

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

MIBA

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

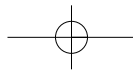
A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSAVAL



LXV. ÉVFOLYAM



3/2012



MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

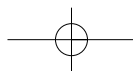
MIBA

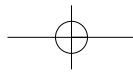
A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA

A MAGYAR ENDOKRINOLÓGIAI ÉS ANYAGCSERE TÁRSASÁG,
A MAGYAR GASZTROENTEROLÓGIAI TÁRSASÁG,
A MAGYAR HEMATOLÓGIAI ÉS TRANSZFUZIOLÓGIAI TÁRSASÁG
ÉS A MAGYAR HYPERTONIA TÁRSASÁG TÁMOGATÁSÁVAL

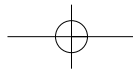
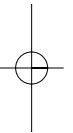
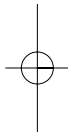
ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

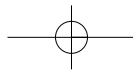
- | | | |
|--|-----|--|
| DR. TÍMÁR JÓZSEF | 137 | A GYOMOR-BÉL RENDSZERI RÁKOK
PROGNOSZTIKUS MOLEKULÁRIS
PATOLÓGIÁJA |
| BARTÁK BARBARA KINGA
NAGY ZSÓFIA BRIGITTA
DR. MOLNÁR BÉLA
DR. SPISÁK SÁNDOR
DR. TULASSAY ZSOLT | 148 | A SEJTEN KÍVÜLI SZABAD DNS,
MINT LEHETSÉGES JELÁTVITELI MOLEKULA
MOLEKULÁRIS ÉS FUNKCIONÁLIS
VIZSGÁLATAINAK ÁTTEKINTÉSE |
| NAGY ZSÓFIA BRIGITTA
BARTÁK BARBARA KINGA
DR. MOLNÁR BÉLA
DR. SPISÁK SÁNDOR
DR. TULASSAY ZSOLT | 157 | A KERINGŐ ÉS SZÖVETI microRNS-ek
SZEREPE ÉS KIMUTATÁSUK LEHETŐSÉGEI
DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEKBE |
| DR. NAGY VIKTOR | 165 | ÚJ ISMERETEK A HYPERTONIA
KÓRISMÉJÉRŐL ÉS KEZELÉSÉRŐL |
| DR. JUHÁSZ MÁRK | 175 | GYAKORLATI ÚTMUTATÓ A THROMBOCYTA-
AGGREGÁCIÓ-GÁTLÓKKAL KEZELT
BETEGEK ENDOSZKÓPOS VIZSGÁLATÁHOZ |
| DR. FEJES IMOLA
DR. LÉGRÁDY PÉTER
DR. BAJCSI DÓRA
DR. FARKAS KATALIN
DR. ÁBRAHÁM GYÖRGY | 179 | A VIZSGAIDŐSZAK MINT STRESSZ-SZITUÁCIÓ
HATÁSA A CARDIOVASCULARIS
PARAMÉTEREKRE EGÉSZSÉGES EGYETEMI
HALLGATÓKBAN |





	GYÓGYSZEREINK
DR. EGGENHOFER JUDIT	185 RENINANTAGONISTÁK
DR. EGGENHOFER JUDIT	191 A MEPROBAMÁT TÜNDÖKLÉSE ÉS BUKÁSA
	KÖNYVISMERTETÉS
DR. MÁTRAI ZOLTÁN	195 KÁSLER MIKLÓS (SZERK.): AZ ONKOLÓGIA ALAPJAI





E SZÁMUNK SZERZŐI

Barták Barbara Kinga

Az Eötvös Loránd Tudományegyetem végzős biológus mesterszakos (MSc) hallgatója Genetika, Sejt- és Fejlődéstudomány szakirányon. 2008 óta a Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinika Sejtanalitika Laboratóriumában végez vastagbél-daganatok molekuláris biológiájával kapcsolatos kutatásokat. Jelenlegi kutatási területe a sejten kívüli szabad DNS vizsgálata perifériás vérmintákból, amelynek célja új biomarkerek azonosítása és a sejtek közötti kommunikáció, valamint a regenerációs folyamatok tanulmányozása.

Dr. Eggenhofer Judit

A Budapesti Orvostudományi Egyetem Gyógyszerésztudományi Karán 1966-ban szerzett gyógyszerészi diplomát. Gyógyszerészdoktori címet klinikai farmakológiai témából írt disszertációval szerzett. Gyógyszerhatástani és toxikológiai gyógyszerészi szakvizsgákkal rendelkezik. A Gyógyszerkutató Intézet Orvosi Osztálya után 1982-től az Országos Gyógyszerészeti Intézetben dolgozik, ahol a Klinikai Vizsgálatok Főosztályát vezette. Jelenleg az Intézet tudományos tanácsadója. A Londonban működő Európai Gyógyszerügynökség (EMA) ritka betegségek gyógyszereivel foglalkozó bizottságának – COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – magyar tagja. Fő érdeklődési területe a gyógyszerhatástan (farmakológia, toxikológia), a gyógyszerkifejlesztés és a klinikai farmakológia/klinikai vizsgálatok.

Dr. Fejes Imola

2009-ben a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán szerezte orvosi diplomáját. Azóta az SZTE ÁOK I. Sz. Belgyógyászati Klinikán, kezdetben mint belgyógyász rezidens, 2011 óta pedig mint klinikai orvos dolgozik. 2006 óta tagja az SZTE ÁOK I. Sz. Belgyógyászati Klinika Nephrologia-Hypertonia Munkacsoportjának. 2007 óta a Magyar Hypertonia Társaság, 2011 óta a Magyar Kardiológusok Társasága és az MTA Szegedi Akadémiai Bizottság Hypertonia és Nephrologiai Munkabizottságának tagja. Számos hazai és nemzetközi konferencián tartott előadásokat.

Dr. Juhász Márk

1996-ban szerzett orvosi diplomát a Semmelweis Orvostudományi Egyetem Általános Orvosi Karán. Végzése óta a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján dolgozik. Belgyógyászati szakvizsgát 2001-ben, gasztroenterológiai szakvizsgát 2003-ban szerzett. PhD fokozatát 2004-ben nyerte el, értekezése a gyomorrák és a hasnyálmirigy-rák potenciális protoonkogénjeinek és tumorszuppresszor génjeinek vizsgálatait tárgyalja. Fő klinikai érdeklődési területe a coeliakia, az irritábilis bél szindróma és a protonpumpagátlók klinikai vonatkozásai, e témákban publikálta legtöbb közleményét, könyvfejezetét, illetve tartja előadásait a magyar és idegen nyelvű graduális és posztgraduális képzésben. A Fiatal Gasztroenterológusok Munkacsoportja (FIGAMU) alapítója, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság (MGT) Vezetőségének tagja 2006 óta.

Dr. Nagy Viktor

Orvosi pályáját 1978-ban kezdte a Károlyi Kórház II. (Kardiológiai) Belgyógyászati Osztályán. Belgyógyász és kardiológiai szakvizsgát követően, 1996 óta dolgozik a Semmelweis Egyetem II. Belgyógyászati Klinikáján. Tagja a Magyar Kardiológusok Társasága Tanácsadó Testületének, vezeti a Társaság Gyógyszerterápiás Munkacsoportját. Európai Kardiológus Diplomával rendelkezik. Az Orvosi Hetilap, a Cardiologia Hungarica és a Granum szerkesztője.

MBA

MAGYAR BELORVOSI ARCHÍVUM

A MAGYAR BELGYÓGYÁSZ TÁRSASÁG LAPJA
JOURNAL OF THE HUNGARIAN
SOCIETY OF INTERNAL MEDICINE

Főszerkesztő / Editor in Chief:

Dr. Szathmári Miklós

E-mail: szatmik@bell.sote.hu

Előző főszerkesztők (Past Editors):

Dr. Hetényi Géza (1947–1949)

Dr. Gömöri Pál (1950–1958)

Dr. Julesz Miklós (1959–1962)

Dr. Magyar Imre (1963–1982)

Dr. Lehoczky Dezső (1983–1998)

A szerkesztőbizottság elnöke /

Chief of the Editorial Board:

Dr. Tulassay Zsolt

Szerkesztőbizottság / Editorial Board:

Dr. Balázs Csaba

Dr. De Châtel Rudolf

Dr. Czuriga István

Dr. Gasztonyi Beáta

Dr. Herszényi László

Dr. Jermendy György

Dr. Kahán Zsuzsa

Dr. Karádi István

Dr. Merkely Béla

Dr. Rácz Károly

Dr. Szalay Ferenc

Dr. Tenczer József

Dr. Udvardy Miklós

Dr. Vasas Livia

Dr. Wittmann Tibor

International Editorial Board

Pierre Corvol (Paris)

Fabio Farinati (Padua)

Flavio Forrel (Basel)

Gergely István (Marosvásárhely)

Korbonits Márta (London)

Peter Malferteiner (Magdeburg)

Hartmuth Neumann (Freiburg)

Jaroslav Regula (Varsó)

Davor Stimac (Rijeka)

Szabó Gyöngyi (Boston)

Kézirat, levél a következő címre érkezzen:

Szerkesztőség / Editorial Office:

Magyar Belorvosi Archivum

1083 Budapest, Korányi Sándor u. 2/a

Telefon: 210-0278 Fax: 313-9492

Kiadja a

MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Telefon: 312-2650

A kiadásért felel:

a Medicina Könyvkiadó Zrt. igazgatója

Borítótér: Fuchs Tamás, SerWise Stúdió

Nyomdai munkálatok:

Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest

Megrendelhető és előfizethető

a MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT.-nél.

Éves előfizetési díj 6000 Ft + áfa.

A Magyar Belgyógyász Társaság tagsági díja

tartalmazza a lap előfizetési díját.

Megjelenik kéthavonta. A lapot az előfizetés

beérkezésétől postázzuk.

Magyar Belorvosi Archivum © 2012.

Minden jog fenntartva. A folyóiratban

megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag

közlési joga a Magyar Belgyógyász Társaságot

illeti.

A megjelent anyagnak – vagy egy részének –

bármely formában való másolásához,

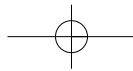
felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez

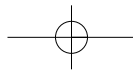
az MBT írásbeli hozzájárulása szükséges.

Index: 25 532

ISSN 0133-5464

INTERNET <http://www.medicina-kiado.hu>

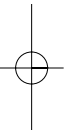
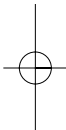


**Nagy Zsófia Brigitta**

Az Eötvös Loránd Tudományegyetem biológia alapképzése (BSc) során 2008-ban csatlakozott a Semmelweis Egyetem II. számú Belgyógyászati Klinika Sejtanalitika Laboratóriumához. Diplomamunkájának témáját a nagy átteresztőképességű módszerek, azon belül is a microarray alapú technológiák képezték. A Sejtanalitika Laboratóriumban folyó vastagbél-megbetegedésekre fókuszáló kutatásokban génexpressziós és miRNS-vizsgálatokat végzett. Tanulmányait jelenleg az ELTE mesterszakán folytatja a Genetika, Sejt- és Fejlődéstudomány szakirány végzős hallgatójaként. Fő érdeklődési területe a miRNS-ek molekuláris vizsgálata, különös tekintettel a tumorigenezis során létrejövő miRNS-ek által megvalósuló kommunikációs folyamatokra, amelyet PhD tanulmányai során tovább kíván vizsgálni.

Dr. Tímár József

Tímár József patológus, molekuláris genetikai diagnoszta, az MTA doktora, jelenleg a Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézetének igazgatója. 1976 és 1998 között a Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetének volt egyetemi tanára, 1999-2008 között az Országos Onkológiai Intézet Tumorprogressziós Osztályának vezetője. Kutatási területe a daganatok áttétképzésének és vascularisatiójának molekuláris mechanizmusa kísérleti rendszerekben és klinikai anyagokon. Szerkesztőbizottsági tagja a Clinical and Experimental Metastasis és a Cancer Metastasis Reviews folyóiratoknak.



ELŐZETES**A Magyar Belorvosi Archívum 2012/4. számának tervezett tartalomjegyzéke:**

Kovács Gábor és mtsai: Növekedési hormon és dopping

Halász Zita: Pajzsmirigyfunkció koraszülöttekben. A hypothyroxinaemia megítélése

Marczell István és mtsai: A sejtfelszíni szteroidreceptorok szerepe és klinikai vonatkozásaik

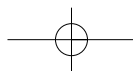
Ujhelyi Bernadett és mtsai: A könny citokintartalmának változása Graves–Basedow-kórban és endokrin orbitopathiában

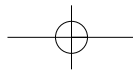
Haltrich Irén: Az Y-kromoszóma szerkezeti rendellenességeinek genotípus-fenotípus összefüggései

Pálfi Eszter és mtsai: A primer hyperparathyreosis klinikai megjelenési formái napjainkban, különös tekintettel a cardiovascularis hatásra

Kiss Zoltán és mtsai: Az erythrocytaaggregabilitás és a pulzushullám terjedésének kapcsolata obes betegeken

Sepp Krisztián: Thymuscarcinoma multiplex endokrin neoplasiában – Esetismertetés





A GYOMOR-BÉL RENDSZERI RÁKOK PROGNOSZTIKUS MOLEKULÁRIS PATOLÓGIÁJA

Dr. Timár József

Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A gyomor-bél rendszeri rákok prognosztikus markerei intenzív kutatások tárgyai, aminek alapvető oka az, hogy a klasszikus TNM vagy más klinikopatológiai tényezők prediktív ereje nem elegendő. A különböző daganatok molekuláris profilja nemcsak arra alkalmas, hogy az ún. személyre szabott kezelés alapjait fektesse le a domináns génhiba kijelölésével, hanem potenciálisan újabb, finomabb diszkriminációt tehetne lehetővé, amelyek alapján a betegség potenciális kimenetelét pontosabban lehetne becsülni. Ehhez azonban először meg kell ismerni ezeket a sajátosságokat, legalább retrospektíven nagy beteganyagban elemezni kell, és így kell eldönteni valódi klinikai hasznosíthatóságukat. Ehhez hozzá kell tartoznia a meghatározási módszer validálásának is. Ezeknek a kritériumoknak ma még csaknem egyik lokalizációjú gyomor-bél rendszeri rák prognosztikus markere sem felel meg. Ez alól talán az egyetlen kivétel a vastagbélrák, ahol már két FDA által befogadott vizsgálati módszer is létezik, de ezek gyakorlati hasznát is tovább kell elemezni. Ezek jó példát szolgáltathatnak arra, hogyan lehetséges ilyen molekuláris markereket találni, és a vizsgálatot validálni. Ugyanakkor ezek sem tökéletesek még, hiszen érzékenységük és fajlagosságuk még mindig csak jobb a ma alkalmazottakénál, de nem éri el a kívánatos 90–95%-os szinteket. Tág tere van a transzlációs kutatásoknak, amelyeknek azonban figyelembe kell venniük ezen daganatok ún. molekuláris (és egyben szövettani) sokszínűségét is.

Kulcsszavak: áttétképzés, prognosztikus marker, gyomor-bél rendszeri rák

Timár J: CLINICOPATHOLOGICAL PROGNOSTIC FACTORS OF GASTROINTESTINAL CANCERS

SUMMARY: The classical clinicopathological prognostic factors of gastrointestinal cancers reached their limit concerning specificity and sensitivity and can be classified as rather insensitive ones. This could only be improved by implementing novel prognostic markers which can be derived from the biological and molecular determinants of the metastatic potentials of malignancies. These studies are one of the most dynamically growing translational research areas stimulated by the advancements in the field of molecular pathology. However, these studies usually did not produce breakthrough in most gastrointestinal cancers except colorectal one where validated tests are already available. Overview of the literature demonstrated that these novel prognostic factors can only be established by the integration of molecular- and clinicopathological factors. Furthermore, these novel factors, similar to new therapies, must be retro- and prospectively tested in sufficiently large clinical trials.

Key words: metastatization, gastrointestinal cancer, prognostic marker

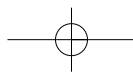
Magy Belorv Arch 2012; 65: 137–147.

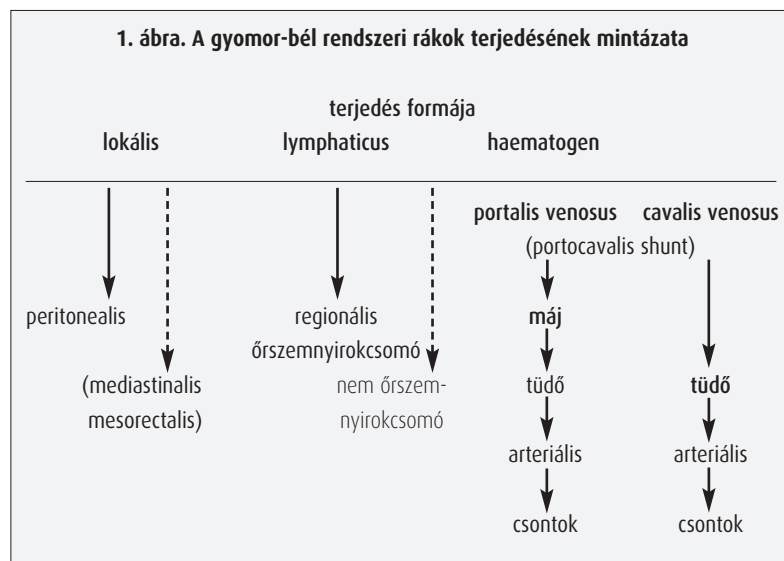
A gyomor-bél rendszeri daganatok kimenetelének becslése nagy kihívás az onkológia számára. Sokféle biológiai képességű, sokarcú daganatokról lehet szó, amelyek individuális viselkedése a klasszikus patológia, illetve a TNM rendszer segítségével csak nagy hibaszázalékkal jósolható meg. Ennek az a jelentősége, hogy egyre szélesedik az a nem kevés mellékhatással járó terápiás fegyvertár, amely képes volna a daganatrecidívát vagy a későbbi áttétek kialakulását, ha nem is nagy százalékban, de megelőzni. Ezért igen nagy a klinikai igény új markerekre, amelyek segíthetnek javítani ezen a helyzeten. Ezeket a markereket a molekuláris patológia szolgáltathatja, és kiterjedt kutatások tárgya. Mielőtt kísérletet tennék ezek szisztematikus áttekintésére, célszerű áttekinteni a gyomor-bél rendszeri

rákok progressziójának lehetséges formáit és sajátosságait.

A gyomor-bél rendszeri daganatok közös jellemzője a lokális terjedés, amelynek veszélye a peritonealis serosa elérésekor az, hogy az ide kerülő daganatsejtek a hasüregben minden különösebb inváziós/motilitási képesség nélkül kerülhetnek el távoli lokalizációkba (pl. az ovariumba: gyomorrák), azaz az előrehaladott lokális terjedés gyakorlatilag távoli áttétképzéshez vezet. Ez alól a retroperitonealis pancreascarcinoma sem kivétel. Ugyanakkor egyes típusai, mint pl. a nyelőcsőrák, döntően lokoregionális terjedés révén okoz súlyos funkciózavart, és elsősorban a mediastinum struktúráit károsítja (1. ábra).

A disszemináció másik formája a lymphaticus, ami elsősorban a hasüregi lokoregionális nyirokcső-





mókban vezet áttétképzéshez, ott is főleg az őrszemnyirokcsomóban, bár gyakori a nem őrszem érintettség is, és emiatt gyakorlatilag egyik lokalizációban sem használható a más daganatféleségek esetében oly sikeres őrszemnyirokcsomó technika (1. ábra). Ezt a képet színezi a nyelőcső sajátos és komplikált nyirokelvezetési rendszere (csak az alsó harmad elvezetése abdominalis jellegű, a többi mediastinalis). Egy kicsit hasonló a helyzet a rectumcarcinoma esetében is, ahol a lokoregionális lymphaticus terjedés a felső szakasz esetében mesentericus, míg az alsó szakaszon iliocalis.

A haematogen disszemináció általános szabálya az, hogy az egész gastrointestinalis rendszer vénás elvezetése portalis típusú, ami azt jelenti, hogy tumorai esetében az intravasatio után a daganatsejtek a portalis keringésbe és így a májba kerülnek, ahol az első áttétek keletkeznek (1. ábra). Ezt a dogmát színezik azonban a bélrendszer legproximalisabb és legdistalisabb daganatai (felső nyelőcső és alsó rectum), mert mivel itt a vénás elvezetés cava típusú, az intravasalis daganatsejtek első filterszerve és így az első áttétek helye a tüdő. Ehhez a rendszerhez hasonlít a májrak is cava típusú vénás elvezetésével (v. hepatica). Ugyanakkor portalis vénás pangás esetében (főleg májcirrhosis miatt) a portocavalis shuntök tágulata miatt ezeken a területeken nagyfokú keresztáramlás jöhet létre, ami a portalis keringést cavalissá teszi, és ezzel növeli a tüdőáttétek keletkezésének esélyét. Megjegyzendő, hogy a haematogen disszemináció gyakorlatilag mindig vénás típusú, és az artériás keringésbe az út a tüdőn keresztül vezet. A gastrointestinalis daganatok esetében a tüdőáttétek (legalábbis mikrometasztázisok) teremtik meg a lehetőséget más szervek érintettségére, ami leggyakrabban a csontrendszer lesz (1. ábra).

A kérdés azonban ennél sokkal bonyolultabb. Patológiaiilag a gyomor-bél rendszer rosszindulatú daganatai döntően adenocarcinomák, de mindkét végén a lap-

hámrák dominál, amely áttétképzése primeren lymphaticus típusú. Tovább bonyolítja a kérdést az egyes gastrointestinalis szervek rosszindulatú daganatainak genetikai sokszínűsége, ami a carcinogenesis útvonalak sajátosságaiából fakad, amit az elmúlt évtizedben egyre mélyebben ismertünk meg. Ennek következménye a progressziós folyamat genetikai/molekuláris sokszínűsége is.

Nyelőcsőrak

A nyelőcsőrakra, mint dominálónan laphámrákra jellemző, hogy progressziója főleg lymphaticus úton történik. A nyelőcsőrak anatómiai lokalizációja meghatározza, hogy milyen irányú lehet a nyirokelvezetés, és hol keletkezhet lokoregionális nyirokcsomóáttét. A felső harmad a paratrachealis és a belső jugularis nyirokcsomók felé drenálódik, a középső harmad a mediastinalis nyirokcsomók felé, míg az alsó harmad az aorta és a coeliakia felé. A vizsgálatok azt mutatják, hogy az alsó harmad regionális nyirokcsomóáttétei kedvezőtlenebb prognózisúak. Bizonytalan a jelentősége a távoli nyirokcsomóáttéteknek, különösen azokban az esetekben, amikor a regionális nyirokcsomókban nincs áttét.²⁶ A mucosára terjedő daganatok általában nem adnak nyirokcsomóáttétet, a submucosalis tumorokban kezdenek ezek megjelenni. Ugyanakkor az alsó és középső harmad submucosalis daganatai esetében még nyirokcsomóáttétek esetében is jelentősen jobb prognózist találtak az alsó harmadi daganatokhoz képest.¹⁷ A pN0, illetve pN pozitív eseteket összehasonlítva azt lehet megfigyelni, hogy azon betegek esetében, akiknek regionális nyirokcsomóáttétjük nem volt, de nem regionálisan áttét lépett fel (skip-metastasis), jobb volt az 5 éves túlélés, mint a regionális nyirokcsomóáttét pozitív betegeké.³³

Nagyon kevés adat van arra nézve, hogy a nyelőcsőrakok regionális nyirokcsomóáttéteiben hogyan

változik a daganat fenotípusa, ezt vizsgálták nyirokcsomó pozitív betegek esetében.³⁸ Megállapították, hogy a nyirokcsomóáttétekben szinte valamennyi vizsgált marker nagy gyakorisággal eltérő expressziót mutat (E-cadherin, p53, cyclinD1 és VEGF) és a nyirokcsomómarker jellegzetességei inkább mutatnak összefüggést a betegség prognózisával, mint az elsődleges tumor sajátosságai. A nyirokcsomóáttétek keletkezésének útja a lymphovascularis invázió, és ezt immunhisztokémiaileg lehet detektálni, nagyon gyakran a nyirokérdenzitás növekedésével is kapcsolatba lehet hozni, aminek hátterében a daganatsejtek által termelt VEGF-C vagy -D fokozott expressziója áll. Kiderült, hogy a daganatsejtek magas VEGF-C és -D pozitivitása multivariáns analízisben is igen erős kedvezőtlen prognosztikus tényező volt, mert szoros összefüggést mutatott a nyirokcsomó-metasztázisok keletkezésével, és így gyakorlatilag a túlélés szempontjából is kedvezőtlen független prognosztikus tényezőnek bizonyult. Nyelőcsőrakos betegek esetében elemezték a nyirokérdenzitás prognosztikus szerepét is. Megállapították, hogy a specifikus nyirokér-invázió jelenléte kedvezőtlen tényező nyelőcsőrak esetében, aminek az az oka, hogy ezen esetekben igen nagyfokú a regionális nyirokcsomóáttét kockázata, így a túlélés szempontjából is kedvezőtlen független prognosztikus tényező (1. táblázat).³¹

A primer tumor és a metasztázisok klonális sajátosságainak kérdése terápiás jelentőségű is lehet. Komparatív genomialis hibridizáció technológiával keringő daganatsejteket, nyirokcsomó, csontvelő disszeminált daganatsejteket és a primer tumor daganatsejtjeit elemezték kromoszomális markerek révén.²⁹ Megállapították, hogy a különböző szervekben – nyirokcsomó,

csontvelő –, illetve a primer tumorban más-más klonális jellemzőket lehet kimutatni ugyanazon beteg esetében, azonban egy adott szerv esetében – pl. a nyirokcsomóban, csontvelőben – talált daganatsejtek azonos klonális jellemzőkkel bírnak. Mindez arra utal, hogy maga a nyelőcsőrak disszeminációja multiklonális folyamat a primer tumorban, azonban az egyes áttéti szervekben, mint a nyirokcsomó, vagy a csontvelő, már egy klonálisan homogén populáció mutatható ki, és a disszeminált sejtklónok megőrzik genetikai stabilitásukat. Ezek a megfigyelések ellentétben állnak a más daganatfélések esetében észlelttel (pl. amit prosztatarák, emlőrák esetében lehet tapasztalni, ahol a metasztázisokban is tovább folytatódik a klonális diverzifikáció).

Korábbi vizsgálatok elsősorban a Barrett-oesophagus és annak talaján kialakuló adenocarcinoma esetében már kimutatták azt, hogy az oesophagus adenocarcinómáiban meglehetősen gyakran lehet HER2-overexpressziót kimutatni. Az újabb megfigyelések azonban arra utalnak, hogy a HER2-amplifikáció a nyelőcsőrak leggyakoribb szövettani formájában, a laphámrákban is előfordul 15%-ban.^{8, 27, 51} Míg a primer tumorban lévő amplifikáltság nem befolyásolta a daganat progressziójának kimenetelét, a keringő daganatsejtekben, illetőleg a nyirokcsomóban vagy a csontvelőben észlelt HER2-amplifikált státus egyértelmű negatív prognosztikus tényezőnek bizonyult.²⁹

A korai stádiumú laphámrákokban, a vastagbélrákokban is gyakran károsodott β -catenint és egy transzkripciósfaktort (p4EBP1) elemezték. Kimutatták, hogy az emelkedett β -catenin-expresszió⁵³, illetve a p4EBP1 pozitívitas kedvezőtlen független prognosztikus tényező nyelőcső laphámrákban.⁶⁷ Több daganatban a sejtadhézió vesztesége invazivitással és kedvezőtlen prognózissal társul. Nyelőcső laphámrákban a dezmoszóma DSC2 komponensének fehérjeexpresszióját vizsgálták, és azt találták, hogy a DSC2-vesztés kedvezőtlen kimenetellel társul.¹⁰ A hámeredetű daganatokban az inváziós folyamat kezdete az EMT (epithelialis-mesenchimalis átmenet), amelyet a TWIST1 mellett pl a FOXC2 transzkripciósfaktor szabályoz. Ennek fokozott expressziója kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyult,⁴⁴ és az ilyen tumorokban az MMP2/9 proteázok szintje is emelkedett. Az inváziós képességgel kapcsolatos fehérje az EZH2 a mátrixkapcsolatokat szabályozza, és ennek szintje kedvezőtlen prognosztikus faktornak bizonyult.¹⁵ Manapság az ún. lipidkináz jelátviteli pálya (PI3K-AKT-mTOR) az érdeklődés középpontjában áll, mert számos daganatban annak fő gátló eszköze a PTEN elvész, vagy maga a PI3K mutációt szenved. Nyelőcső laphámrákban vizsgálták az mTOR aktív állapotát (foszforilált mTOR). A laphámrákok 50%-a pmTOR pozitív, és ez kedvezőtlen független prognosztikus tényezőnek tekinthető (1. táblázat).¹⁶

A B7-H4 kostimulációs gátló molekula expresszióját vizsgálták nyelőcsőraksejteken, illetőleg ennek ösz-

1. táblázat. A nyelőcsőrakok ún. progressziós molekuláris markerei

Daganatsejt	Prognosztikus jelentőség	Irodalom
β -catenin	kedvezőtlen	53
p4EBP1	"	53
DSC2	"	10
FOXC2	"	44
mTOR	"	16
CD147/EMMPRIN	"	71
Angiogenezis		
VEGFC/D	kedvezőtlen	38
nyirokérdenzitás	"	
Immunrendszer		
CD8 magas	kedvező	4
NK-sejt magas	kedvező	37
B7H4 magas	alacsony CD8/kedvezőtlen	4
HSP110 alacsony	"	41

szefüggését a tumort infiltráló lymphoid sejtekkel.⁴ Megállapították, hogy minél nagyobb az expresszió, annál kisebb a CD3 pozitív, illetve CD8 pozitív T-sejtek denzitása a daganatfészkekben, illetve azok körül. A kostimulációs molekula fokozott expressziója a tumorsejtek felszínén igen kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyult, különösen, ha a CD8-denzitással együtt határozták meg. Megállapították, hogy a CD8 és CD4 T-sejt denzitás nagyon erős prognosztikus tényező. Minél magasabb a T-sejt denzitás, annál kedvezőbb a betegségmentes túlélés. Nyelőcsőrákos betegeknél a CD147-expressziót elemezték a daganatsejtekben RNS és fehérje szinten, és megállapították, hogy minél magasabb a fehérjeexpresszió, annál inkább növekszik a regionális áttét keletkezésének rizikója.⁷¹ A magas CD8-denzitás kedvező prognózissal jár, de a nagy NK sejtszám is kedvező prognózissal járt, és ez összefügg az IL-17 termelésével ezekben a lymphocytákban.³⁷ A HSP fehérjék rejkciós antigének lehetnek, így a HSP-110-nek az ilyen irányú szerepét elemezték nyelőcsőrákban, és összehasonlították a T-sejtes infiltrációval egy 1214 betegből álló csoportban. Azt találták, hogy a HSP-110 pozitív daganatoknak kedvezőbb a túlélése, és a HSP-110 alacsony expressziója vagy eltűnése esetében igen kedvezőtlen a prognózis, és ez összefügg a CD4 pozitív T-sejt infiltrátum denzitásának csökkenésével.⁴¹ Célszerűnek tűnik ennek alapján nyelőcsőrák esetében immunhisztokémiával megjelölt nyirokerek végezni a vascularis invázió meghatározást patológiai mintákban (1. táblázat).

Gyomorrák

A gyomorrákok döntő hányada két szövettani variáns, intestinalis és a diffúz típusú. A molekulárpatólogiai vizsgálatok azt mutatták ki, hogy a két szövettani típus eltérő génhibákat halmoz fel: az intestinalis formában az HER-2 gén fokozott expressziója mutatható ki, amelyért általában génamplifikáció felelős, és elég korán megtörténik bizonyos szuppresszor gének – mint az APC – metilációja. A diffúz forma esetében a c-Met onkogén amplifikációja mutatható ki, és a telomeráz aktiválódása is jelen van. Fontos eltérés a két forma között még, hogy az intestinalis formában nem túl nagy gyakorisággal K-RAS mutáció figyelhető meg, szemben a diffúz formával, amely inkább p53 mutációt mutat. A legkorszerűbb teljes genom szekvenálási technikákkal végzett vizsgálatok kimutatták, hogy a gyomorrákok ún. MAP-kináz jelút vonal betegségek, amelyekben azonban nagyon sokféle lehet a genetikai szereplő: MAP3K6, STK1, FER, CDKL5, ATM.⁷⁰ További sok száz gyomorrák elemzése egy másik kináz genetikai hibáját azonosította a gyomorrákok 10%-ában, ez pedig az ún. fokális adhéziós kináz (FAK), ami a migráló, invazív sejtekben aktív a sejt-mátrix kapcsolat jeleinek felerősítésében.⁴⁷ A gyomorrákok ún. második generációs mélyszekvenálása új onkogének hibáira mutatott rá, mint a RET, a K-RAS-amplifikáció, a PI3K-

mutáció (9%), az SRC-, EGFR- és MET-amplifikáció, ami arra utal, hogy a genetikai kép sokkal komplexebb, mint a szövettani.

Más daganatokban már a mindennapi gyakorlatig jutott a prognosztikus génmintázatok klinikai alkalmazása, most gyomorrákokra dolgoztak ki egy ilyen meghatározást. Ami érdekes, az a 6 génes mintázat összetétele, melyben a TOPO2A gén is szerepel, ami az antiraciklinek iránti érzékenység genetikai prediktora (2. táblázat). A gyomorrák progressziós markerei között megemlíthető az EGFR gén fokozott expressziója, amely kedvezőtlen prognózissal jár. A gyomorrákok mintegy 40%-ában a C-MYC onkogén amplifikációja is kimutatható, amely fokozott áttétképző képességet jelent. A c-Met onkogén expressziójának fokozódása a regionális nyirokcsomó, peritonealis szóródás kialakulásának markere. Ezzel kapcsolatban érdemes megjegyezni, hogy kis százalékban a c-Met onkogén transzlokációja is bekövetkezik és a TRP-MET fúziós gén keletkezik.

2. táblázat. A gyomorrák ún. progressziós molekuláris markerei

Daganatsejt	Prognosztikus jelentőség	Irodalom
EGFR fokozott	kedvezőtlen	60
cMYC amplifikáció	"	
cMET fokozott	"	
(10% amplifikáció)		
AP2A alacsony	"	
BVES alacsony	"	
FHL1 alacsony	"	
Stroma		
VAP1 alacsony	kedvezőtlen	60
SOX18 magas	"	
Immunrendszer		
CD83+ dendritikus sejt magas	kedvező	19
FOXP3+Treg alacsony	"	25

Újabban a gyomorrák prognosztikus faktorai között megjelentek daganatstroma-specifikus markerek, mint a fibroblast-TWIST1, az endothel-VAP1 vagy a stromalis lymphangiogenicus SOX18. Ezek közül kettő szérumerkélőként szolgált, a VAP1-csökkenés vagy a SOX18-emelkedés kedvezőtlen prognosztikai faktorok voltak multivariáns elemzésben is (2. táblázat). A HER2-amplifikált gyomorrák kezelése éppen most változott, de kiderült, hogy ez a jellegzetesség önmagában kedvezőtlen túlélést jelez. Sajnos nehéz lesz érzékeny markerként használni azokat, amelyek elvesztése kedvezőtlen prognózissal jár, mint az AP2a transzkripciós faktoré, a BVES adhéziós molekuláé

vagy az FHL1-é.⁶⁰ Gyomorrákban az emelkedett Se-EPO-szint emelkedett vascularizáltsággal, gyakoribb nyiroksomóáttétekkel és emiatt kedvezőtlenebb túléléssel jár. A klasszikus hormonérzékeny daganatok mellett a tüdő adenocarcinomaiban írták le az ERb-expressziót, aminek ott prognosztikai jelentősége van, most gyomorrákokban is megfigyelték az ERb-v5 expresszióját, ami kedvezőtlen prognózissal társult.

Gyomorrákban is figyelemmel kísérik a daganat által indukált gyulladás klinikai jelentőségét. A Se-CRP-szint és a Glasgow-score magas volta kedvezőtlen prognosztikus marker.¹⁹ A daganatellenes immunitást a daganatot infiltráló immunsejtek denzitása szokta jellemezni. A CD83+ érett dendritikus sejtek magas száma és a FOXP3+Treg gátló sejtek alacsony denzitása külön-külön és együtt is független pozitív prognosztikus tényezők (2. táblázat).²⁵

Májrák

A hepatocellularis carcinoma (HCC) sajátos rosszindulatú daganat. Annyiban hasonlít a fej-nyaki rákokhoz, hogy lokoregionális terjedés jellemzi elsősorban, és az ún. szervi áttétképzés csak ritkán következik be. Legjellemzőbb disszeminációs formája a májon belüli terjedés, ami lehet vascularis a portalis vénák útján vagy az epeutak mentén. A patológiai prognosztikai tényezőket a primer tumor klasszikus jellemzői jelentik. HCC-ben a más szolid daganatok esetében megszokott patológiai prognosztikus faktorok igen kevés haszonnal járnak. Ugyanakkor a vascularis invázió jelenléte (valamint a portalis véna invázió) a legerősebb kedvezőtlen prognosztikus tényezők. Ennek fényében meg kell becsülni minden olyan vizsgálatot, amely új prognosztikus tényezőket tár fel. A β -crystallin hóshockfehérje expressziója erős független negatív prognosztikus tényező és összemérhető a vascularis invázióval, bár jelentősége a hosszabb túléléssel rendelkező esetekben kifejezetten magas.⁵⁷ HCC-ben elsősorban az AFP+ (amúgy is kedvezőtlenebb prognózisú) csoportot jellemzi a CD44-expresszió.¹² Ezen vizsgálatoknak ad új értelmet az, hogy a HCC őssejtjeit a CD90+/CD44+ jellemzi, és ezen sejtek jelenléte a HCC-ben kedvezőtlen prognosztikai tényező.⁶⁶ Kevés olyan daganatféleség van, ahol annyira egyértelmű az intratumorális érdenzítés prognosztikus szerepe, mint a HCC. 1998 óta a közlemények döntő többsége egyértelmű összefüggést mutatott ki az intratumorális érdenzítés emelkedett volta és a kedvezőtlen kimenetel között.^{2,46} A tumorsejtekben, illetve a keringésben megemelkedett VEGF-szint és a HCC vascularisatiója között szoros összefüggés van.^{46,52,58} Egy amerikai vizsgálatban preklinikai és klinikai HCC anyagon igazolták, hogy a HCC egy részében a c-MET onkogén fokozottan aktív (bár mutációt vagy amplifikációt a génben nem találnak). Az egyik következménye a MET-típusú HCC-k esetében a fokozott érezettség, a másik az ilyen daganatok kedvezőtlenebb prognózisa. A jelenség oka az, hogy a fokozottan működő MET

onkogén számos angiogén citokin (TGF, angiopoetin, osteopontin) kifejeződését erősíti, de segít az anaerob glikolízis enzimeinek fokozott működésében is.²⁴ Több munkacsoport is megfigyelte, hogy számos HIF-regulált gén fokozottan működik HCC-ben. Ezek között számos, az anaerob glikolízisben szereplő specifikusan májenzim is van (GPI, ENO1, HKII). Közülük az ENO1 és a HKII hexokináz fokozott expressziója jelentős negatív prognosztikus tényező.^{14,48}

Pancreasrák

A pancreasrák (is) szövettanilag és genetikailag heterogén betegségecsoport. Adenocarcinomáinak közel fele SMAD4 gén inaktivációval jár. Ez a TGF β jelátviteli pályát meghatározó fehérje károsodása. Klinikailag a SMAD4-inaktivált pancreasrákok nagyfokú metasztatikus képességgel rendelkeznek, a betegek a disszeminált daganat következtében halnak meg, míg a SMAD4 vad típusú adenocarcinomák esetében kicsi a metasztatikus képesség és a primer tumor lokális hatásai okozzák a beteg halálát. Így azt lehet mondani, hogy az adenocarcinoma esetében, amennyiben SMAD4-inaktiváció van, nem érdemes törekedni a primer tumor eltávolítására, míg a vad típusú SMAD4 adenocarcinomás pancreasrák esetében törekedni kell a primer tumor minél tökéletesebb reszekciójára (3. táblázat).¹⁸

3. táblázat. A hasnyálmirigyrák prognosztikus molekuláris markerei

Daganatsejt	Prognosztikus jelentőség	Irodalom
SMAD4 vesztés/ mutáció	kedvezőtlen	18
K-RAS mutáció	"	6
NFAT magas	"	30
PRSS3 magas	"	21
BMI1 alacsony	"	54
JDP2 alacsony	"	69
Metagén-1		
CNTN5	kedvezőtlen	65
DOK2		
MEM1A		
LMTK2		
Metagén-2		
FOSB	kedvezőtlen	39
KLF6		
NFKBIZ		
H/Na-ATP-áz		
GSG1		
SIGlec		

Boncolt anyagra támaszkodva végezték el pancreasrákos betegek primer és áttéti tumorainak genetikai analízisét. A genetikai eltéréseket arra is felhasználták, hogy a daganat keletkezésére, progressziójára nézve általános érvényű megállapításokat tegyenek. Az ún. alapító mutációk keletkezésének nyomozása alapján megállapítható volt, hogy a pancreasrák gyakorlatilag 20 éves anamnézissel rendelkező betegség, molekuláris értelemben, az első alapító mutáció keletkezését tekintve. A primer tumor kifejlődése 10 évig tart. Az áttétek keletkezésének időpontját 6-7 évre teszik, és az áttétek keletkezésétől a beteg haláláig 2-3 éves periódust jeleznek ezek a genetikai elváltozások. Ennek a vizsgálatnak az a különlegessége, hogy először sikerült meghatározni a pancreasrák progressziós folyamatának hosszát, és az sokkal hosszabbnak tűnik, mint amire korábban gondoltak. Különösen az a része érdekes a vizsgálatnak, hogy az áttétek kialakulása 6-7 éves periódus, ami azt jelenti, hogy nagyon hosszú idő áll rendelkezésre a folyamat befolyásolására, sokkal hosszabb, mint amit korábban gondoltak. Emellett a beteg haláláig eltelt idő is meglehetősen hosszúnak tűnik. A genetikai elemzés érdekessége volt az is, hogy nagyon sok génmutáció és génhiba mutatható ki az egyes daganatokban, és azokban nagyszámú szubklón van jelen. Az áttétek az egyes klónokból származnak (peritonealis nyirokcsomó, máj- vagy tüdőáttétek), és ezek egymáshoz genetikailag nem nagyon hasonlítanak, felvetve azt a lehetőséget, hogy a primer tumorban levő egyes klónok bizonyos típusú áttétképzésre képesek, mások pedig egyáltalán nem képesek arra.⁶⁵ Az alapító mutációk aránya közel 60% volt, a többi ún. progresszor mutáció. Egyértelműen el lehetett különíteni azokat a genetikai eltéréseket, amelyek a primer tumorban jöttek létre az áttétképzési képesség kialakulása során. Ugyanakkor a szerzők megállapították, hogy ún. egységes, metasztázisképzéssel kapcsolatba hozható génmutációkat nem találtak, de metasztázisokkal kapcsolt géneléréseket meghatároztak. Négy ilyen gént jelöltek meg: a CNTN 5, a DOK 2, a MEM1A és az LMTK-2, valamennyi olyan, amelyet eddig a pancreasrák vagy más daganat progressziójában nem észleltek (3. táblázat).⁶⁵

