti mind.

Api emlékére, 2012. január 26.

Kongresszusi naptár

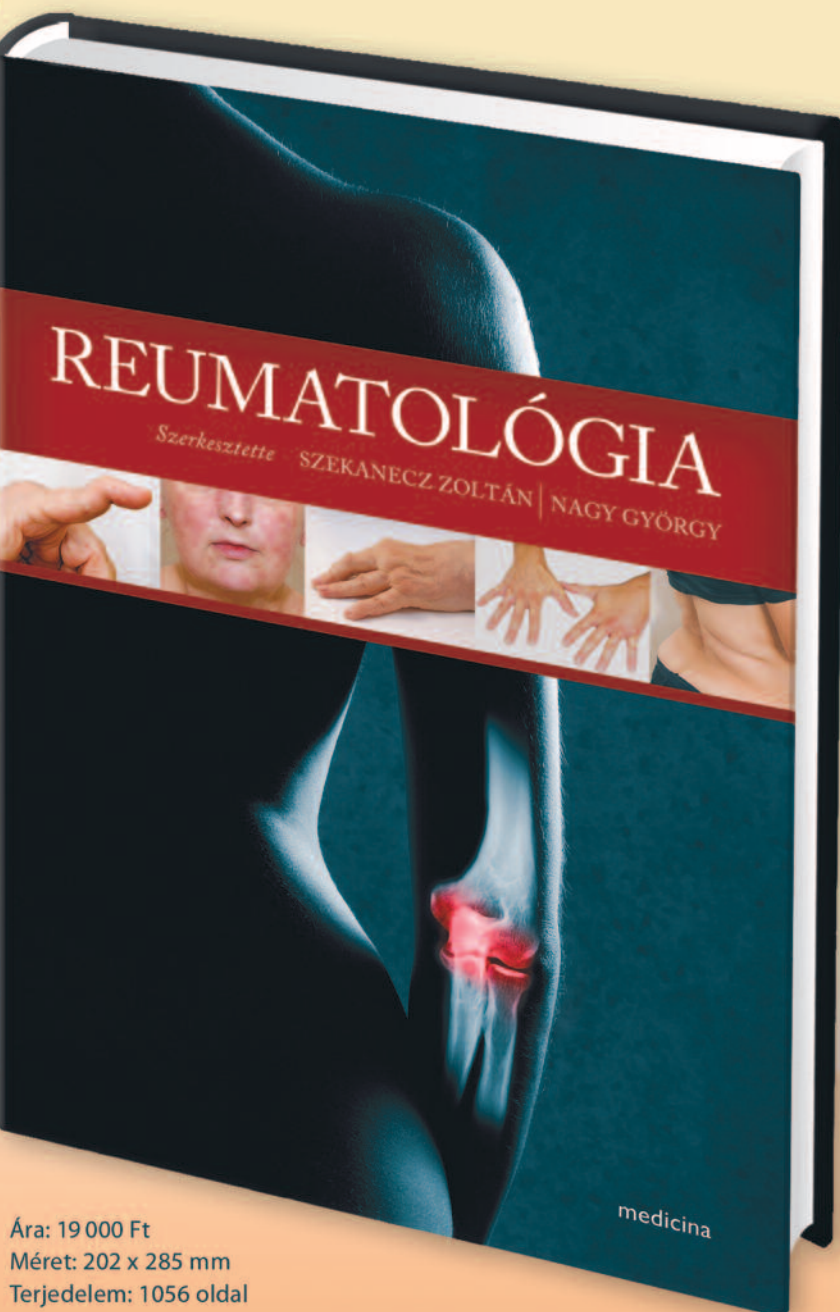
Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2019				
szepember 26-28.	MRE vándorgyűlés	Eger	MRE, Congress Service, Dr. Nagy Katalin	www.mre.hu; www.congress-service.hu
október 3.	XXII. MIT-MLDT Laboratóriumi Szakmai Továbbképző Tanfolyam	Budapest (Honvédkórház)	Dr. Miklós Kata	katamik@gmail.com
október 11-12.	MRE Észak-Kelet-Magyarországi Szekció tudományos ülése	Eger	Dr. Nagy Katalin	nagykatalin@gmail.com
október 12.	MRE Budapesti Szekció tudományos ülése	Budapest (ORFI)	Dr. Hunka Aniella	hanielladr@gmail.com
október 15.	MRE Közép-Magyarországi Szekció tudományos ülése	Érd	Dr. Barta Zsuzsa	drbartazsuzsanna@gmail.com
október 16-18.	MIT (Magyar Immunológiai Társaság) vándorgyűlése	Bükfürdő	MIT, Remedicon	www.mit.hu
október 21-22.	12 th Annual Congress on Immunology & Immunogenetics	Róma	Conference Series LLC Ltd	https://immunologycongress.immunologyconferences.org/
november 8-13.	ACR kongresszus	Atlanta	ACR	www.rheumatology.org
november 15-17.	Magyar Balneológiai Egyesület vándorgyűlése	Egerszalók (Hotel Saliris)	Magyar Balneológiai Egyesület, EQ-Congress	www.balneologia.hu
november 22-23.	MRE Ifjúsági Szekció konferenciája	Cegléd	MRE, Dr. Végh Edit	veghe22@gmail.com
november 22-23.	MRE Dél-Dunántúli szekció tudományos ülése	Pécs (Akác u. 1.)	Prof. Dr. Sütő Gábor	gabor.suto@immunologus.hu
november 28-30.	MESIA (Middle-Eastern Society of Immunology and Allergy) kongresszusa	Samorin-Pozsony, Szlovákia	MESIA	www.mesia2019.sk
2020				
február 13-16.	EWRR 40 th (European Workshop of Rheumatology Research)	Leuven, Belgium	EWRR, Prof. Rik Lories	www.ewrr.org
március 5-7.	6 th Scleroderma World Congress	Prága	World Scleroderma Foundation, AIM Congress	www.worldsclerofound.org
március 19-21.	DROP8 (műtétes szakmák, rehabilitáció, sürgősségi)	Debrecen	Prof. Dr. Szekanez Zoltán, Congress Service	www.congress-service.hu
április	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia) (cikluszáró)	Budapest	Prof. Dr. Géher Pál	reuma.tanszek@irgalmas.hu
április 3-4.	Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum	Pécs	Prof. Dr. Czirájk László	erdosi.judit@pte.hu

