

## Diabetológia

**A 2-es típusú diabetes kezelésének személyre szóló farmakogenetikai szempontjai (Personalized medicine and type-2 diabetes:**

**pharmacogenetic aspects of drug therapy)** Barthel, A., Schwarz, P., Schindler, C., et al. (Medizinische Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der Technischen Universität Dresden, Dresden, Németország): **Dtsch. Med. Wochenschr.**, 2014, 139(6), 234–236.

Ami a *farmakokinetikát*, a *farmakogenetikát* és a *génpolimorfizmust* illeti: Az antidiabetikus kezeléssel összefüggő eddigi farmakogenetikai ismereteink kibővültek a teljes genomra kiterjedő asszociációs tanulmányok (genom-wide association studies – GWAS) adataival.

Kimutatták, hogy azok a génpolimorfizmusok, amelyek a 2-es típusú diabetes kialakulásának nagy kockázatával járnak együtt, olykor az antidiabetikus szerek hatásosságával is összefüggésben állnak.

További, funkcionálisan lényeges polimorfizmusokat írtak le azokon a géneken, amelyek bizonyos antidiabetikumok hatásmechanizmusával, hatóanyagtranszportjával vagy metabolizmusával közvetlenül összefüggő fehérjéket kódolnak.

A molekuláris szintű élettani folyamatok tisztázása már eddig is a *gyógyszertervezés és farmakogenetika fejlődéséhez*, hatásos és specifikus gyógyszerek kifejlesztéséhez vezetett.

Az ilyen irányú kutatások *klínikai jelentősége* igen lényeges: a GWAS-ból és a metabolomikai kutatásokból nyert ismereteink a kockázati csoportok felismerésére és megelőzésére terjednek ki. Azzal számolunk, hogy ezek az ismeretek a jövőben már a kezelésben is szóhoz jutnak majd.

Egyes olyan genetikai locusok polimorfizmusai, amelyek jelentőséggel bírnak a 2-es típusú diabetes kockázata szempontjából, bizonyos antidiabetikumok hatásosságával is összefüggnek.

A genotípusról nyert ismereteinkből nem csak az egyéni kockázatra tudunk következtetni a megelőzés érdekében. A gyógyszeres kezelésre szoruló cukorbeteg egy részénél (példának okáért TCF7L2-polimorfizmus esetén) már ma is lehetőség nyílik arra, hogy megbecsüljük a valamely gyógyszerre (például szulfonilureára) adott terápiás választ.

A molekuláris szintű élettani folyamatok tisztázása már eddig is hatásos specifikus gyógyszerek kifejlesztéséhez vezetett. Azt várjuk a jövőtől, hogy meghatározzuk azokat a genetikai szubpopulációkat, amelyekben meghatározott gyógyszerek alkalmazhatók.

Csak idő kérdése, hogy a farmakogenetikai alap kutatások eredményei közvetlenül a 2-es típusú diabetes gyógyszeres kezelésének részévé váljanak a mindennapi orvosi gyakorlatban, és kihasználhassuk a betegek személyre szabott gyógyításában rejlő előnyöket.

**Összegzés:** A teljes genomra kiterjedő asszociációs tanulmányok és rendszerbiológiai ismeretek lehetővé tették a 2-es típusú diabetesre hajlamosító polimorfizmusok és biomarkerek felismerését. Ezzel új távlatok nyíltak meg a cukorbetegség személyre szóló gyógyszeres kezelésének farmakogenetikán alapuló fejlesztésében. A cukorbetegség kockázatát befolyásoló genetikai polimorfizmusok némelyike egyik vagy másik antidiabetikum hatásosságával összefügg.

*Csökken a távolság a valóság és a diabetes személyre szóló kezelésének víziója között.*

Fischer Tamás dr.

## Esetismertetés

**Csomó a háton: a scapula lipomájának ritka esete (Lump on back: a rare case of parosteal lipoma of scapula.**

**Case report)** Balani, A., Sankhe, A., Dedhia, T., et al. (Department of Radiology, Lokmánya Tilak Municipal Medical College and Lokmánya Tilak Municipal General Hospital, Sion, Mumbai 400022, India): **Case Rep. Radiol.**, 2014, 2014, Article ID 169157.

A lipomák az érett zsírszövet jóindulatú daganatai, amelyek előfordulhatnak a subcutan, intramuscularis, intermuscularis, parostealis és az intraossealis compartmentekben. A parostealis lipoma ritka, az összes primer csontdaganat kevesebb mint 0,1%-a. A parostealis lipomák leginkább a femurban, illetve a végtagok csontjain fordulnak elő. A scapula parostealis lipomája ritka.

A szerzők egy 38 éves férfi parostealis scapulalipomája esetét ismertetik, aki a háta bal oldalán 3 éve lassan növekvő fájdalmatlan duzzanatot észlelt. Vizsgálatok a bal

lapocka alsó szélénél észlelt képlet 6×5 cm méretű volt. Tapintás során a képlet lágy volt, és nem volt érzékeny. A bal váll röntgenfelvétele jól körülírt radiolucens laesiót mutatott. A javasolt műtétet a beteg elutasította.

A parostealis lipoma ritka benignus mesenchymalis primer tumor, amely a periosteumból ered. A diagnózisában a képalkotó eljárások (röntgen, CT és MRI) fontos szerepet játszanak. A szerzők szerint a választandó kezelés a képlet teljes kimetszése. A prognózis jó, a daganat műtét után nem újul ki.

Gáspárdy Géza dr.