Meghatároztak egy másik 6 génből álló prediktív génmintázatot is, amely minden egyéb faktortól függetlenül az áttétek kialakulásának kockázatát négyszeresére emelte. E 6 gén között a FOS-B onkogén, kallikrein típusú enzim KLF6, NKFBIZ (NFκB transzkripció faktor), a H/Na-ATP-áz, a GSG1 és a SIGLEC lektin szerepeltek. Ezek közül egy sem szerepelt korábban a pancreasrák genetikai mintázatát vizsgáló tanulmányokban.^{39, 50, 55} Ehhez hasonlóan a FOSB onkogénnek a csökkent expressziója nyirokcsomóáttétek, illetve távoli áttétek keletkezéséhez vezetett (3. táblázat).²⁸

A mismatch repair gének széles körének genetikai polimorfizmusát elemezték nagyszámú, pancreas adenocarcinomás beteg esetében. A vizsgálat azt mutatta,

hogy a vastagbélrákkal szemben a mismatch repair gének széles körében mutatható ki genetikai polimorfizmus, és minél nagyobb számban vannak jelen ezek a polimorfizmusok, annál kedvezőtlenebb prognosztikai következménnyel járnak. A betegek progressziómentes és teljes túlélése ezeknek a génhibáknak az akkumulációjával drámaian romlik.⁷

A génexpressziót epigenetikusan szabályozó rendszer a mikro-RNS-ek (MIR), amelyek jelentősége egyre több daganatban igazolódik.⁴⁹ Az egyik pancreasrákot elemző vizsgálat a MIR200c kedvező prognosztikus szerepét észlelte.⁶⁸ Egy másik vizsgálatban a MIR panel elemzése fagyasztott anyagból történt, és a MIR21-es expressziót kötötték össze a kemorezisztenciával és kedvezőtlen prognózissal. A pancreasrák esetében eddig nem emlegetett sejtmagi transzkripció faktor, az NFAT szerepét is tanulmányozták. Megállapították, hogy a pancreasrák esetében egy jelátviteli útvonal, a Ca/calcineurin/NFAT útvonal aktivitása mutatható ki, és ez összefügg a migrációs képesség és az angiogenetikus képesség kialakításával.³⁰ A különleges, pancreasrák-specifikus transzkripció faktorok családját az NFAT mellett egy másik, a HMGA1 (high mobility group A) transzkripció faktor is kiegészíti. Számos adat szól amellett, hogy ennek a transzkripció faktornak az aktivitása ismeretlen onkogén útvonalon megvalósulva a pancreasrák kedvezőtlen prognózisához, invazív és metasztatikus képességének kialakulásához járul hozzá.³⁴ Hogy milyen fehérjéknek lehet szerepe a pancreasrák progressziójában, azt egy jelentős számú pancreasrákot elemző tanulmány is igazolja, amelyben a nucleolin nevű magi fehérje expresszióját elemezték. Kísérleti rendszerekben és klinikai anyagon egyaránt azt találták, hogy a nucleolin fokozott expressziója is kedvezőtlen prognózissal társult. Azt is kimutatták, hogy a Ki67 és a mitózisszámmal is összefüggést mutat, tehát kvázi proliferációs markernek bizonyult. A BMI1 egy újabb transzkripció faktor, amely a pancreasrákok esetében meghatározó szerepű lehet. Ez a transzkripció faktor kontrollálja a G1/S átmenetet, illetve az apoptotikus érzékenységet. Azt találták, hogy pancreasrák esetében a BMI1-expresszió csökkenése a nyirokcsomóáttétek gyakoriságának növekedésével és csökkent túléléssel járt együtt.⁵⁴ Egy másik transzkripció faktor, amely más transzkripció faktorok működését szabályozza, a JDP2, amelynek fő targetje az AP1 transzkripció faktor család. Kiderült, hogy ha ennek a szabályozónak a szintje a pancreasrákban csökken, akkor az kedvezőtlen prognózissal, illetve metasztázisok kialakulásával társul (3. táblázat).⁶⁹

A pancreasrákok proteinkináz C kontrollált jelpályáinak elemzése felhívta a figyelmet a proteinkináz C család egyik különleges tagjára, az ún. atípusos proteinkináz C-re, a PKD1-re, amelynek fokozott expressziója szintén az angiogenetikus képesség és a kemorezisztencia kialakulásával volt összefüggésbe hozható.¹³ A bioaktív lipidek daganatprogresszióban játszott szerepe számos daganat esetében már ismert, mint ami-

lyen pl. a prosztaták, a melanoma vagy a vastagbélrák, azonban pancreasrák esetében nem vizsgálták. Újabb elemzések azt mutatják, hogy az 5-lipoxigenáz, a leukotriént termelő enzim aktivitása esetleg szerepet játszhat a pancreasrákok sajátos biológiai viselkedésében. A K-RAS mutációs státus a pancreasrákok döntő többségének jellegzetessége, amelyet már nagyon régen ismernek, azonban az nem volt ismert, hogy a pancreasrák prognózisa szempontjából mi ennek a jelentősége, és ezt vizsgálták nagyobb klinikai anyagokon. Azt találták, hogy a K-RAS mutáns pancreasrákok kedvezőtlen prognózisúak, és a májmetasztázisok kialakulásához vezető geno-, fenotípust eredményeznek. Ennek háttérében a NOTCH jelátviteli rendszerrel történő együttműködés, illetve annak hiánya is kimutatható.⁶ Számos daganatban az AKT, illetve az aktív foszfo-AKT megjelenése kedvezőtlen prognosztikus faktor, másrészt bizonyos onkogén útvonalak aktiválódásával társul. Pancreasrákokban is vizsgálták a foszfo-AKT-expressziót, ahol különleges módon, és szemben minden egyéb rosszindulatú daganattal, a foszfo-AKT-szint emelkedettsége kedvező prognosztikus tényezőnek bizonyult.³⁵ Végül, egy sejtmembránhoz asszociált fehérje, a spektrin-BN1 szerepére vonatkozó vizsgálat adatát kell megemlíteni, amely azt találta, hogy ennek a fehérjének a csökkent expressziója kedvezőtlen prognózissal társult.²¹

A pancreas acinaris sejteinek egyik fő proteáza a mezotripszinogén, amely egy szerin-proteáz. Ennek sajátos géneve alapján nyert rövidítést a PRSS3, amelynek protein- és RNS-szintű expresszióját vizsgálták pancreasrákokban, és megállapították, hogy PRSS3 kedvezőtlen prognosztikus marker, és fokozott expressziója a PAR 1/ERK jelátviteli pályán keresztül valósul meg, tehát valamelyik fokozottan működő onkogén jelátviteli pálya okozza.²¹

Korábban már szó volt a desmoplasia jelentőségéről a pancreasrák prognózisában. A transzlációs és klinikai vizsgálatokból kiderült, hogy a desmoplasticus stroma kialakulásában a pancreas stellate sejt (PSC) meghatározó szerepet játszik. Ezek a sejtek aktiválódva simaizom aktin pozitívításra tesznek szert, és ezen sejtek arányának emelkedése, illetve a simaizom aktin pozitív variánsai számának emelkedése a pancreas stromájában kedvezőtlen prognosztikus tényező.¹¹ Ehhez kapcsolódva, egy másik tanulmányban a CD10 pozitív stellate sejtek számát vizsgálták. Ha ezek száma emelkedett volt, hasonlóan kedvezőtlen prognózis volt megállapítható. Mindezek mellett a klasszikus patológiai prognosztikus tényezők a primer tumorban (perineurális terjedés, lymphovascularis invázió) továbbra is meghatározó elemek maradnak hasnyálmirigyrákban.⁵

Colorectalis rák

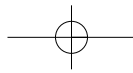
Az elmúlt években megismertük a vastagbélrák (CRC) molekuláris formáit. A mikroszatellita instabil (MSI+) CRC szövettani variánst jelent sokszor nyáktermelés-

sel, jellemző a jobb oldali daganat, gyakori a B-RAF mutáció és az MGMT metiláltsága. Ezzel szemben a kromoszómáisan instabil, aneuploid rákok (CIN) a bal colonfélben vannak, K-RAS mutánsok, de alacsony grádusúak és gyakori a stromális fibrosis. Génexpressziós vizsgálatok bioinformatikai elemzése három csoportot azonosított: két jó prognózisú csoportot, amelyek egyike az MSI+, a másik MS stabil és BRAF vad típusú,²² míg a harmadik csoport kedvezőtlen prognózisú K-RAS mutánsforma, amelyet a p53-vesztés is jellemez. Az EGFR amplifikált vastagbélrák az MSI+ és a rossz prognózisú csoportokban fordul elő. A PTEN-vesztett tumorok MS stabil státusúak és kedvezőtlen prognózist jelentenek.²⁰ Ellentmondásos a K-RAS mutáns vastagbélrákok prognózisa, de a B-RAF kérdés eldőlt, mert igazolódott, hogy a mutáns daganatok prognózisa igen kedvezőtlen a vad típusúakhoz képest.⁵⁶

A ChipDX eszköz 163 gén expressziója alapján képes a fokozott kockázatú II-III. stádiumú rákot elkülöníteni egyszerű paraffinos mintából.⁶¹ A gének között stromálisak (BGN, FAP, INHBA), proliferációs marker (ki67, c-MYC, MYBL2) és a GADD45B szerepelnek.⁴⁵ Az FDA két genetikai tesztet fogadott be, amelyek a StII. vastagbélrákok kimenetelének becslésére alkalmasak paraffinos minták mRNS izolátumából. Az egyik az Oncotype DX Colon Cancer, amely a fenti hétgénes profil elemzési öt kontroll génhez hasonlítva, és kis, illetve nagy kockázatú csoportokat különít el (12% vs. 22% relapsus aránnyal). A másik ehhez hasonló teszt az Onco-Defender-CRC (Everest Genomics), amely ismeretlen ötgénes mintázatból hasonló rizikóbecslést végez. Mindkét tesztet prospektív klinikai vizsgálatokban validáltak, bennük az a közös, hogy csak a gyártó laboratóriuma végezheti a vizsgálatot. Emellett tovább folynak kutatások hatékonyabb tesztek alapjainak lerakásához, így egy nyolcgénes prognosztikus mintázatot határoztak meg nagy CRC betegcsoportban (IGF2, IQGAP1, YNHAH, DEK, p53, OAS1, RARb, PDCD10) (4. táblázat).³²

A vastagbélrák prognosztikájában jelentősége lehet a chr20p amplifikációjának, mert az ilyen primer tumorok gyakrabban adnak májmetasztázist, ezért kedvezőtlenebb prognózisúak.³ A MIR-ek profiljából kísérelték meg meghatározni a májmetasztázis képtelenségét CRC-ben: a let7a expressziójának emelkedett volta májmetasztázis képtelenséget jósolt meg, de csak a KRAS mutáns tumorok esetében, a MIR-mintázatban 21,135a, 335, 206 is szerepelt. A vizsgálat szenzitivitása 76%, specificitása 87%, ami kiváló.⁶³ A májmetasztázisok reszekció utáni relapszusának jóslására is elemezték a MIR-profil a tumor és a máj találkozási területén. A CRC MIR-let7a expressziója itt is kedvezőtlen prognosztikus faktornak bizonyult, de ehhez a környező máj MIR19b,194 expressziója is jelentősen hozzájárult (4. táblázat).²³

A jelenlegi rutin diagnosztika és terápia KRAS mutáns státusra alapozott, mégis alapvető kérdések tisztá-



4. táblázat. A colorectalis rák prognosztikus molekuláris markerei

Daganatsejt	Prognosztikus jelentőség	Irodalom
cMET fokozott (10% amplifikáció, 3% mutáció)	kedvezőtlen	42
CD44 fokozott	"	40
Metagén-1: OncotypeDX-CRC		
FAP	kedvezőtlen	45, 61
INHBA		
BGN		
ki-67		
MYC		
MYBL2		
GADD45B		
Metagén-2: Oncofender		
5-gén teszt	kedvezőtlen	Everest Genomics
Metagén-3		
IGF2	kedvezőtlen	32
IQGAP1		
YNHAH		
DEK		
p53		
OAS1		
RARb		
PDCD10		
Metagén-4: MIR		
MIR21	kedvezőtlen	63
MIR135a		
MIR206		
MIR335		

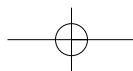
CRC: colorectalis rák; MIR: mikro-RNS

zatlanok, pl. mikor kell a K-RAS státust meghatározni: a colorectalis rák műtétjekor, erre akkor lenne szükség, ha a K-RAS mutáns státus befolyásolná a daganat prognózisát a kemoterápia előtt, vagy mert esetleg befolyásolja a kemoterápiás érzékenységet, vagy pedig az EGFR-t célzó terápia előtt (ez nem kétséges, ekkor biztosan meg kell határozni). A dogma az, hogy a K-RAS mutáns státus nem befolyásolja a daganat prognózisát. A klinikai vizsgálatok közül csak hat esetében nem igazolódott K-RAS hatás (nem befolyásolta a tumorok prognózisát), ebből kettő a kemoterápiával kezelt állapotban elemezte, ami már prediktív eredményt is jelenthet. A vizsgálatok döntő többsége – ebből kettő prospektív – viszont azt találta, hogy a K-RAS mutáns

státus colorectalis rák esetében negatív prognosztikus jelentőségű. Ebből arra a következtetésre lehet jutni, hogy a K-RAS mutáns státust a műtét után kellene meghatározni, hiszen ez befolyásolja a tumor prognózisát.⁵⁹ Az NCCN jelenlegi ajánlása azt mondja, hogy a K-RAS státust vagy a primer tumorból, vagy a metasztázisokból kell meghatározni. A metasztázisképződésnek 3 genetikai formája ismert: a parallel evolúciós, a klonális evolúciós, illetve az ugyanazon gén modell. Felmerül a kérdés, hogy milyen gyakorisággal kell azzal számolni, hogy a metasztázisok K-RAS mutáns státusa eltér a primer tumortól. Erre nézve nagyon kevés vizsgálat áll rendelkezésre, a múltban azonban, amikor még ennek nem volt terápiás jelentősége, több vizsgálat is foglalkozott ezzel. A májmetasztázisok K-RAS mutáns státusát kétszer olyan gyakorinak találták, mint a primer tumorokét. Egy másik betegcsoportban a primer tumor/metasztázis K-RAS mutáns státus 50%-os diszkordanciáját észlelték. A korai primer rákok esetében K-RAS és p53-ra 60–70%-os gyakorisággal lehet heterogenitást találni. Mindezek alapján azt a következtetést lehetne levonni, hogy a metasztázisokban a K-RAS mutáns státus eltérhet a primer tumorétól. Két friss tanulmányban májmetasztázisok K-RAS mutáns státusát vizsgálva az egyik nem talált eltérést a primer tumorhoz képest,⁹ míg a másikban 5%-ban találtak eltérést,³⁶ mindezek alapján a kérdés még nyitottnak tekinthető.

Klasszikus prognosztikus tényező a lymphovascularis invázió (LVI) kimutatása, amelyre a D2-40 nyirokér marker alkalmas. Az így kimutatott nyirokérdenzitás összefüggött az LVI gyakoriságával, a nyirokcsomó pozitivitással és a csökkent progressziómentes túléléssel.¹ A jobb colonfél daganati genetikailag eltérőek (BRAFmut, MSI+), de jobb prognózisúak. Ugyanakkor, ha bennük a SOX2 transzkripciós faktor emelkedett van jelen, akkor nyirokcsomó- és távoli áttétek kialakulásának kockázata nagyobb.⁴³ A CRC is lehet hypoxiás, aminek érzékeny markere lehet HIF-szabályozott őssejt marker ALDH1 gén expressziója, amelynek pozitivitása T3 stádiumban kedvezőtlen prognosztikus tényező.⁶⁴ A májáttétek kialakulásában a kemokin rendszernek jelentős szerepe lehet. Erre utal, hogy a CXCL1, CXCL16 fokozott expressziója CRC-ben kedvezőtlen prognosztikus faktor.⁶²

Az első ún. metasztázis gén a CD44v6 volt, amelyet rágsálók pancreasrákjában azonosítottak, de a vastagbélrákok áttétképző képességének befolyásolásában tűnik szerepe egyértelműnek, ami a sajátosan megváltozott tumorsejt-mátrix kölcsönhatásokra vezethető vissza. Újabb vizsgálatok a CD44 metasztázis-elősegítő szerepét a vastagbélrák őssejtekkel hozzák kapcsolatba, mivel azok egyik jellegzetes markere.⁴⁰ A c-MET vastagbélrákok áttétképzésében játszott szerepe régóta áll az érdeklődés középpontjában, aminek oka az, hogy mivel a vastagbélrákok preferenciális áttéti helye a máj, nagy jelentősége van azoknak a receptoroknak, amelyeknek ligandjai a máj domináló cito-



kinjei. A máj „regenerációs” citokinje a sinusoidalis sejtek által termelt HGF, így azok a daganatsejtek, amelyeknek felszínén fokozottan fejeződik ki a c-MET, szelektív előnyt élveznek a májba jutva. Számos tanulmány igazolta, hogy a CRC c-MET protein expressziója negatív prognosztikus tényező. Ugyanakkor ismert az is, hogy a CRC-k 10%-ában a MET gén amplifikált, és 3%-ukban a TK doménben aktiváló mutáció is kialakul. Ezek a genetikai konstellációk mind erősítik a szervspecifikus áttétképzést.⁴²

Következtetések

Az előbbieket egyértelműen igazolják, hogy milyen intenzív kutatás tárgyai a gyomor-bél rendszeri rákok prognosztikus markerei, aminek alapvető oka az, hogy a klasszikus TNM vagy más patológiai tényezők prediktív ereje nem elegendő. A különböző daganatok molekuláris profilja nemcsak arra alkalmas, hogy az ún. személyre szabott kezelés alapjait fektesse le a predomináns génhiba kijelölésével, hanem potenciálisan újabb, finomabb diszkriminációt tehet lehetővé, amelyek alapján a betegség potenciális kimenetét pontosabban lehetne becsülni. Ehhez azonban először meg kell ismerni ezeket a sajátosságokat, legalább retrospektíven nagy beteganyagban ki kell elemezni, és így kell eldönteni valódi klinikai hasznosíthatóságukat, amihez hozzá kell tartozzon magának a meghatározási módszernek a validálása is. Ezeknek a feltételeknek egyik lokalizációjú gastrointestinalis rák prognosztikus markere sem felel meg teljesen. Ez alól talán az egyetlen kivétel a vastagbélrák, ahol már két FDA által befogadott vizsgálati módszer is létezik, gyakorlati hasznukat azonban tovább kell elemezni. Ezek jó példát szolgáltathatnak arra, hogyan lehetséges ilyen molekuláris markereket találni és a vizsgálatot validálni. Ugyanakkor ezek sem tökéletesek még, hisz érzékenységük és fajlagosságuk még mindig csak jobb a ma alkalmazottakénál, de nem éri el a kívánatos 90–95%-os szinteket. Mindezek alapján tág tere van a transzlációs kutatásoknak, amelyeknek azonban figyelembe kell venniük a daganatok ún. molekuláris (és egyben szövettani) sokszínűségét is.

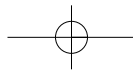
Irodalom

1. Barresi V, Reggiani Bonetti L, Vitarelli E, Di Gregorio C, Ponz de Leon M, Barresi G: Immunohistochemical assessment of lymphovascular invasion in stage I colorectal carcinoma: prognostic relevance and correlation with nodal micrometastases. *Am J Surg Pathol* 2012; **36**: 66-72.
2. Brodsky SV, Mendelev N, Melamed M, Ramaswamy G: Vascular density and VEGF expression in hepatic lesions. *J Gastrointest Liver Dis* 2007; **16**: 373-377.
3. Bruin SC, He Y, Mikolajewska-Hanclich I, Liefers GJ, Klijn C, Vincent A, Verwaal VJ, de Groot KA, Morreau H, van Velthuysen ML, Tollenaar RA, van 't Veer LJ: Molecular alterations associated with liver metastases development in colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2011; **105**: 281-287.
4. Chen LJ, Sun J, Wu HY, Zhou SM, Tan Y, Tan M, Shan BE, Lu BF, Zhang XG: B7-H4 expression associates with cancer progression and predicts patient's survival in human esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2011; **60**: 1047-1055.
5. Chen JW, Bhandari M, Astill DS, Wilson TG, Kow L, Brooke-Smith M, Toouli J, Padbury RT: Predicting patient survival after pancreaticoduodenectomy for malignancy: histopathological criteria based on perineural infiltration and lymphovascular invasion. *HPB (Oxford)* 2010; **12**: 101-108.
6. De La OJ, Murtaugh LC: Notch and Kras in pancreatic cancer: at the crossroads of mutation, differentiation and signaling. *Cell Cycle* 2009; **8**: 1860-1864.
7. Dong X, Jiao L, Li Y, Evans DB, Wang H, Hess KR, Abbruzzese JL, Li D: Significant associations of mismatch repair gene polymorphisms with clinical outcome of pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 1592-1599.
8. Dreilich M, Wanders A, Brattstrom D, Bergstrom S, Hesselius P, Wagenius G, Bergqvist M: HER-2 overexpression (3+) in patients with squamous cell esophageal carcinoma correlates with poorer survival. *Dis Esophagus* 2006; **19**: 224-231.
9. Etienne-Grimaldi MC, Formento JL, Francoual M, Francois E, Formento P, Renee N, Laurent-Puig P, Chazal M, Benchimol D, Delpero JR, Letoublon C, Pezet D, Seitz JF, Milano G: K-Ras mutations and treatment outcome in colorectal cancer patients receiving exclusive fluoropyrimidine therapy. *Clin Cancer Res* 2008; **14**: 4830-4835.
10. Fang WK, Gu W, Li EM, Wu ZY, Shen ZY, Shen JH, Wu JY, Pan F, Lv Z, Xu XE, Huang Q, Xu LY: Reduced membranous and ectopic cytoplasmic expression of DSC2 in esophageal squamous cell carcinoma: an independent prognostic factor. *Hum Pathol* 2010; **41**: 1456-65. 2010
11. Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K, Nakata K, Yu J, Kayashima T, Cui L, Manabe T, Ohtsuka T, Tanaka M: alpha-Smooth Muscle Actin Expressing Stroma Promotes an Aggressive Tumor Biology in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Pancreas* 2010; **39**: 1254-1262.
12. Görög D, Regöly-Mérei J, Paku S, Kopper L, Nagy P: Alpha-fetoprotein expression is a potential prognostic marker in hepatocellular carcinoma. *W J Gastroenterol* 2005; **11**: 5015-5018.
13. Guha S, Tanasanvimon S, Sinnott-Smith J, Rozengurt E: Role of protein kinase D signaling in pancreatic cancer. *Biochem Pharmacol* 2010; **80**: 1946-1954.
14. Hamaguchi T, Iizuka N, Tsunedomi R, Hamamoto Y, Miyamoto T, Iida M, Tokuhisa Y, Sakamoto K, Takashima M, Tamesa T, Oka M: Glycolysis module activated by hypoxia-inducible factor 1alpha is related to the aggressive phenotype of hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* 2008; **33**: 725-731.
15. He LR, Liu MZ, Li BK, Jia WH, Zhang Y, Liao YJ, Chen YC, Zhang LJ, Guan XY, Zeng YX, Kung HF, Xie D: High expression of EZH2 is associated with tumor aggressiveness and poor prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma treated with definitive chemoradiotherapy. *Int J Cancer* 2010; **127**: 138-147.
16. Hirashima K, Baba Y, Watanabe M, Karashima R, Sato N, Imamura Y, Hiyoshi Y, Nagai Y, Hayashi N, Iyama K, Baba H: Phosphorylated mTOR expression is associated with poor prognosis for patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2010; **17**: 2486-2493.
17. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schröder W, Metzger R, Gutschow C, Drebbler U: Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer. *Ann Surg* 2011; **254**: 802-808.

18. **Hruban RH, Adsay NV:** Molecular classification of neoplasms of the pancreas. *Hum Pathol* 2009; **40**: 612-623.
19. **Hwang JE, Kim HN, Kim DE, Choi HJ, Jung SH, Shim HJ, Bae WK, Hwang EC, Cho SH, Chung IJ:** Prognostic significance of a systemic inflammatory response in patients receiving first-line palliative chemotherapy for recurred or metastatic gastric cancer. *BMC Cancer* 2011; **11**: 489.
20. **Jang KS, Song YS, Jang SH, Min KW, Na W, Jang SM, Jun YJ, Lee KH, Choi D, Paik SS:** Clinicopathological significance of nuclear PTEN expression in colorectal adenocarcinoma. *Histopathology* 2010; **56**: 229-239.
21. **Jiang X, Gillen S, Esposito I, Giese NA, Michalski CW, Friess H, Kleeff J:** Reduced expression of the membrane skeleton protein beta1-spectrin (SPTBN1) is associated with worsened prognosis in pancreatic cancer. *Histol Histopathol* 2010; **25**: 1497-1506.
22. **Jubb AM, Harris AL:** Biomarkers to predict the clinical efficacy of bevacizumab in cancer. *Lancet Oncol* 2010; **11**: 1172-1183.
23. **Kahlert C, Klupp F, Brand K, Lasitschka F, Diederichs S, Kirchberg J, Rahbari N, Dutta S, Bork U, Fritzmann J, Reissfelder C, Koch M, Weitz J:** Invasion front-specific expression and prognostic significance of microRNA in colorectal liver metastases. *Cancer Sci* 2011; **102**: 1799-1807.
24. **Kaposi-Novak P, Lee JS, Gómez-Quiroz L, Coulouarn C, Factor VM, Thorgeirsson SS:** Met-regulated expression signature defines a subset of human hepatocellular carcinomas with poor prognosis and aggressive phenotype. *J Clin Invest* 2006; **116**: 1582-1595.
25. **Kashimura S, Saze Z, Terashima M, Soeta N, Ohtani S, Osuka F, Kogure M, Gotoh M:** CD83(+) dendritic cells and Foxp3(+) regulatory T cells in primary lesions and regional lymph nodes are inversely correlated with prognosis of gastric cancer. *Gastric Cancer* 2012; **15**: 144-153.
26. **Kayani B, Zacharakis E, Ahmed K, Hanna GB:** Lymph node metastases and prognosis in oesophageal carcinoma—a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2011; **37**: 747-753.
27. **Khan AN, Yang W, Seifalian AM, Winslet MC:** HER2 (ErbB2) receptors, a potential therapeutic target in squamous cell carcinoma of oesophagus. *Br J Cancer* 2006; **94**: 1213-1214.
28. **Kim JH, Lee JY, Lee KT, Lee JK, Lee KH, Jang KT, Heo JS, Choi SH, Rhee JC:** RGS16 and FosB underexpressed in pancreatic cancer with lymph node metastasis promote tumor progression. *Tumour Biol* 2010; **31**: 541-548.
29. **Klein CA, Stoecklein NH:** Lessons from an aggressive cancer: evolutionary dynamics in esophageal carcinoma. *Cancer Res* 2009; **69**: 5285-5288.
30. **Konig A, Fernandez-Zapico ME, Ellenrieder V:** Primers on molecular pathways—the NFAT transcription pathway in pancreatic cancer. *Pancreatol* 2010; **10**: 416-422.
31. **Kozłowski M, Naumnik W, Niklinski J, Milewski R, Dziegielewska P, Laudanski J:** Vascular endothelial growth factor C and D expression correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with resected esophageal cancer. *Neoplasma* 2011; **58**: 311-319.
32. **Lascorz J, Chen B, Hemminki K, Forsti A:** Consensus pathways implicated in prognosis of colorectal cancer identified through systematic enrichment analysis of gene expression profiling studies. *PLoS One* 2011; **6**: e18867.
33. **Lee JM, Yang PW, Yang SY, Chuang TH, Tung EC, Chen JS, Huang PM, Lee YC:** Genetic variants in DNA repair predicts the survival of patients with esophageal cancer. *Ann Surg* 2011; **253**: 918-927.
34. **Liau SS, Whang E:** **High mobility group A:** a novel biomarker and therapeutic target in pancreatic adenocarcinoma. *Surgon* 2010; **7**: 297-306.
35. **Liu J, Cheng Sun SH, Sun SJ, Huang C, Hu HH, Jin YB, Qiu ZJ:** Phosph-Akt1 expression is associated with a favourable prognosis in pancreatic cancer. *Ann Acad Med Singapore* 2010; **39**: 548-547.
36. **Loupakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, Scartozzi M, Santini D, Masi G, Graziano F, Cremolini C, Rulli E, Canestrari E, Funel N, Schiavon G, Petrini I, Magnani M, Tonini G, Campani D, Floriani I, Cascinu S, Falcone A:** PTEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 2622-2629.
37. **Lu L, Pan K, Li XD, She KL, Zhao JJ, Wang W, Chen JG, Chen YB, Yun JP, Xia JC:** The accumulation and prognosis value of tumor infiltrating IL-17 producing cells in esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2011; **6**(3): e18219.
38. **Luo KJ, Hu Y, Wen J, Fu JH:** CyclinD1, p53, E-cadherin, and VEGF discordant expression in paired regional metastatic lymph nodes of esophageal squamous cell carcinoma: a tissue array analysis. *J Surg Oncol* 2011; **104**: 236-243.
39. **Mihaljevic AL, Michalski CW, Friess H, Kleeff J:** Molecular mechanism of pancreatic cancer—understanding proliferation, invasion, and metastasis. *Langenbecks Arch Surg* 2010; **395**: 295-308.
40. **Mistra S, Heldin P, Hascall VC, Karmanos NK, Skandalis SS, Markwald RR, Ghatak S:** Hyaluronan-CD44 interactions as potential targets for cancer therapy. *FEBS J* 2011; **278**: 1429-1443.
41. **Nakajima M, Kato H, Miyazaki T, Fukuchi M, Masuda N, Fukai Y, Sohda M, Inose T, Sakai M, Sano A, Tanaka N, Ahmad F, Kuwano H:** Prognostic significance of heat shock protein 110 expression and T lymphocyte infiltration in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 2011; **58**: 1555-1560.
42. **Neklason DW, Done MW, Sargent NR, Schwartz AG, Anton-Culver H, Griffin CA, Ahnen DJ, Schildkraut JM, Tomlison GE, Strong LC, Miller AR, Stopfer JE, Burt RW:** Activating mutation in MET oncogene in familial colorectal cancer. *BMC Cancer* 2011; **11**: 424.
43. **Neumann J, Bahr F, Horst D, Kriegl L, Engel J, Meijas Luque R, Gerhard M, Kirchner T, Jung A:** SOX2 expression correlates with lymph-node metastases and distant spread in right-sided colon cancer. *BMC Cancer* 2011; **11**: 518.
44. **Nishida N, Mimori K, Yokobori T, Sudo T, Tanaka F, Shibata K, Ishii H, Doki Y, Mori M:** FOXC2 is a novel prognostic factor in human esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2011; **18**: 535-542.
45. **O'Connell MJ, Lavery I, Yothers G, Paik S, Clark-Langone KM, Lopatin M, Watson D, Baehner FL, Shak S, Baker J, Cowens JW, Wolmark N:** Relationship between tumor gene expression and recurrence in four independent studies of patients with stage II/III colon cancer treated with surgery alone or surgery plus adjuvant fluorouracil plus leucovorin. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3937-3944.
46. **Pang R, Poon RTP:** Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2006; **242**: 151-167.
47. **Park JH, Lee B-L, Yoon J, Kim J, Kim MA, Yang H-K, Kim WH:** Focal adhesion kinase (FAK) gene amplification and its clinical implications in gastric cancer. *Human Pathol* 2010; **41**: 1664-1673.

48. **Peng SY, Lai PL, Pan HW, Hsiao LP, Hsu HC:** Aberrant expression of the glycolytic enzymes aldolase B and type II hexokinase in hepatocellular carcinoma are predictive markers for advanced stage, early recurrence and poor prognosis. *Oncol Rep* 2008; **19**: 1045-1053.
49. **Rachagani S, Kumar S, Batra SK:** MicroRNA in pancreatic cancer: pathological, diagnostic and therapeutic implications. *Cancer Lett* 2010; **292**: 8-16.
50. **Rhim AD, Stanger BZ:** Molecular biology of pancreatic ductal adenocarcinoma progression aberrant activation of developmental pathways. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2010; **97**: 41-78.
51. **Sato-Kuwabara Y, Neves JI, Fregnani JH, Sallum RA, Soares FA:** Evaluation of gene amplification and protein expression of HER-2/neu in esophageal squamous cell carcinoma using Fluorescence in situ Hybridization (FISH) and immunohistochemistry. *BMC Cancer* 2009; **9**: 6.
52. **Shim JH, Park JW, Kim JH, An M, Kong SY, Nam BH, Choi JI, Kim HB, Lee WJ, Kim CM:** Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer Sci* 2008; **99**: 2037-2044.
53. **Situ DR, Hu Y, Zhu ZH, Wang J, Long H, Rong TH:** Prognostic relevance of β -catenin expression in T2-3N0M0 esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 5195-5202.
54. **Song W, Tao K, Li H, Jin C, Song Z, Li J, Shi H, Li X, Dang Z, Dou K:** Bmi-1 is related to proliferation, survival and poor prognosis in pancreatic cancer. *Cancer Sci* 2010; **101**: 1754-1760.
55. **Stratford JK, Bentrem DJ, Anderson JM, Fan C, Volmar KA, Marron JS, Routh ED, Caskey LS, Samuel JC, Der CJ, Thorne LB, Calvo BF, Kim HJ, Talamonti MS, Iacobuzio-Donahue CA, Hollingsworth MA, Perou CM, Yeh JJ:** A six-gene signature predicts survival of patients with localized pancreatic ductal adenocarcinoma. *PLoS Med* 2010; **7**: e1000307.
56. **Tabernero J, Baselga J:** Multigene assays to improve assessment of recurrence risk and benefit from chemotherapy in early-stage colon cancer: has the time finally arrived, or are we still stage locked? *J Clin Oncol* 2010; **28**: 3904-3907.
57. **Tang Q, Liu YF, Zhu XJ, Zhu J, Zhang JP, Feng ZQ, Guan XH:** Expression and prognostic significance of the alpha B-crystallin gene in human hepatocellular carcinoma. *Hum Pathol* 2009; **40**: 300-305.
58. **Tseng PL, Tai MH, Huang CC, Wang CC, Lin JW, Hung CH, Chen CH, Wang JH, Lu SN, Lee CM, Changchien CS, Hu TH:** Overexpression of VEGF is associated with positive p53 immunostaining in hepatocellular carcinoma (HCC) and adverse outcome of HCC patients. *J Surg Oncol* 2008; **98**: 349-357.
59. **Timár J, Hegedűs B, Rásó E:** K-RAS point mutation in human colorectal cancer for anti-EGFR therapy: dogmas versus evidences. *Current Cancer Drug Targets* 2010; **10**: 813-823.
60. **Timár J:** A gasztrointesztinális rákok prognosztikus patológiája. www.gastrouupdate.hu/gastrouupdate2011
61. **Van Laar RK:** An online gene expression assay for determining adjuvant therapy eligibility in patients with stage 2 or 3 colon cancer. *Br J Cancer* 2010; **103**: 1852-1857.
62. **Verbeke H, Struyf S, Laureys G, Van Damme J:** The expression and role of CXC chemokines in colorectal cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2011; **22**: 345-358.
63. **Vickers MM, Bar J, Gorn-Hondermann I, Yarom N, Daneshmand M, Hanson JE, Addison CL, Asmis TR, Jonker DJ, Maroun J, Lorimer IA, Goss GD, Dimitroulakos J:** Stage-dependent differential expression of microRNAs in colorectal cancer: potential role as markers of metastatic disease. *Clin Exp Metastasis* 2012; **29**: 123-132.
64. **Vogler T, Kriegl L, Horst D, Engel J, Sagebiel S, Schaffauer AJ, Kirchner T, Jung A:** The expression pattern of aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) is an independent prognostic marker for low survival in colorectal tumors. *Exp Mol Pathol* 2011; **92**: 111-117.
65. **Yachida S, Jones S, Bozic I, Antal T, Leary R, Fu B, Kamiyama M, Hruban RH, Eshleman JR, Nowak MA, Velculescu VE, Kinzler KW, Vogelstein B, Iacobuzio-Donahue CA:** Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer. *Nature* 2010; **467**: 1114-1117.
66. **Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Lau CK, Yu WC, Ngai P, Chu PW, Lam CT, Poon RT, Fan ST:** Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* 2008; **13**: 153-166.
67. **Yeh CJ, Chuang WY, Chao YK, Liu YH, Chang YS, Kuo SY, Tseng CK, Chang HK, Hsueh C:** High expression of phosphorylated 4E-binding protein 1 is an adverse prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2010; **458**: 171-178.
68. **Yu J, Ohuchida K, Mizumoto K, Sato N, Kayashima T, Fujita H, Nakata K, Tanaka:** MicroRNA, hsa-miR-200c, is an independent prognostic factor in pancreatic cancer and its upregulation inhibits pancreatic cancer invasion but increases cell proliferation. *Mol Cancer* 2010; **9**: 169.
69. **Yuanhong X, Feng X, Qingchang L, Jianpeng F, Zhe L, Kejian G:** Downregulation of AP-1 repressor JDP2 is associated with tumor metastasis and poor prognosis in patients with pancreatic carcinoma. *Int J Biol Markers* 2010; **25**: 136-140.
70. **Zang ZJ, Ong CK, Cutcutache I, Yu W, Zhang SL, Huang D, Ler LD, Dykema K, Gan A, Tao J, Lim S, Liu Y, Futreal PA, Grabsch H, Furge KA, Goh LK, Rozen S, Teh BT, Tan P:** Genetic and structural variation in gastric cancer kinome revealed through target deep sequencing. *Cancer Res* 2011; **71**: 29-39.
71. **Zhou WH, Tang F, Xu J, Wu X, Feng ZY, Li HG, Lin DJ, Shao CK, Liu Q:** Aberrant upregulation of 14-3-3 σ expression serves as an inferior prognostic biomarker for gastric cancer. *BMC Cancer* 2011; **11**: 397.

Levelezési cím: Prof Dr. Timár József,
Semmelweis Egyetem, Klinikai Központ, 2. Sz. Patológiai Intézet
1091 Budapest, Üllői út 93.
Tel/fax: 215-6921, E-mail: jtimar@gmail.com



A SEJTEN KÍVÜLI SZABAD DNS, MINT LEHETSÉGES JELÁTVITELI MOLEKULA MOLEKULÁRIS ÉS FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATAINAK ÁTTEKINTÉSE

Barták Barbara Kinga,^{(1)*} Nagy Zsófia Brigitta,^{(1)*} Dr. Molnár Béla,^(1, 2) Dr. Spisák Sándor,^(2, 3)
Dr. Tulassay Zsolt^(1, 2)

(1) Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Sejtanalitika Laboratórium, Budapest

(2) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

(3) Northeastern University, Department of Chemistry and Chemical Biology, The Barnett Institute, Boston, MA, USA

ÖSSZEFOGLALÁS: A sejten kívüli szabad DNS-t (skDNS) már az 1940-es években kimutatták, mennyiségének növekedését a vérplazmában korán felismerték tumoros betegségekben. Eredetéről több elmélet is létezik, többek között lehetséges a tumorsejtekből, valamint ezzel párhuzamosan az egészséges sejtekből történő felszabadulás. Az skDNS endogén ligandként a gyulladást követő regenerációs folyamatokban is részt vehet. A szerzők ebben a közleményben arra vállalkoznak, hogy összefoglalják az eddigi ismereteket a szabad DNS eredetéről, lehetséges funkciójáról és hatásáról. Az skDNS szerepének és hatásmechanizmusának vizsgálatát egyre nagyobb érdeklődés övezi. A szerzők eredménye alapján regeneratív és jelátviteli hatása is fontos szerephez juthat. Mindemellett a szabad DNS biomarkerként történő alkalmazása eszközként szolgálhat a tumorok korai felismerésére, diagnosztizálására, prognózisára, vagy akár a terápiákra adott válaszreakciók előrejelzésére is.

Kulcsszavak: szabad DNS, jelátvitel, mintázatfelismerés, regeneráció, genomasztázis

Barták BK[#], Nagy ZsB[#], Molnár B, Spisák S, Tulassay Zs: MOLECULAR AND FUNCTIONAL CHARACTERISATION OF CELL FREE DNA AS A POTENTIAL SIGNAL TRANSDUCTION MOLECULE

SUMMARY: Cell-free DNA (cfDNA) was first detected in human plasma in the 1940s. Its increased concentration was measured in many cancer patients compared to healthy control, that originates from both normal and tumour cells. CfDNA as endogenous ligand might be involved regeneration after inflammatory processes. The examination of the role and mechanism of cfDNA shows an increasing level of interest. Our results indicate that cfDNA has large relevance in field of regeneration and signal transduction process. Nevertheless, the cfDNA might be a potential biomarker and a new tool for tumour detection, diagnosis, and prognosis or to predict responses of different therapies.

Key words: cell-free DNA, signal transduction, pattern recognition, regeneration, genomastasis

Magy Belorv Arch 2012; 65: 148–156.

A szabad DNS bemutatása és jellemzése

A sejten kívüli szabad DNS a szervezet sejtjeiből és szöveteiből aktív vagy passzív módon véráramba kerülő, tehát sejtmentes, szabad vagy kötött formában jelen levő keringő dezoxiribonukleinsav-molekulák összessége.