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdomsága

A magyar reumatológia történetének áttekintésétől a reumatológiai kórképek osztályozásán, epidemiológiáján és gazdaságtanán, a diagnosztika számos új lehetőségén keresztül a könyv betekintést enged az immunológiai alapokba, a fájdalomérzés, a csontanyagcsere, az infekció/vakcináció és hálózatelemzés izgalmas kérdéseibe, végül igen részletesen ismerteti a terápiás lehetőségek széles körét és az egyes reumatológiai kórképeket.



Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650



Ára: 19 000 Ft
Méret: 202 x 285 mm
Terjedelem: 1056 oldal

Keresse könyveinket a honlapunkon **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

Hyperuricaemia húgysavlerakódással – Egy szisztémás kórkép¹



Adenuric[®]
(febuxosztát)
Csökkentse célértékre napi² kezeléssel!³

Figyelmeztetés

Igazolt ischaemiás szívbetegségben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztáttal kezelni.²

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
2040 Budaörs, Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**
Innovációval az életminőség javításáért.

Az ADENURIC[®] a Teijin Pharma Ltd. Tokió, Japán bejegyzett védjegye.

Adenuric[®] 80 mg 28x, 120 mg 28x filmtabletta, 80 mg ill. 120 mg febuxosztát filmtablettánként

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V). A hatályos alkalmazási előírást a <https://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/> webcímen a gyógyszer készítmény nevének keresésével, majd a keresés eredményénél a dupla nyílra, majd az SPC ikonra kattintva tudja elérni.

Készítmény neve	Bruttó fogyasztói ár	Emelt támogatási kategória	Térítési díj emelt támogatás esetén	Emelt támogatási összeg	Közfgyógyon kiváltható-e
ADENURIC 120 MG FILMTABLETTA	9 047 Ft	70%	2 714 Ft	6 333 Ft	igen
ADENURIC 80 MG FILMTABLETTA	9 047 Ft	70%	2 714 Ft	6 333 Ft	igen

ADE2019#16837#

Az aktuális áráért, kérjük, keresse fel a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapját. (www.neak.gov.hu)
A dokumentum lezárásának időpontja: 2018.11.06. Az érvényesség ideje: 2020.11.06.

1. Richette P et al. Nat Rev Rheumatol 2014; 10(11): 654-61 2. Adenuric alkalmazási előírás (2018.10.29.) 3. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14