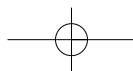
A szabad DNS felfedezése

Az 1940-es években Mandel és Mateis mutatta ki először, hogy a vérplazmában keringő nukleinsav- (sejten

kívüli szabad DNS, skDNS) molekulák találhatók. Kvantitatív technikákat alkalmazva megfigyelték, hogy az egészséges és a különböző betegségekben szenvedő egyének vérében is extracelluláris DNS- és RNS-molekulák fordulnak elő.²² Közel 10 évvel később DNS ellen termelő ellenanyagokat mutattak ki szisztémás lupus erythematosusban (SLE) szenvedő betegek vérében.^{5, 28} Eleinte azt gondolták, hogy a DNS kizárólag kóros folyamatok miatt kerülhet a véráramba, később azonban Anker és mtsai megfigyelték, hogy vérből izolált lymphocyták in vitro DNS-t bocsátanak a tápközegbe, melynek mennyisége nincs arányban a

* A szerzők ugyanolyan mértékben járultak hozzá a kézirat elkészüléséhez

These authors contributed equally to this work.



nekrotizált sejtek arányával.¹ A keringő DNS és a daganatok közötti kapcsolatot első alkalommal Leon és mtsai vizsgálták 1977-ben.²¹ Kutatócsoportjuk először tudta mérni a DNS mennyiségét a vérplazmában. Kimutatták, hogy malignus tumor esetén nagyobb a szabad DNS koncentrációja, mint jóindulatú daganatos páciensekben. A DNS-mennyiség mérésére anti-DNS antitestek használatán alapuló radioimmunoassay módszert alkalmaztak, melynek segítségével a tumoros betegek 50%-ánál emelkedett DNS-koncentrációt írtak le. Megállapították, hogy az egészséges emberek 13 ± 3 ng/ml, míg a rákos betegek 180 ± 38 ng/ml-es átlaggal jellemezhetőek. A DNS-koncentráció és a primer tumor mérete, valamint elhelyezkedése között nem találtak összefüggést. Kapcsolatot állapítottak meg azonban a szabad DNS mennyisége és a kezelések hatékonysága között: az eredményes kezelés kisebb koncentrációt eredményezett, a hatástalan kezelés azonban változatlan vagy nagyobb szabad-DNS-koncentrációval társult. Leírták, hogy áttétképzés esetén szintén nagyobb az skDNS koncentrációja (209 ± 39 ng/ml), mint ha nem alakul ki metasztázis (100 ± 30 ng/ml). Feltételezésük szerint a DNS vagy a proliferáló ráksejtekből, vagy olyan egészséges sejtekből származik, amelyek kölcsönhatásba léptek a tumorsejtekkel.²¹ Az 1980-as évek végén Stroun és mtsai mutatták ki először, hogy daganatos betegek esetén a plazmában található DNS-nek neoplasztikus jellemzői vannak, amelyek a tumorból való eredetre utalnak.³⁰ Két közlemény is bizonyította, hogy tumorspecifikus onkogén mutációk találhatóak a rákos betegek vérplazmájában lévő

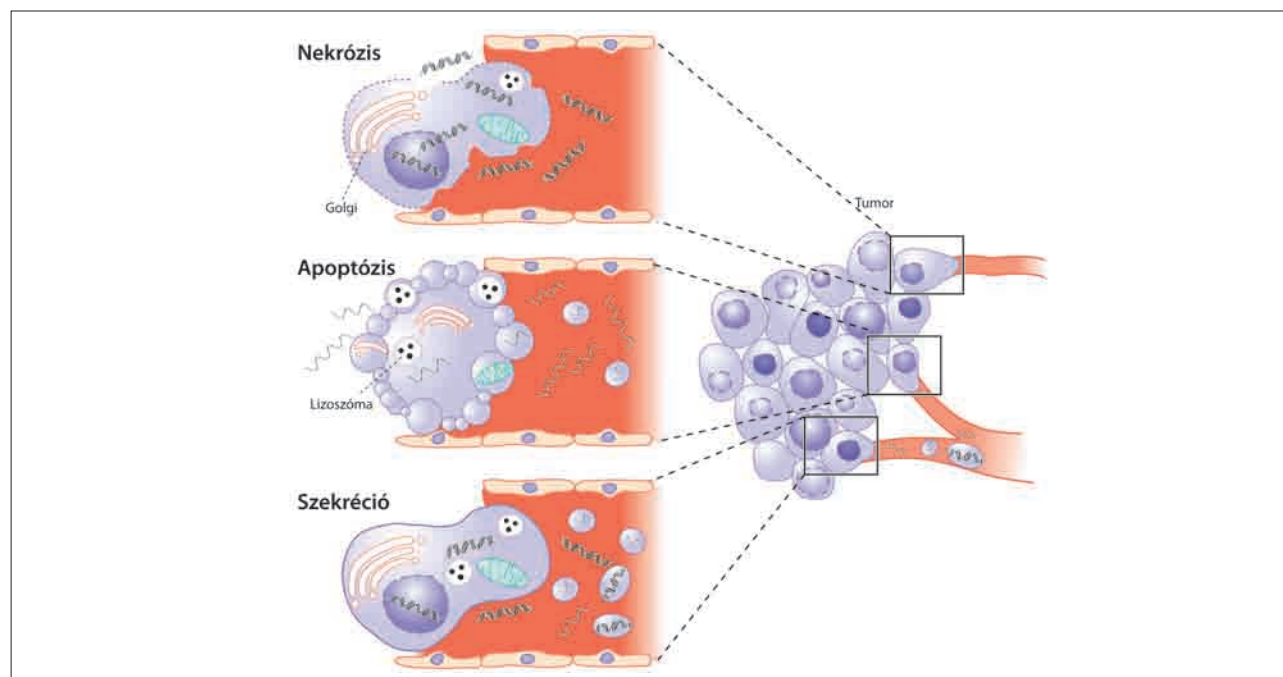
skDNS-ben: N-ras mutáció akut myeloid leukaemiában,³⁶ K-ras mutáció hasnyálmirigy-adenocarcinomban szenvedő betegek esetén.²⁹ Ezután több kutatócsoport is számos genetikai és epigenetikai változást tapasztalt a keringő DNS-en tumoros betegekben, beleértve a mikroszatellita instabilitást (MSI), a heterozigotáság elvesztését (LOH) és a metilációs mintázat megváltozását.⁶

Az skDNS féléletideje 16 perc körüli,^{9, 10} ami arra utal, hogy a DNS-molekula nem önmagában, hanem komplexként van jelen a vérben. Kapcsolódhat sejtmembránrészekhez, DNS-kötő fehérjékhez, előfordulhat apoptotikus testekben vagy multinukleoszóma komplexekben is.³² Mérete elég tág határok között mozog, elektroforetikus vizsgálatok szerint jelentős része a körülbelül 180 bp és 10 000 bp közötti mérettartományban található.³⁵

Az skDNS eredetére vonatkozó elméletek

A szabad DNS származását leíró elméletek között két alapvetően különböző álláspontot találunk a szakirodalomban: az extracelluláris DNS a sejthalál – apoptózis és/vagy nekrozis – bekövetkezése után kerül a véráramba, vagy a DNS-t élő sejtek bocsátják ki aktív folyamat részeként (1. ábra).²⁷

Az apoptózis és a nekrozis a sejthalál két eltérő formája, amelyek magyarázhatják a szabad DNS jelenlétét a vérben. Az apoptózis során először nagyobb szakaszokra (50–300 kbp), majd kisebb egységekre (180–200 bp) tagolódik a DNS. A gélelektroforézis során apopto-



1. ábra. A szabad DNS eredete.²⁷ Az skDNS származásának lehetséges útvonalai a tumorsejtekből: nekrozis, apoptózis és szekréció. A kibocsátás részletes mechanizmusa, élettana egyelőre nem jól ismert. A véráramba kerülő DNS-molekulák egyszálú és kétszálú formában is jelen vannak

tikus létrára emlékeztető mintázatot mutat az skDNS méret szerinti eloszlása, ami a hisztonszerkezetre és a nukleoszómák endonukleázokkal szembeni ellenállóságára vezethető vissza. A DNS végleges lebontását endo- és exonukleáz aktivitással rendelkező DN-áz enzimek végzik. Daganatos betegekben azonban a tumor növekedésével és elterjedésével felborul a nukleinsav-metabolizmus, ami megemelkedett szabad-DNS-koncentrációhoz és csökkent nukleáz enzim aktivitáshoz vezet. Ezeket a megfigyeléseket figyelembe véve, a szabad DNS nemcsak biomarkerként funkcionálhat a jövőben, hanem gyógyszeres kezelések célpontját is képezheti. A mesterségesen bejuttatott DN-áz I enzim, mint potenciális antitumor ágens csökkenti a szabad DNS mennyiségét, és bizonyítottan gátolja a daganatsejtek proliferációját és metasztatizáló képességét. Patutina és mtsai igazolták, hogy DNáz-kezelés után a daganatos egerek vérplazmájában a nagy DNS-koncentráció és a kis DNáz-aktivitás a normális, fiziológias szintre változik. Mindezek mellett az apoptózis képességét a proliferáló daganatsejtek jellemzően elvesztik, így a programozott sejthalál feltehetően nem okozhatja a keringő DNS megnövekedett mennyiségét.^{26, 35}

A nekrozis során szintén kerülhetnek a vérbe különböző hosszúságú DNS-darabok, amelyek a széteső (lizáló) sejtekből szabadulnak ki. Több kutatócsoport leírta azonban, hogy nincs arányban a pusztuló sejtek száma és a véráramba jutó DNS mennyisége. Daganat esetén a tumor centrumában lévő nekrotizáló tumorsejtekből DNS-molekulák kerülhetnek a vérbe, amelyek a nagyobb skDNS-koncentráció adott hányadát jelenthetik.^{3, 12, 31}

Az élő sejtekből származó DNS aktív kiválasztásának lehetőségét számos közlés felveti, azonban egyértelmű bizonyítékot nem írnak le a hipotézis mellett. Chen és mtsai négy érvet sorakoztatott fel a daganatsejtekből történő aktív kibocsátás mellett:

- A sugárterápia okozta nagymértékű apoptózis ellenére skDNS-koncentráció-csökkenés tapasztalható lymphoma, tüdő-, petefészek-, méh- és fej-nyaki daganatok esetén (66–90%). Ez azt sugallja, hogy az skDNS jelentős része a még élő ráksejtekből származik, hiszen a sugárterápia miatt a ráksejtek proliferációjának gátlása következik be, ami a csökkent DNS-koncentrációt okozza.
- Tumorból származó sejt kultúrában a nekrotikus és apoptotikus sejtek száma elhanyagolható, mégis DNS mutatható ki a felülúszóból, valamint a DNS-koncentráció növekedése párhuzamos a proliferáló ráksejtek számával.
- A daganat növekedésével, áttétképzéskor az skDNS szintje emelkedik, ami feltehetőleg a nagy mennyiségű osztódó és nem az elpusztuló sejteknek köszönhető.
- Normális lymphocyták polihidroxiál-kanoát (PHA-), lipopoliszacharid- (LPS-), illetve anti-

gének kezelés hatására spontán, újonnan szintetizált DNS-szállakat bocsátanak ki a sejt kultúra-médiumba. Ez a jelenség azonban nem egyedülálló, egyéb egészséges és malignus sejtek osztódása során is megfigyelték a DNS felszabadulását.⁸

Az előbbieket összegezve az, hogy a DNS aktív, és nem passzív módon kerül a vérbe, még kísérletesen nem bizonyított tény, azonban a gazda-DNS, mint lehetséges szignáltranszdukciós molekula további bizonyítékot adhat a jelenségre.¹⁹

A szabad DNS hatásmechanizmusa és szerepe

A sejten kívüli szabad DNS (skDNS) származására, szerepére és hatásmechanizmusára vonatkozó ismereteink napjainkig hiányosak. Koncentrációjának változását gyulladással járó és daganatos betegségekben már az 1970-es években megfigyelték, az eredetét érintő kérdések azonban máig sem tisztázottak.²¹ Tumoros megbetegedések esetén több elmélet is magyarázhatja a megnövekedett skDNS-koncentrációt a vérplazmában. Lehetséges az egészséges és tumoros sejtekből való felszabadulás is, ami történhet nekrotizáló daganatsejtekből, apoptózison átesett sejtekből apoptotikus testeken keresztül történő kijutás segítségével, illetve aktív szekrécióval is.²⁷ A legvalószínűbb azonban, hogy ezek a folyamatok együttesen zajlanak le a szervezetben. A daganatsejtekből való származásra utalhatnak azok az adatok, melyek szerint a DNS olyan tulajdonságokkal bír, amik kifejezetten tumorspecifikusak, úgymint rendellenes mikroszatelliták, epigenetikai változások, például DNS-metiláció, onkogének, tumor-suppresszor gének jelenléte.⁴¹ Ebből következően a keringő DNS diagnosztikai markerként történő használatát egyre nagyobb érdeklődés kíséri, hiszen a tumoros megbetegedésekkel járó DNS-szintű változások a perifériás vérbe kerülő DNS-szakaszoknak köszönhetően kimutathatók. A különböző daganatokra specifikus mutációk, epigenetikai változások felismerése és vérből történő azonosítása megkönnyítheti a tumoros betegségek detektálását, diagnosztizálását.

A szabad DNS a vérplazmából valószínűleg felvételre is kerülhet bizonyos sejtek által. Tumoros betegségek esetén az skDNS és a daganat fejlődése, metasztázisa közötti kapcsolatra a genommetasztázis elmélete adhat magyarázatot. E hipotézis szerint a tumorból származó DNS apoptotikus testekben a véráram útján eljut, majd bekerül távolabbi sejtekbe, és itt horizontális géntranszfer révén alakítja át az egészséges sejteket malignussá.¹¹

A keringő szabad DNS-molekulának azonban a gyulladással járó betegségeket követő regenerációban is szerepe lehet. Feltehetőleg hatásának közvetítésében a Toll-típusú receptor (TLR) család valamely tagjai is részt vehetnek. Mivel a TLR-ek az immunválasz kialakításában játszanak szerepet, szükséges, hogy egyes receptorok mind az idegen – baktériumokból és víru-

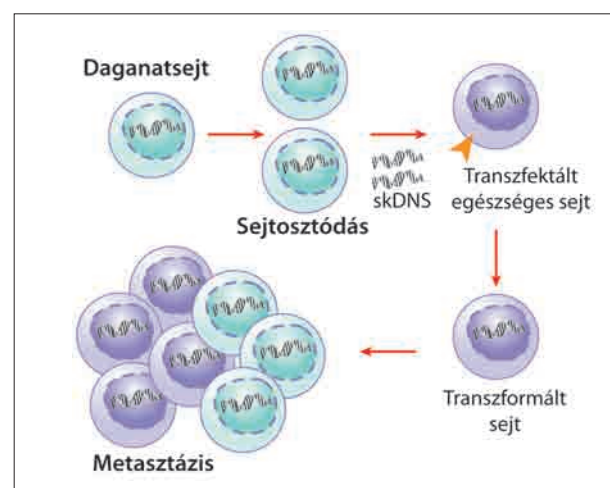
sokból kiszabaduló –, mind a szervezet saját nukleinsavainak felismerésében is részt vegyenek.¹⁹ Ilyen receptorok a TLR3, TLR7 és TLR8, melyek az RNS-molekulák felismerésében vesznek részt, valamint a TLR9, ami a DNS megkötésére alkalmas.³⁷ A TLR9 a DNS-molekulában található metilátlan CpG-szigetek hatására aktiválódik, amelyek elsősorban a bakteriális DNS-ben fordulnak elő. Bebizonyosodott azonban, hogy a receptor képes felismerni bármely CpG-szekvenciát annak származásától függetlenül, tehát a gazdaszervezet saját DNS-ének megkötésére is alkalmas lehet.¹⁹ A receptor működésének eredményeként olyan jelátviteli útvonalak aktiválódnak, amelyek hatására génexpressziós változások következnek be a sejtben, és gyulladáshoz vezető citokinek, interferonok szabadulnak fel. Ezek hatására regenerációs lépések mehetnek végbe gyulladás esetén. A receptorok túlzott kifejeződése azonban allergiához, autoimmun betegségekhez és rák kialakulásához is vezethet.⁴⁰

Látható tehát, hogy a keringő DNS-molekulák funkciója, hatásmechanizmusa igen összetett a szervezetben, a részletek megismerése napjainkban történik.

SkDNS és a metasztázis kapcsolata

Daganatos megbetegedések esetén a szabad DNS-ben számos onkogén fejeződik ki, ahogy hipermetilált tumor-suppresszor géneket, aberráns mikroszatellitákat, valamint kromozómaátrendeződéseket is találunk. *In vivo* és *in vitro* kísérletek is bizonyítják, hogy ezek a véráramban található, mutációkat felhalmozott DNS-molekulák felvételre is kerülhetnek bizonyos sejtek révén. A bekerülő mutált DNS átalakíthatja a normális sejteket malignus fenotípusúvá, melyek egészséges egerekbe injektálva daganat kialakulását indukálják. Ez azt mutatja, hogy az onkogént expresszáló szabad DNS intrinszc – belső – onkovírusként viselkedhet, ezáltal elősegíti a daganat terjedését a szervezetben, távoli áttéteket is kialakítva.⁸ Ez az elmélet a genommetasztázis fogalmának kiterjesztésének is nevezhető, amely szerint a programozott sejtihal során képződő apoptotikus testekben lévő – nem feltétlenül mutációt tartalmazó – DNS kerül az egészséges sejtekbe, majd horizontális géntranszfer útján alakítja át azokat malignussá. D. Garcia-Olmo és D. C. Garcia-Olmo patkányok bőre alá oltott kloramfenikol-acetil-transzferáz (CAT) transzgén tartalmazó DHD colorectalis adenocarcinoma sejtvonalból származó tumorsejteket, majd ezekből a patkányokból származó vérplazmát adtak intraperitoneálisan egészséges állatoknak. Pár hét múlva sikerült kimutatniuk a CAT transzgén jelenlétét, azaz a tumorsejtek genetikai információja megjelent az egészséges állatokban is. További kísérletekkel igazolták, hogy vastagbélrákban szenvedő betegek vérplazmáját médiumnak használva különböző sejtvonalak malignusan transzformálhatók, majd ezek a sejtek patkányokba oltva szintén tumorprogressziót okoznak.¹¹ Anker és munkatársai leírták, hogy humán colorectalis

adenocarcinoma sejtvonal (SW480) felülúszójának hozzáadásával egér fibroblastok (NIH/3T3) tumorossá alakíthatók.² Chen és mtsai szerint azonban, ha a genommetasztázis folyamata ebben a formában menne végbe, a sugár- és kemoterápia miatt bekövetkező fokozott apoptózisnak köszönhetően az áttétképződés esélye nagymértékben megnőne. Ez a megfigyelés szintén abba az irányba mutat, hogy a rákos megbetegedések során megemelkedett szabad DNS mennyisége nagyrészt a még élő daganatsejtekből származik (2. ábra), és nem kizárólag a pusztuló sejtekből.⁸



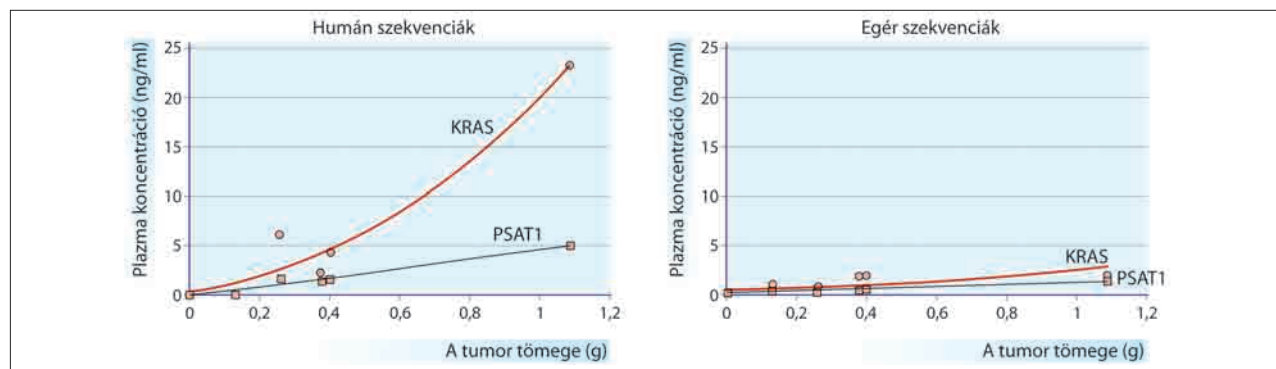
2. ábra. A szabad DNS és az áttétképződés közötti kapcsolat.⁸

A daganatsejtek osztódását követően mutációkat hordozó DNS-molekulák kerülhetnek a véráramba. Ezek a felszabadult DNS-molekulák felvételre is kerülhetnek az egészséges sejtek által, amelyek így malignusan transzformálódhatnak, majd metasztázisok kialakulását indukálhatják

DNS-koncentráció és a DN-áz aktivitás összefüggése, terápiás célpont lehetőségek

Thierry és mtsai szerint a daganatsejtek által kibocsátott keringő DNS koncentrációja pozitívan korrelál a kialakult tumor méretével.³² Kutatócsoportjuk nude egér/HT-29 xenograft modellel dolgozott, majd humán-, illetve egérspecifikus K-RAS és PSAT1 primerek segítségével, kvantitatív PCR-t használva különböztették meg a sejtvonalból és a nude egerekből származó DNS-molekulákat. Leírták, hogy azokban az egerekben, amelyekben a tumor mérete nagyobb volt, szignifikánsan magasabb volt a tumor által kibocsátott humán DNS koncentrációja. A legkisebb daganattal rendelkező egerekben csak az állat saját sejtjei által kibocsátott skDNS-t mértek, a humán sejtvonalból származót nem tudták kimutatni (3. ábra).

A tumoros megbetegedések során bekövetkező szabad DNS koncentráció növekedés egyik lehetséges oka a vér DN-áz-aktivitásának csökkenése. A DN-áz enzi-



3. ábra. Az skDNS mennyiségének függése a tumor tömegétől³²

mek, mint potenciális antitumor és antimetasztatikus ágensek használata terápiás lehetőségként napjainkban kezd elterjedni. Patutina és mtsai egér tumormodellek használatával elemezték a daganatok által kibocsátott szabad DNS és miRNS-ek kapcsolatát az áttétképződéssel: RN-áz A és DN-áz I kezelés hatását vizsgálták máj- és tüdőmetasztázisokra. Leírták, hogy 0,02–2,3 mg/kg DN-áz I enzim injektálásának hatására szignifikánsan csökkent az áttétek száma a kontroll csoportokhoz képest, 0,02 mg/kg mennyiség esetén 9 ± 3 db, 2,3 mg/kg enzim adásakor pedig 18 ± 4 db-ra a kontroll 29 ± 5 db értékhez képest. A szabad DNS koncentrációjának mérése során az egészséges C57BL/6 állatokhoz képest (104 ± 7 ng/ml) a tumoros egerekben 1,3-szoros emelkedést (131 ± 12 ng/ml) figyeltek meg, ami a DN-áz I kezelés után 101 ± 16 ng/ml koncentrációra csökkent. A metasztázisinhibíciós indexet (MII) a következő képlet alapján számolták ki: $[(\text{metasztázis terület}_{\text{kontroll}} - \text{metasztázis terület}_{\text{kezelt}}) / \text{metasztázis terület}_{\text{kontroll}}] \times 100\%$. Az áttétes kontroll állatokban, amelyek nem kaptak enzimkezelést, az MII 0%-ot, a metasztázis hiánya 100%-ot jelent. 0,02, illetve 2,3 mg/kg DN-áz I adására az MII értéke 45%-ra és 36%-ra ($p < 0,05$) emelkedett, ami jelentős gátlásnak tekinthető.^{26, 27}

Az skDNS, mint lehetséges diagnosztikai marker

Az skDNS lehetséges diagnosztikus marker szerepe már évekkel ezelőtt felvetődött, aminek alapja az, hogy a malignizáció során bekövetkező, a DNS-re jellemző genetikai és epigenetikai változások a tumorból felszabaduló DNS-nek köszönhetően a vérplazmából kimutathatók. Az skDNS-kutatások megkönnyíthetik a daganatok perifériás vér alapú, nem invazív beavatkozással történő korai felismerését. Mivel a keringő DNS mennyiségi vizsgálatai nem elég érzékenyek a daganat szűrésére, ezért a DNS-metiláció, mint epigenetikai módosulás vizsgálata merült fel, hiszen ez a változás egyes tumorokra specifikus lehet. Egy ilyen működő diagnosztikai rendszer vastagbél-daganat (CRC) esetén az EpiGenomics cég által kifejlesztett szeptin-9 gén-szakasz vizsgálatán alapuló vérteszt. A szeptinek családjába evolúciósan konzervált, GTP-kötő, P-hurokkal

rendelkező filamentképző fehérjék tartoznak. A szeptineket először élesztőgombákban mutatták ki, később azonban bebizonyosodott, hogy magasabb rendű élőlényekben is megtalálhatóak, sőt, gerincesekben számuk növekedett. Feladatuk közé tartozik a sejtpolarizáció meghatározása, a citoszkeleton átrendeződésének, vezikulák transzportjának szabályozása, valamint az excitózis és membrándinamika fenntartása. A szeptin fehérjék homo- és heterooligomer polimereket formálnak, és képesek kötődni a citoszkeleton bizonyos elemeihez, pl. tubulinhoz és aktinhoz.¹³ Számos szeptin-mRNS-variáns alternatív splicing során képződik, a szeptin-9 18 különböző transzkriptuma 15 polipeptidet kódol. A különböző mRNS-ek előfordulásának aránya megváltozik a daganatokban, ahogy metilációs mintázatuk is.²³ A két folyamat feltehetően összefügg egymással, azonban a közöttük lévő kapcsolat nem ismert. A CRC-ben hipermetilálódó szeptin-9-szakaszt is tartalmazó DNS-darabok kerülnek ki a véráramba, amelyek metilációs állapotát határozza meg a perifériás vérrel elvégezhető teszt. A módszer érzékenysége kimagaslóan jónak tekinthető (90%, korai stádium esetén 87%), viszont a téves pozitív eredmények miatt (12%) szűkös lehet további markerek azonosítására.^{33, 34, 38}

A Toll típusú receptorcsalád és az alakzatfelismerés

A Toll típusú receptorok jellemzése

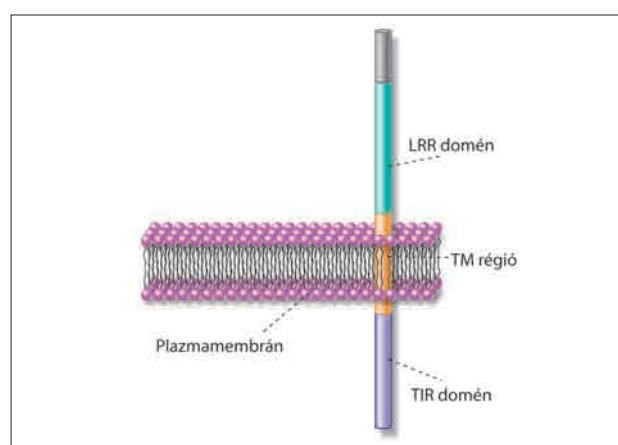
Az extracelluláris DNS-nek, mint endogén ligandnak – a tumoros megbetegedésekhez való kapcsolatán kívül – a gyulladási és szövetregenerációs folyamatokban is funkciója lehet.¹⁹ Hatásának közvetítésében elsősorban a mintázatfelismerő receptorok (PRR) családjába tartozó Toll típusú receptorok (TLR) vehetnek részt. A TLR-ek a Drosophila Toll-receptoráról kapták a nevüket, amelyekről kiderült, hogy a Drosophila embrió dorzoventrális polarizációja mellett a gombafertőzés elleni védelemben is fontos szerepet töltenek be.²⁰ Egy évvel a felfedezést követően 1997-ben Medzhitov R és munkatársai azonosították a receptor emlősökben megtalálható homológját.²⁴ A TLR-ek aktivációja a szerve-

zet adaptív és természetes immunválaszát eredményezi, ami a patogénekhez kapcsolt molekuláris mintázatok (PAMP) és a veszélyhez kapcsolt molekuláris mintázatok (DAMP) felismerésén alapul. A PAMP-ok patogénekből származó exogén molekulákat jeleznek, ezzel ellentétben a DAMP-ok a szervezet saját, elhalt sejtjeiből származó endogén molekulák. A stimulálás hatására különböző immunsejtek aktiválódnak, attól függően, hogy melyik receptoron keresztül indul meg a jelátvitel.⁴⁰

A TLR családba 10 humán (TLR1-10) és 12 eger (TLR1-9, 11-13) receptor tartozik, amelyeknek közös szerkezeti jellemzője, hogy tartalmaznak egy extracelluláris, leucinban gazdag domént (leucine-rich repeats, LRR), mely a különböző TLR-ek specificitásáért felelős; egy rövid transzmembrán régiót (TM); valamint egy intracelluláris Toll/IL-1 receptor (TIR) szignalizációs domént (4. ábra). A TIR doménhez többféle adaptor molekula kötődik (MyD88, TIRAP), melyeken keresztül a jelátviteli út végül számos transzkripció faktor aktiválásához vezet.^{17, 39}

A receptorokat elhelyezkedésük szerint két csoportba sorolhatjuk: a TLR3, -7, -8 és -9 intracelluláris kompartmentekben, endoszómák membránjában helyezkednek el, a család többi tagja pedig a plazmamembránban. A TLR-ek a megkötött ligandumok szempontjából is osztályozhatók,⁷ amely az 1. táblázatban megtekinthető.

A receptorok előfordulása sejt típusonként változik, azonban általánosan elmondható, hogy a monocyták/macrophagok az összes TLR-t kifejezik, kivéve a TLR3-at, ami kimondottan az érett dendritikus sejtekben (DC) található meg.²⁵ A B-lymphocytákon a TLR1, -3, -4, -6 és -7, míg hízósejteken a TLR2, -4, -6 és -8 fordulnak elő. A DC-k két alcsoportja közül a plazmacitoid dendritikus sejt (pDC) a TLR7 és -9, a myeloid DC (mDC) pedig a TLR1, -2, -4, -5 és -8 expressziójával jellemezhető.^{14-16, 18}



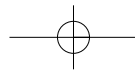
4. ábra. A Toll-szerű receptorok felépítése (Dangl és Jones, 2001 únyomán). A receptorok három fő egységből épülnek fel: egy leucinban gazdag doménből (LRR), egy transzmembrán régióból (TM) és egy Toll/IL-1-receptor doménből (TIR)

TLR jelátviteli útvonalak bemutatása

A Toll-szerű receptorok ligandkötését követően az útvonal folytatódhat myeloid differenciálódási 88. faktor (MyD88) adapterfehérje közvetítésével, vagy MyD88-független úton is (5. ábra). A MyD88 fehérje karboxiterminális végén egy TIR-domén, aminoterminális végén pedig egy haláldomén (DD) található. A TLR1, -2, -4 és -6 TIR doménje és a MyD88 közötti kapcsolatot a TIR-hez kapcsolt fehérje (TIRAP) adaptor molekula segíti elő, míg a TLR5, -7, -9 és -11 a MyD88 direkt kötésére is alkalmas. Stimuláció hatására a MyD88 a DD domén révén kapcsolódik egy szintén haláldomént hordozó szerin-/treoninkinázzal, az IL-1R-asszociált kinázzal (IRAK). Az IRAK foszforiláció hatására a TNF-receptor-asszociált 6. faktorhoz (TRAF6) kapcsolódik, ami K63-kapcsolt poliubikvitinációval a TGF α -aktivált kinázt (TAK1) aktiválja. További lépések során – MAP-kinázokon keresztül – aktiválódik az I κ B-kináz komplex (IKK), amely a I κ B foszforilációját végzi, aminek következményeként az degradálódik. A szignalizációs kaszkád downstream komponensei az NF- κ B és különböző interferonreguláló faktorok (IRF), melyek a sejtmagba transzlokálódnak. Ezeknek a transzkripció faktoroknak a működése végül gyulladási citokinek, I. típusú interferonok és kemokinek expressziójához vezet (pl. IL-2, IL-6, TNF α).

A TLR3 azonban, az interferon-b-termelést indukáló TIR-tartalmú adapterfehérje (TRIF) toborzására képes MyD88-független úton, csakúgy, mint a TLR4 egy másik útvonalon a TRIF-kapcsolt adapter molekula (TRAM) részvételével együtt. A TRIF-függő útvonal gyulladási citokinek és I. típusú interferonok expressziójához vezet két különálló módon. A TRIF N-terminális doménje a TRAF6-tal, míg C-terminális doménje a receptor interakciós fehérje 1-gyel (RIP1) lép interakcióba, ezáltal aktiválva a TAK1-et, amely végül az NF- κ B, ezáltal a gyulladási citokinek expressziójához vezet. Ha azonban TRAF3-mal lép kapcsolatba a TRIF, akkor az IRF3 kifejeződése indukálódik, melynek köszönhetően interferonok expressziója indul meg. Az IRF3 foszforilálását, ezáltal aktiválását is a TANK-kötő kináz (TBK1) végzi.

Az endoszómális membránban található TLR7, -8 és -9 útvonal szintén képes I. típusú interferonok aktiválására IRF7 közvetítésével, melyet az IRAK1, IRAK4 vagy IKK α foszforilál. Ezután az IRF7 képes transzlokálódni a sejtmagba, ahol indukálja az interferon- α (IFN α) transzkripcióját. A citokinek szekretálását MyD88-függő úton, NF- κ B aktivációjával éri el. Látható, hogy az IRAK-molekula szinte az összes TLR-hoz kapcsolt jelátviteli útvonalban szerepel. A családnak 4 tagja van, az IRAK1, -2, -4 és IRAKM, közös jellemzőjük az N-terminálison lévő haláldomén és a treoninkináz domén. Az IRAK1-molekulát azonosították először a kinázok közül, melyek részt vesznek az interleukin-1-receptor (IL-1R) szignalizációs útvonalban és kulcsszerepük van az IFN α indukációjában.^{4, 10}



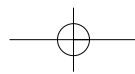
1. táblázat. A TLR-ek előfordulása és ligandumaik áttekintése

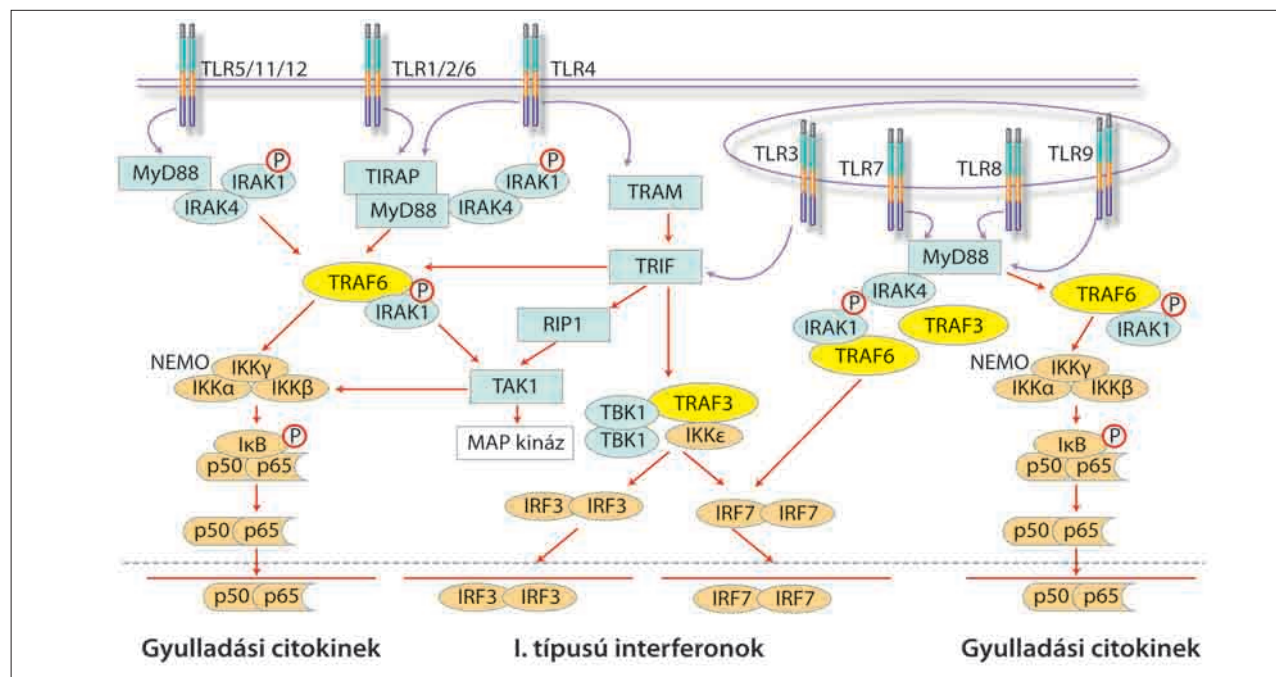
Receptor	Előfordulás	Ligandum	Ligandum eredete
TLR1	Humán, egér	Szolubilis lipoproteinek	Neisseria meningitides
TLR2	Humán, egér	Triacil lipopeptidek Bakteriális lipoproteinek Lipoarabinomannán Glikozil-foszfatidilinozitol (GPI) Glikolipidek Porinok Zimozán	Baktériumok Baktériumok Mycobacteriumok Trypanosoma cruzi Treponema maltophilum Neisseria Gombák
TLR3	Humán, egér	Duplaszálú RNS (dsRNS) mRNS, tRNS	Vírusok Gazdaszervezet, gombák
TLR4	Humán, egér	Lipopoliszacharidok Flavolipin Taxol Légúti óriássejtes vírus (RSV) fúziósfehérje Egér emlőtumor vírus (MMTV) burokfehérje Hsp60/70 Glikoinozitol-fosfolipid (GIPL) Fibrinogén Heparin-szulfát poliszacharid fragmentumai Hialuronsav oligoszacharid részei Fibronektin	Gram-negatív baktériumok Flavobacterium meningosepticum Növények RSV MMTV Gazdaszervezet Trypanosoma cruzi Gazdaszervezet Gazdaszervezet Gazdaszervezet Gazdaszervezet Gazdaszervezet
TLR5	Humán, egér	Flagellin	Gram-negatív baktériumok
TLR6	Humán, egér	Diacil-lipopeptidek STF (szolubilis tuberkulózis faktor)	Mycoplasma Mycobacteriumok
TLR7	Humán, egér	Egyszálú RNS (ssRNS) Kis magi RNS (snRNS) Kis interferáló RNS (siRNS) Bropirimin Loxoribin Imidazokinolin	Vírusok Gazdaszervezet Sztetikus Sztetikus Sztetikus Sztetikus
TLR8	Humán, egér	Egyszálú RNS (ssRNS) Imidazokinolin 3M-2	Vírusok Sztetikus Sztetikus
TLR9	Humán, egér	Metilálatlan CpG DNS Hemozoin/maláriapigment CpG oligodeoxinukleotid	Baktériumok, gazdaszervezet Plasmodiumok Sztetikus
TLR10	Humán	Ismeretlen	
TLR11	Egér	Profilinszerű fehérje	Toxoplasma gondii
TLR12	Egér	Ismeretlen	
TLR13	Egér	Ismeretlen	

Az skDNS felismerésének lehetősége – TLR9-aktiváció

A véráramban található szabad DNS endogén ligandként a TLR9-hez kapcsolódva az immunválasz kialakí-

tásában is részt vehet. Az előzőekben is láthattuk, hogy a TLR9 a metilálatlan CpG-szigeteket ismeri fel a DNS-szálon, amelyek elsősorban a baktériumokban és a vírusokban fordulnak elő, azonban több tanulmány szerint a





5. ábra. A TLR szignalizációs útvonalak. 40 A TLR3, -7, -8 és -9 endoszomális membránban helyezkedik el, a család többi tagja pedig a plazmamembránban. A jelátviteli útvonal végső komponensei a gyulladási citokinek és az I. típusú interferonok

TLR9 származásra való tekintet nélkül képes felismerni a CpG-szigeteket. A humán és egér gének felében találtak már ilyen motívumokat, melyek általában 200 bázispár hosszúak, promoterekkel és exonokkal fednek át. A CpG-motívumot tartalmazó oligonukleotidokat három különálló csoportba oszthatjuk. Az egyszeres motívumot tartalmazó CpG-A (D típus) el-sősorban a pDC-kre hat, és I. típusú interferonok felszabadulását váltja ki. A CpG-B (K típus) DNS-en többszörös CpG-motívum van, B-sejtek és macrophagok aktiválásban vesz részt és citokintermelést indukál. A C típusba tartozó DNS-szakaszok interferon képződését váltják ki, és B-lymphocyt-aktivációra is képesek. Mivel a TLR9 intracellulárisan található az endoszomális membránban, a DNS-nek először be kell kerülnie a sejtbe, hogy a jelátviteli út elindulhasson. Ez a lépés azonban a legkevésbé ismert folyamat, lehetséges, hogy a felvétel kationos lipiddel alkotott komplexen keresztül történik.^{17, 19}

Az skDNS-nek szerepe lehet a gyulladáshoz vezető betegségek szöveti regenerációs folyamataiban. Az Index Pharmaceuticals svéd vállalat már kidolgozott egy gyógyító eljárást a gyulladáshoz vezető betegségek (colitis ulcerosa) lokális kezelésére, melynek során nagy koncentrációjú szintetikus DNS-t tartalmazó habanyagot juttatnak a páciensek vastagbélébe. A DNS a TLR jelátviteli úton keresztül hatva elősegíti a gyulladt területek regenerációját, teljes felépülést okozva ezzel az esetek többségében (http://www.indexpharmab.com/rd_kappaproct.html).

Összegzés

Összefoglalva, a sejten kívüli szabad DNS összetett mechanizmus révén, aktív vagy passzív módon kerülhet a vérbe. Koncentrációja gyulladáshoz, autoimmun és daganatos betegségek során akár egy nagyszámú renddel is megemelkedhet a normális értékhez képest. A szervezet feltehetően képes érzékelni ezt a megemelkedett koncentrációt alakzatfelismerő receptorok segítségével. Ennek az egyik lehetséges tagja a TLR9, amely nem metilált duplaszálú DNS-molekulák kötését követően fejt ki szignalizációs hatását. A tumorból származó DNS testtömegarányos, vagyis a tumoros betegségek során tapasztalt DNS-koncentráció növekedése nem csupán a tumorból származik, hanem a szervezet egészséges sejtjeiből is. A tumor növekedésével párhuzamosan a vérben a DN-áz-aktivitás csökkenése figyelhető meg, amely a DNS további felhalmozódását eredményezheti a szervezetben. A DNS mennyiségének művi úton történő csökkentése terápiás lehetőségeket hordozhat magában. A vérben kórosan felszaporodott DNS-darabok mesterséges redukciója vagy eliminációja bizonyítottan csökkenti a tumor metasztázáló képességét, vagyis megakadályozza a genommetasztázisok kialakulását.

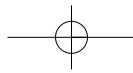
Köszönetnyilvánítás

A munka az NKTH „TECH08:3dhist08” azonosítószámú pályázat támogatásával készült.

Irodalom

1. **Anker P, Stroun M, Maurice PA:** Spontaneous release of DNA by human blood lymphocytes as shown in an in vitro system. *Cancer Res* 1975; **35**: 2375-2382.
2. **Anker P, Lyautey J, Lefort F, Lederrey C, Stroun M:** [Transformation of NIH/3T3 cells and SW 480 cells displaying K-ras mutation]. *C R Acad Sci III* 1994; **317**: 869-874.
3. **Anker P, Mulcahy H, Chen XQ, Stroun M:** Detection of circulating tumour DNA in the blood (plasma/serum) of cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 1999; **18**: 65-73.
4. **Broad A, Kirby JA, Jones DE:** Toll-like receptor interactions: tolerance of MyD88-dependent cytokines but enhancement of MyD88-independent interferon-beta production. *Immunology* 2007; **120**: 103-111.
5. **Cepellini R, Polli E, Celada F:** A DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffusus. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; **96**: 572-574.
6. **Chan KC, Lo YM:** Circulating nucleic acids as a tumor marker. *Histol Histopathol* 2002; **17**: 937-943.
7. **Chen K, Huang J, Gong W, Iribarren P, Dunlop NM, Wang JM:** Toll-like receptors in inflammation, infection and cancer. *Int Immunopharmacol* 2007; **7**: 1271-1285.
8. **Chen Z, Fadiel A, Naftolin F, Eichenbaum KD, Xia Y:** Circulation DNA: biological implications for cancer metastasis and immunology. *Med Hypotheses* 2005; **65**: 956-961.
9. **Diehl F, Li M, Dressman D, He Y, Shen D, Szabo S, Diaz LA, Jr., Goodman SN, David KA, Juhl H, Kinzler KW, Vogelstein B:** Detection and quantification of mutations in the plasma of patients with colorectal tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; **102**: 16368-16373.
10. **Fournie GJ, Courtin JP, Laval F, Chale JJ, Pourrat JP, Pujazon MC, Lauque D, Carles P:** Plasma DNA as a marker of cancerous cell death. Investigations in patients suffering from lung cancer and in nude mice bearing human tumours. *Cancer Lett* 1995; **91**: 221-227.
11. **Garcia-Olmo D, Garcia-Olmo DC:** Functionality of circulating DNA: the hypothesis of genomemastasis. *Ann N Y Acad Sci* 2001; **945**: 265-275.
12. **Goebel G, Zitt M, Muller HM:** Circulating nucleic acids in plasma or serum (CNAPS) as prognostic and predictive markers in patients with solid neoplasias. *Dis Markers* 2005; **21**: 105-120.
13. **Hall PA, Russell SE:** The of the septin gene family. *J Pathol* 2004; **204**: 489-505.
14. **Ito T, Amakawa R, Kaisho T, Hemmi H, Tajima K, Uehira K, Ozaki Y, Tomizawa H, Akira S, Fukuhara S:** Interferon-alpha and interleukin-12 are induced differentially by Toll-like receptor 7 ligands in human blood dendritic cell subsets. *J Exp Med* 2002; **195**: 1507-1512.
15. **Jarrossay D, Napolitani G, Colonna M, Sallusto F, Lanzavecchia A:** Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol* 2001; **31**: 3388-3393.
16. **Kadowaki N, Ho S, Antonenko S, Malefyt RW, Kastelein RA, Bazan F, Liu YJ:** Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med* 2001; **194**: 863-869.
17. **Kaisho T, Akira S:** Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**: 979-987; quiz 988.
18. **Krug A, Towarowski A, Britsch S, Rothenfusser S, Hornung V, Bals R, Giese T, Engelmann H, Endres S, Krieg AM, Hartmann G:** Toll-like receptor expression reveals CpG DNA as a unique microbial stimulus for plasmacytoid dendritic cells which synergizes with CD40 ligand to induce high amounts of IL-12. *Eur J Immunol* 2001; **31**: 3026-3037.
19. **Lamphier MS, Sirois CM, Verma A, Golenbock DT, Latz E:** TLR9 and the recognition of self and non-self nucleic acids. *Ann N Y Acad Sci* 2006; **1082**: 31-43.
20. **Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA:** The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/ Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; **86**: 973-983.
21. **Leon SA, Shapiro B, Sklaroff DM, Yaros MJ:** Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res* 1977; **37**: 646-650.
22. **Mandel P, Metais P:** Les acides nucleiques du plasma sanguin chez l'homme. *C R Seances Soc Biol Fil* 1948; **142**: 241-243.
23. **McIlhatton MA, Burrows JF, Donaghy PG, Chanduloy S, Johnston PG, Russell SE:** Genomic organization, complex splicing pattern and expression of a human septin gene on chromosome 17q25.3. *Oncogene* 2001; **20**: 5930-5939.
24. **Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA, Jr.:** A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; **388**: 394-397.
25. **Muzio M, Bosisio D, Polentarutti N, D'Amico G, Stoppacciaro A, Mancinelli R, van't Veer C, Penton-Rol G, Ruco LP, Allavena P, Mantovani A:** Differential expression and regulation of toll-like receptors (TLR) in human leukocytes: selective expression of TLR3 in dendritic cells. *J Immunol* 2000; **164**: 5998-6004.
26. **Patutina O, Mironova N, Ryabchikova E, Popova N, Nikolin V, Kaledin V, Vlassov V, Zenkova M:** Inhibition of metastasis development by daily administration of ultralow doses of RNase A and DNase I. *Biochimie* 2011; **93**: 689-696.
27. **Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K:** Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; **11**: 426-437.
28. **Seligmann M:** Demonstration in the blood of patients with disseminated lupus erythematosus a substance determining a precipitation reaction with desoxyribonucleic acid. *C R Hebd Seances Acad Sci* 1957; **245**: 243-245.
29. **Sorenson GD, Pribish DM, Valone FH, Memoli VA, Bzik DJ, Yao SL:** Soluble normal and mutated DNA sequences from single-copy genes in human blood. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; **3**: 67-71.
30. **Stroun M, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Beljanski M:** Neoplastic characteristics of the DNA found in the plasma of cancer patients. *Oncology* 1989; **46**: 318-322.
31. **Stroun M, Lyautey J, Lederrey C, Olson-Sand A, Anker P:** About the possible origin and mechanism of circulating DNA apoptosis and active DNA release. *Clin Chim Acta* 2001; **313**: 139-142.
32. **Thierry AR, Moulriere F, Gongora C, Ollier J, Robert B, Ychou M, Del Rio M, Molina F:** Origin and quantification of circulating DNA in mice with human colorectal cancer xenografts. *Nucleic Acids Res* 2010; **38**: 6159-6175.
33. **Toth K, Galamb O, Spisak S, Wichmann B, Sipos F, Valcz G, Leiszter K, Molnar B, Tulassay Z:** The influence of methylated septin 9 gene on RNA and protein level in colorectal cancer. *Pathol Oncol Res* 2011; **17**: 503-509.
34. **Toth K, Galamb O, Spisak S, Wichmann B, Sipos F, Leiszter K, Molnar J, Molnar B, Tulassay Z:** Free circulating DNA based colorectal cancer screening from peripheral blood: the possibility of the methylated septin 9 gene marker. *Orv Hetil* 2009; **150**: 969-977.
35. **van der Vaart M, Pretorius PJ:** Circulating DNA. Its origin and fluctuation. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1137**: 18-26.
36. **Vasioukhin V, Anker P, Maurice P, Lyautey J, Lederrey C, Stroun M:** Point mutations of the N-ras gene in the blood plasma DNA of patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol* 1994; **86**: 774-779.
37. **Wagner H, Bauer S:** All is not Toll: new pathways in DNA recognition. *J Exp Med* 2006; **203**: 265-268.
38. **Warren JD, Xiong W, Bunker AM, Vaughn CP, Furtado LV, Roberts WL, Fang JC, Samowitz WS, Heichman KA:** Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Med* 2011; **9**: 133.
39. **Zhang Z, Schluesener HJ:** Mammalian toll-like receptors: from endogenous ligands to tissue regeneration. *Cell Mol Life Sci* 2006; **63**: 2901-2907.
40. **Zhu J, Mohan C:** Toll-like receptor signaling pathways-therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm* 2010; **2010**: 781235.
41. **Ziegler A, Zangemeister-Wittke U, Stahel RA:** Circulating DNA: a new diagnostic gold mine? *Cancer Treat Rev* 2002; **28**: 255-271.

Levelezési cím: Prof. Dr. Tulassay Zsolt
Szemmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.
E-mail: tulassay@bel2.sote.hu



A KERINGŐ ÉS SZÖVETI mikroRNS-ek SZEREPE ÉS KIMUTATÁSUK LEHETŐSÉGEI DAGANATOS MEGBETEGEDÉSEKBE

Nagy Zsófia Brigitta,^{(1)*} Barták Barbara Kinga,^{(1)*} Dr. Molnár Béla,^(1,2) Dr. Spisák Sándor,^(2,3)
Dr. Tulassay Zsolt^(1,2)

(1) Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika,
Sejtanalitika Laboratórium, Budapest

(2) Magyar Tudományos Akadémia, Molekuláris Medicina Kutatócsoport, Budapest

(3) Northeastern University, Department of Chemistry and Chemical Biology, The Barnett Institute,
Boston, MA, USA

ÖSSZEFOGLALÁS: A tumorigenezisben szerepet játszó génexpressziók vizsgálata újszerű megvilágításba került a miRNS-ek felfedezését követően, azonban a miRNS-ek daganatok progressziójában betöltött funkciójának részletes mechanizmusa máig sem tisztázott. Napjainkban kezd világossá válni, hogy a miRNS-ek mennyire komplex módon képesek befolyásolni a génszabályozási hálózatokat a daganatok kialakulásának folyamatában. A miRNS-ek vizsgálata népszerűvé vált a funkcionális és biomarkerkutató területein is. A miRNS-ek további vizsgálata nemcsak diagnosztikai, hanem a tumor és távoli szövetek kommunikációs folyamatának megértése szempontjából is nagy jelentőségű lehet.

Kulcsszavak: miRNS, keringő miRNS, sejtek közötti kommunikáció, géncsendesítés, biomarker

Nagy ZsB,[#] Barták BK,[#] Molnár B, Spisák S, Tulassay Zs: IDENTIFICATION AND ROLE OF CIRCULATING AND TISSUE DERIVED microRNAs IN TUMOROUS DISEASES

SUMMARY: Studies about gene expression over tumorigenesis came into new insight after discovery of miRNA. The mechanism of miRNA function during tumor progression has not been cleared yet. Analysis of miRNA plays important roles in fields of functional and biomarker discovery in recent years. Expression profiles of miRNAs altered along tumor formation, furthermore these miRNAs may spread into tumour microenvironment. The mechanisms of these processes have not been clarified yet. Characteristic tissue miRNA patterns could be determined through carcinogenesis that also could be observed in peripheral blood. Moreover, many miRNA originate from healthy cells and a group of miRNA is down regulated during tumorigenesis. Further investigations are required in order to understand the communication process between cancer and host cells.

Key words: miRNA, circulating miRNA, cell-cell communication, gene silencing, biomarker

Magy Belorv Arch 2012; 65: 157–164.

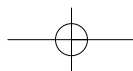
A kilencvenes években felfedezett miRNS-ek (mikroRNS-ek) új osztályát képviselik az evolúciósan konzerválódott, kicsi, 18–24 nukleotid hosszúságú nem kódoló RNS-eknek, amelyek biomarker szerepükön túlmenően a génkifejeződés fontos szabályozói. Az mRNS 3' nem transzlálódó (UTR) régiójához kötődve befolyásolhatják az mRNS stabilitását és transzlációs hatékonyságát a degradáció és a fehérje transzlációs gátlásán keresztül.¹⁸ A miRNS-ek tehát az RNS-interferencia (RNSi) endogén mediátorainak tekinthetők, szekvenciaspecifikus hasításokkal szabályoznak.

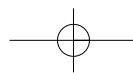
Egyre bővül azoknak a tanulmányoknak a sora, amelyek a miRNS-ek expressziós változásait hozzák összefüggésbe a különböző rákos megbetegedésekkel. Számos miRNS-ről bizonyosodik be, hogy kapcsolatban állnak a daganatok kialakulásával, progressziójával, valamint a tumorok szuppresszállásával.

A rákkutatásban napjaink egyik legnagyobb kihívása a gyakorlatban is jól működő biomarkerek azonosítása. Már évtizedek óta ismert, hogy a vérszérumból és egyéb testnedvekből szabad (azaz sejten kívüli) DNS és RNS mutatható ki, amelyek feltehetően a szervezet

* A szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a kézirat elkészüléséhez

These authors contributed equally to this work.





sejtjeiből származnak, aktív (a miRNS-ek főként exoszómákba csomagolva) vagy passzív (elhalt sejtek) módon jutnak ki a környezetbe.

A legtöbb szövet specifikus miRNS-mintázattal rendelkezik, ezért ezek vizsgálata hasznos lehet a biomarker kutatás területén. Kifejeződési mintázatuk a tumor fejlődése során a daganatos szövetben megváltozik, majd a miRNS-ek aktív módon kijuthatnak a környezetbe. Ebből következően a megváltozott miRNS-expresszió hatására lehet döntő biológiai folyamatokban, mint a rák kialakulásában és progressziójában, valamint a sejtek közötti kommunikációs folyamatokban.⁶

A miRNS-ek bioszintézise

A pri-miRNS-ek független miRNS génekről, intronok vagy exonok részeként íródnak át. Az első csoportba azok a miRNS-ek tartoznak, amelyeket intronok és/vagy exonok kódolnak, orientációjukat tekintve pedig az exonkódoló „gazda” gén szensz (sense) szálával egyeznek meg (1. ábra). A második csoportot azok a miRNS gének képezik, amelyek ún. intergénikus régiókban vagy „génsvatagokban” (gene deserts), mint önálló transzkripciós egységekben lokalizálódnak. A harmadik csoportba azok a miRNS-ek sorolhatók, amelyek szintén az exon/intron régióból származnak, de elhelyezkedésüket tekintve az antiszensz szálról íródnak át utalva arra, hogy egy transzkripciós egységet képeznek.^{10, 30}

A miRNS-ek biogenezisének folyamata magába foglalja a nukleuszban zajló transzkripciójukat, a sejtmagból a citoplazmába történő exportjukat és az ezeket követő további feldolgozási folyamatokat, amelyek szintén a citoplazmában zajlanak (2. ábra).

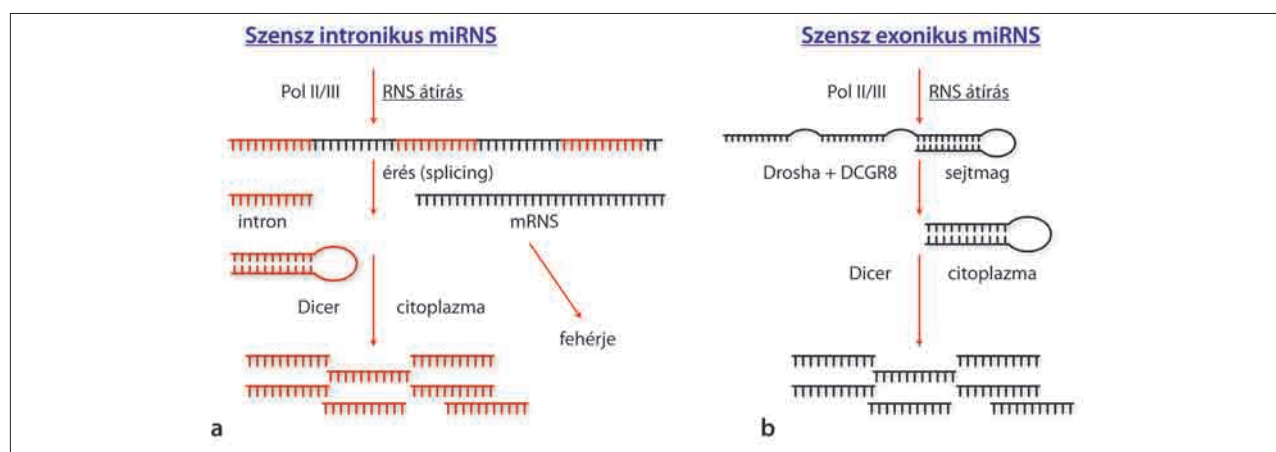
A legtöbb esetben a miRNS gének kifejeződését az RNS-polimeráz II katalizálja, amely a primer miRNS-t (pri-miRNS) szintetizálja; ez a tökéletlen bázispárosítás miatt hosszú hajtúszerű előalak (prekurzor) szerke-

zetet vesz fel.¹⁷ A primer forma már önmagában tartalmazhatja számos különböző érett miRNS szekvenciáját. A pri-miRNS-ek az mRNS-ekhez hasonlóan rendelkeznek 7-metilguanozin sapkával és poli(A) farokkal, amelyek az RNS-polimeráz II termékeire általánosan jellemzőek. Ezek azonban a további lépéseket követően levágódnak a szekvenciáról.¹⁷

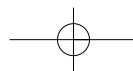
Egyes tanulmányok az RNS-polimeráz III (Pol III) szerepéről számolnak be a miRNS átíródása során. Borchert és munkatársai megfigyelték, hogy a 19. kromoszómán található miRNS klaszter (miR 515-1, miR 517a, c, miR-519a-1) Alu elemekkel tarkított, transzkripciójukat pedig az RNS-polimeráz III katalizálja.⁵

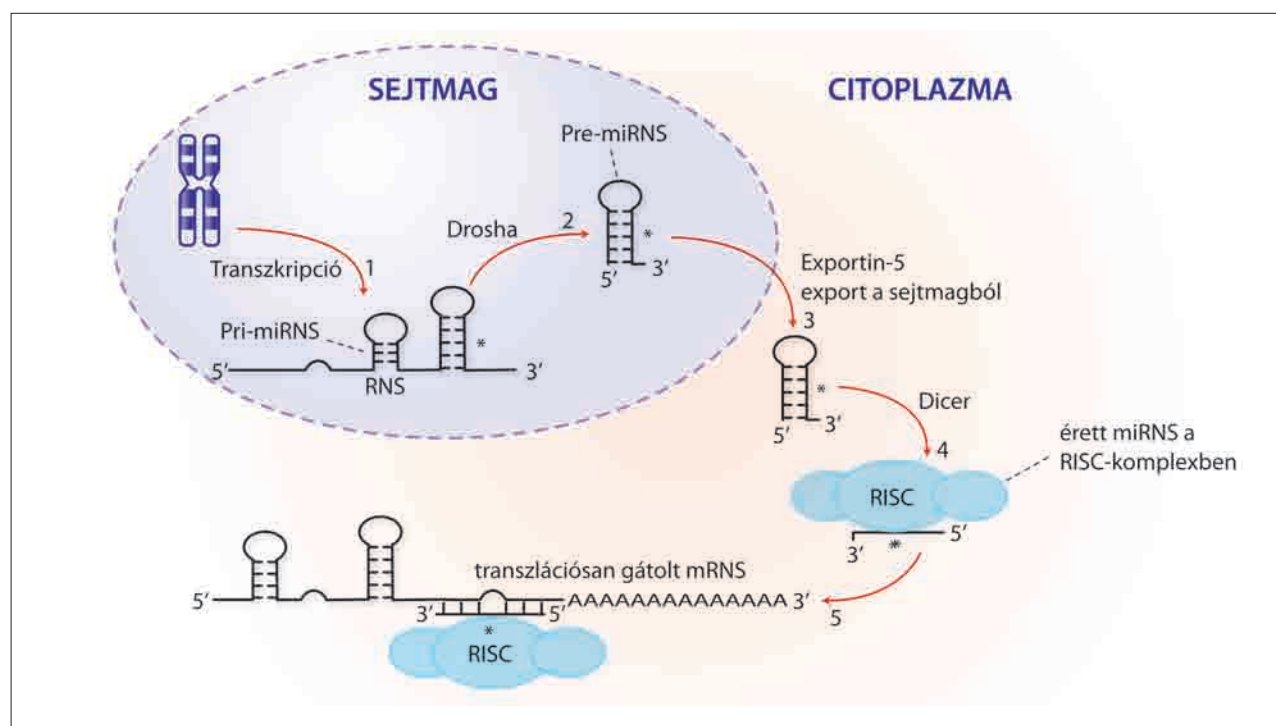
Emlősöknél az ún. „mikroprocesszálo rendszer” a sejtmagban található, amelynek tagja az RN-áz III típusú endoribonukleázok családjába tartozó Drosha enzim, és kofaktora a DGCR-8 (di George syndrome critical region gene 8). A pri-miRNS-ből a DROSHA-DGCR-8 komplex egy 70 nukleotid hosszúságú köztes terméket hasít ki, amelyet pre-miRNS-nek nevezünk.^{10, 32} A folyamat a sejtmagban zajlik. A felszabaduló pre-miRNS két nukleotid hosszúságú, 3'-túlnyúló véggel rendelkezik (2. ábra).¹¹

A Drosha-DGCR8 komplex precizitása fontos a miRNS érése során, ugyanis a Drosha hasítási helyén fellépő, pri-miRNS-ben keletkező egyetlen egy nukleotid shift is a későbbiekben jelentős hatással lesz a Dicer enzim hasítási pozíciójára. Ennek következtében az érett miRNS 5'- és 3'-végének szekvenciája eltérő lesz az eredeti sorrendtől. Az is előfordulhat, hogy egy ilyen nukleotideltolódás az érett miRNS helytelen, rossz szálának kiválasztódását eredményezi. Abban az esetben, ha az RNS által indukált csendesítő komplexre (RISC, RNA induced silencing complex) mégis a megfelelő szekvencia kerül, a miRNS 5'-végén lévő shift a mag szekvencia (miRNS és target mRNS komplementer régiója) változását eredményezheti. Ennek végső következménye a target mRNS sikertelen inaktivációja.²⁹



1. ábra. A miRNS-ek transzkripciója az intronikus és exonikus genomiális régiókról.³⁰ (A) Azok a miRNS-ek, melyek a genom intronikus régiójában kódoltak, az RNS-splicing folyamata során különülnek el az mRNS-ektől. (B) Az elhelyezkedésüket tekintve exonikus miRNS-ek a transzkripció folyamán íródnak át a gazda génnel együtt, majd a Drosha-DGCR8 enzim hasítását követően pre-miRNS keletkezik





2. ábra. A miRNS éréseinek lépései a sejtorganelumokban (forrás: inivtrogene.com nyomán).
A folyamat főbb lépéseinek részletezése a szövegben olvasható

A miRNS bioszintézisének következő lépéseként a pre-miRNS a citoplazmába kerül Ran-GTP-áz aktivitású exportin-5 segítségével, ahol a DICER és kofaktora, a TRBP (Tar RNS-kötő fehérje) hasítja a terminális hurok eltávolításával együtt.¹⁰

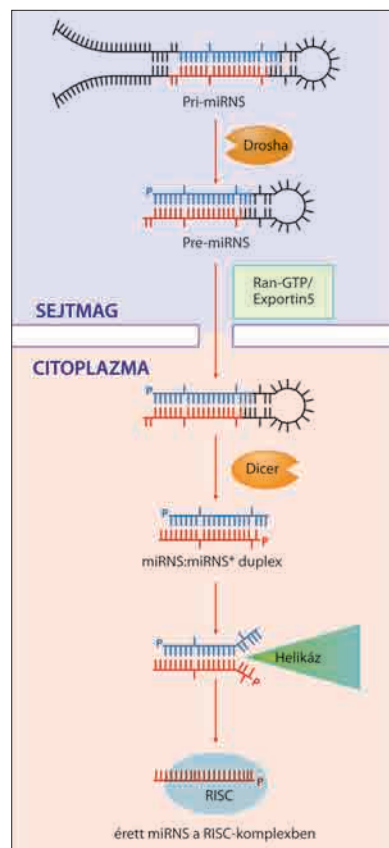
Az exportin-5 egy olyan nukleo-citoplazmatikus transzport faktor, amely a karioferinek családjába tartozik, és fontos szerepet játszik a miRNS nukleuszból a citoszolba történő exportjában.¹³ Az exportin-5 a pre-miRNS „minihélix” motívumát ismeri fel, amely egy 14 bp-nál nagyobb hurokból és egy rövid 3'-túlnyúló végből épül fel. Működése függ a kofaktorától, mely RAN-GTP kötött állapotban, specifikus kapcsolódást tesz lehetővé az exportra szánt szubsztráttal. Ez a folyamat magában foglalja a RAN-GTP hidrolízisét RAN-GDP-re, amelyet a citoplazmatikus RAN GTP-áz-aktiváló fehérje katalizál. Az exportin-5 által megvalósuló nukleocitoplazmatikus transzportfolyamat RNS interferencia (RNAi) alkalmazásával vizsgálható. Az ily módon gátolt exportin-5, a már érett miRNS-ek koncentrációjának csökkenését eredményezni. A vártal ellentétben a pre-miRNS-ek nem halmozódnak fel a nukleuszban, ebből pedig a pre-alak instabilitására következtethetünk. Tehát a pre-miRNS stabilitásához elengedhetetlen az exportin-5 interakciója.³²

A citoplazmába kijutott dupla szálú pre-miRNS-t az RN-áz III családba tartozó enzim, a Dicer hasítja. A Dicer egy evolúciósan konzervált fehérje, amelynek jelenlétét először a Drosophilában írták le, majd emlősökben, növényekben és gombákban is kimutatták.⁴ A

citoplazmába kijutott pre-miRNS-ből egy 22 nukleotid hosszúságú duplex szerkezetet szabadít fel a terminális hurok kivágásával. A stem-loop szerkezetű pre-miRNS szárain a „G : U” nukleotidpárok és nukleotidinszerenciók jelenléte miatt tökéletlen bázispárosodások jelennek meg a szekvenciában. Ebből következően a miRNS-miRNS* duplex egyik szárának bázispárosodása az 5'-végen kevésbé lesz stabil.²⁹ Általában az a szál fog érett miRNS-ként szolgálni, amelynek az 5'-végén kisebb a termodinamikus stabilitás, a másik szál (miRNS*) pedig ennek következtében lebomlik.²⁶

A dupla szálú RNS egyszálúvá történő konvertálása bonyolult folyamat, amelyben RNS-fehérje és fehérje-fehérje kölcsönhatások érvényesülnek. A folyamatot végrehajtó ribonukleoprotein központ a miRNS-indukált csendesítő komplex (RISC) (3. ábra). A target mRNS-hez kapcsolódás a RISC komplexen keresztül történik. Emlősökben az Argonuta család (AGO 1-4) tagjai képezik szerves részét ennek a komplexnek. A Metazoaák csoportján belül a miRNS-ek részleges komplementaritáson keresztül kapcsolódnak a cél mRNS-szekvenciával. Az egyedüli kivétel ez alól a miRNS magrégiója, amelyen keresztül valósul meg a tökéletes antiszensz bázispárosodás az mRNS-szekvenciával. Néhány kivételtől eltekintve a miRNS-kötőhelyek az mRNS 3'-UTR (3' nem transzlálódó) régiójában több kópiában találhatóak meg.¹⁰

Amint a citoplazmatikus RISC komplexbe épül a megfelelő szálú miRNS, a poszttranszkripció gécsementés végbemehet. Két módon valósulhat meg a



3. ábra. A miRNS-ek érésének folyamata.² A sejtmagból exportálódott pre-miRNS a Dicer hasítását követően miRNS-miRNS* duplex formát alakít ki. A termodinamikai stabilitás határozza meg az érett miRNS szálát

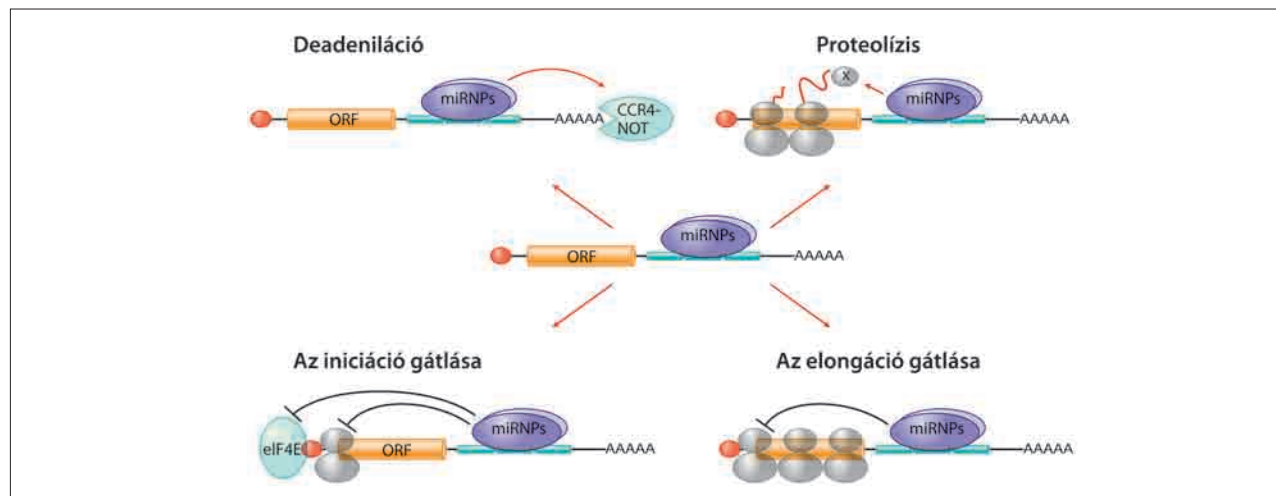
folyamat: a target mRNA degradációján és a transláció gátlásán keresztül. A kialakult miRNS komplex több szinten avatkozhat be a translációba. Gátolhatja a translációt az iniciáció lépésénél, és blokkolhatja a riboszomális alegység kapcsolódását az mRNA-re, valamint a szintetizáló polipeptidlánc korai degradációját és a riboszómák korai leválását is eredményezheti (4. ábra).¹

A miRNS-ek nevezéktana

A miRNS-ek felfedezésével szükségessé vált egy egy- séges nomenklatura megalkotása, hogy ne merüljenek fel a nem egyezményes elnevezésből származó félre- értések.

A miRBase (www.mirbase.org) adatbázis alapján az alábbiak szerint különböztetjük meg a miRNS-eket. Az elnevezésük egy „mir/miR” előtagot követő kötő- jelből és egy számból tevődik össze (pl.: mir-19). A csupa kisbetűvel írt „mir” az adott miRNS prekursor állapotát jelképezi. Ez a jelölés nem egyértelmű, hiszen több jelentéssel is rendelkezik. Érthetjük ez alatt a vizsgált miRNS genomon kódoló lokuszát, elsődleges transzkriptumát vagy a prekursorát már magába foglaló kiterjesztett hajtú szerkezetet. A nagybetűs forma („miR”) alatt az érett miRNS-szálat értjük. A sorszám publikálásuk időrendjére utal.

A miRNS-ek konzerváltsága miatt előfordulhat, hogy más organizmusokban is jelen vannak azonos szekvenciával rendelkező érett miRNS-ek, ebben az esetben a miRNS-eket az adott fajra jellemző három- betűs előtaggal egészítik ki (pl. mmu-miR-19: Mus musculus, hsa-miR-19: Homo sapiens).



4. ábra. A miRNS közvetített poszttranszkripció gécnsenedítés lehetséges mechanizmusai emlősökben.¹⁰ A mikro-ribonukleoprotein komplex (miRNP) 4 különböző mechanizmussal kötődhet az mRNA-re. A miRNP komplex az mRNA 3'UTR régiójában lévő fehérjékkel kölcsönhatva deadenilációt és mRNA-degradációt eredményezhet (bal felső ábra). Transzláció iniciáció gátlás bekövetkezhet a 7-metilguanozin sapkát felismerő egység és a 60S riboszóma alegység blokkolásával (bal alsó ábra). Egy még azonosítatlan proteáz által a keletkező polipeptid szintjén is történhet hasítás (jobb felső ábra), valamint a miRNP-elongáció gátlásával (jobb alsó ábra). A piros kör a 7-metilguanozin sapkát szimbolizálja

Előfordulhat, hogy a genom különböző szakaszairól megegyező szekvenciájú érett miRNS íródik át. Ebben az esetben a már fentebb említett rövidítés után kötőjellel egy újabb sorszám kerül (pl.: hsa-miR-19-1, hsa-miR-19-2). Néhány nukleotideltérést az azonosító számat követő kisbetű különböztet meg (pl. hsa-miR-19a, hsa-miR-19b).

A hajtűszerkezetről történő átíródás lehetővé teszi, hogy stabil miRNS szintetizálódjon mindkét szálról. A két szálat aszerint különböztetik meg, hogy melyik szál íródik át nagyobb koncentrációban. A kisebb mennyiségben kifejeződő forma csillag indexet kap (pl. miR-19*). Yang és munkatársai megfigyelték, hogy a csillaggal jelölt alak is funkcióképes lehet.³⁵

Ha egy miRNS a szensz vagy antiszensz prekursor szálról transzkriptálódik, annak megfelelően az -5p és -3p kiegészítést alkalmazzuk (pl. miR-19-5p).^{12, 18}

A plazmában keringő miRNS-ek eredete

A vastagbélrák világszerte a leggyakrabban halálhoz vezető daganatok közé tartozik annak ellenére, hogy számos szűrőmódszer létezik korai felismerésére. A vastagbélrákkal összefüggésbe hozható legtöbb halálest megelőzhető lehetne korai felismeréssel, és a kezdetleges rosszindulatú elváltozások eltávolításával.¹⁴

Már évek óta széles körben használt szűrővizsgálati eljárások a székletbeli okkult vér kimutatására szolgáló különböző tesztek, a kolonoszkópia és a széklet-DNS-teszt. Ezek közül is a legjobb fajlagosságú és érzékenységgel a vastagbél-tükrözés, amely jó kezében mind a mai napig a legjobb szűrőmódszer, azonban a tünetmentes betegek esetében előny lehet különféle molekuláris vizsgálatok elvégzése, ezzel növelve a specificitást és az érzékenységet.¹⁴ A plazmából származó miRNS-ek tehát egyfajta perifériás vér biopsziaként („liquid biopsy”) szolgálva, hasznosak lehetnek diagnosztikai területeken is, alkalmazásuk elkerülhetővé tehetné a daganatos szövetekből történő direkt mintavételezést. Az új módszerrel nyomon követhetővé válna továbbá a betegség lefolyása során megváltozó szabad, sejten kívüli nukleinsavak expressziós mintázata.²⁸

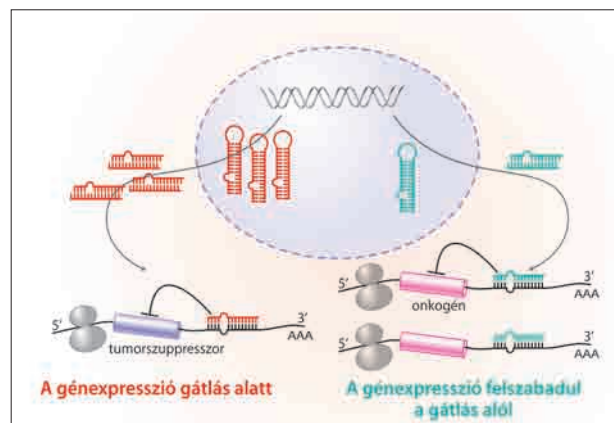
Jelenleg legalább két hipotézis létezik, amely magyarázza a keringő miRNS-ek eredetét, valamint stabilitását. Az egyik feltételezés szerint szöveti károsodás során, passzív módon kerülnek ki a véráramba. Erre példa a miR-208, amely kizárólag a szívben fejeződik ki, de szöveti sérülés után a plazmából is kimutatható.¹⁶ Ugyanilyen nem specifikus kiáramlás figyelhető meg a daganatok esetén is, mivel a magas fokú proliferáció és sejtlízis egyaránt hozzájárul a plazmában található miRNS-ek mennyiségéhez. Alternatív magyarázatként szolgál, hogy a miRNS-ek kisebb partikulumokban tárolódnak, így védetté válnak az RN-ázokkal szemben. A közelmúltban bebizonyosodott, hogy a sejtek közötti miRNS-mRNS transzfer szintén a mikrovezikulákon, exoszómákon keresztül zajlik.^{33, 34} Ezek olyan 50–100 nm nagyságú ré-

szecskék, amelyek a plazmamembránról fűződnek le és kerülnek ki az extracelluláris térbe, majd jelennek meg a véráramban. A mikrovezikulák különböző sejtípusokból származhatnak (pl. reticulocyták, dendritikus sejtek, B-/T-sejtek, hízósejtek).⁶

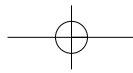
A miRNS-ek szerepe a daganatos megbetegedésekben

A legújabb tanulmányok kimutatták, hogy a miRNS-ek kóros működése számos rákos megbetegedésre jellemző, valamint szerepük lehet a tumorok kialakulásában és progressziójában is. Egyre több miRNS-t hoznak összefüggésbe a különböző szövetekben kialakuló daganatok indukálásával vagy szuppresszáásával. A miRNS-ek viselkedhetnek onkogénekként vagy tumorszuppresszorokként, így befolyásolhatják a daganatfejlődésben szerepet játszó gének expresszióját. Ebből következik, hogy a rendellenes miRNS-expresszió közös vonása lehet a humán daganatoknak. Habár jelenleg a kutatások zöme a miRNS-ekre irányul, a miRNS-függő génszabályozás molekuláris mechanizmusa és tumorgenezisben betöltött szerepük még nem teljesen ismert.²⁷

Napjainkban már ismert, hogy a miRNS-ek kifejeződési mintázata eltér a különböző humán daganatokban. Míg az egyik típusra magas expressziós szintjük jellemző, addig egy másik mintában kifejeződési szintjük alacsonyabb. Az első esetben a miRNS-ek onkogénekként viselkednek a tumorszuppresszor gének gátlásával és/vagy olyan gének inaktiválásával, melyek a sejt-differenciáció vagy apoptózis szabályozásában vesznek részt. Ezzel ellentétben tumorszuppresszorok tekinthetjük azokat a miRNS-eket, amelyek alacsony kifejeződési szinteket mutatnak a tumoros mintákban, így negatívan szabályozzák a sejt-differenciációban és apoptózisban részt vevő géneket és onkogéneket (5. ábra).³⁶



5. ábra. A miRNS-ek különböző expressziós szintjéből adódó szabályozási folyamatok.²³ A nagy mennyiségben jelen lévő miRNS-ek onkogénekként funkcionálva tumorszuppresszorok gátlását katalizálják, míg a kisebb koncentrációjú miRNS-ek onkogéneket inaktíválnak



A daganatokban nagy koncentrációban jelen lévő miRNS-ek hátterében a promóter régió transzkripció faktorainak amplifikációja, kóros szabályozása, vagy a CpG-szigetek demetilációja állhat. Az alacsony expressziós szintet pedig deléciók, epigenetikus csendesítések vagy transzkripció faktorok hiánya okozhatja.⁹

Az első tanulmány, amely a tumoros mintákban megváltozott miRNS-kifejeződési mintázatról számolt be, a miR-15 és miR-16 gyakori delécióját és csökkent kifejeződését mutatta ki krónikus lymphoid leukaemiában (CLL) szenvedő betegek esetében.⁷

Ismertek olyan miRNS-ek, melyek a rákos sejtekben megváltozott működésük eredményeként interferálnak a sejtciklust szabályozó proteinekkel, például a PTEN, Myc, Ras vagy az ABL fehérjékkel. Mellrákos betegekben a miR-21 felülexpresszálódik, azonban anti-miR-2-kezeléssel az *in vitro* sejt növekedés, valamint xenograft egér modellben a tumor növekedése is gátolható.³¹ Egy másik kutatócsoport a hepatocellularis rák vizsgálatakor mutatta ki, hogy a PTEN expresszióját a miR-21 gátolja, mindemellett sejtproliferációt, migrációt és inváziót is indukál.²¹ A miR-19-21 klaszter szintén a PTEN expresszióját gátolja lymphocytákban, a tumoros sejtekben pedig fokozott sejtosztódást okoz. Mint kiderült, ez a miRNS család a gastrointestinalis és egyéb daganatok TGF- β útvonalának kulcsszabályozó komponense. Az X-kromoszómán lokalizálódó miR-221 és miR-222 esetében számos daganatnál (petefészek-, hepatocellularis rák és glioblastoma) emelkedett expressziót figyeltek meg. Mindkét miRNS-ről kiderült, hogy serkentik a sejt növekedést, a sejtciklus progresszióját és invázióját *in vitro* és *in vivo* kísérletekben egyaránt. Ezért jogosan szokták őket „onkomir”-eknek nevezni (*Brase és mtsai, 2010*).

Egy másik kísérletben megfigyelték, hogy vastagbélrákos betegekben, sejtvonalakban és adenomákban a miR-143 és miR-145 csökkent expressziót mutatott az ép szövetekhez képest.²²

Az evolúciósan konzerválódott és már jól körülírt let-7 miRNS célpontja a RAS onkogén. Különböző daganatos megbetegedéseknél, mint a tüdő-, vastagbél-, gyomor- és petefészekrák esetében jelentősen csökkent expressziót mutattak a let-7 család tagjai. Az alulműködés hatására szignifikánsan rövidebb túlélési időt figyeltek meg a tüdődaganatos betegekben, sőt *in vitro* kísérletekben a tüdőrákos sejtek kolóniaképző képessége is megnőtt.⁶

A miRNS-mintázat megváltozásának hátterében a kromoszómaátrendeződés következtében kialakuló DNS-kópiaszám-változás áll. Zhang és mtsai microarray-alapú, összehasonlító genomikus hibridizációs (CGH-comparative genomic hybridisation) módszerrel petefészek- és emlőrákban, valamint melanomában vizsgálták, hogy a miRNS-lokuszek DNS-kópiaszám-változásai hogyan feleltethetők meg az érett miRNS mennyiségének. Megállapították, hogy azokban a DNS-szakaszokban, amelyekben kópiaszám-változás történt, a miRNS géneket is magába foglaló régiók

ugyancsak érintettek voltak. Igazolták tehát a kópiaszám-változás és miRNS-kifejeződés közötti korrelációt.³⁷

A miRNS, mint biomarker

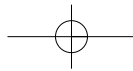
A legújabb vizsgálatok szerint előnyösebb lehet a fehérjekódoló gének mintázata helyett a miRNS-ek expressziós profiljait használni a prognosztikai vizsgálatokhoz. Az mRNS-sel ellentétben ugyanis a miRNS-ek viszonylag stabil szerkezetűek, ellenállóbbak az RN-áz okozta degradációval szemben és akár a formalinban fixált, paraffinba ágyazott szövetmintákból is izolálhatóak.²⁴ A miRNS-ek biomarkerként történő alkalmazása mellett szól továbbá az is, hogy humán szérumban egyenletes az expressziójuk és fajon belül az egyedek között konzisztens a kifejeződésük.⁸ A miRNS-profilok használatával rosszul differenciált tumorok szöveti eredetének azonosítása pontosabbá válhat az mRNS-expresszióra épülő módszerekkel szemben.¹⁹

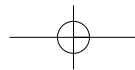
A vastagbélrák diagnosztizálásában is egyre jobban előtérbe kerülnek a miRNS-ek biomarker tulajdonságai.²⁰ Az egészséges és rákos sejtekből miRNS-ek kerülnek a perifériás vérbe, azonban a keringő miRNS-ek igen stabil komplexekbe, exoszómákba vagy mikrovézikulákba csomagolódnak, és így védetté válnak az RN-áz okozta degradációval szemben.¹⁵

Ng és munkatársai mutatták ki először, hogy a vastagbélrákos betegek plazmájában a vizsgált miRNS-ek közül a miR-17-3p és a miR-92a szintje szignifikánsan megemelkedik, a tumorszövet műtéti eltávolítása után pedig látványosan csökken az említett két miRNS szintje a vérben. A miR-92a jelenlétével el lehet különíteni továbbá a vastagbélrákot más állapotoktól, mint például gyomorráktól és gyulladással járó bélbetegségektől (inflammatory bowel disease, IBD).²⁵ A miR-92a diagnosztikai értékét még jobban alátámasztja Huang és mtsainak megfigyelése, akik szerint a miR-92a segítségével megkülönböztethetők a vastagbélrákos és előrehaladott adenomás minták a kontroll csoportoktól. Tehát a miR-92a hasznos lehet a vastagbélrák korai diagnosztizálásában.¹⁴

A miRNS-ek vizsgálati módszerei

Egészen 2002-ig keveset lehetett tudni a miRNS-ek jelenlétéről és kifejeződési szintjeiről mind egészséges, mind daganatos sejtekben. Ennek oka lehetett, hogy időigényes folyamat a több száz vizsgálni kívánt miRNS daganatspecifikus expressziós szintjének megállapítása, valamint nagy mennyiségű kiindulási teljes RNS szükséges a kísérletekhez. A legegyszerűbb megoldás a nagy áteresztőképességű módszerek alkalmazása, azon belül is az oligonukleotid microarray-k és az új generációs szekvenálási rendszerek használata, amelyek előnyösnek bizonyulnak, ha különböző expressziós mintázatokat szeretnénk azonosítani, akár nagy mintaszám esetén is. A méréssel olyan célmolekulák válogathatók ki, amelyek expressziója megváltozik.





Ezeknek a célmolekuláknak további vizsgálata javasolt, egyedi megerősítő (*in situ* vagy Northern) hibridizációs vagy RT-PCR-alapú technikákkal.³⁰

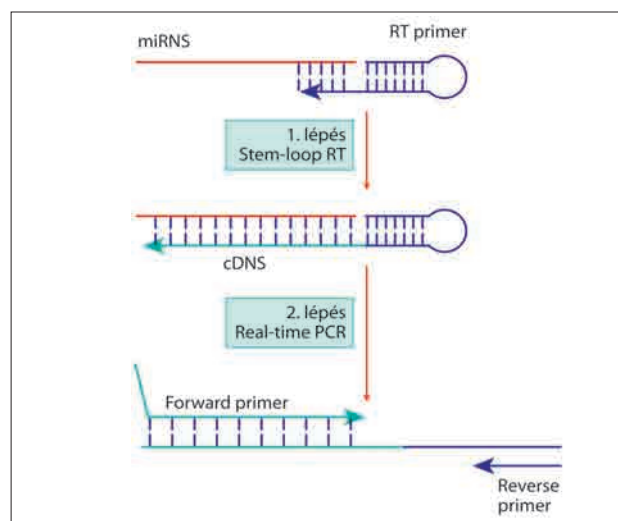
miRNS microarray-k

Az elsőként kifejlesztett oligonukleotid miRNS microarray chippek felületén több száz miRNS prekuzort és érett formáját képviselő próbák voltak rögzítve, amelyekkel humán és egér szövetben expresszáldó miRNS-mintázatokat lehetett azonosítani.³⁰

A miRNS-profilok segítségével osztályozhatjuk a már meglévő tumorok differenciálódási stádiumait; továbbá ezek a profilok jellegzetes mintázatot mutatnak a rákos szövetekben, ezáltal sokkal precízebb markereként szolgálnak, mint amelyeknél fehérjekódoló gének ismeretesek. A tumordiagnosztikában tehát egyedülálló lehetőséget nyújthat a miRNS-profilok használata.³⁰

RT-PCR alapú megközelítések

A hagyományos valós idejű polimeráz láncreakció (real-time PCR) csak a prekuzor miRNS-ek kimutatására képes, míg a stem-loop kvantitatív RT-PCR-rel az érett miRNS-ek is nagy érzékenységgel és specificitással vizsgálhatók. A reakció két lépésből áll. Az első lépésben a reverz transzkripció történik stem-loop struktúrájú primerekkel, a második lépésben az első reakció cDNS templátján fluoreszcens RT-PCR-reakció valósul meg (6. ábra). Ez a technológia a következő előnyökkel jár: specifikus; képes megkülönböztetni a homológ szekvenciákkal rendelkező miRNS-eket; a miRNS-koncentrációt széles lineáris tartományban érzékeli; rendkívül érzékeny; kis mintamennyiség is elégséges: össz-RNS 1–10 ng; akár teljes RNS, tisztított RNS és sejtlizátum is használható.



6. ábra. A stem-loop RT-PCR lépései (forrás: Chen és mtsai, 2005 nyomán). A reverz transzkripciót real-time PCR lépés követi

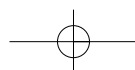
Ahhoz, hogy nagy érzékenységgel és specificitással meg tudjuk határozni a miRNS-ek expressziós profilját, az alábbi nehézségekkel kell szembenéznünk:

- az érett miRNS-ek rövidek (~22 nukleotid hosszúságúak);
- GC-tartalmukat tekintve heterogének, ebből következik, hogy a miRNS-populáció nukleinsav-duplexeinek olvadási hőmérséklete (T_m) széles skálán mozog;
- az érett miRNS-eknek nincs közös szekvenciabeli tulajdonságuk, ami megkönnyítené szelektív izolálásukat;
- az elsődleges átíratban (pri-miRNS) megtalálható az mRNS target szekvencia, a prekuzor (pre-miRNS), továbbá az érett miRNS is;
- ugyanazon miRNS családon belül előfordul, hogy csak egy nukleotid a különbség az egyes szekvenciák között.³⁰

A miRNS-ek kvantitatív PCR-rel (qRT-PCR) történő vizsgálata során az első lépés, hogy az RNS-t pontosan és teljesen átírjuk komplementer DNS-sé reverz transzkripció segítségével. Elterjedt módszer a miRNS-ek cDNS-sé konvertálásánál, hogy miRNS-specifikus reverz transzkripció primereket használunk. Ennek egyik fajtája a stem-loop miRNS-specifikus primer. Annak ellenére, hogy az érett miRNS-ek rövidek, specifikus komplementer primerek tudnak kapcsolódni hozzájuk, hogy elősegítsék a reverz transzkripciót. A keletkező cDNS templátként fog szolgálni az RT-PCR-reakcióban, az adott miRNS-re specifikus PCR primer és egy univerzális primer segítségével. Míg a miRNS-specifikus primer 3'-vége komplementer a vizsgált miRNS szekvenciájával, addig az 5'-végen stem-loop található (6. ábra). Ez egy dupla szálú (stem) részből és egy hurokból (loop) áll, ami tartalmazza az univerzális primerekötő szekvenciát, ami a PCR-reakciónál nyer szerepet.³

Összegzés

Összefoglalva, a nagy áteresztőképességű molekuláris biológiai módszereknek köszönhetően napjainkban az egyre jobban megismert és széles körben vizsgált miRNS-ek mind biomarkerkutató, mind funkcionális vizsgálatok szempontjából fontos részét képezik a daganatkutatásoknak. Szöveti szinten a tumorigenezis során és hatására megjelenő és megváltozó miRNS-mintázat jelentős mértékben befolyásolja a tumorokban végbemenő molekuláris biológiai folyamatokat az átíródást (transzkripció) követő géncsendesítés szintjén. Ez a jelenség – amelyet a tumor saját maga is befolyásolhat, szabályozhat – jelentős előnyhöz juttathatja a tumort mind fejlődése, mind metasztázisképzése során. A tumorból aktív módon kiszabaduló (exoszóma) miRNS-ek a vérplazmából jól kimutathatók, ezáltal diagnosztikai szempontból informatív lehet a tumoros



vérplazma miRNS-összetételének vizsgálata. Az aktív módon a keringésbe kerülő miRNS-ek azonban eljuthatnak más, távoli célszervekhez is, ahol hatásukat kifejtve ismételten a tumor növekedése, ill. terjedése számára kedvező folyamatokat katalizálhatnak.

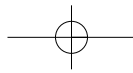
Köszönetnyilvánítás

A munka az NKTH „TECH08:3dhist08” azonosítószámú pályázat támogatásával készült.

Irodalom

1. **Aalto AP, Pasquinelli AE:** Small non-coding RNAs mount a silent revolution in gene expression. *Curr Opin Cell Biol* 2012; **24**: 333-340.
2. **Bartel DP:** MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* 2004; **116**: 281-297.
3. **Benes V, Castoldi M:** Expression profiling of microRNA using real-time quantitative PCR, how to use it and what is available. *Methods* 2010; **50**: 244-249.
4. **Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ:** Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature* 2001; **409**: 363-366.
5. **Borchert GM, Lanier W, Davidson BL:** RNA polymerase III transcribes human microRNAs. *Nat Struct Mol Biol* 2006; **13**: 1097-1101.
6. **Brase JC, Wuttig D, Kuner R, Sultmann H:** Serum microRNAs as non-invasive biomarkers for cancer. *Mol Cancer* 2010; **9**: 306.
7. **Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, Bichi R, Zupo S, Noch E, Aldler H, Rattan S, Keating M, Rai K, Rassenti L, Kipps T, Negrini M, Bullrich F, Croce CM:** Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**: 15524-15529.
8. **Chen X, Ba Y, Ma L, Cai X, Yin Y, Wang K, Guo J, Zhang Y, Chen J, Guo X, Li Q, Li X, Wang W, Wang J, Jiang X, Xiang Y, Xu C, Zheng P, Zhang J, Li R, Zhang H, Shang X, Gong T, Ning G, Zen K, Zhang CY:** Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases. *Cell Res* 2008; **8**: 997-1006.
9. **Croce CM:** Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; **358**: 502-511.
10. **Filipowicz W, Bhattacharyya SN, Sonenberg N:** Mechanisms of post-transcriptional regulation by microRNAs: are the answers in sight? *Nat Rev Genet* 2008; **9**: 102-114.
11. **Gregory RI, Yan KP, Amuthan G, Chendrimada T, Doratotaj B, Cooch N, Shiekhattar R:** The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs. *Nature* 2004; **432**: 235-240.
12. **Griffiths-Jones S:** The microRNA Registry. *Nucleic Acids Res* 2004; **32**: D109-111.
13. **Gwizdek C, Ossareh-Nazari B, Brownawell AM, Doglio A, Bertrand E, Macara IG, Dargemont C:** Exportin-5 mediates nuclear export of minihelix-containing RNAs. *J Biol Chem* 2003; **278**: 5505-5508.
14. **Huang Z, Huang D, Ni S, Peng Z, Sheng W, Du X:** Plasma microRNAs are promising novel biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Int J Cancer* 2010; **127**: 118-126.
15. **Hunter MP, Ismail N, Zhang X, Aguda BD, Lee EJ, Yu L, Xiaojia T, Schafer J, Lee ML, Schmittgen TD, Nana-Sinkam SP, Jarjoura D, Marsh CB:** Detection of microRNA expression in human peripheral blood microvesicles. *PLoS One* 2008; **3**: e3694.
16. **Ji X, Takahashi R, Hiura Y, Hirokawa G, Fukushima Y, Iwai N:** Plasma miR-208 as a biomarker of myocardial injury. *Clin Chem* 2009; **55**: 1944-1949.
17. **Kohler A, Hurt E:** Exporting RNA from the nucleus to the cytoplasm. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; **8**: 761-773.
18. **Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, Tuschl T:** Identification of novel genes coding for small expressed RNAs. *Science* 2001; **294**: 853-858.
19. **Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, Peck D, Sweet-Cordero A, Ebert BL, Mak RH, Ferrando AA, Downing JR, Jacks T, Horvitz HR, Golub TR:** MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; **435**: 834-838.
20. **Luo X, Burwinkel B, Tao S, Brenner H:** MicroRNA signatures: novel biomarker for colorectal cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; **20**: 1272-1286.
21. **Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T:** MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007; **133**: 647-658.
22. **Michael MZ, SM OC, van Holst Pellekaan NG, Young GP, James RJ:** Reduced accumulation of specific microRNAs in colorectal neoplasia. *Mol Cancer Res* 2003; **1**: 882-891.
23. **Molnár V, Bakos B, Hegyesi H, Falus A:** Nem kódoló genom és mikro-RNS-ek: új fejezet a genetika történetében. *LAM* 2008; **18**: 591-597.
24. **Nelson PT, Baldwin DA, Searce LM, Oberholtzer JC, Tobias JW, Mourelatos Z:** Microarray-based, high-throughput gene expression profiling of microRNAs. *Nat Methods* 2004; **1**: 155-161.
25. **Ng EK, Chong WW, Jin H, Lam EK, Shin VY, Yu J, Poon TC, Ng SS, Sung JJ:** Differential expression of microRNAs in plasma of patients with colorectal cancer: a potential marker for colorectal cancer screening. *Gut* 2009; **58**: 1375-1381.
26. **Ro S, Park C, Young D, Sanders KM, Yan W:** Tissue-dependent paired expression of miRNAs. *Nucleic Acids Res* 2007; **35**: 5944-5953.
27. **Ruan K, Fang X, Ouyang G:** MicroRNAs: novel regulators in the hallmarks of human cancer. *Cancer Lett* 2009; **285**: 116-126.
28. **Schwarzenbach H, Hoon DS, Pantel K:** Cell-free nucleic acids as biomarkers in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2011; **11**: 426-437.
29. **Seitz H, Zamore PD:** Rethinking the microprocessor. *Cell* 2006; **125**: 827-829.
30. **Sevignani C, Calin GA, Siracusa LD, Croce CM:** Mammalian microRNAs: a small world for fine-tuning gene expression. *Mamm Genome* 2006; **17**: 189-202.
31. **Si ML, Zhu S, Wu H, Lu Z, Wu F, Mo YY:** miR-21-mediated tumor growth. *Oncogene* 2007; **26**: 2799-2803.
32. **Singh SK, Pal Bhadra M, Girschick HJ, Bhadra U:** MicroRNAs-micro in size but macro in function. *Febs J* 2008; **275**: 4929-4944.
33. **Valadi H, Ekstrom K, Bossios A, Sjostrand M, Lee JJ, Lotvall JO:** Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells. *Nat Cell Biol* 2007; **9**: 654-659.
34. **Xin H, Li Y, Buller B, Katakowski M, Zhang Y, Wang X, Shang X, Zhang ZG, Chopp M:** Exosome-Mediated Transfer of miR-133b from Multipotent Mesenchymal Stromal Cells to Neural Cells Contributes to Neurite Outgrowth. *Stem Cells* 2012; **30**: 1556-1564.
35. **Yang JS, Phillips MD, Betel D, Mu P, Ventura A, Siepel AC, Chen KC, Lai EC:** Widespread regulatory activity of vertebrate microRNA* species. *Rna* 2011; **17**: 312-326.
36. **Zhang B, Pan X, Cobb GP, Anderson TA:** microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol* 2007; **302**: 1-12.
37. **Zhang L, Huang J, Yang N, Greshock J, Megraw MS, Giannakakis A, Liang S, Naylor TL, Barchetti A, Ward MR, Yao G, Medina A, O'Brien-Jenkins A, Katsaros D, Hatzigeorgiou A, Gimotty PA, Weber BL, Coukos G:** microRNAs exhibit high frequency genomic alterations in human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; **103**: 9136-9141.

Levelezési cím: Prof. Dr. Tulassay Zsolt
Semmelweis Egyetem, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi utca 46.
E-mail: tulassay@bel2.sote.hu



ÚJ ISMERETEK A HYPERTONIA KÓRISMÉJÉRŐL ÉS KEZELÉSÉRŐL

Dr. Nagy Viktor

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A magasvérnyomás-betegség a halálozás egyik legfontosabb megelőzhető oka. Az American College of Cardiology és az American Heart Association új konszenzus dokumentuma naprakész információkat nyújt az idős hypertoniás betegek kezeléséhez. Az új üzenet a következő: a vérnyomáscsökkentő kezelés idős korban is előnyösen befolyásolja a szív- és érrendszeri megbetegedéseket és mortalitást. A szerkesztőbizottság a 80 év felettieknek először monoterápiát javasol, majd ha szükséges, ezt követheti a második gyógyszer hozzáadása, a 140–145 Hgmm-es szisztolés vérnyomás elérése érdekében. A szerkesztők megállapítják azt, hogy a kis dózisú tiazidokat, kalciumcsatorna-antagonistákat és a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer gátlószereit kell előnyben részesíteni. A szerkesztők szerint a 65–79 évesek célvérnyomása kevesebb, mint 140/90 Hgmm. A brit Országos Egészségfejlesztési Intézet és Klinikai Kiválósági Központok megújított útmutatójának a korábbihoz képest legnagyobb változása az, hogy akiknek a rendelői vérnyomása eléri vagy meghaladja a 140/90 Hgmm-t, azokon az esszenciális hypertonia diagnózisának megerősítése érdekében – előre meghatározott időpontokban – 24 órás vérnyomás-monitorozást kell végezni. Otthoni vérnyomás-monitorozás megfelelő alternatíva azoknak, akiken nem lehet elvégezni, vagy akik nem akarják az ambuláns vérnyomás-monitorozást.

Kulcsszavak: idős kori hypertonia, ambuláns vérnyomás-monitorozás, otthoni vérnyomás-monitorozás

Nagy V: NEW KNOWLEDGES FROM DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HYPERTENSION

SUMMARY: Hypertension is one of the most important preventable causes of death. A new consensus document from the American College of Cardiology and the American Heart Association provides updated information on the management of elderly patients with hypertension. The new message is that the cardiovascular morbidity and mortality benefits of lowering blood pressure extends to these older patients. The writing committee recommends treatment with a single drug for patients >80 years of age, followed by a second drug if needed, in order to achieve a systolic blood pressure of 140 to 145 mmHg. The writing committee states that low-dose thiazides, calcium antagonists, and renin-angiotensin-aldosterone system blockers are preferred. For individuals aged 65 to 79 years old, the committee recommends a treatment target of less than 140/90 mmHg. In one of the biggest changes to previous guidance from the british National Institute for Health and Clinical Excellence, the updated guideline recommends that people who are found to have a blood pressure of 140/90 mmHg or higher during a clinic visit should be offered ambulatory blood pressure monitoring—measurement of blood pressure at regular intervals throughout the day—to confirm the diagnosis of primary hypertension. Home blood pressure monitoring can be an alternative for patients unable or unwilling to use ambulatory monitoring.

Key words: hypertension in elderly, ambulatory blood pressure monitoring, home blood pressure monitoring

Magy Belorv Arch 2012; 65: 165–173.

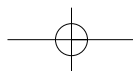
Gondolhatnánk azt, hogy a szív- és érrendszeri kockázati tényezők közül a dohányzást lehet legegyszerűbben meghatározni: az ember dohányzik, vagy nem

dohányzik. Tévedünk, mert létezik passzív és aktív dohányzás, és ezen belül is lehet keveset és sokat dohányozni, továbbá cigarettából, szivarból, pipából szívni

RÖVIDÍTÉSEK: ACCF: American College of Cardiology Foundation; AHA: American Heart Association; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; ISH: izolált szisztolés hypertonia; SBP: szisztolés vérnyomás; DBP: diasztolés vérnyomás; ACE: angiotenzinkonvertáló enzim; BBI: béta-receptor-blokkoló; ABI: alfa-receptor-blokkoló; ABPM: 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás; HBPM: önvérnyomásmérés; EWPHE vizsgálat: European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial; MRC vizsgálat: Medical Research Council; Syst-Eur vizsgálat: Systolic Hypertension in Europe; CaA: kalciumcsatorna-blokkoló; HYVET vizsgálat: Hypertension in the Very Elderly Trial; SHEP vizsgálat: Systolic Hypertension in the Elderly Program; PROGRESS vizsgálat: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; RAS: renin-angiotenzin rendszer; ARB: angiotenzinreceptor-blokkoló; ACCOMPLISH-vizsgálat: Avoiding Cardiovascular events through COMbination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension trial

ÖSSZEFOGLALÓ KÖZLEMÉNYEK

165



a füstöt. A hipertonia meghatározása még ennél is bonyolultabb, mert emelkedhet az ép érrendszerben akután, kritikus szervi áramlászavart okozva, vagy lassan, fokozatosan átalakítva az érrendszert, ám végül a szövődmények szintén a szervek hiányos áramlásából származnak. Szakértői megállapodás szerint, ha a vérnyomás eléri vagy meghaladja a 140/90 Hgmm-t, akkor hypertoniáról beszélünk.^{7, 18} A magasvérnyomás-betegség bár csak apró láncszem a kockázati tényezők bonyolult összefüggésében, ennél jóval fontosabb az, hogy a vérnyomás nagyságának és a szív- és érrendszeri események növekvő kockázatának összefüggése már 110/70 Hgmm-től folyamatos (ún. logaritmikusan lineáris), szoros és független a többi veszélyeztető tényező jelenlététől.¹⁶ A vérnyomás nagyságával párhuzamosan célszervkárosodások és szövődmények lépnek fel a szervezetben. A magas vérnyomás kezelése ugyanakkor csökkenti a szív- és érrendszeri eseményeket, de világosan kell látni azt is, hogy a hipertonia következtében átalakult érrendszer (pl. előrehaladott érelmeszesedés idős korban) rosszul tűri a túlzott vérnyomáscsökkentést. Az általánosan elfogadott, hogy hypertoniában a vérnyomást 140/90 Hgmm alá kell csökkenteni.^{7, 18} Korábban bevett gyakorlatként súlyos társbetegségek (diabetesben) vagy szövődmények (pl. szívinfarktus után, vesebetegségben stb.) esetén az elérendő célvérnyomást 130/80 Hgmm alá adták meg, de a végre rendelkezésre álló nagy tanulmányok ezt a nézetet egyre kevésbé igazolják.^{5, 24}

Fentiekre való tekintettel a magasvérnyomás-betegséggel kapcsolatosan számos új, megválaszolásra váró kérdéssel szembesülünk:

- Ha a kockázat 110/70 Hgmm-től növekszik, akkor mekkora értéknél kell elkezdni a vérnyomáscsökkentő kezelést?
- Van-e elérendő célvérnyomás?
- Egyáltalán milyen módszerrel kell megmérni a vérnyomást?
- Biztosítanak-e individuális előnyöket a különféle vérnyomáscsökkentő gyógyszerosztályok?

E kérdésekre csak randomizált, kontrollált tanulmányok alapján lehet válaszolni, a szakértői megbeszélésekből, szavazásokból származó ajánlások felett eljárt az idő.

2011-ben két fontos hipertoniaajánlást készítettek el (a nézeteket több tucat oldalon fejtették ki, és több 100 irodalmi hivatkozással támasztották alá), az egyik speciális betegcsoporttal, az idősekkel foglalkozott, ez az ACCF/AHA időskori hipertonia ajánlás,² a másik pedig a brit nemzeti ajánlás, a NICE-hypertonia 2011.¹¹

Mindkét vezérfonal a korábbi elképzelésekhez képest számos új elemet tartalmaz, ezeket érdemesnek tűnik ismertetni.

Fontos újdonságok az időskori hipertonia ajánlásból

Meghatározások

Az időskorúak betöltötték a 65. életévüket, azonban nem alkotnak egységes népességet, hiszen az érrendszer öregedését nagyon sok tényező befolyásolja, így az egyén genetikai felépítése, különféle betegségei, iskolázottsága, kulturális és társadalmi környezete. Ezért célszerűnek tűnt az idős korcsoportban alcsoportokat képezni, amelyek a következők:

- 65–74 év: kezdődő időskor,
- 75–84 év: időskor,
- ≥85 év: aggkor.

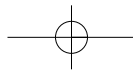
Az egészséges népességben életkortól függően változik a normális tartományban az átlagos vérnyomás: a szisztolés érték folyamatosan növekszik, a diasztolés érték növekedése azonban csak kb. 45 éves korig tart, azt követi a plató, és 55 éves kortól kezdve a csökkenés.²⁵ Ebből következik, hogy az időskori magasvérnyomás-betegség zömében izolált szisztolés hipertonia (ISH, a szisztolés vérnyomás – SBP – ≥140 Hgmm, a diasztolés vérnyomás – DBP – <90 Hgmm). Az ISH gyakorisága 60 év fölött 65%, 70 év felett pedig 90%.⁶ Emiatt az életkorral megnő a pulzusnyomás (SBP és DBP különbsége) nagysága is, amely pedig a koszorúér-betegség szorosabb előjelzője idős korban, mint az SBP vagy a DBP.

Az idős hypertoniás beteg jellemzői

Az ember biológiai folyamatainak többsége életkorfüggő. A 30. év után a genetikai jegyek és a környezeti hatások hosszabb-rövidebb ideig egyensúlyi helyzetet biztosítanak, de azután fokozatosan megkezdődik a hanyatlás. Maga az öregedés azonban alapvetően lassítható egészséges életmóddal.

Leginkább szembeötlő az érrendszer szerkezeti és funkcionális átalakulása. Az artériás remodelling azt jelenti, hogy az érfal vastagabb, a lumen szűkebb lesz, mégpedig alapvetően fibrosis, intímamegvastagodás és atheroscleroticus plakkok következtében. Az endothel funkciózavarának az a következménye, hogy megbomlik a vasoconstrictio/vasodilatatio egyensúlya, agonista in-gerekre antagonistá válnak. A nitrogén-monoxid, prosztaciklin, endotelin, tromboxán A₂, angiotenzin II kiegyensúlyozott szintézise atherogen irányba tolódik el.

Az atherosclerosisához kapcsolódik az a másodlagos hipertonia forma, amelynek gyakorisága idős korban alaposan megnő, ez a renovascularis hipertonia. Mérlegelni kell a kiegészítő vizsgálatokat (hasi ultrahang, angiotenzinkonvertáló enzim (ACE-) gátlóval érzékenyített dinamikus veseszintigráfia, arteria renalis MR-angiogram), ha ACE-gátló-kezelés bevezetése mellett



erőteljes vérnyomásesés és vesefunkció-romlás lép fel. Az endokrin tumorok, valamint a szubklinikus hypo- és hyperthyreosis idős korban némileg gyakoribb, mint fiatal korban, gyanújelek esetén a kórisme és a kezelés specialista hatáskörébe tartozik.

A szervezet összetétele megváltozik: csökken a zsírmentes testtömeg, az izomtömeg, a csonttömeg, a test teljes víztartalma, és ezzel párhuzamosan a máj tömege és keringése is. Ebből logikusan az következik, hogy a gyógyszerek felszívódása, metabolizmusa, eloszlása eltér a fiatalokétól. A zsírdékony szerek eloszlási tere nagyobb, a vízdékonyaké pedig kisebb lesz. Eközben csökken a vesék keringése és tömege, a glomerulusfiltráció, valamint a tubuláris kiválasztás, és lelassul a reabszorpció is, ezért lassul a gyógyszerek kiürülése. A nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelés szempontjából pedig nagyon fontos tudni azt, hogy a szervezetet érő nátriumterhelés kiürítésének képessége szintúgy csökken. Nagy sótartalmú étrend a vérnyomást egyértelműen növeli, viszont a sószegény étrend erőteljes vérnyomáscsökkentő hatású idős korban. Mivel gyengül a vastagbél motilitása, a székrekedést okozó szerek (pl. verapamil) szedése kifejezetten előnytelen, a laxások viszont felboríthatják a szervezet só- és vízháztartásának egyensúlyát.

Az alvászavar és korai ébredés a vérnyomásgörbét úgy alakítja át, hogy éjszaka nem csökken kellőképpen a vérnyomás (nondipper jelenség).

Csökken a reninszint, a baroreceptor-érzékenység, a sinoatrialis automatia, megnő a szimpatikus idegrendszeri aktiváció, az érrendszer merevebbé válik. A következmény az orthostaticus hypotoniára való hajlam, szívritmus- és ingerültvezetési zavarok generálódása. A felsorolt eltéréseket kedvezőtlen irányba változtathatják a béta- és alfa-receptor-blokkolók (BB1 és AB1). 55 éves kor felett a cardiovascularis kockázat (stroke, szívmeghaltás stb. fellépésének esélye) nagysága igen szorosan összefügg a pulzusnyomás nagyságával. Bár ISH-ban még hiányoznak a standardok, 55 éves kor felett 50–55 Hgmm-nél nagyobb pulzusnyomás tekinthető kórosnak.²⁵ Az ISH kezelése elsősorban azért nagy népegészségügyi probléma, mert az alacsony DBP határt szab a vérnyomáscsökkentő kezelésnek. Nem ismert ugyanis olyan gyógyszer, amely a diasztolés nyomás érintetlenül hagyása mellett csak a szisztolés értéket csökkentené.

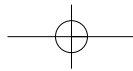
Az érzékszervek egyre rosszabbul működnek, a gyakoribb szemlencsehomály és rövidlátás miatt a beteg kevésbé látja, mit vesz be, a nagyothallás következtében nehezebben hallja meg az orvos utasításait, az intellektuális hanyatlás miatt elfelejti, hogy mennyi gyógyszert vett be.

Az idős ember életmódja is módosul, fizikai aktivitása csökken (kedvez az orthostaticus hypotonia fellépésének), gyakran észlelhető centrális obesitas, étkezési szokásai átalakulnak, gyakoribbá válik a zsíradékban és konyhasóban gazdag étrend.⁴

Speciális diagnosztikus tennivalók időskori hipertoniában

Az amerikai időskori hipertonia ajánlás és a NICE-hypertonia 2011 érdekes módon több ponton szakít a korábbi hagyományokkal. Korszakváltásnak tekinthető az, hogy a rendelői vérnyomásmérés mindkét ajánlásban háttérbe szorul.

- Vérnyomásmérés: Mindenképpen ki kell szűrni a vérnyomás természetes változékonyságát és a különféle élethelyzetek befolyásoló szerepét. A rendelőben nehezen teremthető meg az ellazult egyensúlyi állapot, ezért egy viziten belül 5 perc különbséggel legalább 3 mérésre van szükség, és minimum kettő, vagy akár több vizitre.
- Orthostaticus hypotonia: Rendelőben a vérnyomást először ülő helyzetben kell megmérni, majd felállást követően az 1. és az 5. percben is. Idős korban gyakori az orthostasis hajlam, az 5. percben a vérnyomásesés számos esetben eléri, vagy meg is haladja a 20/10 Hgmm-t, és eközben szédülés, ájulásérzés vagy veritékezés jelentkezik. A beteget meg kell tanítani arra, hogy fekvő (éjjel WC-re induláskor!), vagy ülő helyzetből ne hirtelen „pattanjon” fel, hanem nagyon lassan, és kapaszkodjon meg rövid időre valamilyen fixen rögzített tárgyba.
- Álhypertonia: A meszes a. brachialis összenyomása problematikus, emiatt az intraartériás nyomásmérés képest akár 50(!) Hgmm-rel magasabb szisztolés érték is mérhető. A gyanú akkor merül fel, ha intenzív kezelés ellenére a vérnyomás alig csökken.²⁷ Igazolása nehézkes, ultrahangos áramlásvizsgálat, sőt véres úton történő vérnyomásmérés jöhet szóba.
- Fehérköpeny-hypertonia: Idősekben a fiataloknál gyakrabban (15–25%-ban) észlelhető a fehérköpeny-hypertonia, amely a vérnyomáscsökkentő kezelés miatt egyrészt veszélyes, másrészt pedig költséges.
- Bokavérnyomás: Egészséges egyénekben a bokán valamivel magasabb vérnyomást mérnek, mint a karon. A csökkenő boka/kar hányados vagy index az atherosclerosis jele. A kóros (<0,9) boka/kar index előfordulása nő az életkorral, és jellemzi az idős beteget. A 0,9-nél alacsonyabb érték szignifikáns mértékben jelzi előre a teljes, a cardiovascularis és a coronariabetegségből adódó mortalitást. Meglepő módon azonban a túl nagy boka-kar index is a mortalitás előjelzője. Ha ugyanis a hányados meghaladja idős korban az 1,3 értéket, az nem összenyomható, elmeszesedett érrendszert jelez, és szintén szorosan összefügg a cardiovascularis (koszorúér-betegség, szélütés, szívelégtelenség) események fellépésével.¹⁰
- 24 órás ambuláns vérnyomás-monitorozás (ABPM): A célszervkárosodások mértéke (balkamra-hypertrophia, csökkent vesefunkció,



micro/macroalbuminuria, carotis plakk, hypertoniás retinopathia stb.) a rendelői vérnyomásnál jobban korrelál az ABPM során mért 24 órás átlaggal. Kiküszöbölhető a nagyszámú fehérvérsejt-hypertonia és jól vizsgálható a vérnyomásvariabilitás, elsősorban a túlzott éjszakai vérnyomásesés. A fel nem ismert hypotonia az agy vérrellátásának megingásához, deméntálódáshoz, agyérbetegségek fellépéséhez vezet. Amennyiben elmarad az éjszakai vérnyomásesés és a kezelésre rosszul reagál a beteg, akkor a vérnyomást emelő speciális atheroscleroticus komplikációk lehetősége miatt a nyaki nagyerek és a vesék ultrahangos vizsgálata, illetve a dinamikus vesescintigráfia elvégzése is szóba jön.⁹

- Otthoni (ön)vérnyomásmérés (HBPM): Az otthoni, saját készülékkel történő vérnyomásmérésnek fontos szerepe van a terápiahűség megtartásában és a túlzott vérnyomás-variabilitás kiszűrésében. Alapvető feltétel a hitelesített készülék és a vérnyomásmérés megfelelően elsajátított technikája. A HBPM is pontosabb a prognózis szempontjából, mint a rendelői vérnyomásmérés. Fontos szempont az is, hogy a bolti forgalomba kerülő ún. csuklómérők csupán elhízottak otthoni monitorozására alkalmasak és – ha szabad egyáltalán ilyen felvetni – a karon mérő készülékeknél még pontosabban kell betartani a mérés módszertanát.
- Echokardiográfia: A gyakori balkamra-hypertrophia, az üregek dilatációja és a szegmentális falmozgászavarok felderítése érdekében.
- Szemészeti vizsgálat: A retinopathia hypertoniaca súlyosságának meghatározása miatt.
- Laboratóriumi vizsgálatok: A megszokott laboratóriumi vizsgálatokon belül kifejezetten fontos a vesefunkciók tesztelése (szérumelektrolitok, kreatinin, kiegészítő vizsgálatként 24 órás gyűjtött vizeletről a proteinuria és a microalbuminuria meghatározása).

Nem gyógyszeres kezelés

A hypertonia nem gyógyszeres kezelése egyrészt önmagában is vérnyomáscsökkentő, másrészt pedig javítja a gyógyszeres kezelés hatékonyságát. Az idős emberek igen gyakran centrálisan elhízottak, életmódjuk mozgásszegény, étrendjük konyhasóban és zsiradékban gazdag. Csupán kevés fogyás, a sóbevitel megszorítása (2,4 g Na vagy 6 g NaCl/nap), mintegy 40–50 dkg friss zöldség és gyümölcs fogyasztása, a telített és szénhidrát-fogyasztásának csökkentése (DASH-diéta), az alkoholfogyasztás megszorítása (maximum 2 ital/nap férfiaknak, 1 ital/nap nőknek és kis testsúlyúaknak), valamint napi 30–60 perc könnyű séta már egy hónapon belül hozzávetőleg 10–15 Hgmm-rel csökkentheti az SBP-t, ezt pedig bármely gyógyszer szívesen magára vállalná.^{4, 13, 23}

A gyógyszeres kezelés, bizonyítékok

A legfontosabb korai tanulmányok szerint az aktív kezelés különféle cardiovascularis események relatív kockázatát jelentős mértékben csökkentette: a szélütését 25–47%-kal, a koszorúér-eseményekét 13–37%-kal, a szívelégtelenségét 22–55%-kal. A cardiovascularis mortalitás a metaanalízisek szerint szignifikáns mértékben csökkent, de ha a tanulmányokat egyenként értékeljük, akkor kiderül, hogy ez csak a 60 év felettekben végzett EWPHE vizsgálatra (–27%) és az MRC diuretikus ágára (–25%) volt igaz.¹³

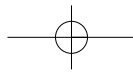
A Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe) vizsgálatban a betegek placebo kontroll mellett az ún. új terápiás gyógyszer csoportok közül a kalciumcsatorna-blokkoló (CaA) nitrendipint (kiegészítés sz. sz.: enalapril, hydrochlorothiazid) kapták, átlagosan 2 évig. A placebohoz képest a szisztolés vérnyomás 13 Hgmm-rel volt alacsonyabb az aktív karon, amely a stroke 42%-os, az összes kardiológiai végpont 31%-os és a halálozás nem szignifikáns, 14%-os csökkenését jelentette.¹⁴

A Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET) tanulmányba 3845, 80 évnél idősebb beteget vontak be, akik vagy tartós hatású indapamidot (amely sz. sz. 2, majd 4 mg ACE-gátló perindoprillal volt bővíthető a 150 Hgmm alatti szisztolés célvérnyomás elérése érdekében), vagy pedig placebót kaptak. Az elsődleges végpont (halálos és nem halálos szélütés) gyakorisága 30%-kal csökkent, az összmortalitás 21%-kal, a cardiovascularis mortalitás 23%-kal, a szívelégtelenség kockázata pedig 64%-kal. A tanulmányban a cardiovascularis események és a mortalitás csökkenése megegyezett a fiatalabb életkorban megfigyelttel.³ A tanulmány átütő erejű bizonyíték arra vonatkozóan, hogy igen idős korban is csökkenthető a mortalitás a vérnyomás mérséklésével.

A HYVET-ben az idős korban oly fontos kognitív funkciókat is tanulmányozták (HYVET-COG alvizsgálat), és tendenciaszerű javulást észleltek. Feltételezik, hogy az idő előtti leállás okán nem érték el a szignifikancia szintjét. Ezek után elvégezték azon placeboval kontrollált tanulmányok metaanalízisét, amelyekben a vérnyomáscsökkentő kezelés demenciára kifejtett hatását is vizsgálták. A SHEP, HYVET, Syst-Eur és PROGRESS adatainak összesítése után kiderült, hogy a vérnyomáscsökkentő kezelés a kognitív funkciók 13%-os, szignifikáns ($p < 0,045$) javulását eredményezi.¹⁹

Gyógyszeres kezelés

Időskori hypertoniában csapdahelyzet a célvérnyomás kérdésköre. Az általánosan elfogadott <140/90 Hgmm célvérnyomásról kiderült, hogy ezt az értéket idősekben végzett nagy tanulmányokban még nem érték el.¹⁸ ²⁶ A legalacsonyabb, kedvező kimenetellel járó SBP eddig a 143 Hgmm volt (SHEP tanulmány), ezt követi 144 Hgmm-rel a HYVET. A két vizsgálatot azonban az idős korban belül más-más korcsoportban végezték



(≥ 60 év és ≥ 80 év). Az összes többi időskori hipertónia tanulmányban vagy csupán 150 Hgmm-ig csökkentették az SBP-t és kedvező kimenetelt észleltek, vagy amennyiben 140 Hgmm alatti értéket értek el, akkor nem javult szignifikáns mértékben a vizsgált cardiovascularis végpont.²⁶ A 140 Hgmm alatti értéket kevés, csupán metaanalízisből származó bizonyíték támasztja alá. A 145 Hgmm alatti szisztolés célvérnyomást 80 év feletti életkorban a HYVET igazolta, 65–79 év közöttiekben a célvérnyomás mindenesetre $< 140/90$ Hgmm és nem kizárt az alacsonyabb szint sem. Alacsonyabb vérnyomás esetén a szélütés még kedvezően alakul, de a cardiovascularis szövödmények száma megnőhet. 60 év felett J vagy U alakú görbe észlelhető a vérnyomáscsökkentés során, különböző életkorokban a görbe mélypontja a következő:

- 60–<70 év: 115/75 Hgmm,
- 70–<80 év: 135/75 Hgmm,
- ≥ 80 év: 140/70 Hgmm.⁸

A megadott értékek alá tehát nem szabad csökkenteni a vérnyomást. A DBP túlzott csökkenése (65 Hgmm alá) mindenképpen potenciális veszélyeket rejt.

Eddig a legtöbb kedvező bizonyíték a diuretikumok alkalmazásáról gyűlt össze. A vizsgált szerek közül a chlorthalidon (kezdés: 12,5 mg) tartós hatású, a lassú felszívódási formájú indapamid (kezdés 1,5 mg) ajánlott. A hydrochlorothiazid dózisa korábban 50/100 mg/nap volt, de a kedvezőtlen metabolikus hatások miatt manapság csupán a renin-angiotenzin rendszer (RAS) gátlószereihez adott kombinációkban, adjuvánsként javasolják (12,5, maximum 25 mg), hatástartama amúgy elég rövid. Meg kell azonban jegyezni azt is, hogy a kalciumot retineálja, amely kedvező lehet éppen időskori osteoporosisban. A szérumszintet rendszeresen kell ellenőrizni, viszont csak a káliumhiányt kell pótolni, a rutinszerű káliumpótlás általában hibás gyakorlat. Idősekben gyakran fellelhető a nephrosclerosis, amikor eleve gyakori a hyperkalaemia. Az anyagcsere-paraméterek kontrollja jóval ritkábban ajánlott (1/2–1 évente), hiszen a viszonylag gyakori dyslipidaemia kezelése a vérnyomáscsökkentő kezeléstől függetlenül úgyis zajlik, a vércukorszint nagysága pedig ebben az összefüggésben nem rontja a kimenetelt.^{2, 7, 18}

Bizonyos, hogy a hosszú hatástartamú, lassú felszívódású CaA-k lassítják az atheroscleroticus folyamatot.²¹ Ez a gyógyszer csoport bár elég heterogén, közös tulajdonságuk az erőteljes vérnyomáscsökkentés, és az artériától következő számos kellemetlen mellékhatás (fejfájás, kipirulás, lábszárdagadás).

A tartós ACE-gátlók hatékonyak ischaemiás szívbetegség és agyérbetegség nagy kockázata esetén, szívinfarktus vagy szélütés utáni másodlagos prevencióban, illetve szívelégtelenség fennállásakor, és ez a hatás kemény végpontú tanulmányokból származó bizonyítékokon alapul.^{2, 7, 18} Alkalmazásuk diabetesben

különösen előnyös, mert jól kihasználható nephroprotectív hatásuk. Atherosclerosisban a plakkok beszűkíthetik a vesearteriákat, ezért alkalmazásuk közben nem felejthető el a vesefunkciós értékek esetleges romlása miatt azok monitorozása (szérumkreatinin, karbamid-nitrogén, Na és főleg K). Kellemetlen mellékhatásuk a száraz köhögés és az angiooedema.

Az angiotenzinreceptor-blokkolók (ARB) közül a legtöbb, nagy betegszámú vérnyomáscsökkentő vizsgálatot a valsartannal végezték, de az elkészült metaanalízisek, alcsoportvizsgálatok bizonyítékot szolgáltatnak abban a tekintetben, hogy az ARB-k idős korban is hatékonyan csökkentik a vérnyomást, jóval kevesebb mellékhatást okoznak, mint bármely egyéb vérnyomáscsökkentő, és szervvédő hatásuk is ideális.^{2, 7, 18}

Idősekben a reninszint általában alacsony, de a tanulmányok szerint ez mégsem befolyásolja a RAS gátlóinak hatékonyságát, sőt a gyógyszer csoport a vérnyomáscsökkentésén túl antiremodelláló hatású is.^{2, 7, 18}

A BBI-k önállóan, vérnyomáscsökkentőként való alkalmazása a tanulmányok szerint idős korban megkérdőjelezhető. Az idős emberek azonban számos társult betegségben szenvednek, igen gyakori közöttük a szívelégtelenség és az ischaemiás szívbetegség, ezekben pedig a BBI-k alkalmazása kötelező.^{2, 7, 18}

Egyéb gyógyszer csoporttal kapcsolatosan randomizált, kontrollált tanulmány idős korban nem történt. Az ABI-k bár benignus prosztatahyperplasiában előnyösek, ám orthostaticus hypotoniát provokálnak. A centrális szerek, speciális esetekben az aldosteronantagonisták és a direkt vasodilatátorok kiegészítő szerekként alkalmazhatók.^{2, 7, 18}

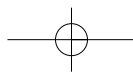
A monoterápia helyett egyre inkább előtérbe került a kezdő kombinációs kezelés, ezen belül a gyári fix kombinációk alkalmazása. A legkedvezőbb hatást a RAS gátlóhoz adott diuretikummal vagy kalciumantagonistával lehet elérni, de az ACCOMPLISH tanulmány kedvező eredményei szerint az amlodipin + RAS-gátló kezelést előnyben kell részesíteni.¹²

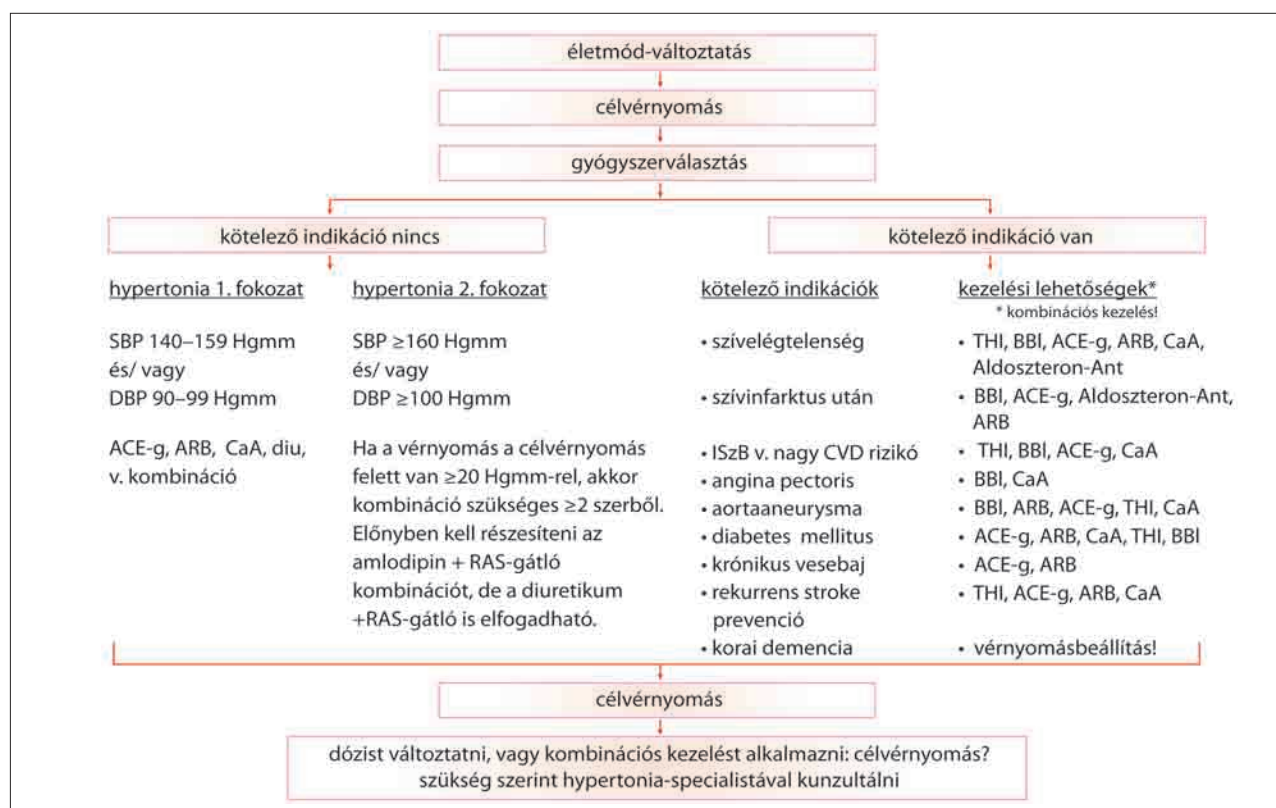
Az időskori hipertónia kezelésének felépítését mutatja az 1. ábra.

Fontos újdonságok a brit hipertónia ajánlásból

A hipertónia kórisméje

A brit ajánlás elkeserítőnek ítélte meg a rendelői vérnyomásmérés hitelességét és prognosztikai szerepét. Kiderült, hogy a brit orvosok és az egészségügyi személyzet nem tartja be a vérnyomásmérés szabályait, ezért szükséges rendszeres továbbképzésük, sőt a következetes ellenőrzésük is. Erre leginkább azért van szükség, mert a hibás vérnyomásmérésből származó felesleges kivizsgálás, vizitszám és a kezelés költségei nagymértékben megterhelik a brit egészségügyi pénztárat, ráadásul a prognózist is figyelembe véve az ABPM és a HBPM olcsóbb, mint a rendelői vérnyomásmérés.^{11, 17, 20}





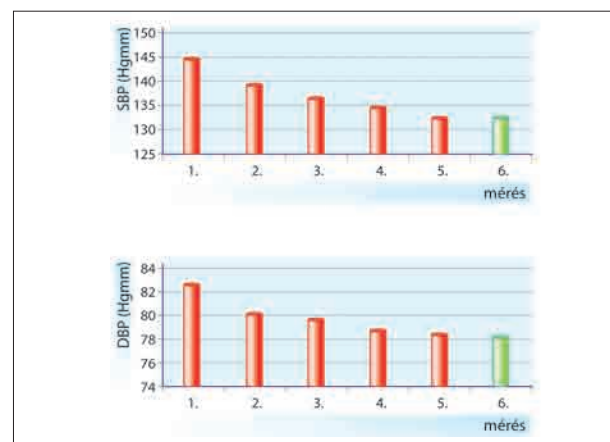
1. ábra. A gyógyszeres kezelés felépítése idős korban az ACCF-AHA ajánlás szerint (2 alapján)

ACE-g: ACE-gátló; ISzB: ischaemiás szívbetegség; CVD: cardiovascularis betegség; THI: thiazid diuretikum; Ant.: antagónista

A brit ajánlás állításait részletes saját metaanalízisek és költséghatékonyság vizsgálatok igazolják. A rendelői vérnyommérés pontosságát egy 1500 betegen, 24 orvosi rendelőben végzett mérőszorozattal tesztelték. A vérnyomást orvos mérte, percenként, 6 alkalommal. Csak az 5. és 6. mérés között nem volt szignifikáns eltérés (2. ábra). A hatodik mérés 12/4,5 Hgmm-rel volt alacsonyabb az elsőnél!^{11, 17}

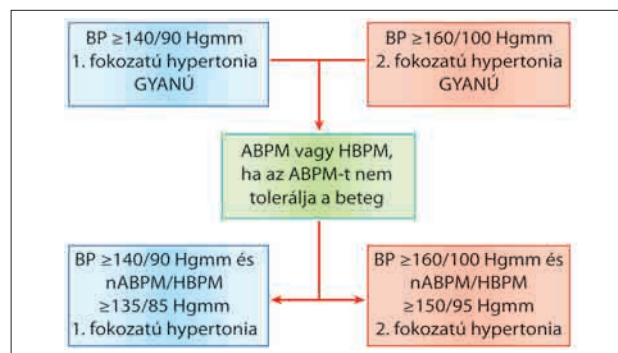
A NICE 2011 hypertonia ajánlás a hypertonia kórisméjét megújította. Amennyiben a rendelői vérnyommérés alapján fennáll a hypertonia gyanúja, akkor ABPM-vizsgálat szükséges, vagy ha a beteg nem tolerálja a sok mérésből álló vizsgálatot, akkor HBPM. Az ABPM alkalmával nappal legalább óránként kétszer kell végezni, és legalább 14 hiteles eredményt kell kapni ahhoz, hogy megtörténhessen a vérnyomásértékek átlagolása. HBPM esetén naponta 2-2 alkalommal kell a betegnek megmérnie a vérnyomását, minden esetben legalább egyperces különbséggel kétszer, és ezeket az értékeket kell átlagolni. A mérőszorozat legalább 4 napig történik, de 7 napot tartanak ideálisnak az ajánlás szerkesztői. Ezután az első nap vérnyomásértékeit ki kell dobni, és a vérnyomásnaplót be kell mutatni az orvosnak. A kórismézés folyamatát mutatja a 3. ábra.^{11, 17}

Ha a többször megismételt rendelői vérnyommérés 180/110 Hgmm feletti értéket eredményez, akkor a



2. ábra. A rendelői vérnyommérés pontatlansága (hat vérnyommérés egyperces szünetekkel: csak az 5. és 6. mérés nem különbözött egymástól) a brit hypertonia ajánlás (NICE 2011) adatai (11 alapján)

beteg kezelését azonnal meg kell kezdeni, hiszen az ABPM ilyen magas vérnyomásérték esetén nem, vagy igen rosszul tolerálható. A kezelés megkezdését egyéb tényezők is alátámaszthatják, pl. a malignus, az akcelerált hypertonia, a fundus hypertonicus III/IV. stádiuma vagy pheochromocytoma gyanúja. Az ABPM később,



3. ábra. A hypertonia diagnosztikai protokollja a brit ajánlás szerint^{11, 17, 20}

BP: rendelői vérnyomás; nABPM: nappali ABPM átlag

kedvezőbb vérnyomás mellett természetesen elvégzendő.

A hypertonia határértéke rendelői vérnyomásmérés esetén $\geq 140/90$ Hgmm, HBPM és nappali ABPM-átlag ennél alacsonyabb, $\geq 135/85$ Hgmm.^{11, 17, 20}

Célvérnyomás

Nagyszámú tanulmány összegzése alapján a NICE hypertonia ajánlás szerkesztői arra a következtetésre jutottak, hogy magasvérnyomás-betegségben a célvérnyomás nem egységes, mégpedig leginkább életkortól függ. 80 éves kor alatt ez az érték az rendelői vérnyomásmérés szerint $<140/90$ Hgmm, amely nappali ABPM és HBPM átlag alapján $<135/85$ Hgmm, 80 év felett viszont $<150/90$, illetve $<145/85$ Hgmm.^{11, 17, 20} Amíg tehát az amerikai időskori hypertonia ajánlásban csak valószínűsítették azt, hogy aggkorban nincs előnye a túlzott vérnyomáscsökkentésnek, a brit ajánlásban ezt határozottan megfogalmazták.

Kezelés

A lezajlott, nagy vérnyomáscsökkentő tanulmányok részletes összehasonlítását és elemzését is elvégezték a NICE szakértői. Ennek alapján több fontos és érdekes állítást tettek.

Először mondták ki ajánlásban azt, hogy az ARB-k az ACE-gátlóknál jobban tolerálhatók, és a cardiovascularis végpontokat azonos mértékben csökkentik. Az ARB-k az elmúlt 2 évben már a generikumok okán jóval olcsóbbakká váltak, ezért a költségterhük jelentős mértékben csökkent.^{11, 20}

A diuretikumok közül a thiazidokkal szemben előnyben kell részesíteni az indapamidot és a chlorthalidon.

A fix kombinációkat értékelve azt a megállapítást tették, hogy az ACE-gátló + CaA kombináció az ACE-gátló + diuretikum kombinációnál valóban kevesebb mellékhatást okoz, és a szívinfarktus kockázatát erőteljesebben csökkenti, ám minden egyéb esemény tekintében, beleértve a friss diabetes fellépését is, nincs szignifikáns különbség.

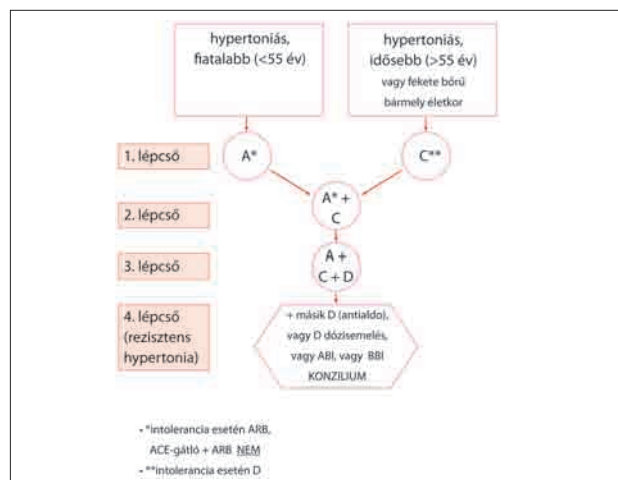
Végül a megszokott javaslatok (lehetőség szerint napi egy alkalommal egy darab tableta szedése, költségcsökkentés, egyaránt fontos és szükséges az SBP és a DBP csökkentése) mellett megállapították a következőket:^{11, 15, 22}

- 55 év alatt a kezdő gyógyszer ACE-gátló vagy alacsony költségű ARB legyen, ha a beteg ACE-gátló-intoleráns, akkor pedig mindeképpen ARB.
- Az ACE-gátló + ARB kombináció hypertoniában általánosságban nem ajánlott.
- 55 év felett vagy afrikai/karibi származású népcsoportnak bármely életkorában a kezdő gyógyszer a CaA legyen. Ha viszont a betegnek tűrhetetlen lábszároedemát vagy egyéb nem tolerálható mellékhatást okoz, vagy szívelégtelenségben szenved, vagy nagy a kockázata szívelégtelenség kialakulására, akkor a választás thiazid típusú diuretikum.
- 80 év felett a gyógyszerek kiválasztása nem tér el az 55–80 év között ajánlottól.
- Diuretikum esetén 12,5–25 mg chlorthalidon vagy 1,5–2,5 mg lassú felszívódású indapamid javasolt, de ha a beteg thiazidot szedett korábban és a vérnyomása célértéken van, akkor az átállítás szükségtelen.
- BBI alkalmazása kezdeti kezelésnek speciális indikáció hiányában nem javasolt, kivéve, ha a beteg ACE-gátló/ARB intoleráns, fogamzóképes nő, vagy a szimpatikus túlsúly jegyeit hordozza. Amennyiben a beteg már szed BBI-t, akkor a második lépés soha ne legyen diuretikum (a fokozott diabeteskockázat miatt), hanem CaA.
- CaA-hoz a következő lépésben ACE-gátlót vagy ARB-t kell adni.
- A harmadik lépés a gyógyszerek adagjának növelése után az ACE-gátló, vagy ARB + CaA + diuretikus kezelés.
- Ezt követően hypertoniaszakértő konzíliuma szükséges, amennyiben rezisztens hypertonia gyanújáról van szó.
- Negyedik lépésként 25 mg spironolacton adandó a kombinációhoz, nagyon kell figyelni a vesefunkciók és a szérumkáliumszint változásaira. Ha a káliumszint $4,5$ mmol/l fölé emelkedne, akkor meg lehet fontolni a diuretikum dózisének növelését.¹
- Ezután a vesefunkciók és elektrolitok ellenőrzése rendszeresen szükséges, későbbiekben ABI, illetve BBI is adható.

A kezelési tervet a 4. ábra foglalja össze.

Összegzés

A fejlettnek tekintendő nyugati típusú társadalmakban, így hazánkban is egyre többen élnek meg az idős kort, és



4. ábra. A hipertónia kezelésének felépítése a brit ajánlás szerint^{11, 15, 22}

A: RAS-gátlók; C: CaB; D: diuretikum; antialdó: antialdoszteron

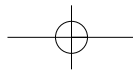
eközben egyre nagyobbak az egészségügyi kiadások. Magas vérnyomás esetén a célszervkárosodások gyakran súlyosak, életveszélyesek, a mortalitást fokozzák. A vérnyomáscsökkentő kezelésnek egyre pontosabb, ha úgy tetszik szigorúbb előírásai vannak, ezen belül legfontosabb a célvérnyomás gyors, ám mégis nagyon körültekintő elérése, hiszen az érintett célszervek állapotát, a remodellálódott érrendszer állapotát, adaptációs képességét mindig figyelembe kell venni. A két új hipertónia vezérfonal szabályainak betartása előnyösen kiszűri a normális vérnyomású egyéneket, és eközben elősegíti a célvérnyomás elérést. Az új állítások nyilván számos vitát gerjesztenek, az újabb és még újabb bizonyítékok pedig hosszú távon megerősítik, vagy elvetik őket.

Irodalom

- Alvarez-Alvarez B, Abad-Cardiel M, Fernandez-Cruz A, Martell-Claros N: Management of resistant arterial hypertension: role of spironolactone versus double blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Hypertens* 2010; **28**: 2329-2335.
- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Ann Forciea M, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ: ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2011; **57**: 2037-2114.
- Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhane A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ; HYVET Study Group: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; **358**: 1887-1898.
- Boudville N, Ward S, Benaroya M, House AA: Increased sodium intake correlates with greater use of antihypertensive agents by subjects with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 1300-1305.
- Chalmers J: Is a blood pressure target of <130/80 mm Hg still appropriate for high-risk patients? *Circulation* 2011; **124**: 1700-1702.
- Chobanian AV: Clinical practice: isolated systolic hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2007; **357**: 789-796.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: Hypertension 2003; **42**: 1206-1252.
- Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, Messerli FH, Bavry AA, Cooper-Dehoff RM, Handberg EM, Champion A, Pepine CJ: Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010; **123**: 719-726.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA: Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; **57**: 3-10.
- Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, Krook SH, Hunninghake DB, Comerota AJ, Walsh ME, McDermott MM, Hiatt WR: Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; **286**: 1317-1324.
- <http://guidance.nice.org.uk/CG127/QuickRefGuide/pdf/English> (letöltve 2012. március 25.)
- Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez E, Gupte J, Lefkowitz M, Hester A, Shi V, Kjeldsen SE, Cushman W, Papademetriou V, Weber M; ACCOMPLISH Investigators: Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. *Blood Press* 2007; **16**: 80-86.
- Kithas PA, Supiano MA: Practical recommendations for treatment of hypertension in older patients. *Vasc Health Risk Manag* 2010; **6**: 561-569.
- Kostis JB, Wilson AC, Freudenberg RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group: Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 29-35.
- Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group: Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; **343**: d4891.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration: Age-specific relevance of

- usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; **360**: 1903-1913.
17. **Mayor S**: Hypertension diagnosis should be based on ambulatory blood pressure monitoring, NICE recommends. *BMJ* 2011; **343**: d5421.
 18. **Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A**; European Society of Hypertension: Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J. Hypertension* 2009; **27**: 2121-2158.
 19. **Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C; HYVET investigators**: Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; **7**: 683-689.
 20. **Ritchie LD, Campbell NC, Murchie P**: New NICE guidelines for hypertension. *BMJ* 2011; **343**: d5644.
 21. **Sica DA**: Calcium channel blocker class heterogeneity: select aspects of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005; **4 (Suppl 1)**: 21-26.
 22. **Sofat R, Casas JP, Grosso AM, Prichard BN, Smeeth L, MacAllister R, Hingorani AD**: Could NICE guidance on the choice of blood pressure lowering drugs be simplified? *BMJ* 2012; **344**: d8078.
 23. **Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D**: Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; **287**: 1003-1010.
 24. **Volpe M, Tocci G**: Redefining blood pressure targets in high-risk patients?: lessons from coronary endpoints in recent randomized clinical trials. *Am J Hypertens* 2011; **24**: 1060-1068.
 25. **Wright JD, Hughes JP, Ostchega Y, Yoon SS, Nwankwo T**: Mean systolic and diastolic blood pressure in adults aged 18 and over in the United States, 2001-2008. *Natl Health Stat Report* 2011; **25**: 1-22.
 26. **Zanchetti A, Grassi G, Mancia G**: When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009; **27**: 923-934.
 27. **Zweifler AJ, Shahab ST**: Pseudohypertension: a new assessment. *J Hypertens* 1993; **11**: 1-6.

Levelezési cím: Dr. Nagy Viktor
 Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
 1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
 E-mail: nagyvik@bel2.sote.hu



EGYÉNRE TERVEZETT ONKOLÓGIA

A Semmelweis Egyetem Onkológiai Továbbképző előadássorozata
2012. november 23-24.

Helye: DANUBIUS THERMAL HOTEL MARGITSZIGET

Magyar Belgyógyász Társaság, Magyar Gasztroenterológiai Társaság, Magyar Klinikai Onkológiai Társaság, Magyar Patológus Társaság,
Magyar Sebész Társaság, Magyar Személyre Szabott Orvoslás Társaság, Magyar Szenológus Társaság, Magyar Tüdőgyógyász Társaság
támogatásával.

A Továbbképzés elnökei:

PROF. DR. TULASSAY ZSOLT
akadémikus, egyetemi tanár

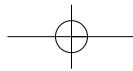
PROF. DR. MATOLCSY ANDRÁS
egyetemi tanár

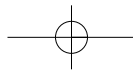
A Továbbképzés titkára: DR. DANK MAGDOLNA egyetemi docens

Szervezési információk: BAGDI KÁROLY, ügyvezető igazgató
Convention Budapest Kft.
H-1461 Budapest, Pf. 11.
Tel.: 06-1-299-0184, -85, -86
E-mail: kbagdi@convention.hu

PROGRAM

	2012. NOVEMBER 23. PÉNTEK	15:30–16:00	Szünet
08:00–08:45	Regisztráció	16:00–17:00	A daganatok többoldalú megközelítésének példái
08:45–09:00	Köszöntés		Üléselnök: Rácz Károly
09:00–10:30	Az egyénre tervezett onkológia általános kérdései		Neuroendokrin daganatok ellátásainak kihívása
	Üléselnök: Matolcsy András		Előadó: Igaz Péter
	Jelátviteli utak és daganatképződés		Melanoma malignum
	Előadó: Timár József		Előadó: Oláh Judit
	Molekuláris célpontok kórisméje		Nőgyógyászati rosszindulatú daganatok aktualitásai
	Előadó: Kovalszky Ilona		Előadó: Szánthó András
	Paradigmaváltás a daganatok kezelésében		
	Előadó: Dank Magdolna		
10:30–11:00	Szünet		
11:00–13:00	Az emlődaganatok egyénre tervezett megközelítése	09:00–11:00	Az elsődleges májrák egyénre tervezett ellátása
	Üléselnök: Kahán Zsuzsa		Üléselnök: Schaff Zsuzsa
	A korszerű morfológiai kórisme		A morfológiai kórisme sokszínűsége
	Előadó: Kulka Janina		Előadó: Schaff Zsuzsa
	Egyénre tervezett képalkotás		Melyik képalkotó eljárást válasszuk?
	Előadó: Ormándy Katalin		Előadó: Doros Attila
	PET–CT klinikai alkalmazása		Az elsődleges májrák célzott kezelése
	Előadó: Lengyel Zsolt		Előadó: Sréter Lídia
	Egyénre tervezett onkológiai kezelés		A sebészi kezelés változatos szempontjai
	Előadó: Kahán Zsuzsa	11:00–11:30	Előadó: Fehérvári Imre
	A sebészi kezelés szűkülő korlátai	11:30–13:30	Kávészünet
	Előadó: Harsányi László		
13:00–14:00	Ebédészünet		
14:00–15:30	A tüdőrák onkológiai szemléletének változatossága		A vastagbélrák egyénre tervezett megközelítése
	Üléselnök: Losonczy György		Üléselnök: Pintér Tamás
	A kórisméhez vezető út		A vastagbélrák egyéni megítélése
	Előadó: Müller Veronika		Előadó: Hersényi László
	A mikroszkópos kép színessége		Szemponatok a vastagbélrák egyénre tervezett kezeléséhez
	Előadó: Moldvay Judit		Előadó: Pintér Tamás
	A mellkas onkológiai sebészete		A daganatellenes kezelés emésztőrendszeri szövődésményei
	Előadó: Langh György		Előadó: Pápay Zsuzsa
	A tüdőrák célzott kezelésének távlatai		Sebészi töprengés a műtét megválasztásában
	Előadó: Losonczy György	13:30	Előadó: Oláh Attila
			Tesztírás





GYAKORLATI ÚTMUTATÓ A THROMBOCYTAAGGREGÁCIÓ-GÁTLÓKKAL KEZELT BETEGEK ENDOSZKÓPOS VIZSGÁLATÁHOZ

Dr. Juhász Márk

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

ÖSSZEFOGLALÁS: A coronariaintervenciók elterjedésének, a coronariabetegek komplex gyógyszerelésének és az endoszkópos vizsgálatok széleskörű hozzáféréseinek köszönhetően szinte naponta szembesül a gyakorló gastroenterológus a thrombocytáaggregáció-gátlókkal (TAG) kezelt betegek kapcsán felmerülő dilemmákkal. A probléma azonban összetettebb az „adni vagy nem adni” kérdésnél, hiszen ritka helyzeteket leszámítva legalább egy TAG ágenszt az invazív endoszkópos vizsgálatok idején is szednie kell a betegeknek a coronaria-, illetve stentthrombosis megelőzésére. Ezért az érvényben lévő szakmai, a téma jellegéből fakadóan többnyire multidiszciplináris ajánlásoktól azt várjuk el, hogy a mindennapi helyzetek megoldásához, a megfelelő TAG, és a megfelelő endoszkópos módszer kiválasztásához nyújtsanak konkrét segítséget a várható vérzések kockázatának mérséklése céljából.

Kulcsszavak: endoszkópia, thrombocytáaggregáció-gátlók, aspirin, clopidogrel, thrombosis, vérzés, kockázat

Juhász M: PRACTICAL GUIDELINE FOR THE ENDOSCOPIC EXAMINATIONS OF PATIENTS TREATED BY ANTIPLATELET DRUGS

SUMMARY: Gastroenterologists have been routinely facing dilemmas raised by patients on antiplatelet therapy thanks to the broad access to both coronary interventions and gastrointestinal endoscopic procedures, and the complexity of medical therapy of coronary heart disease. However, this is not solely a „give or not to give” issue, since, apart from a minority of cases, even in the periendoscopic period, coronary patients need to take at least one antiplatelet drug in order to prevent coronary and stent thrombosis. Our expectation from the current, mostly interdisciplinary guidelines is to provide us with clearcut advices in our everyday practice on how to find the most appropriate antiplatelet drugs and endoscopic procedures in each particular case in order to decrease the risk of gastrointestinal bleeding.

Keywords: endoscopy, antiplatelet drugs, aspirin, clopidogrel, thrombosis, bleeding, risk

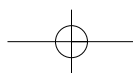
Magy Belorv Arch 2012; 65: 175–178.

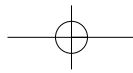
A TAG-kezelés rovására írható tápcsatornai vérzések, illetve a TAG-kezelés elhagyása esetén fokozódó thrombosiskockázat a gastroenterológia és a kardiológia jelenlegi legizgalmasabb határterületi kérdése. Az endoszkópos beavatkozás előtt elméletileg kézenfekvő megoldás lenne a TAG-kezelés leállítása a vérzés rizikójának csökkentésére, de ez az intézkedés kardiológiai szempontból többnyire abszolút ellenjavallt. Ebből következik, hogy nekünk, gastroenterológusoknak együtt kell élnünk ezzel a helyzettel, fel kell készülnünk a várható vérzések elhárítására. Optimálisabb

esetben, elektíven végzett endoszkópos vizsgálatok előtt a betegek thrombosis iránti fogékonyságát, illetve a tervezett endoszkópos beavatkozás során potenciálisan fenyegető vérzések kockázatát előzetesen felmérhetjük a megfelelő kockázati besorolások segítségével.

Számos gastroenterológiai, kardiológiai, jobb esetben multidiszciplinárisan kibocsájtott nemzetközi szakmai ajánlás érhető el ebben a témában. A legfrissebbek közül említésre méltó az ACCF, ACG és AHA konszenzus útmutatója, továbbá az ACG önálló, fekélyvérzésekre fókuszáló, így a TAG-kezelés szövődme-

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE: ACCF: American College of Cardiology Foundation; ACG: American College of Gastroenterology; AHA: American Heart Association; APC: argonplazma-koaguláció; ASA: acetilszalicilsav (aspirin); DES: drug-eluting stent; EMR: endoszkópos mucosalis reszekció; ESD: endoszkópos submucosalis disszekció; ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy; EST: endoszkópos sphincterotomia; EUS: endoszkópos ultrahang; FNA: finomtű aspiráció; PEG: percutan endoszkópos gastrostomia; TAG: thrombocytáaggregáció-gátló





nyeit is kötelező módon tárgyaló ajánlása.^{1,3} A témát jelenleg talán legszéleskörűbben, tételes bontásban, ezáltal a napi gyakorlat számára könnyen felhasználhatóan az érvényben lévő európai szakmai ajánlás tárgyalja, amit az Európai Gasztrointesztinális Endoszkópos Társaság (ESGE) adott ki 2011-ben.² A továbbiakban ezért az ESGE ajánlás legfőbb elemeit részletezzük. Az útmutatóban a tienopiridinek között a prasugrel is szerepel, amely hatóanyagról szintén említést teszünk, számolva várható hazai bevezetésével, és mert az eddigi adatok alapján a prasugrel tápcsatornai vérezést kiváltó hatása a clopidogrelénél is kifejezettebb.

Minden egyes TAG-ot szedő betegnél a tervezett endoszkópos beavatkozás előtt fel kell becsülni a TAG-kezelés okozta vérzés veszélyét, szembeállítva a TAG-kezelés elhagyása esetén fenyegető thromboemboliás szövődmény kockázatával. A mérlegeléshez számításba kell venni, hogy a kis dózisú ASA és a tienopiridinek (clopidogrel, prasugrel) egyaránt irreverzibilisen gátolják a trombocitaaggregációt, amely folyamatnak az élettani viszonyokra történő visszaállásához ASA és clopidogrel esetén 5 napra, prasugrel esetén 7 napra van szükség. Az ESGE ajánlás értékét részben az adja, hogy pontosan meghatározza a döntéshozatalhoz szükséges 4 csoport (thromboticus, illetve vérzéses szövődmény szempontjából kis és nagy kockázatú betegcsoportok) elemeit, illetve az egyes kombinációk során szükséges teendőket. Ezek a dilemmák az endoszkópos szakemberek napi gyakorlatának részét képezik, ezért ezeket a csoportokat ezen összefoglaló keretében részletesen ismertetjük.

Az ESGE ajánlás szerint **kis** vérzési rizikóval járó endoszkópos beavatkozások:

- felső panendoszkópia és kolonoszkópia +/- biopszia,
- EUS FNA nélkül,
- <1 cm colonpolypus eltávolítása,
- szűkületek tágitása,
- szolid terimék FNA-ja EUS-sel,
- stentbehelyezés,
- ERCP során stentbehelyezés vagy ballonos tágitás EST nélkül,
- argonplazma-koaguláció (APC).

Az ESGE ajánlás szerint **nagy** vérzési rizikóval járó endoszkópos beavatkozások:

- EMR, ESD és Vater-papilla-reszekció,
- EST,
- EST + ballonos papillatágítás,
- >1 cm colonpolypus eltávolítása,
- cystosus terimék FNA-ja EUS-sel,
- percutan endoszkópos gastrostoma (PEG) képzése,
- nyelőcsővarixok ligációja.

Kiegészítések a felsorolásokhoz:

- polypectomiánál vérzés megelőzésére endoloopt, vagy ha az nem kivitelezhető, akkor adrenalin aláinjektálást javasolnak – ezen eljárások clopidogrelt (de nem prasugrelt) szedő betegek-nél is elvégezhetőek; profilaktikus hemoklip felhelyezésről nem áll rendelkezésre elegendő adat,
- angiodysplasiák kezelésére APC-t a tienopiridinek elhagyása nélkül is biztonságosan lehet kezelni,
- az ASA elhagyását a tervezett endoszkópos vizsgálatok közül csak EMR, ESD, Vater-papilla-reszekció, EST + ballonos papillatágítás, cystosus terimék FNA-ja előtt javasolják,
- a tienopiridinek további adását (tehát el nem hagyását, illetve ASA-ra történő cseréjét) csak felső panendoszkópia és kolonoszkópia +/- biopszia, EUS FNA nélkül, és stentbehelyezéssel, vagy ballonos tágitással (EST nélkül) járó ERCP esetén javasolják.

Az ESGE ajánlás szerint **kis** thromboticus kockázatú állapot:

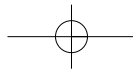
- >1 évvel korábban beültetett coronaria-DES,
- >6 héttel korábban beültetett coronaria fémstent, társuló kockázati tényezők nélkül,
- >6 héttel korábban stroke, szívelégtelenség nélkül.

Az ESGE ajánlás szerint **nagy** thromboticus kockázatú állapot:

- <1 évvel korábban beültetett coronaria-DES,
- <6 héttel korábban beültetett coronaria fémstent, társuló kockázati tényezővel,
- <6 héttel korábban stroke.

Kiegészítések a felsorolásokhoz:

- a kis thromboticus rizikójú betegek TAG-mo-terápiát, a nagy kockázatú betegek kettős TAG-terápiát kapnak,
- a társuló kockázati tényezők: diabetes mellitus, veseelégtelenség, rosszindulatú daganat, szívelégtelenség, komplex coronariastenosis, coronariathrombosis az anamnézisben,
- amennyiben a tienopiridint le kell állítani (kis thromboticus kockázatú betegek-nél, nagy vérzési kockázattal járó tervezett endoszkópos beavatkozás előtt), akkor a clopidogrelt 5, a prasugrelt 7 nappal az endoszkópos intervenció előtt kell elhagyni, és ASA-ra kell cserélni; a beavatkozás után a tienopiridint gyorsan [nincs konkrétizálva – a szerző megjegyzése] vissza kell adni, ha az ASA nem felel meg az adott helyzetben a tartós thromboemboliás prevenció céljára.



Preventív teendők a TAG- terápiával, illetve endoszkóposan az egyes kockázati csoportok kombinációja esetén:

1. kis thromboticus kockázatú beteg kis vérzési kockázattal járó tervezett endoszkópiája előtt: a TAG-monoterápia változatlanul folytatódjon,
 - nagy thromboticus kockázatú beteg kis vérzési kockázattal járó tervezett endoszkópiája előtt: a kettős TAG-terápia változatlanul folytatódjon,
 - kis thromboticus kockázatú beteg nagy vérzési kockázattal járó tervezett endoszkópiája előtt:
 - ASA-t el kell hagyni 5 nappal az alábbi beavatkozások előtt: cystosus terimék FNA-ja EUS-sel, EMR, ESD, Vater-papilla-reszekció, EST + ballonos tágitás epekő-eltávolítás céljából,
 - tienopiridin monoterápián lévő betegeknél a tienopiridint [átmenetileg] ASA-ra kell cserélni;
2. nagy thromboticus kockázatú beteg nagy vérzési kockázattal járó tervezett endoszkópiája előtt:
 - halasztani az endoszkópos beavatkozást és/vagy kardiológussal konzultálni a tienopiridinek átmeneti felfüggesztéséről:
 - clopidogrelt 5 napig,
 - prasugrelt 7 napig;
 - ASA-t minden [duplán nagy kockázatú] esetben tovább kell adni.

Ugyanezen kijelentések lényegét még egyszer, ezúttal nem a rizikócsoportok, hanem a TAG-terápia felől közelítve így foglalhatjuk össze:

- az ASA-t soha nem szabad leállítani nagy thromboticus kockázatú betegeknél, függetlenül a tervezett endoszkópos beavatkozás fajtájától, az ASA-terápiát kis thromboticus kockázatú betegeknél, kis vérzési kockázatú endoszkópos beavatkozás előtt szintén folytatni kell,
- az ASA kis thromboticus kockázatú betegeknél elhagyható néhány válogatott, nagy vérzési kockázatú endoszkópos beavatkozás előtt,
- a tienopiridineket nagy vérzési kockázattal járó endoszkópos beavatkozás előtt javasolt elhagyni, illetve ASA-ra cserélni,
- kis vérzési kockázatú endoszkópos beavatkozások előtt a tienopiridinterápia folytatása vagy elhagyása a tervezett endoszkópos intervenció fajtájától függ,
- biopsziavétel előtt sem az ASA-, sem a tienopiridinterápiát nem kell leállítani sem a kis, sem a nagy thromboticus rizikójú betegcsoportban.

Az ajánlás második felében a szóban forgó endoszkópos beavatkozás jellegéből adódó speciális szem-

pontokat veszik sorra, feltüntetve az evidenciaszinteket is, ahol elérhető.

Polypectomia a colonban

Polypectomia céljából tisztán vágóáramot nem javasolt használni (evidenciaszint: C). Az ASA-kezelést nem kell leállítani, függetlenül a polypus méretétől (evidenciaszint: D). A tienopiridineket ezzel szemben a >1 cm átmérőjű polypusok esetén el kell hagyni, amennyiben a beteg nem a nagy thromboticus rizikójú csoportba tartozik (evidenciaszint: D). Azoknál a betegeknél, akiknél a tienopiridin nem állítható le, de a polypus eltávolítása feltétlenül szükséges, az alábbi preventív intézkedéseket javasolják: nyeles polypusokra endoloop-felhelyezés, sessilis polypusoknál adrenalinoldattal aláinjektálás (evidenciaszint: B). Tienopiridint szedő betegeknél, nagyméretű vastagbélpolypus esetén biopsziavételt ajánlanak és a polypectomia elhalasztását javasolják (evidenciaszint: D).

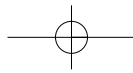
Epeúti beavatkozások

A vérzéses szövődmények megelőzésére EST-vel járó ERCP előtt, illetve a beavatkozás során javasolt az ASA folytatása (evidenciaszint: C), a clopidogrel, vagy prasugrel leállítása (evidenciaszint: D), és kevert áram használata (evidenciaszint: A). ASA-szedő betegeknél, nagyméretű epeúti kő eltávolítására a mechanikus litotripsziát kell előnyben részesíteni a ballonos tágitás és az EST kombinációjával szemben (ez utóbbit csak a TAG-terápia leállítása esetén lehet elvégezni) (evidenciaszint: D).

Endoszkópos ultrahang által vezérelt finomtű aspiráció

EUS-FNA előtt, akár szolid, akár cystosus elváltozás eléréséről van szó, a tienopiridineket le kell állítani. Amennyiben cystosus teriméből kívánunk EUS-FNA módszerrel mintát nyerni egy egyébként kis thromboticus kockázatú betegnél, ez azon ritka esetek egyike, amikor még az ASA-kezelést is le kell állítani (5 nappal a beavatkozás előtt). A cysták belsejéből kefebiopszia vétele (EUS-vezérelve) még az ASA-terápia leállítása után sem javasolt (evidenciaszint: D). Egyéb céllal végzett EUS-FNA beavatkozások előtt az ASA-terápiát nem kell megszakítani (evidenciaszint: C).

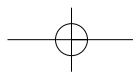
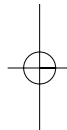
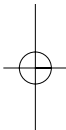
Az ESGE 2011-es ajánlásának ismertetésével célszerű volt, hogy konkrét támpontot adjunk a tervezhető endoszkópos beavatkozások időzítésére, mivel ennek a logikus és gyorsan áttekinthető kockázati besorolásnak a segítségével csökkenthető a thromboticus coronariatörténések, illetve a TAG-kezelésben részesülő betegek endoszkópos vizsgálatokor fellépő vérzéses szövődmények a lehetősége.

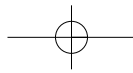


Irodalom

1. **Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF:** ACCF/ACG/AHA. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. *Am J Gastroenterol.* 2010; **105**: 2533-2549.
2. **Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G, Bulois P, Deprez P, Laquiere A, Laugier R, Lesur G, Mosler P, Nalet B, Napoleon B, Rembacken B, Ajzenberg N, Collet JP, Baron T, Dumonceau JM:** European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 2011; **43**: 445-461.
3. **Laine L, Jensen DM:** Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; **107**: 345-360

Levelezési cím: Dr. Juhász Márk
Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Belgyógyászati Klinika
1088 Budapest, Szentkirályi u. 46.
Tel.: +36 (20) 825-0456, FAX: +36 (1) 266-0816
E-mail: juhasz.mark@med.semmelweis-univ.hu





A VIZSGAIDŐSZAK MINT STRESSZ-SZITUÁCIÓ HATÁSA A CARDIOVASCULARIS PARAMÉTEREKRE EGÉSZSÉGES EGYETEMI HALLGATÓKBAN

Dr. Fejes Imola, Dr. Légrády Péter, Dr. Bajcsi Dóra, Dr. Farkas Katalin, Dr. Ábrahám György

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS: Két mérési sorozatban egészséges egyetemisták körében vizsgáltuk a vizsgaidőszaknak, mint stressz-szituációnak a vérnyomásra, az értástatusra és a baroreflex-szenzitivitásra kifejtett hatását. Az első mérési sorozatban (M1) 32, a másodikban (M2) 53 egészséges egyetemista szorgalmi és vizsgaidőszakban rögzített adatait elemeztük. Mindkét sorozatban optimális, normális, magas-normális és kóros vérnyomás csoportba soroltuk a hallgatókat. Az M1 során arteriográffal meghatároztuk a pulzushullám terjedési sebességét, Biospace Inbody 720 műszerrel a visceralis zsírtérület nagyságát. Az M2 során a szekvenciális módon számított spontán felfelé irányuló és lefelé irányuló baroreflex-szenzitivitást Finometer készülékkel mértük. Az M1 során a pulzushullám terjedési sebesség az egyes csoportok között nem különbözött szignifikánsan. Az egyes vérnyomáscsoportokban azon hallgatók vérnyomása emelkedett magasabb tartományba, akikben a visceralis zsírtérület nagyobb volt. Az M2 során a vizsgaidőszakban számított mindegyik spontán baroreflex-szenzitivitás szignifikánsan alacsonyabb volt a szorgalmi időszak alatt ugyanazon testhelyzetben számíthatóhoz képest. Fekve (szorgalmi vs. vizsgaidőszak): felfelé irányuló baroreflex-szenzitivitás 21,89 vs. 18,54, lefelé irányuló baroreflex-szenzitivitás 22,29 vs. 18,4 [ms/Hgmm]. Állva (szorgalmi vs. vizsgaidőszak) felfelé irányuló baroreflex-szenzitivitás 9,33 vs. 7,6, lefelé irányuló baroreflex-szenzitivitás 9,48 vs. 7,01 [ms/Hgmm]. Már a vizsgaidőszak is elegendő stresszt jelenthet ahhoz, hogy a szív- és érrendszeri jellemzők a fokozottabb kockázat irányába mozduljanak el.

Kulcsszavak: egyetemista, vizsgaidőszak, cardiovascularis jellemzők

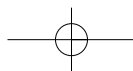
Fejes I, Légrády P, Bajcsi D, Farkas K, Ábrahám Gy: THE EFFECT OF EXAM PERIOD LIKE A STRESS SITUATION ON CARDIOVASCULAR PARAMETERS IN HEALTHY UNIVERSITY STUDENTS

SUMMARY: The authors investigated the exam period's effect as a stressor on blood pressure and pulse wave velocity in the first serie (M1) and on baroreflex-sensitivity in the second one (M2). They analysed data recorded in a semester and in an exam period of 32 (M1) and 53 (M2) healthy normotensive university students. The students were divided into optimal, normal, high-normal and hypertension groups by blood pressure values. Arteriograf device was used to estimate the pulse wave velocity and the Biospace Inbody 720 device for visceral fat area. With Finometer was calculated the time-domain up- and down- spontaneous baroreflex-sensitivity both in resting supine position and after standing up. In M1 serie the pulse wave velocity didn't differ significantly. In M2 all the BRS values calculated in the exam period was significantly lower compared to the semester in the same positions. In supine position: (semester vs. exam) up-baroreflex-sensitivity was 21.89 vs. 18.54, down-baroreflex-sensitivity was 22.29 vs. 18.4 [ms/mmHg]. After standing up: (semester vs. exam) up-baroreflex-sensitivity was 9.33 vs. 7.6, down-baroreflex-sensitivity was 9.48 vs. 7.01 [ms/mmHg]. In the same stage the blood pressure rised into a higher range of students with higher visceral fat area values. By the results just an exam period is an effective stressor to move cardiovascular parameters into the way of a higher risk even in healthy young people.

Key words: university student, exam period, cardiovascular parameters

Magy. Belorv. Arch. 2012; 65: 179–184.

RÖVIDÍTÉSEK: **BRS:** baroreflex-szenzitivitás; **DM:** diabetes mellitus; **ESH:** Európai Hypertonia Társaság; **HT:** hypertonia; **K:** kóros kategória; **KV:** cardiovascularis; **MN:** magas normális kategória; **N:** normális kategória; **O:** optimális kategória; **PWV:** pulzushullám terjedési sebessége; **RR_p:** diastolés vérnyomás; **RRI:** kamrai komplexumok közötti intervallum; **RR_s:** systolés vérnyomás; **SD:** standard deviáció; **VFA:** visceralis zsír terület; **WHO:** Egészségügyi Világszervezet; **WHR:** derék-csipő arány



Úgy tűnik, hogy a felnőtt korban manifesztálódó primer HT már fiatal korban elkezdődik.² Arra is van adat, hogy szignifikáns összefüggés van a gyermekkori vérnyomás és az atherosclerosis között.¹⁹ A felnőttkori HT kialakulásában fontos szerepet játszanak a gyermekkori vérnyomásértékek és a testtömeg is.²⁹ A legtöbb juvenilis HT esetében az egyedüli etiológiai tényező az elhízás.¹⁰ Az elhízásban vagy HT-ban szenvedő fiatalok esetében gyakoribb a felnőttkori KV szövödmények előfordulása.²⁴

A stressznek a primer HT kiváltásában és a tartósan magas vérnyomás fenntartásában játszott szerepe már hosszú ideje a kutatások középpontjában áll. Azt már régóta tudjuk, hogy a stressznek szerepe van a HT kialakulásában, de ennek minden részletére még nem derült fény. A stressz és a vérnyomás-emelkedés közötti lehetséges kapcsolatot már igen korán a szimpatikus idegrendszerben látták, de szintén hamar kiderült, hogy a noradrenalin mindenfajta stressz hatására megemelkedik a vérben, kivéve az emocionális stresszt.¹²

Obesitas

Az obesitas és a HT szorosan kapcsolódnak, és általában együtt járnak az inzulinrezisztenciával, a hyperinulinaemiával és a hyperlipidaemiával. Az a kórélettani mechanizmus, ahogyan az obesitas a HT kialakulásához vezet, még nem teljesen ismert, azt azonban tudjuk, hogy minél hosszabb ideig áll fenn az elhízás, annál rosszabb hatással van a vérnyomásra, nem utolsósorban a kifejezettebbé váló társuló rizikótényezők, pl. a DM révén.³¹

Féltreteve a molekuláris genetikai kutatások legfrissebb eredményeit, a mindennapi gyakorlatban a testsúlytöbblet mögött legtöbbször helytelen táplálkozási szokásokat, fizikai inaktivitást találunk.^{8, 25} A Nurses' Health Study-ban a HT kockázatát 12%-kal növelte minden 1 tskg/m² BMI-emelkedés. A 20–30%-os testsúlycsökkenés várható haszna pedig a systolés vérnyomás 5–20 Hgmm-es csökkenése.³⁴

Artériás érfalmerevség

Konszenzus alapján a carotis-femoralis PWV meghatározása lett az artériás érfal merevség (stiffnes) mérésének arany standardja.²⁶ Az ESH 2007. évi ajánlása a 12 m/s feletti carotis-femoralis PWV-t a szubklinikus célszervkárosodások közé sorolta.²⁷ Emellett a PWV a vasculáris események független prediktorának bizonyult.²⁶

Spontán baroreflex-szenzitivitás

A csökkent spontán BRS a szívizom-infarktusz utáni hosszú távú halálozás prediktora és a szívfrekvencia-variabilitás, a balkamra-hipertrófia és a kamrai arrhythmiaák független rizikófaktora.^{1, 3} Szívelégtelenségben szenvedő betegekben a BRS a hosszú távú túlélés független mutatója.²⁸ A BRS a diabeteses neuropathia ko-

rai diagnosztikus jelzője is lehet.¹¹ A spontán BRS csökkent HT betegekben.¹³

Betegek és módszerek

Egymástól független két mérési sorozatban (M1 és M2) azt vizsgáltuk, hogy egészséges egyetemi hallgatók körében a vizsgaidőszak, mint stresszhelyzet hogyan befolyásolja a vérnyomást, az érstatust, valamint a gyors KV adaptációt.

Az M1 sorozatba 32 hallgatót (22 nő és 10 férfi) vontunk be. Az életkor $22,3 \pm 0,23$ év, a BMI $22,41 \pm 0,68$ kg/m², a WHR $0,97 \pm 0,01$, az éhomi vércukor $4,45 \pm 0,16$ mmol/l volt. A hallgatók közül 18 egyetemista rendszeresen kávézott, kettő dohányzott és bevallásuk szerint senki sem fogyasztott rendszeresen alkoholt. Az M2 sorozatba 53 hallgatót (30 nő és 23 férfi) vontunk be. Az életkor $23 \pm 1,87$ év, a BMI $23,8 \pm 3,79$ kg/m², a WHR $0,83 \pm 0,07$ volt. Itt nem történt vérvétel. A hallgatók közül 28 egyetemista rendszeresen kávézott, 5 dohányzott és bevallásuk szerint senki sem fogyasztott rendszeresen alkoholt. A mérések a szorgalmi időszakban legkésőbb a vizsgaidőszakot megelőző 2 héttel történtek, a vizsgaidőszakban pedig nem konkrétan vizsgához kötötten – vizsga előtt vagy után –, hanem pusztán a vizsgaidőszak 6 hete alatt.

Az adatokat átlag \pm SD formában tüntettük fel.

A vérnyomás mérése

Az M1 és M2 sorozatban a vérnyomásmérések előtt 30 perccel a hallgatók nem fogyasztottak koffein-, illetve alkoholtartalmú italt, nem dohányoztak, illetve legalább 5 percig nyugodt körülmények között tartózkodtak. A három mérés (két mérés között 5 perc telt el) átlagát vettük figyelembe mind a szorgalmi, mind a vizsgaidőszakban.

A kapott vérnyomásértékeket az ESH 2007. évi ajánlása alapján kategorizáltuk. Mivel minden magas vérnyomású hallgatónál I. stádiumú, enyhe HT-t (RR_s 140–159 Hgmm és/vagy RR_d 90–99 Hgmm) találtunk, ezért itt nem törekedtünk külön kategóriák kialakítására, egyszerűen kóros csoportba soroltuk őket.

A pulzushullám terjedési sebesség mérése

Az M1 sorozatban TensioMedTM arteriográf készülékkel PWV-t mértünk a hallgatókban. A készülékkel a direkt (első) systolés és a késői (reflektált) systolés hullámot mérve és a két hullámcsúcs közötti időt meghatározva az oda- és a visszautazás ideje határozható meg, és ha a jugulum-symphysis távolság is ismert (amely invazív mérésekkel igazoltan megegyezik az aortagyök és az aorta bifurkációja közötti távolsággal) a PWV egyszerűen kiszámolható. Minél nagyobb ez az érték, annál merevebb az érfal. Az optimális érték 7 m/s alatti, a normális 7–9,7 m/s, kóros pedig a 12 m/s-nál nagyobb érték.¹⁷

A testösszetétel vizsgálata

Az M1 sorozatban a VFA-t is meghatároztuk Biospace Inbody720 (1–1000 kHz, több frekvenciás bioelektromos impedancia módszer) testösszetétel-analizátorral. Működése a bioelektromos impedancia elvén alapszik, amely azt használja ki, hogy minden szövetnek más és más az elektromos ellenállása, azaz az impedanciája. A mérés során 8 kontaktelektroda révén feszültség nélküli elektromos áramot vezetnek a testbe, és mivel a testben a víz az egyetlen összetevő, amely vezeti az áramot, így amikor az áthalad a testen, a test víztartalmának impedanciája mérhető, és így a testben lévő víz térfogata kiszámítható. Mivel a test nem homogén keresztmetszettel rendelkező izotóp vezető, ezért az analizátor a testet öt hengerre (két felső, két alsó végtagra és a törzsre) bontja, és szegmensenként képes meghatározni a szervezet víztartalmát. Az analizátor képes továbbá származtatni a visceralis zsír nagyságát is. A CT és az InBody által meghatározott VFA közötti korreláció szoros, $r = 0,92$.³⁰ A mérés előtt a vizsgált hallgatók nem fogyasztottak ételt és italt, elmentek WC-re, és nem végeztek megerőltető fizikai munkát, amely befolyásolná a mérés során kapott eredményeket.

A spontán baroreflex-szenzitivitás meghatározása

Az M2 sorozatban a spontán BRS-t fekvő és álló testhelyzetben 10–10 perc tartamban határoztuk meg a szorgalmi és a vizsgaidőszakban egyaránt. Az adatokat – RR_s és RRI – EKG-val összekötött beat-to-beat fotopletizmográfiás ujjvérnyomásmérő (mindkettő Finometer, TPD Biomedical Instruments) rendszerrel rögzítettük, 200 Hz-es mintavételi gyakorisággal. Az adatokat offline egy BRS-analizáló szoftverrel értékeltük (Nevrocard BRS 5.1.3; Medistar). A spontán BRS meghatározása szekvenciális módon történt, aktuálisan csak a systolés vérnyomásértékeket vettük figyelembe. Olyan artefaktumoktól és/vagy extraütésektől mentes EKG-szakaszokra volt szükség, ahol az RR_s és az RRI legalább 3 egymást követő ütés során egy irányban változott (növekedett vagy csökkent). Az egyes RRI -szakaszokra teljesülnie kellett továbbá a következő feltételeknek: A) a minimális RRI -változás nagyobb mint 5 ms; B) a minimális RRS -változás nagyobb, mint 0,5 Hgmm; C) a legkisebb ütésszám legalább 3; D) a minimális korrelációs koefficiens nagyobb, mint 0,85 és a késés az RRS és az RRI között 1 ütés volt. Amennyiben a fenti kritériumok teljesültek, a szoftver minden szekvenciára vonatkozóan lineáris korrelációt számolt az RRI és RRS között. Amikor a korrelációs koefficiens meghaladta az előzetesen megadott kritikus értéket (0,85), akkor a program regressziós koefficiens, azaz BRS-t számolt.

Statisztika

Az adatok statisztikai elemzéséhez a normális eloszlástól, ill. a varianciák azonosságától függően paraméteres egy-

szempontos ANOVA-t vagy nem paraméteres ANOVA-t (Kruskal–Wallis-próba) végeztünk. A páronkénti összehasonlítások Student Neuman–Keuls-próbával történtek. A csoportonkénti előjeles Rank-próbát Bonferroni- vagy Dunnett-korrekcióval alkalmaztuk. A statisztikai próbákat Sigma Stat programmal számítottuk.

Eredmények

A rögzített paraméterek alapján az egyetemisták átlagos testalkatúak, azaz a BMI és a WHR alapján nem elhízottak, vércukorértékük alapján pedig nem szenvednek cukorbetegségben.

A szorgalmi és vizsgaidőszakban mért vérnyomás-értékek szerint a hallgatók megoszlása az 1. táblázatban látható. Az M1 sorozat további paramétereit a 2. táblázatban foglaltuk össze. Jól látszik, hogy ha nem is minden esetben szignifikánsan, de az O csoportba tartozók paramétereit voltak szinte minden esetben a legalacsonyabbak. A közel azonos BMI-értékek ellenére a VFA-értékek között sokszor majdnem kétszeres volt a különbség.

Az M1 sorozatban a 9 változatlan optimális vérnyomású hallgató paramétereit vizsgálva, habár kategori-

1. táblázat. A hallgatók megoszlása a vérnyomásértékek alapján az M1 és az M2 sorozatban

RR	M1		M2	
	szorgalmi (n)	vizsga (n)	szorgalmi (n)	vizsga (n)
O	15	15	44	38
N	12	8	7	15
MN	3	6	2	2
K	2	3	0	1

2. táblázat. Az M1 sorozatban részt vevő hallgatók vérnyomás, BMI és VFA adatai

RR	RR_s (Hgmm)	RR_0 (Hgmm)	BMI (kg/m^2)	VFA (cm^2)
O (n = 15)	$110,7 \pm 1,9 \ddagger$	$65,2 \pm 1,8$	$21,8 \pm 0,5$	$32,4 \pm 5,4$
N (n = 12)	$123,8 \pm 1,2^* \dagger$	$72,2 \pm 2,2$	$23,5 \pm 1,6$	$57,5 \pm 12,6$
MN (n = 3)	$133,8 \pm 1,4^*$	$73,1 \pm 3,1$	$21,0 \pm 0,8$	$43,3 \pm 19,4$
K (n = 2)	$143,5 \pm 72,9^*$	$81,0 \pm 2,9^*$	$22,6 \pm 2,1$	$58,9 \pm 9,0$

Átlag \pm SD; *p <0,05 vs. O; †p <0,05 vs. K; ‡p <0,0001 vs. K

kus emelkedés nem történt, de minden paraméter tendenciós emelkedést mutatott a vizsgaidőszakban (3. táblázat). Hasonló figyelhető meg az N csoportban is, bár itt nem minden érték tekintetében (4. táblázat).

3. táblázat. Az M1 sorozatban a vizsgaidőszakban is változatlanul optimális vérnyomású hallgatók adatai (n = 9)

	RR _s (Hgmm)	RR _D (Hgmm)	PWV (m/s)
Szorgalmi	107,3 ± 2,5	63,1 ± 2,5	6,3 ± 0,4
Vizsga	109,8 ± 2,6	64,6 ± 2,2	6,5 ± 0,4

4. táblázat. Az M1 sorozatban a vizsgaidőszakban is változatlanul normális vérnyomású hallgatók adatai (n = 4)

	RR _s (Hgmm)	RR _D (Hgmm)	PWV (m/s)
Szorgalmi	125,4 ± 1,5	71,7 ± 5,1	7,22 ± 1,2
Vizsga	126,6 ± 1,5	70,8 ± 3,1	9,3 ± 2,8

Az M1 sorozatban a PWV-értékek az egyes csoportok között nem különböztek szignifikánsan, azonban látszik, hogy a vérnyomás alapján változatlanul O és N csoportban maradó hallgatóknál a PWV bár nem szignifikánsan, de a vizsgaidőszakban emelkedett. A szorgalmi időszakban O csoportba tartozó hallgatók közül azok vérnyomása maradt változatlanul optimális a vizsgaidőszakban, akiknek a legalacsonyabb volt a BMI-, RR_s-, RR_D-, VFA- és WHR-értéke (5. táblázat). A VFA-értékek közötti különbség a nagy szórás miatt statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Jól látszik, hogy alig különböző BMI és WHR mellett azon hallgatók vérnyomása emelkedett több tartományt, akiknek kifejezetten nagyobb volt a VFA-értéke, még ha nem is szignifikánsan. Az M1 sorozatban az összes hallgató vonatkozásában pozitív korrelációt találtunk

5. táblázat. Az optimális induló vérnyomású hallgatók paramétereinek változása a vizsgaidőszakban (n = 15)

RR	BMI (kg/m ²)	WHR	RR _s (Hgmm)	RR _D (Hgmm)	VFA (cm ²)
0 (n = 9)	21,3	0,85	107,3	63,1	23,1
N (n = 3)	23,6	0,85	114,7	70,6	45,5
MN (n = 3)	21,3	0,9	116,7	66,1	54,8

az RRS és a VFA ($p = 0,002$, $r = 0,67$), valamint az RRS és PWV ($p = 0,031$, $r = 0,35$) között.

Az M2 sorozatban álló helyzetben mind a felfelé, mind pedig a lefelé irányuló BRS szignifikánsan csökkent a fekvő helyzetben számítottához képest. Mindkét testhelyzetben a vizsgaidőszakban számított felfelé és lefelé irányuló BRS-értékek szignifikánsan alacsonyabbak voltak továbbá az ugyanabban a testhelyzetben a szorgalmi időszakban számítottához képest. A BRS-értékek alakulását a 6. táblázat tartalmazza.

Megbeszélés

Egy 2003-as közlés szerint a serdülő lányokban mért eseti magasabb vérnyomás hatékony prediktora volt a fiatal felnőtt korban kialakuló HT-nak, míg a fiúkban mért eseti vérnyomás-emelkedés a fiatal felnőtt kori 10 éves KV kockázattal mutatott összefüggést.¹⁴

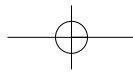
Az elmúlt évtizedekben a fejlett országokban a túlsúly és az elhízás prevalenciája fenyegetően megnőtt, amit a WHO úgy definiált, mint a 21. század epidémiája.⁵ Nagy epidemiológiai vizsgálatok adatai alapján szoros összefüggés látszik a vérnyomás alakulása és a BMI között.^{22,21} Egy serdülőkön végzett felmérésben a BMI a későbbi HT kialakulásának prediktora volt, és a fiatal felnőtt HT betegek 65%-ának a BMI-je 25 kg/m² vagy e felett volt.¹⁴

A HT prevalenciájában nemcsak az obesitas ténye, de típusa is fontos meghatározó tényező. A centrális tí-

6. táblázat. A spontán BRS (ms/Hgmm) alakulása szorgalmi és vizsgaidőszakban

	Szorgalmi		Vizsga	
	fekve	állva	fekve	állva
Felfelé irányuló BRS	21,89 ± 13,19	9,33 ± 3,25‡	18,54 ± 11,88**	7,6 ± 3,14‡•
Lefelé irányuló BRS	22,29 ± 9,3	9,48 ± 3,61‡	18,4 ± 8,18§§	7,01 ± 2,81‡§

‡p < 0,0001 fekvő vs. állva; **p = 0,013 fekvő szorgalmi vs. vizsgaidőszak; •p = 0,02 állva szorgalmi vs. vizsgaidőszak, §§p = 0,019 fekvő szorgalmi vs. vizsgaidőszak; §p < 0,0001 állva szorgalmi vs. vizsgaidőszak



pusú elhízásban kifejezettebb a szimpatikus aktiválás és az inzulinrezisztencia, mint a perifériás típusúban.³² A HT kockázatának 2-3-szoros növekedése és a centrális típusú elhízás, valamint a derékkörfogat között szoros összefüggést találtak.^{21, 23} A HT szubklinikus célszervkárosodásai gyakrabban fordultak elő azokban a betegekben, akiknek a derékkörfogata nagyobb volt.¹⁵ Az abdominális zsíreloszlás a BMI-től függetlenül a HT egyik kockázati tényezője, csakúgy, mint a WHR is az életkortól és a BMI-től függetlenül.²³

A stressz szerepe a HT kialakulásában már régóta ismert, de ennek minden részletére még nem derült fény. Arra sem például, hogy milyen korán kell, hogy olyan stressz érje az embert, ami már egyáltalán emeli a vérnyomását, és milyen tartósan. Az sem teljesen tisztázott, hogy egy stresszhelyzetnek milyen hosszan kell fennállnia és milyen erősnek kell lennie.

Egészséges egyénekben egy akut mentális stresszhelyzet a vérnyomás és a perctérfogat növekedését eredményezi. Egy vizsgálatban azt találták, hogy a centrális típusú zsíreloszlás mentális stressz alatt fokozottabb szisztémás vascularis rezisztenciával jár.⁹ Jól ismert, amikor egy emocionális stressz kipirulással járó eseti vérnyomás-emelkedést okoz. Ha ilyenkor rögtön a roham után vért vettek a betegektől, akkor a dopamin emelkedését lehetett megfigyelni. Igaz, csak a vérnyomáskiugrás után rövid ideig, a későbbi mintákban már nem volt emelkedett a dopamin szintje.³³ Az emocionális stresszre bekövetkező kismértékű, de ismétlődő dopaminválasz alulszabályozza a renalis dopamin-1-receptorokat, ami sóretencióhoz vezet, ez pedig jól ismert a HT kialakulásának egyik kockázati tényezője.¹⁸

Klinikai vizsgálatokban a munkahelyi stresszt úgy definiálják, mint magas elvárások alacsony döntési lehetőséggel. Minél nagyobb az első és minél alacsonyabb a második tényező, annál nagyobb a munkahelyi stressz. Igazából kevés prospektív vizsgálatot végeztek, ahol a munkahelyi stressz hatását elemezték volna a vérnyomásváltozásra hosszú távon. Ezek eredményei sem egybehangzóak. Egy nagy vizsgálatban 3200 fiatal felnőttet (életkor 20–32 év) követték 8 évig, ennek során nem találtak összefüggést a munkahelyi stressz krónikus jellege és a HT incidenciája között.⁴ Ugyanakkor a fokozódó munkahelyi elvárás és a döntési pozíció változása már korrelált a HT nagyobb incidenciájával. Egy másik vizsgálatban 6729 szellemi foglalkozású dolgozót követték 7,5 évig, közöttük nemtől függetlenül a HT-incidencia mérsékelt emelkedését figyelték meg, azonban csak a systolés vérnyomás emelkedése volt szignifikáns és csak a férfiakban.²⁰

Egy vizsgálatban 448 dolgozó 6,5 éves utánkövetése során arról számoltak be, hogy férfiakban a fokozottabb munkahelyi stressz magasabb vérnyomással járt, és elsősorban a nagyobb elvárással korrelált.⁶ Ennek hosszabb távú implikációja nagyon fontos, hiszen ha már a munkás évek kezdetén fokozottabb stressz éri az embert – még akár fiatalabb korban is –, akkor hosszabb távon HT kialakulásával és nagyobb KV rizikó-

val kell számolni. A munkahelyi stressz okozta KV szövődmények kialakulásában a szimpatikus idegrendszer játszhatja a mediátor szerepét.^{7, 16}

Eredményeink az irodalmi adatokkal összhangban vannak. A szinte azonos BMI- és WHR-értékek mellett a VFA jobban tükrözheti a várható KV kockázatot, munkánkban összefüggött az RRS-értékekkel. Nemcsak az elhízás – hiszen a hallgatók nem voltak elhízottak, sőt még túlsúlyosak sem –, hanem már önmagában a centrális típusú zsírfelhalmozódás is magasabb vérnyomással jár.

Pusztán a vizsgadőszak 6 hete – konkrét vizsgától függetlenül – elegendő stresszt jelenthet ahhoz, hogy a vérnyomás emelkedjen. Ennek hátterében a szimpatikus tónus fokozódása állhat, amit a spontán BRS csökkenése is mutat.

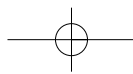
Következtetések

1. A centrális zsírfelhalmozódás már normális testalkat esetén is nagyobb kockázatot jelent a vérnyomás emelkedése tekintetében.
2. Egy elhúzódó, de átmeneti pszichés stressz már fiatal korban is elegendő lehet ahhoz, hogy a vérnyomás és az érfalmerevség emelkedjen, még ha a vérnyomás csak egy adott tartományon belül változik is.
3. Egy elhúzódó, de átmeneti pszichés stressz már fiatal korban is elegendő lehet ahhoz, hogy a gyors cardiovascularis reguláció csökkenjen, ami már fokozottab KV kockázatot jelent.
4. Ugyanakkor egy ilyen elhúzódó, de átmeneti pszichés stressz okozta vérnyomás-emelkedés nem jelent minden esetben magasvérnyomás-betegséget.

A vizsgálatokat az SZTE Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Etikai Bizottságának engedélyével (Ikt. sz.: 3/2007) végeztük.

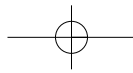
Irodalom

1. **Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA:** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *The Bogalusa Heart Study.* *N Engl J Med* 1998; **338:** 1650-1656.
2. **Biospace (2008).** InBody 720 – The precision body composition analyzer. Retrieved 25. 10. 2008 from the World Wide Web: https://www.e-inbody.com/product/pdf/720_catalog_10P_eng.pdf
3. **Carey RM:** Theodore Cooper Lecture: renal dopamine system: paracrine regulator of sodium homeostasis and blood pressure. *Hypertension* 2001; **38:** 297–302.
4. **Colditz GA, Hankinson SE:** The Nurses' Health Study: lifestyle and health among women. *Nat Rev Cancer* 2005; **5:** 388-396.
5. **Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G:** Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens* 2004; **22:** 2363–2369.



6. **Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.** The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; **25**: 1105–1187.
7. **Guimont C, Brisson C, Dagenais GR, Milot A, Vézina M, Mâsse B, Moisan J, Laflamme N, Blanchette C:** Effects of job strain on blood pressure: a prospective study of male and female white-collar workers. *Am J Public Health* 2006; **96**: 1436–1443.
8. **Hakim AA, Curb JD, Petrovitch H, Rodriguez BL, Yano K, Ross GW, White LR, Abbott RD:** Effects of walking on coronary heart disease in elderly men: the Honolulu Heart Program. *Circulation* 1999; **100**: 9–13.
9. **Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, Fujimoto WY:** Visceral adiposity and the prevalence of hypertension in Japanese Americans. *Circulation* 2003; **108**: 1718–1723.
10. **Imumorin IG, Dong Y, Zhu H, Poole JC, Harshfield GA, Treiber FA, Snieder H:** A gene-environment interaction model of stress-induced hypertension. *Cardiovasc Toxicol* 2005; **5**: 109–132.
11. **Ingelsson E, Sullivan LM, Fox CS, Murabito JM, Benjamin EJ, Polak JF, Meigs JB, Keyes MJ, O'Donnell CJ, Wang TJ, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS:** Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals. *Circulation* 2007; **116**: 375–384.
12. **Jern S, Bergbrant A, Bjorntorp P, Hansson L:** Relation of central hemodynamics to obesity and body fat distribution. *Hypertension* 1992; **19**: 520–527.
13. **Klumbiene J, Dambraus Kaite-Guadaviciene TV, Zaborskis A, Shatchkute A:** Blood pressure tracking from childhood to early adulthood. *Medicine* 1997; **33**: 97–112.
14. **Klumbiene J, Sileikiene L, Milasauskiene Z, Zaborskis A, Shatchkute A:** The relationship of childhood to adult blood pressure: longitudinal study of juvenile hypertension in Lithuania. *J Hypertens* 2000; **18**: 531–538.
15. **Kuchel O, Buu NT, Larochelle P, Hamet P, Genest J Jr:** Episodic dopamine discharge in paroxysmal hypertension. Page's syndrome revisited. *Arch Intern Med* 1986; **146**: 1315–1320.
16. **Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Gianfranceschi C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries:** Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; **27**: 2588–2605.
17. **La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ:** Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; **351**: 478–484.
18. **Lucini D, Mela GS, Malliani A, Pagani M:** Impairment in cardiac autonomic regulation preceding arterial hypertension in humans: insights from spectral analysis of beat-by-beat cardiovascular variability. *Circulation* 2002; **106**: 2673–2679.
19. **Markovitz JH, Matthews KA, Whooley M, Lewis CE, Greenlund KJ:** Increases in job strain are associated with incident hypertension in the CARDIA Study. *Ann Behav Med* 2004; **28**: 4–9.
20. **Milan A, Caserta MA, Del Colle S, Dematteis A, Morello F, Rabbia F, Mulatero P, Pandian NG, Veglio F:** Baroreflex sensitivity correlates with left ventricular morphology and diastolic function in essential hypertension. *J Hypertens* 2007; **25**: 1655–1664.
21. **Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH:** Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1350–1355.
22. **Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH:** The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; **282**: 1523–1529.
23. **Obesity: preventing and managing the global epidemic.** Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2000; **894**: 1–253.
24. **Ohlin B, Berglund G, Rosvall M, Nilsson PM:** Job strain in men, but not in women, predicts a significant rise in blood pressure after 6.5 years of follow-up. *J Hypertens* 2007; **25**: 525–531.
25. **Okosun IS, Prewitt TE, Cooper RS:** Abdominal obesity in the United States: prevalence and attributable risk of hypertension. *J Hum Hypertens* 1999; **13**: 425–430.
26. **Osterziel KJ, Hanlein D, Willenbrock R, Eichhorn C, Luft F, Dietz R:** Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Br Heart J* 1995; **73**: 517–522.
27. **Pados Gy:** A táplálkozással összefüggő legjelentősebb rizikó faktorok ischaemiás szívbetegségben: dyslipidaemia, obesitas, hyper-tonia és cukorintolerancia. *Orv Hetil* 1999; **140**: 1563–1572.
28. **Pickering TG:** The effects of environmental and lifestyle factors on blood pressure and the intermediary role of the sympathetic nervous system. *J Hum Hypertens* 1997; **11 (Suppl 1)**: S9–S18.
29. **Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K:** Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, Sphygmocor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008; **26**: 2001–2007.
30. **Rocchini AP:** Adolescent obesity and hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1993; **40**: 81–92.
31. **Vos LE, Oren A, Bots ML, Gorissen WH, Grobbee DE, Uitterwaal CS:** Does a routinely measured blood pressure in young adolescence accurately predict hypertension and total cardiovascular risk in young adulthood? *J Hypertens* 2003; **21**: 2027–2034.
32. **Wallin BG:** Relationship between sympathetic nerve traffic and plasma concentrations of noradrenaline in man. *Pharmacol Toxicol* 1988; **63 (Suppl 1)**: 9–11.
33. **Wannamethee SG, Shaper AG:** Weight change and duration of overweight and obesity in the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; **22**: 1266–1272.
34. **Ziegler D, Laude D, Akila F, Elghozi JL:** Time- and frequency-domain estimation of early diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2001; **11**: 369–376.

Levelezési cím: Dr. Fejes Imola
 Szegedi Tudományegyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
 6720 Szeged, Korányi fasor 8.
 E-mail: fejesimola@yahoo.com



RENINANTAGONISTÁK

Dr. Eggenhofer Judit

GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet

Magy Belorv Arch 2012; 65: 185–190.

A fiziológias vérnyomás szabályozásában meghatározó szerepet játszik a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS). A rendszer kiinduló anyaga a 14 aminosavból álló *angiotenzinogén*, amelyből a renin 4 aminosavat hasít le, és ekkor keletkezik az *angiotenzin-I* decapeptid. A folyamat következő lépéseként az angiotenzinkonvertáló enzim, az ACE hasít le ebből a decapeptidből 2 aminosavat, aminek eredményeként az *angiotenzin-II* oktapeptid keletkezik.

A fiziológias folyamatnak szinte minden lépése „alkalmas” pontja lehet a magas vérnyomás befolyásolásának. Az ACE-gátlók és az angiotenzin-II-receptor-blokkolók már régóta a magas vérnyomás kezelésének elfogadott és igen sikeres gyógyszerei.

A folyamat első enzime a *renin*. Felfedezése Tiegerstedt és Bergman nevéhez kötődik, akik 1898-ban megfigyelték, hogy a vese fiziológias sóoldattal készült extraktuma intravénásan alkalmazva vérnyomás-emelkedést vált ki. Az extraktum részlegesen tisztított anyagát ők nevezték el *reninnek*.

Ezt követően ez a felfedezés viszonylag csekély érdeklődést váltott ki. A figyelem akkor lett jelentős, amikor 1934-ben Goldblatt és munkatársai kísérleteikben kutyákban a veseartériák elkötésével hipertóniát váltottak ki.

Néhány évvel később – 1940-ben – két munkacsoport közlése jelent meg a renin tulajdonságait ismertette.

Ezek szerint a renin peptid szerkezetű enzim, a vese fehérjéje. A vese juxtaglomerularis sejtjeiben termelődik. Önmagában inaktív, de a plazma alfa-globulin frakciójának komponenseivel kölcsönhatásba lépve a presszor hatású peptid, az eredeti nevén hipertenzin, későbbi nevén az angiotonin, majd közel 20 év múlva megszületett és ma is használt nevén az angiotenzin-I képződését stimulálja. (A plazmabeli szubsztrát is ekkor kapott nevet, és lett angiotenzinogén.)

A renin élettani hatásából eredően logikus elképzelés az, hogy gátlói vérnyomáscsökkenést eredményezhetnek.

A renin-gátlók első generációja a renin peptidanalógjai, ill. az angiotenzinogén N-terminálisának „hamis” szubsztrátjai voltak. Bár hatásosak voltak állatkísérletekben és humán alkalmazás során is, azonban csak parenteralisan voltak hatásosak.

Ezt követően jelentek meg a szájon át alkalmazható vegyületek, amelynek első képviselője a CGP290287 jelzésű molekula.

Az 1980-as évek második felében kezdtek a gyógy-

szercégek tetrapeptid szerkezetű vegyületeket előállítani. Ezek az ún. „kirenek”, első képviselőik az *enalkiren*, a *remikiren* és a *zankiren*. A vegyületek bár orálisan felszívódnak, de biohasznosulásuk igen alacsony, kevesebb mint 2%, felezési idejük rövid, és vérnyomáscsökkentő hatásuk is gyenge.

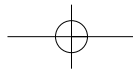
Az *aliskiren* az első olyan kiren, amelyik a renin gátlásával fejt ki vérnyomáscsökkentő hatását, azaz *reninantagonista*.¹

Aliskiren (Rasilez)^{1,2,3}

Az aliskiren „karrierjét” SPP 100 kódjelzéssel kezdte. De honnan is ered az aliskiren elnevezés? A molekula eredeti tulajdonosa a Novartis volt, majd – nem látva benne sikeres jövőt – eladta azt dr. Alice Huxley-nak, akinek a nevéhez fűződik a molekula sikere. Szó szerint a nevéhez, mivel saját nevéből alakította ki a nemzetközi szabad nevet, az aliskirent. Ezt követően a molekula most már *aliskiren* néven visszakerült az anyacéghez, a Novartishez. A név magyar helyesírással aliskiren.

Az aliskiren nem peptid szerkezetű, kis molekulású, orálisan aktív vegyület. A renin szelektív, direkt gátlója. Ezzel a hatásával a RAAS-t a fiziológiai folyamat kiinduló pontján gátolja úgy, hogy a reninmolekula specifikus részéhez kötődve meggátolja az angiotenzinogén átalakulását angiotenzin-I-gyé, valamint gátló hatásával csökkenti az angiotenzin-I és angiotenzin-II szintjeit. Míg más RAAS-t gátló gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin-II-receptor-blokkolók) a plazma-renin aktivitás kompenzatórikus fokozódását okozzák, az aliskirenkezelés hatására hipertóniás betegekben körülbelül 50-80%-kal csökken a plazma-renin-aktivitás. Hasonló csökkenést írtak le, amikor az aliskirent egyéb vérnyomáscsökkentő gyógyszerekkel kombinációban alkalmazták. A plazma-renin-aktivitásra gyakorolt hatás egyéb klinikai vonatkozásai jelenleg még nem ismertek.

Orális alkalmazást követően az aliskiren plazma-csúcskoncentrációja 1–3 óra elteltével alakul ki. Abszolút biohasznosulása megközelítőleg 2-3%. A nagy zsírtartalmú ételek a szer C_{max} -értékét 85%-kal, az AUC-értékét 70%-kal csökkentik. Az egyensúlyi plazmakoncentrációk, napi egyszeri adagolást követően 5–7 napon belül alakulnak ki, és mintegy kétszer nagyobbak az első adag után mértéknél.



Terápiás javallata az Rasilez készítmény alkalmazási előírása szerint:

Esszenciális hipertonia kezelése.

Az alkalmazás módja: a Rasilez filmtablettát könnyű étrend mellett étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. A Rasilez bevitelével egyidőben grépfrútlé nem fogyasztható.

Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban

Gyermekekben: a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára nem javallt.

Idős betegeknél (65 év felett): idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az ilyen korú betegek többségénél nem volt további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Májkárosodásban: nem szükséges a dózis módosítása.

Veseelégtelenségben: nem szükséges a dózis módosítása.

Fogamzóképes nőknél: hasonlóan más RAAS-ra ható készítményhez, rendelése esetén az orvosnak fel kell világosítania a fogamzóképes korú nőket a készítmény terhesség alatti alkalmazásának lehetséges kockázatairól. Olyan nők esetében, akik terhességet terveznek, nem alkalmazható.

Terhességben: az aliszkiren patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban nem bizonyult teratogénnek. Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat. A RAAS-ra ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformatiókkal és újszülöttkori halálalossággal járt. Mint minden, közvetlenül a RAAS-ra ható gyógyszer, a Rasilezt sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában. Alkalmazása a terhesség második és harmadik harmadában is ellenjavallt. Amennyiben a kezelés ideje alatt mutatják ki a terhességet, a Rasilez-kezelést ennek megfelelően meg kell szakítani.

Szoptatás időszakában: szoptató patkányok tejébe kiválasztódik. Nem ismert, hogy a humán anyatejbe kiválasztódik-e, ezért alkalmazása szoptató nők számára nem javasolt.

Gépek üzemeltetése és gépjárművek vezetése: a készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekör vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy minden vérnyomáscsökkentő kezelés kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság. A Rasilez elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Aliszkiren + hidroklorotiazid (Rasilez HCT)³

A vérnyomáscsökkentők diuretikummal történő együtt adása az antihipertenzív terápia gyakran alkalmazott, jól ismert és jól bevált útja. Egyidőben történő alkal-

mazhatóságuk könnyebbé tételét, az ún. compliance javítását segíti elő, valamint additív terápiás hatást vált ki a kétféle hatóanyag egy készítményben történő bevezetése. A vérnyomáscsökkentők választékában fontos szerepet játszanak a különböző hatásmechanizmusú vérnyomáscsökkentők és a diuretikumok kombinált készítményei. A béta-adrenerg-receptor-blokkolók mellett a RAAS-ra ható szerek – az ACE-gátlók, az angiotenzin-I-blokkolók – hidroklorotiazid kombinációi ismertek. Természetesnek tűnt, hogy a RAAS-gátló család új tagja, a reninhibitor aliszkiren hidroklorotiaziddal történő egyidejű sikeres klinikai alkalmazását követően kifejlesztésre és bevezetésre kerüljön az aliszkiren + hidroklorotiazid kombináció. Ez a készítmény a Rasilez HCT.

A Rasilez HCT tehát két vérnyomáscsökkentő vegyületet kombinációja: a direkt reninhibitor, az aliszkiren és a tiazid diuretikum, a hidroklorotiazid. Az egymás hatásmechanizmusait kiegészítő két molekula kombinációja additív vérnyomáscsökkentő hatást biztosít, azaz nagyobb mértékben csökkenti a vérnyomást, mint bármelyik összetevő önmagában.

Hidroklorotiazid

Tiazid diuretikum. A tiazid diuretikumok elsődlegesen a vese distalis kanyarulat csatornáiban hatnak. A vesekéregben egy nagy affinitással rendelkező receptor a tiazid diuretikum elsődleges kötődési helye, itt gátolja a distalis kanyarulat csatornában zajló NaCl-transzportot. A tiazidok hatásmódja a Cl⁻ kötőhelyért történő versengés révén a Na⁺Cl⁻-szimporter (olyan kotranszporter-molekula, ami azonos irányba szállít két anyagot) gátlása, és ezáltal az elektrolit-visszaszívási mechanizmus befolyásolása közvetlenül a nátrium- és a kloridkiválasztás megközelítőleg azonos mértékben történő növelésével. Közvetett módon ennek diuretikus hatása csökkenti a plazmatérfogatot, aminek következtében nő a plazmarenin-aktivitás és az aldosteronelválasztás, a vizelettel történő kálium-vesztés.

Egyszeri orális adag után a hidroklorotiazid felszívódása gyors (T_{max} kb. 2 óra). Abszolút biohasznosulása szájon át történő adagolást követően kb. 60–80%-os. A gyomor teltsége a tapasztalatok alapján növelheti vagy csökkentheti is mindkét hatóanyag biohasznosulását. Ezen hatásoknak klinikai jelentősége csekély.

Terápiás javallata a Rasilez HCT készítmény alkalmazási előírása szerint:

Esszenciális hipertonia kezelése felnőtteknél.

A Rasilez HCT alkalmazása olyan betegekben javallt, akiknek a vérnyomása aliszkiren vagy hidroklorotiazid monoterápiával nem állítható be megfelelően.

A Rasilez HCT ún. szubsztitúciós kezelésként javallt olyan betegeknél, akik a kombinációban lévő dózissal azonos dózisban egyidejűleg adott aliszkirennel és hidroklorotiaziddal megfelelően vannak beállítva.

Az alkalmazás módja: a Rasilez HCT filmtablettát könnyű étrend mellett étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban

kell bevenni. A Rasilez HCT bevitelével egyidőben grépfrútlé nem fogyasztható.

A Rasilez HCT *laktózt* tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, Lapp-laktázhiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető. A Rasilez HCT segédanyagként búzakeményítőt is tartalmaz. Cöliákia (lisztérzékenység) esetén szedhető, de búzaallergiában (nem azonos a cöliakiával) szenvedő beteg esetében nem alkalmazható.

Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:

Gyermekkorban: a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt 18 év alatti gyermekek és serdülők számára nem javallt.

Idős betegek (65 év felett): idős betegek esetében az aliszkiren javasolt kezdő adagja 150 mg. Az adag 300 mg-ra történő emelésekor az idős betegek többségénél nem figyelhető meg további, klinikailag jelentős mértékű vérnyomáscsökkenés.

Májkárosodásban: *aliszkiren:* nem szükséges a dózis módosítása.

A tiazidokat májkárosodásban óvatosan kell alkalmazni. Az enyhe és közepesen súlyos mértékű májkárosodás esetében nincs szükség a kezdő adag módosítására. A *hidroklorotiazid* összetevő miatt a Rasilez HCT alkalmazása a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél ellenjavallt.

Veseelégtelenségben: *aliszkiren:* nem szükséges a dózis módosítása. A *hidroklorotiazid* összetevő miatt a Rasilez HCT alkalmazása a súlyos vesekárosodásban (glomerulusfiltrációs ráta <30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél alkalmazása ellenjavallt.

Fogamzóképes nőknél: olyan nők esetében, akik terhességet terveznek, alkalmazása ellenjavallt. A tervezett terhesség előtt megfelelő alternatív kezelésre kell váltani.

Terhességben: az *aliszkiren* patkányokon és nyulakon végzett vizsgálatokban nem bizonyult teratogénnek. Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat. Közvetlenül a RAAS-ra ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálalossággal járt. Mivel a kombinációval nem végeztek specifikus klinikai vizsgálatokat, a Rasilez HCT-t nem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában. A terhesség harmadik trimesztere alatti tartós *tiazid*expozíció csökkentheti az anyai plazmavolumen és az uteroplacentaris véráramlást, ami foetoplacentaris ischaemiát és retardált növekedést okozhat. Ezen felül a szüléshez közeli expozíció követően ritkán az újszülöttekben hypoglykaemia és thrombocytopenia alakult ki. A Rasilez HCT alkalmazása a terhesség második és harmadik harmadában ellenjavallt. Amennyiben a kezelés ideje alatt mutatják ki a terhességet, a Rasilez HCT-kezelést ennek megfelelően meg kell szakítani.

Szoptatás időszakában: nem ismert, hogy az aliszkiren kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az *aliszkiren*

kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe. A *tiazidok* megjelennek a humán anyatejben, és gátolhatják a laktációt. Kedvezőtlen biológiai hatásokat, köztük hypokalaemiát, hemolízist [glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz (G6PD-) hiány] okozhatnak. A Rasilez HCT alkalmazása a szoptatás alatt ellenjavallt.

Gépek üzemeltetése és gépjárművek vezetése: a Rasilez HCT filmtablettának a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Nem valószínű, hogy befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy minden vérnyomáscsökkentő terápia kapcsán időnként előfordulhat szédülés vagy fáradtság.

Aliszkiren + amlodipin (Rasilamlo)³

Az aliszkiren diuretikumot tartalmazó összetett készítményét követően megszületett második kombinációja, a Rasilamlo. Ez a készítmény két olyan vérnyomáscsökkentő vegyületet tartalmaz, amelyek az esszenciális hipertóniában szenvedő betegeknél kiegészítik egymás terápiás hatásait: a direkt renininhibitor *aliszkirent* és a kalciumantagonista *amlodipint*.

A kalciumantagonisták fontos és jelentős szerepet játszanak a magas vérnyomás kezelésében. Logikus lépés volt az új hatásmechanizmusú reninantagonista aliszkirent amlodipinnel kombinálni.

Amlodipin

Az amlodipin a dihidropiridin szerkezetű kalciumcsatorna-gátlók csoportjának tagja. A csoportra jellemzően perifériás értágító hatása révén csökkenti a vérnyomást. Gátolja a kalciumionok membránon keresztül történő bejutását a szívizomsejtekbe és az erek simaizomsejtjeibe. Vérnyomáscsökkentő hatása az erek simaizomzatára gyakorolt közvetlen relaxáló hatás következménye, ami a perifériás vascularis rezisztencia és a vérnyomás csökkenését eredményezi. Kísérleti adatok arra utalnak, hogy az amlodipin kötődik mind a dihidropiridin, mind a nem dihidropiridin receptorokhoz. A szívizomsejtek és az erek simaizomsejtjeinek összehúzódása függ az extracelluláris kalciumnak az ilyen sejtekbe való, specifikus ioncsatornákon keresztül történő bejutásától.

Hypertóniás betegeknél terápiás adagok alkalmazása után az amlodipin értágulatot okoz, amelynek eredményeként csökken a fekvő és az állva mért vérnyomás. Krónikus adagolás esetén a vérnyomás csökkenését nem kíséri a szívfrekvencia vagy a plazmakatecholamin-szintek számottevő változása.

A plazmakoncentráció és a gyógyszerhatás között mind fiatal, mind idős betegeknél összefüggés mutatható ki.

Terápiás adagjainak orálisan történő alkalmazása után a plazma-csúcskoncentráció 6–12 órán belül ala-

kul ki. Az abszolút biohasznosulás becsült értéke 64–80% közé esik. Biohasznosulását nem befolyásolja a gyomor teltsége. Hypertoniás betegeknél a keringő amlodipin megközelítőleg 93%-ban kötődik a plazmafehérjékhez.

Az amlodipin eliminációja a plazmából bifázisos, terminális eliminációs felezési ideje körülbelül 30–50 óra. Az egyensúlyi plazmaszintek 7-8 napos folyamatos adagolás után alakulnak ki.

A *Rasilamlo* per os alkalmazását követően a plazma-csúcskoncentráció eléréséhez szükséges medián időtartam az aliszkiren esetén 3 óra, az amlodipin esetén pedig 8 óra. A *Rasilamlo* felszívódásának sebessége és mértéke hasonló, mint a monoterápiaként adott aliszkirené és amlodipiné. A *Rasilamlo*val könnyű étrend mellett nem végeztek bioekvivalencia vizsgálatot.

Terápiás javallata a *Rasilamlo* filmtabletta alkalmazási előírása szerint:

Esszenciális hipertonia kezelésére javallt olyan felnőtt betegeknél, akiknek a vérnyomása az önmagában alkalmazott aliszkirennel vagy amlodipinnel nem állítható be megfelelően.

Az alkalmazás módja: a *Rasilamlo* filmtablettát könnyű étrend mellett, étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. A *Rasilamlo* bevitelével egyidőben grépfrútlé nem fogyasztható. A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni.

Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban:

Idős betegeknél (65 év felett): a *Rasilamlo*val különösen a 75 éves és idősebb betegeknél korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre, ezért ezekben a betegeknél különös elővigyázatosság szükséges.

Gyermekkorban: biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem igazolták. Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) eltekint a *Rasilamlo* vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál esszenciális hipertoniában. (A 2006-tól minden centrális törzskönyvezési eljárással bevezetendő készítmény esetében kötelező gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok eredményeinek benyújtása. A kötelezettség alól bizonyos esetekben a CHMP/EMA felmentést adhat.)

Májkárosodásban: májkárosodás fennállásakor az amlodipin-clearance csökkent, ami a görbe alatti terület (AUC) megközelítőleg 40–60%-os növekedését eredményezi. Ezért májkárosodásban történő alkalmazásakor elővigyázatosság szükséges.

Veseelégtelenségben: mivel ebben a betegpopulációban a *Rasilamlo*ra vonatkozóan nem állnak rendelkezésre biztonságossági adatok, ezért súlyos veseelégtelenségben (számított glomerulusfiltrációs ráta, GFR: <30 ml/perc) szenvedő hypertoniás betegeknél történő alkalmazásakor elővigyázatosság javasolt. Enyhe és közepes mértékű vesekárosodásban nem szükséges a kezdőadag módosítása.

Fogamzóképes nőknél: a *Rasilamlo*t rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőkkel meg kell beszélniük a készítmény terhesség alatti alkalmazásának potenciális veszélyeit. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a *Rasilamlo* nem alkalmazható olyan nőkben, akik gyermeket kívánnak vállalni.

Terhességben: az *aliszkiren* terhes nőkben történő alkalmazásra nincs adat. Nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban. A RAAS-ra közvetlenül ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a RAAS-ra ható gyógyszer, az *aliszkirent* sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában.

Az *amlodipin* biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél nagyobb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását. Terhesség alatti alkalmazása egyéb esetben is csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A *Rasilamlo*t a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni, a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt. Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a *Rasilamlo* adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

Szooptatás időszakában: kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe. Nem ismert, hogy az *aliszkiren* és/vagy az *amlodipin* kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Mivel az *aliszkiren* és az *amlodipin* emberi vagy állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő információ, az anyatejtel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Ezért szoptató nőknél a *Rasilamlo* alkalmazása nem javasolt.

A *Rasilamlo* alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják vagy nem indítják el a kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Gépek üzemeltetése és gépjárművek vezetése: a *Rasilamlo* filmtablettának a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni azt, hogy szedésekor időnként előfordulhat szédülés vagy álomosság. Az *amlodipin* kis vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az előzőleg *amlodipint* szedő betegeknél szédülés, fejfájás, fáradtság vagy hányinger fordult elő, akkor erre a *Rasilamlo*-terápia során is figyelni kell.

Aliszkiren + amlodipin + hidroklorotiazid (Rasitrio)⁴

Az aliszkiren diuretikummal és kalciumcsatorna-antagonistával kialakított kombinációját követően került sor egy hármas kombináció megtervezésére és értékelésére. A kombináció a Rasilamlo HCT elnevezéssel indult, majd végleges neve a **Rasitrio** lett. A készítmény tulajdonképpen a Raziles HCT és a Rasilamlo filmtabletták ötvözetének is tekinthető.

A készítmény három vérnyomáscsökkentő szert tartalmaz: a renin-gátló aliszkirent, a kalciumcsatorna-blokkoló amlodipint és a tiazid diuretikum hidroklorotiazidot. Vérnyomáscsökkentő hatásuk kiegészíti és erősíti egymást.

A fix kombináció orális alkalmazását követően a plazma-csúcskoncentráció aliszkiren esetében 1-2 óra, az amlodipin esetében 8 óra, a hidroklorotiazid esetében 2-3 óra volt. Ezek az értékek megegyeztek az önálló alkalmazás során mért adatokkal. A felszívódás mértéke és sebessége sem tért el a monoterápiában tapasztaltaktól.

Terápiás javallata a Rasitrio filmtabletta alkalmazási előírása szerint:

Szubsztitúciós terápiaként olyan, esszenciális hypertóniában szenvedő felnőtt betegekben, akikben megfelelő terápiás hatás jelentkezett a három hatóanyagot külön-külön tartalmazó készítmények egyidejű adásakor.

Az alkalmazás módja: Rasitrio filmtablettát könnyű étrend mellett étkezés közben, naponta egyszer, lehetőség szerint mindennap azonos időpontban kell bevenni. A Rasitrio bevitelével egyidőben grépfrütlé nem fogyasztható. A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni.

Alkalmazhatósága speciális betegcsoportokban

Idős betegeknél (65 év felett): nem áll rendelkezésre adat ebben a betegcsoportban a Rasitrio alkalmazására vonatkozóan. A terápia során idős betegekben a hypotónia kialakulásának kockázata fokozottabb.

Gyermekkorban: biztonságosságát és hatékonyságát gyermekek és 18 év alatti serdülők esetében nem igazolták. Az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) eltekint a Rasitrio vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál esszenciális hypertóniában. (A 2006-tól minden centrális törzskönyvezési eljárással bevezetendő készítmény esetében kötelező gyermekeken végzett klinikai vizsgálatok eredményeinek benyújtása. A kötelezettség alól bizonyos esetekben a CHMP/EMA felmentést adhat.)

Májkárosodásban: az amlodipin és a hidroklorotiazid komponens miatt enyhe és mérsékelt májkárosodásban adása óvatosságot igényel, míg súlyos májkárosodásban a hidroklorotiazid komponens miatt alkalmazása ellenjavallt. Az amlodipin AUC-értéke májkárosodásban mintegy 40–60%-kal megemelkedhet.

Veseelégtelenségben: enyhe és mérsékelt veseelégtelenségben a kezdő dózison nem kell változtatni. Súlyos veseelégtelenségben (glomerulusfiltráció értéke <30 ml/min/1,73 m²) adása ellenjavallt.

Fogamzóképes nőknél: a Rasitriót rendelő orvosoknak a fogamzóképes nőekkel meg kell beszélniük a készítmény terhesség alatti alkalmazásának potenciális veszélyeit. Tervezett terhesség előtt egy megfelelő alternatív kezelésre kell váltani, mivel a Rasitrio nem alkalmazható olyan nőkben, akik terhességet kívánnak vállalni.

Terhességben: az aliszkiren terhes nőkben történő alkalmazására nincs adat. Nem bizonyult teratogénnek patkányokban, illetve nyulakban. A RAAS-ra közvetlenül ható egyéb vegyületek alkalmazása súlyos magzati malformációkkal és újszülöttkori halálozással járt. Mint minden, közvetlenül a RAAS-ra ható gyógyszer, az aliszkirent sem szabad alkalmazni a terhesség első harmadában, valamint alkalmazása ellenjavallt a terhesség második és harmadik harmadában.

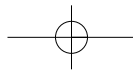
Az *amlodipin* biztonságosságát humán terhesség esetében nem igazolták. Patkányokkal végzett reprodukciós vizsgálatok nem igazoltak toxicitást, kivéve a javasolt maximális humán dózis 50-szeresénél nagyobb adagok mellett az ellés időpontjának késését és az ellés időtartamának megnyúlását. Terhesség alatti alkalmazása egyéb esetben is csak akkor javasolt, ha nincs biztonságosabb alternatíva, és ha az anya és a magzat számára maga a betegség nagyobb kockázatot jelent.

A terhesség harmadik trimesztere alatti tartós *tiazid*expozíció csökkentheti az anyai plazmavolument és az uteroplacentaris véráramlást, ami foetoplacentaris ischaemiát és retardált növekedést okozhat. Ezen felül a szüléshez közeli expozíciót követően ritkán az újszülöttekben hypoglykaemia és thrombocytopenia alakult ki.

A Rasitriót a terhesség első három hónapja alatt nem szabad alkalmazni, adása a terhesség második és harmadik trimesztere alatt ellenjavallt. Ha a kezelés alatt terhességet mutatnak ki, akkor a Rasitrio adását amilyen hamar csak lehet, be kell fejezni.

Szoptatás időszakában: kiválasztódott a szoptató patkányok tejébe. Nem ismert, hogy az aliszkiren és/vagy az amlodipin kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Mivel az aliszkiren és az amlodipin emberi vagy állati anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő információ, az anyatejtel táplált újszülöttre/csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A *tiazidok* megjelennek a humán anyatejben, és gátolhatják a laktációt. Kedvezőtlen biológiai hatásokat, köztük hypokalaemiát, hemolízist [glükóz-6-foszfát-dehidrogenáz- (G6PD-) hiány] okozhatnak, ezért szoptató nőknél a Rasitrio alkalmazása ellenjavallt.

Gépek üzemeltetése és gépjárművek vezetése: a Rasitrio filmtablettának a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatá-



sait nem vizsgálták. Ugyanakkor gépjárművek vezetésekor vagy gépek kezelésekor figyelembe kell venni, hogy szedésekor időnként előfordulhat szédülés vagy álmosság. Az amlodipin kis vagy közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha az előzőleg amlodipint szedő betegeknél szédülés, fejfájás, fáradtság vagy hányinger fordult elő, akkor erre a Raszitrio terápia során is figyelni kell.

Egy klinikai vizsgálat tapasztalatai és következményei

A Novartis széles körű klinikai vizsgálatot indított annak felmérésére, hogy az aliszkerin alkalmazása hipertóniás, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek kezelésekor kedvezően befolyásolja-e, azaz csökkenti-e a cardiovascularis és renalis események kockázatát. Ez az ALTITUDE (ALiszkerin Trial In Type2 diabetes Using cardiorenal Disease Endpoint) elnevezésű, 8600 beteget magába foglaló klinikai vizsgálat. A vizsgálatba olyan 2-es típusú diabeteses betegeket vontak be, akiknél nagy volt a súlyos cardiovascularis/renalis események kockázata. Az aliszkerin kezelést ACE-inhibitor vagy ARB alkalmazásával egészítették ki.

A gyógyszerceg 2011. december 19-én a vizsgálat korai befejezéséről adott ki tájékoztatást.

Mi készítette a Novartist erre a lépésre?

A vizsgálat befejezését a vizsgálat ellenőrzésével megbízott független adatelemző bizottság (Data Monitoring Committee) javasolta, mivel az eredmények azt mutatták, hogy aliszkerin + ACE-inhibitor vagy ARB kombináció alkalmazása nem rendelkezik előnyökkel, ugyanakkor több esetben fordult elő stroke, veseműködési zavar, hyperkalaemia és hipotenzio a kombinációval kezelt, mint a placebo csoportban. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) emberi felhasználásra kerülő gyógyszereket értékelő bizottsága (CHMP) a vizsgálat idő előtti befejezéséről kiadott tájékoztatást követően felülvizsgálatot kezdeményezett. Az EMA a rendelkezésre álló adatok alapján az aliszkerintartalmú készítmények ACE-gátlókkal vagy ARB-ekkel való egyidejű adását a továbbiakban nem javasolja, ellenjavalltnak tartja diabetesben vagy veseműködési zavarban szenvedő betegeknél történő alkalmazását.

Az előbbieken alapján a készítmények alkalmazási előírása az alábbiakkal egészült ki:

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

„A renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) kettős blokádjá

Az arra érzékeny betegeknél hipotóniáról, ájulásról, stroke-ról, hyperkalaemiáról, valamint vesefunkcióban bekövetkező változásokról számoltak be, különösen az erre a rendszerre ható gyógyszerek kombinálásakor. Ezért a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszernek az aliszkerin és egy angiotenzinkonvertáló enzim inhibitor (ACEI) vagy egy angiotenzin-II-receptor-blokkoló (ARB) kombinációjával történő kettős blokádjá nem javasolt.

Az aliszkerin ARB-ekkel vagy ACE-gátlókkal történő kombinált alkalmazása diabetes mellitusban szenvedő vagy beszűkült veseműködésű betegeknél (GFR <60 ml/perc/1,73 m²) ellenjavallt.”

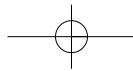
A felülvizsgálat még nem fejeződött be, a CHMP végleges állásfoglalásának kialakítása folyamatban van. A bizottság felszólította a céget további adatok rendelkezésre bocsátására annak érdekében, hogy azok alapján az előny/kockázat végső értékelését elvégezhesse, illetve hogy ennek alapján döntsön az esetleges további hatósági lépések szükségességéről.⁵

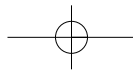
Az ismertetett készítmények a Raziles, a Raziles HCT, a Rasilamlo és a Raszitrio centrális törzskönyvezési eljárással kerültek bevezetésre.

Irodalom

1. **Eggenhofer J:** Renin antagonisták. Gyógyszereink 2008; **58:** 56-57.
2. **Farsang Cs:** Új lehetőség a hipertóniás betegek kezelésében – A reninantagonisták szerepe. Gyógyszereink 2008; **58:** 51-55.
3. Hivatalos alkalmazási előírások (www.ema.europa.eu)
4. Raszitrio filmtabletta: törzskönyvi dokumentáció
5. Sajtóközlemény: European Medicines Agency starts review of aliszkerin-containing medicines following termination of ALTITUDE study. European Medicines Agency, 22/12/2011.

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
Országos Gyógyszerészeti Intézet
1054 Budapest, Zrínyi u. 3.
E-mail: eggenhofer.judit@ogyi.hu





A MEPROBAMÁT TÜNDÖKLÉSE ÉS BUKÁSA

Dr. Eggenhofer Judit

GYEMSZI Országos Gyógyszerészeti Intézet

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerző a közlemény első részében a meprobamát korai sikereiről ír, majd ismerteti az Andaxin hazai helyzetét, és végül részletesen ismerteti a jelenlegi problémákat, megszorításokat

Kulcsszavak: meprobamát, Andaxin, anxiolitikus hatás, risk/benefit arány, CHMP/EMA

Eggenhofer J: Rise and fall of the meprobamat.

SUMMARY: In the first part of the article the author introduces the early successful periode of meprobamate, then gives an information about the history of Anadaxin in Hungary and finally summaries the present problems and the restrictions in use of this product.

Key words: meprobamate, Andaxin, anxiolytic effect, risk/benefit balance, CHMP/EMA

Magy Belorv Arch 2012; 65: 191–194.

A közelmúltban tíz, szakmáját jól ismerő, kiváló orvos kollégát arról faggattam, hogy ismer-e forgalomban lévő, meprobamát hatóanyagot tartalmazó hazai gyógyszer?

Meprobamát? Meprobamát? – kérdeztek vissza, majd kilenc esetben vagy nem tudom vagy nincs volt a válasz és csak egy megkérdezett válaszolt igennel. És amikor úgy kérdeztem kilencüket, hogy ismeri-e az Andaxint? A jó öreg, kiváló Andaxint, hát persze, hogy ismerem és sokszor írom fel betegeimnek – hangzott a válasz.

Hát ekkor éreztem annak szükségét, hogy feltétlenül írnom kell a meprobamátról, annak tündökléséről és bukásáról.

A meprobamát történetének első fejezete, azaz tündöklése

Az 1940-es években Frank Milan Berger kutató orvos egy brit gyógyszerész laboratóriumában penicillintartósító szereket keresve a mephenesin elnevezésű molekula vizsgálatakor ráécsálókön végzett állatkísérletekben szedatív hatást mutattak ki. Kutatásának eredményét – az általa a szedatívnak vagy trankvillánsnak nevezett hatást – azonnal közölte a The British Journal of Pharmacology-ban. Ez az 1946-ban megjelent közlemény ma már történelmi jelentőségű. A vizsgált molekula, a mephenesin azonban három hátrányos tulajdonsága miatt – igen rövid hatástartam, a hatás kifejezettebb a gerincvelőben, mint a központi idegrendszerben és trankvilláns hatása is gyenge – gyógyszerre nem válhatott.^{3, 8}

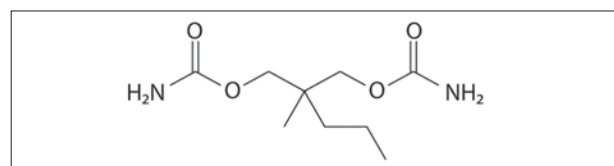
Ezt követően Berger kutatásait a New Jersey-ben működő Wallace Laboratóriumban folytatta, ahol már Bernard Ludwig vegyészrel végzett közös munkában

szintetizálták a mephenesinnel kémiai rokonságot mutató trankvilláns, a meprobamátot.^{7, 8} Ez 1950 májusában történt. Az új vegyület már nem rendelkezett a „kémiai előd” három hátrányos tulajdonságával. Szabadalmaztatták mint Carter Products készítményt, és Mil-town néven 1955-ben forgalomba is került. Rövid időn belül elsőprő sikerű pszichotróp készítménnyé vált az Egyesült Államokban. Hatását „csodálatosnak” tartották, és rövid időn belül még Hollywoodban is nagy népszerűsége telt szert. Frank Milan Berger, aki elővülhetetlen érdemeket szerzett a meprobamát történetében, 2008. március 16-án, 94 éves korában halt meg.⁸

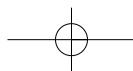
A készítmény sikerét jól mutatják forgalmi adatai: 1957-ig az Egyesült Államokban már több mint 36 millió receptre írták fel, és egy milliárd tablettát gyártottak belőle, és ezzel a harmadik helyet foglalta el a legtöbbet felírt készítmények sorában.⁸

Kémiaja

A meprobamát karbamátszármazék. Kémiai neve: [2-(karbamoiloximetil)-2-metil-pentil]-karbamát (1. ábra). A mephenesinnel rokon kémiai struktúra.



1. ábra. Meprobamát



Farmakológiája

A meprobamát anxiolytikus és szedatív hatású vegyület. Pontos hatásmechanizmusa nem ismert. Farmakológiai hatása állatkísérletekben a központi idegrendszer számos helyén – elsősorban a thalamus, a hypothalamus, a limbikus rendszer és a gerincvelő sejtjeiben – kimutatható. A gerincvelői poliszinaptikus reflexek gátlásával jelentkezik izomrelaxáns hatása. Kötődik a GABA_A-receptorokhoz. Ez a receptorkötés megszakítja a formatio reticularisban és a gerincvelőben az idegi kapcsolatot, ami nyugtató hatást vált ki, és a fájdalomérzetet megváltoztatja.^{6,8}

A szintén gyógyszerként ismert carisoprodol meprobamát prodrug.

Klinikai hatásai

Egy korai klinikai vizsgálatában (Mississippi State Hospital, Whifield, 1955. december) 101 betegen tanulmányozták terápiás hatását. Az eredmények alapján azt találták, hogy a meprobamát „enyhítette” a mentális tüneteket. A kezelt betegek 3%-ánál teljes gyógyulást, 29%-ánál nagyfokú javulást figyelhettek meg, míg a betegek 50%-ának némiképp javult az állapota, 18%-ánál csak enyhe változást észleltek. A betegek kooperatívakká, nyugodtakká váltak, visszatért logikus gondolkodásuk, az esetek 50%-ában az alvászavar is megszűnt. Egy másik, 1956-ban végzett klinikai vizsgálatban azt találták, hogy kedvezően befolyásolja az alkoholizmust. A vizsgálatok azt is kimutatták, hogy befolyásolhatja a gépjárművezetést. Dr. Berger, aki akkor már a Wallace Laboratórium orvos igazgatója volt, azt közölte, hogy a meprobamát relaxálja, míg más trankvillánsok elnyomják a központi idegrendszer működését.⁸

A meprobamát hazai története

Meprobamát hatóanyagot tartalmazó készítményt alig néhány évvel a külföldi megjelenés után, 1958-ban az Országos Gyógyszerészeti Intézet (OGYI) az EGYT (Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár) termékeként, **Andaxin** néven, törzskönyvezte. Ezzel az igen sikeres és hatásában újdonságnak számító készítmény a hazai betegek számára is elérhetővé vált.

Idézetek a jelenleg érvényben lévő **Alkalmazási előírásból**:¹

Terápiás indikációja a következő:

- feszültségi, nyugtalansági állapotok szimptomatikus kezelése,
- adjuvánsként a harántcsikolt izomzat spasztikus állapotaiban,
- adjuvánsként alkoholelvonásban, amennyiben a betegnek bizonyítottan nincs májkárosodása.

Farmakokinetikai jellemzői:

Orális adását követően a gyomor-bél rendszerből jól felszívódik. Maximális plazmakoncentrációját 2-3 órán belül éri el. Kb. 20%-ban kötődik a plazmafehérjékhez. A májban metabolizálódik, és inaktív metabolitok képződnek. A máj mikroszomális enzimrendszerét indukálva fokozhatja a saját, illetve a vele együtt adott gyógyszerek metabolizmusát. Eliminációja teljes egészében a vesén keresztül történik, a beadott adag kb. 10%-a ürül változatlan formában. Átlagos felezési ideje 10-11 óra, ami folyamatos adás során 24-48 órára nőhet.

Terhes nőknél történő alkalmazhatóságára nincs megfelelő adat. Állatkísérletekben reprodukciós toxicitást mutattak ki (néhány vizsgálatban embriotoxikus/teratogén hatás jelentkezett), ezért az Andaxin alkalmazása terhességben – különösen az első trimeszterben – *ellenjavallt*. Átjut az anyatejbe, ahol az anyai plazmakoncentráció 2-4-szeresét éri el. Így alkalmazása a *szoptatás időszakában* is *ellenjavallt*.

Nagymértékben befolyásolja a *gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez* szükséges képességeket. Alkalmazásának első szakaszában – egyénenként meghatározandó ideig – gépjárművet vezetni vagy baleseti veszéllyel járó munkát végezni tilos! A továbbiakban egyénileg határozandó meg a tilalom mértéke.

Hogyan alakult az elmúlt évtizedben az Andaxin hazai forgalma?

Az Andaxin tabletta 20× (EGIS) készítményből 2003-ban 4 280 156, 2009-ben 2 344 886, 2011-ben 2 023 978 és 2012. első 5 hónapjában 623 730 doboz fogyott.⁹

A meprobamát történetének második fejezete, azaz bukása

Az 1955-ben bevezetett Milton tabletta rövid időn belül hallatlan sikert tudhatott magáénak. 1965 áprilisára tehető azonban az első jel, amely az addig hibátlan sikert beárnyékolta. Ekkor ugyanis a készítmény a trankvilláns besorolásból a szedatívumok közé került. Ezt erősítette meg az ezzel egyidőben a Medical Letter-ben megjelenő cím: Milton off list of tranquilizers; But It Will Continue to Be Used as a Sedative. Azaz csak besorolása változott, trankvillánsból szedatívum lett. De a felhők tovább gyűltek. 1967-ben egy rendelet – Food, Drug and Cosmetic Act – a meprobamátot kábítószerre nyilvánította. Ezt követően felírhatóságát is korlátozták. Bár ezek az intézkedések a termelést az 1960-as években nem befolyásolták, de újabb csapást jelentett az, hogy 1970-ben – felismerve, hogy fizikai és pszichés függőséget okoz – az ellenőrzött hatóanyagok listájára került.⁸

Az 1990-es években a *hazai szakemberek*, ismerve az Andaxin tabletta abúzust, függőséget okozó tulajdonságát, arra kérték az Országos Gyógyszerészeti Intézetet, hogy vonja ki a készítményt a forgalomból, szüntesse meg elérhetőségét. Az OGYI, ismerve a ter-

mék nagy forgalmát és rendkívüli népszerűségét, továbbá, hogy az alkalmazása során jelentkező haszon/kockázat arányt a rendelkezésre álló adatok alapján biztosan meghatározni nem lehetett, a kérésnek nem tett és a fentiek figyelembevételével nem is tehetett eleget.

Szakirodalmi közleményekben fel-felbukkant egy-egy negatív jel, de látszólag nyugalom állt be.

A bomba akkor robbant, amikor a francia gyógyszerügyi hatóság (Afssaps) számos francia értékelés (Lille-i Centre régional de pharmacovigilance, CRPV) – amely mind a hatásosságot, mind a biztonságosságot magába foglalta – eredményeként a meprobamát készítmények előny-kockázat arányát kedvezőtlennek ítélte, és 2011. július 25-én arról értesítette az Európai Gyógyszerügynökséget (European Medicines Agency, EMA) és annak a humán gyógyszerek értékelésével foglalkozó bizottságát, a CHMP-t, hogy 2012. januári hatállyal az orális meprobamát készítmények franciaországi forgalmazását fel akarja függeszteni.⁴ Ezt követően indult meg az idevágó EC rendelet² alapján automatikusan a meprobamát tartalmazó készítményekre vonatkozó eljárás.

A CHMP a rendelkezésre álló adatokat nem tartotta elegendőnek döntésének meghozatalához, ezért a meprobamát biztonságosságának megítéléséhez, álláspontjának kialakításához áttekintette a fentiekben már idézett Lille-i CRPV által végzett felmérés adatait. A jelentés adatai szerint a jelentkező leggyakoribb mellékhatás a zavartság és az eszméletvesztés volt, különösen idős betegek esetében. Megállapítást nyert, hogy a gyógyszer tartós alkalmazása során az addikció veszélye áll fenn, ebből adódóan az alkalmazás hirtelen felfüggesztésekor súlyos megvonási tünetek jelentkezhetnek. A bizottság adatokat kért be a meprobamát forgalmazó gyógyszercégektől is. A kapott adatok magukba foglalták a klinikai vizsgálatokat, a publikált irodalmat és a mérgezéses esetek leírását is.

Milyen véleményt, következtetéseket alakított ki a CHMP?

Megállapította, hogy a kérdéses gyógyszerek már az előírt, szabályos felhasználás mellett is súlyos, esetleg halálos mellékhatásokat okozhatnak. A kockázatot fokozza az a tény, hogy a meprobamát ún. terápiás ablaka szűk, azaz a terápiás dózis és a betegekre, különösen az idősekre potenciálisan veszélyes dózisok igen közel esnek. Azt is megállapította, hogy addikció is kialakulhat a készítmények alkalmazása során. Jelentősnek ítéltető a CHMP azon megállapítása, hogy a meprobamát előnyeire vonatkozóan igen kevés adat áll rendelkezésre.

A CHMP arra a végső következtetésre jutott, hogy az orális meprobamát készítmények előnyei nem haladják meg alkalmazásának kockázatait, ezért az EMA javasolta az EU egész területére vonatkozóan az összes orális meprobamát készítmény forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését. Annak biztosítására, hogy a gyógyszert felíró orvosoknak elegendő idő álljon ren-

delkezésre a betegek új kezelésének kialakítására, a felfüggesztésnek fokozatosan, 15 hónap alatt kell megtörténnie.⁶

Az EMA döntésére vonatkozóan magyarázatként ki kell emelni, hogy nem a gyógyszer törzskönyvi törléséről, hanem forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztéséről van szó, azaz az Európai Unió piacáról mindaddig kivonják az összes orális meprobamát készítményt, amíg a kockázatokat meghaladó előnyökre vonatkozóan bizonyító adat nem kerül nyilvánosságra.

Az Európai Unió országai közül Magyarországon kívül Franciaországban, Hollandiában, Finnországban, Olaszországban, Romániában, az Egyesült Királyságban, valamint Izlandon és Norvégiában van forgalomban meprobamát készítmény.

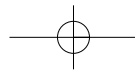
Hazai intézkedések

Hivatkozással az Európai Bizottság (European Commission, EC) 2012. március 30-i végrehajtási határozatára⁴, a magyar egészségügyi hatóság, a GYEMSZI-OGYI 2012. június 8-i keltezéssel hozta meg határozatát, amelyben az EGIS Gyógyszergyár Nyrt. Andaxin 200 mg tablettá elnevezésű készítményének forgalmazását az EC döntésének meghozatalától, 15 hónapos hatályba lépéssel felfüggesztette. Határozatában többek között arra is felszólította az EGIS Gyógyszergyárt, hogy fogalmazza meg és nyújtsa be az OGYI-ba az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató levél (Egészségügyi szakembereknek szánt közlemények, Direct Healthcare Professional Communication – DHPC) tervezetét. A tájékoztató levél azóta már elkészült.

A meprobamát története – mivel, mint az már az előzőekben is említésre került, nem a törzskönyvből való törlés, hanem a forgalmazás felfüggesztése történt meg – egyszer majd folytatódhat egy új fejezettel. Az, hogy ez majd egy újabb tündöklést vagy egy végleges bukást hoz-e, még nyitott kérdés. A gyógyszer jövője attól függ, hogy sikerül-e, vagy egyáltalán lehet-e olyan megoldást találni, amely ezt a már mintegy hat évtizedes meprobamátot képes „újraéleszteni”? Ennek reménye azonban csekély.

Irodalom

- 1 Andaxin tablettá (EGIS), Hivatalos alkalmazási előírás
- 2 Article 107 of Directive 2011/83/EC of the EP and of the Council the marketing authorisation(s) of a medicinal product(s) for human use (Gyógyszerkódex)
- 3 Berger FM, Bradley W.: Brit.J. of Pharmacol. 1946, 1: 265
- 4 COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 30.3.2012 concerning, in the framework of Article 107 of Directive 2011/83/EC of the EP and of the Council the marketing authorisation(s) of a medicinal product(s) for human use which contain(s) the active substance „meprobamate” Annex II (European Commission)



5. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 30.3.2012 concerning, in the framework of Article 107 of Directive 2011/83/EC of the EP and of the Council the marketing authorisation(s) of a medicinal product(s) for human use which contain(s) the active substance „meprobamate” Annex III (European Commission)
6. EMA recommends suspension of marketing authorisations for meprobamate-containing medicines in the EU. Press release 20 January 2012 EMA/CHMP/49123/2012
7. **Ludwig BJ, Piech E:** Some anticonvulsant agents derived from 1,3-propanediol. J Am Chem Soc 1950; **73:** 5779-5781.
8. Meprobamate: Wikipedia the free encyclopedia
9. Utilizációs és Információs Osztály GYEMSZI-OGYI

Levelezési cím: Dr. Eggenhofer Judit
Országos Gyógyszerészeti Intézet
1054 Budapest, Zrínyi u. 3.
E-mail: eggenhofer.judit@ogyi.hu



A Magyar Belgyógyász Társaság 44. Nagygyűlése 2012. december 13-tól 15-ig

Budapesten, a NOVOTEL Accor Hotels – Budapest Centrumban kerül megrendezésre
(1088 Budapest, Rákóczi út 43-45.)

A rendezvény a Magyar Belgyógyász Társaság és a Semmelweis Egyetem Családorvosi Tanszék közös, akkreditált, pontszerző kurzusa.

A Nagygyűlés programjában a belgyógyászat szinte minden ága szerepel. A pulmonológia, az onkológia és a toxikológia kiemelt témakörein kívül újdonságként szerepelnek az igazságügyi orvostan és az orvosi etika aktualitásai. A kiemelt témákkal foglalkozó plenáris ülések mellett szatellita szimpóziumokra, szabad előadásokra és poszterbemutatókra, valamint a családorvosok fórumára is sor kerül. Az élő videóközvetítéses esetbemutatók igen értékes részei a kongresszusnak.

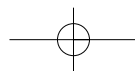
Jelentkezés és az előadás/poszter összefoglalók benyújtása: elektronikus úton
a <http://www.mbt44ngy.hu> honlapon keresztül.

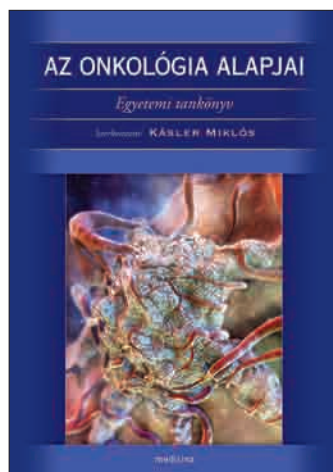
Terjedelem: címmel, szerzőkkel együtt maximum 2500 karakter.

Határidő: 2012. október 10.

Az előadás-kivonatok a Magyar Belorvosi Archívumban közlésre kerülnek.

Technikai szervező: Felabor Hungary Kft., Dr. Szalay Ferenc; Tel.: 215-1224 vagy Tel./Fax: 210-1007
E-mail: mbt44ngy@gmail.com vagy szalay@bel1.sote.hu





AZ ONKOLÓGIA ALAPJAI

Egyetemi tankönyv

SZERKESZTETTE: KÁSLER MIKLÓS

Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2011

„A férfiak rosszindulatú daganatos betegségek okozta halálózása szempontjából Magyarország több mint húsz éve vezető helyet foglal el Európában. A magyar nők daganatos betegség miatti halálózása a vizsgált periódusban (1970–2009) a legmagasabb volt az Európai Unió tagországaiban...”

A fenti lesújtó idézetet a Medicina Könyvkiadó Zrt. kiadásában 2011 szeptemberében megjelent, Kásler Miklós professzor szerkesztette egyetemi onkológiai tankönyv egyik első, a rosszindulatú daganatok incidenciáját bemutató fejezetében olvashatjuk.

Az olvasóban – legyen egyetemi hallgató, onkológus szakorvos jelölt, bármely szakterület szakorvosa, szakdolgozója vagy akár a biológia világán kívülről érkező érdeklődő –, a nyomasztó tények, a különböző daganattípusok megjelenésének és halálózásának megdöbbentő számadatai alapján először a hazánkra oly régen jellemző „balsors” feltartóztathatatlan látszó beteljesülése fogalmazódik meg. A fohász – a menedék, ahová Kölcsey Ferenc hitétől és vallásától függetlenül minden magyar embert sikerrel menekít –, majd a tettvágy – tenni a daganat ellen, megérteni, operálni, besugarazni és olyan gyógyszert ismerni, birtokolni, ami elpusztítja az idegen szövetet és visszaadja az egészséget, az életet –, ami az olvasóban felébred.

A kemény kötésű könyv, a papír illata és tapintata még digitális korunkban is képes úgy csomagolni az információt, hogy érzékeinken át az olvasás úgy elégti ki a tudásvágyat, mint amikor éhségünket gyorsított helyett édesanyánk konyhájában csillapítjuk. Nyissuk ki tehát ismételten ezt az önmagában is tekintélyt parancsoló 1155 oldal „súlyú” tankönyvet, és láthatjuk, hogy a modern kor „epidémiája” ellen van remény, van siker és a fedőlap felemelésével magunk is a kór elleni harc részesévé válhatunk.

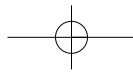
Az első oldalakon meggyőződhetünk arról, hogy korszerű, széles körű és szakszerű ismereteket összefogó kötetet tartunk kezünkben, aminek biztosítékát az Országos Onkológiai Intézet, valamint mind a négy orvostudományi egyetem 132 elismert szaktekintélye, a szerkesztő személye, valamint Besznyák István, Eckhardt Sándor és Németh György lektorok jelentik. A kiadó kiváló minőségű, színes ábrák és fotók százait

tartalmazó professzionális munkája méltó formát biztosít a tartalomhoz, illetve megfelelő strapabíró kötést a tankönyvvel szemben támasztott mindennapos használat igényéhez.

A tartalom tematikája 54 fejezetre osztja fel az „onkológia világát”, logikai sorba rendezve a mierttől a hogyanig terjedő kérdéseinkre adott válaszokat. Az angolszász világ általánosan elfogadott onkológiai tankönyvének számító DeVita, Hellman, Rosenberg (Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer business) „Cancer” című, már a nyolcadik kiadást megélt remekműve mellett jelen magyar szakkönyv objektív mércével mérve büszkén megállja a helyét, amit jól fémjelez a két kiadvány csaknem megegyező tartalomjegyzéke.

A részletes értékelés előtt azonban szükséges átgondolni a szerkesztő előszavának üzenetét. A modern medicinában az onkológia képezi azt a szakterületet, ahol mind a diagnosztikában, mind a terápiában az elmúlt években rendkívül gyors fejlődés ment végbe, köszönhetően a világszerte szervezett alapkutatás eredményeinek, a molekuláris és genetikai ismeretek bővülésének, valamint ezzel párhuzamosan az ipari technológiák adta lehetőségek robbanásszerű növekedésének. „A megsokszorozódott ismeretek célszerű gyakorlati alkalmazása gyökeres változásokat indított el.” Világszerte nemzeti onkológiai intézetek és akkreditált átfogó rákcentrumok jöttek létre nemzetközi összefogást és hálózatot alkotva abból a célból, „hogy a kor legmagasabb szakmai színvonalán, egységes irányelvek és minőségbiztosítás alapján, egységes módszerekkel és az ezt biztosító egységes műszerparkkal, és egységes képzést kapott, jól és sokoldalúan képzett szakszemélyzettel, komprehenzív módon kezeljék betegeiket.” A multidiszciplináris, biológiai szemléletű, nemzetközileg egységes stádiumbeosztást alkalmazó, evidencián alapuló diagnosztikus és terápiás algoritmust követő gyakorlat napjainkra alapvetővé vált az onkológiában. A tankönyv híven tükrözi ezt a gondolkodásmódot valamennyi szerv daganatánál.

Napjainkban a daganatok sikeres terápiája csak az etiológia, a karcinogenezis, a metasztatikus kaszkád, az angiogenezis stb. folyamatainak ismeretének birtokában lehetséges. A megállapítást jól példázzák a mára már közforgalomban lévő, az individuális molekuláris/genetikai hátteret azonosító eljárások és eszközök (pl. Oncotype DX), amelyek elméleti alapja néhány évvel ezelőtt még tudományos „újdonságnak” számított.



A tankönyv első fejezetei széles áttekintést biztosítva, a klinikus számára közérthetően ismertetik a vírusok, a kémiai és fizikai tényezők, illetve a molekuláris onkogenetika szerepét a daganat kialakulásban, valamint egy külön fejezet betekintést enged a daganatpatológia ezerarcú világába is. A daganatos megbetegedések epidemiológiai ismertetésénél ki kell emelni a hazai közállapot megismerésének szükségességét, valamint a nemzetközi összehasonlítást lehetővé tevő, a korszerű onkológiai ellátórendszer alapját képező, az Országos Onkológiai Intézet által 2001 óta működtetett Nemzeti Rákregiszter intézményét, ami a fejezet objektív statisztikai adatainak forrásául is szolgált.

A tradicionális sebészi kezelés az onkológiai ellátásban máig meghatározó, de a XXI. századra a szikepenge az onkológiai elméleti ismeretek által vezetett kézbe került, és kialakult a sebészi onkológia, majd a már speciális európai szakvizsgával bíró onkológus sebész szakember. A fejezet tisztázza a sebészi onkológia alapfogalmait, elveit, feladatait és a speciálisan alkalmazott módszereket. A sugár- illetve a szisztémás onkoterápiával foglalkozó általános, mintegy 50 oldal terjedelmű rész, a fizikai és kémiai alapoktól a legmodernebb besugárzási eljárások bemutatásán át a gén-, illetve a célzott molekuláris daganatterápiáig terjed.

A rosszindulatú daganatok megelőzéséről és a szűrésről szóló 7. fejezet részletes ismertetést nyújt az Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program 2001–2010 eredményeiről, valamint a daganatszűrés programokról a tüdő-, a vastag- és végbél-, az emlő-, az ajak-szájüreg, a bőr-, a prosztatata és a méhnyak daganatainál. Az „állampolgári jogon” járó szűrési programok beható ismerete minden magyar orvos számára alapvető.

A tankönyv rendszerezi és az elsődleges klinikai alkalmazás szerint ismerteti a speciális tumormarkervizsgálatokat és a rosszindulatú daganatok laboratóriumi diagnosztikáját. A modern kor képalkotó technikáinak és indikációinak ismertetésén túl a „high-tech” funkcionális képalkotás (PET/CT) részletes bemutatása sem hiányzik a korszerű tankönyvből. Az endoszkópos és minimálisan invazív sebészi, illetve radiológiai intervenciók szerves részét képezik korunk onkológiai eszköztárának. A 12. fejezet a legmodernebb májbéli rádiófrekvenciás hőablációt (RFA), a kemoembolizációt, a mágneses rezonancia (MRI) vezérelt fókuszált ultrahang (FUS), illetve lézerterápiát (LITT) vagy a lágyszövetdaganatok, illetve a húgyhólyagtumorok kemoterápiáját is részletezi. A tankönyv 13–19. fejezeteiben, mintegy 100 oldalon át az epidemiológia, az

anatómia, a jellemző szövettani típusok, a diagnosztika lépései, a kezelés és a klinikai kutatások perspektíváin át kerülnek ismertetésre az orrgarat, az orr, az orrmelléküreg, a mesopharynx, az ajkak és a szájjüreg, a hypopharynx, a gége és a nyálmirigyek daganatai. A felső és alsó tápcsatorna daganatos megbetegedéseit, valamint a máj, az epeutak és a hasnyálmirigy tumorait mintegy 150 oldalon át, az egyes szakterületek legjobb multidiszciplináris szerzőcsapatai taglalják. A leírások tiszta, világos, érthető fogalmazással segítik a megértést és az ismeretek hathatós elsajátítását, amit a színes anatómiai, szövettani és műtéti ábrák még képletesebbekké tesznek. A húgy-ivar rendszeri daganatok teljes körű didaktikus ismertetésének 10 fejezetet szentelt a szerkesztő.

A vezető halálokként szereplő tüdődaganatok leírását a mellüregi, a központi idegrendszeri, valamint a szem daganatai követik. Az emlőrákot átfogó fejezet a legkorszerűbb ismereteket és szemléletet tükrözi. A bőr tumorait, valamint a melanoma malignumot összefoglaló részek részletessége és pontossága hiánypótló. A fennmaradó fejezetek az ismeretlen primer tumorok, a lymphomák, a felnőttkori lágyszövetdaganatok, a pajzsmirigy-, a mellékpajzsmirigy vagy a hormontermelő tumorokról szóló ismeretek komplex világában hivatottak rendet tenni. Megkülönböztetett érdeklődésre tarthat számot a különböző daganattípusok távoli áttéteinek sebészi kezelését bemutató fejezet. A gyakorlati betegellátás onkológiai sürgősségi állapotainak összefoglalója minden, a klinikai ellátásban részt vevő orvos számára elengedhetetlen, és nagy segítséget nyújt a sajnálatosan gyakran átélt akut helyzetek szakszerű megoldásához. Végül a kiadvány tárgymutatója a rendkívül szerteágazó ismeretanyagban való gyors tájékozódásban jelent megbízható iránytűt.

A tankönyv bemutatásának záró gondolatául Széchenyi Istvánt idézzük: „A tudományos emberfő menyenyisége a nemzet igazi hatalma. Nem termékeny lapály, hegyek, ásványok, éghajlat stb. teszik a közérőt, hanem az ész, mely azokat józanon használni tudja. Igazibb súly s erő az emberi agyvelőnél nincs. Ennek több vagy kevesebb volta a nemzetnek több vagy kevesebb szerencséje.” A napjainkban is időszerű szavakra hallgatva elmondhatjuk, hogy sok nehézséggel teli körunkben, magyar szakemberek anyanyelven írt és világszínvonalú, korszerű munkáját tarthatja kézben az olvasó, aminek segítségével gyógyírt találhatunk megannyi kórra, szeretett betegeink és a magunk örömeire.

Dr. Mátrai Zoltán