## Kardiológia

**Normális testsúlyú obesitas: összefüggések a cardiovascularis egészséggel (Normal-weight obesity: implications for cardiovascular health)** Jean, N., Somers, V. K., Sochor, O., et al. (Lopez-Jimenez, F., Division of Cardiovascular Disease and Internal Medicine, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, MN 55905, Amerikai Egyesült Államok; e-mail: jean.nathalie@mayo.edu): **Curr. Atheroscler. Rep.**, 2014, 16(12), 464.

Az elhízás kialakulása növeli számos cardiovascularis kockázati tényező előfordulását. Emellett azonban felmerült, hogy a normális testsúlyú elhízás is emelheti a cardiovascularis kockázatot. A normális testsúlyú elhízás definíciójára még nincs pontos meghatározás. A legtöbb vizsgálat szerint a normális BMI (18,5–24,9 kg/m<sup>2</sup>) mellett a 30% feletti testzsír előfordulása határozza meg. Egyes szerzők különbséget tesznek a férfiak (>33,3%) és a nők (>23,1%) testzsír-százalék-aránya között. A normális testsúlyú elhízással rendelkező egyéneknél nagyobb arányban fordultak elő – a metabolikus szindróma részét képező – kockázati tényezők, mint például hypertonia, magasabb éhomi vércukor-koncentráció és emelkedett koleszterinérték.

Egy hosszabb vizsgálatban azt találták, hogy a normális BMI-vel és magasabb testzsír-százalékkal rendelkező egyének (n = 6171) közül a nőknél ez az eltérés a cardiovascularis halálozás független kockázati tényezőjének bizonyult, a férfiaknál ez az összefüggés nem igazolódott.

Ezeknél az egyéneknél nemcsak a testzsírszázalék emelkedését, hanem az izomtömeg csökkenését is leírták (sarcopeniás obesitas).

Három különböző mechanizmussal magyarázható a normális testsúlyú elhízás és a cardiovascularis halálozás kockázatának emelkedése közötti összefüggés:

1. A hasi visceralis zsír emelkedése a haskörfogat emelkedésével jár, amely szoros összefüggést mutat például az inzulinrezisztencia kialakulásával.

2. A lábak, a csípő és a glutealis tájék subcutan zsírszövetének csökkenése mérsékelheti a cardiovascularis kockázatot.

3. A magasabb testzsírarány összefüggésbe hozható az izomtömeg csökkenésével, különösen idősebb egyéneknél.

*Ábel Tatjana dr.*

## Sportorvostan

**Kardiorespiratorikus fitness, testmozgás és a vérnyomás (Cardiorespiratory fitness, exercise, and blood pressure)** *Kokkinos, P.* (Veterans Affairs Medical Center/ Cardiology Division, 50 Irving Street NW, Washington, DC 20422, Amerikai Egyesült Államok; e-mail: peter.kokkinos@va.gov); **Hypertension**, 2014, 64(6), 1160–1164.

A megfelelő életvezetés, beleértve a meg-növelt fizikai aktivitást, a kardiorespiratorikus fitness növelése alapvető a hypertonia megelőzésére és kezelésére – ezt a JNC8 és az európai útmutató is leszögezte (JAMA, 2014, 311, 507–520. és 2013 EHS/ESC Guidelines). *Kokkinos* e közleménye az evidenciákat foglalja össze.

A megelőzés kérdése: a korral emelkedik a vérnyomás, 115/75 Hgmm felett fokozódik a cardiovascularis rizikó. Első tünet az artériás merevség fokozódása. Ez elkerülhetetlen, de lassítható a rendszeres fizikai aktivitással (*van de Laar és mtsai*: Hypertension, 2010, 55, 33–39.) és gyorsítja az inaktivitás. A nyíróerők ápolják az erek rugalmasságát. A prachypertensio (139/89 Hgmm-ig) nagyobb eséllyel válik hypertoniává, ha kisebb a kardiorespiratorikus fitness: a 10 MET feletti aerob kapacitású személyekhez képest 39%-kal a 8,6–10 MET-tel bíróké, 66%-kal a 6,6–8,6 MET-ű és 72%-kal nagyobb eséllyel a 6,6 MET-nél is kisebb aerob fitnessű személyeken (*Faselis, C. és mtsai*: Hypertension, 2012, 60, 333–338.; *Chase, N. L. és mtsai*:

Am. J. Hypertens., 2009, 22, 417–424.; *Huai, P. és mtsai*: Hypertension, 2013, 62, 1021–1026.). Teljesen nem kerülhető el az erek merevedése, a szisztolés vérnyomás emelkedése és a hypertonia, de a fizikailag aktív életvitel késlelteti és tompítja ezek fel-leptét.

A terhelés alatti vérnyomás-viselkedés prognosztikus értékű. Egy 790 személyből álló csoport követése azt mutatta, hogy az 5 MET intenzitású terhelés alatt a 150 Hgmm fölé emelkedő vérnyomás jelzi a balkamra-hypertrophiát, és e személyek egyúttal kisebb maximális aerob kapacitással rendelkeztek (Hypertension, 2007, 49, 55–61.). A nagyobb fitnessű emberek vérnyomása kevésbé meredeken emelkedik a fizikai terhelés során, és egy 16 hetes edzésprogram után a 3 és az 5 MET-es terhelés alatt 27 és 32 Hgmm-rel alacsonyabbá vált a szisztolés vérnyomás. Egy MET-tel nagyobb fitness esetén a balkamra-hypertrophia esélye 42%-kal kisebb. Az 5 MET alatti vérnyomás jobban jelzi a hypertonia kialakulását, mint a nyugalmi vérnyomás. A klinikai tanulság ezekből az, hogy a terhelés alatti vérnyomás-viselkedés prognosztikus értékű, és hogy a fitness növelésével a hypertonia kialakulása fékezhető.

A hypertonia kezelésében a megfelelő mennyiségű mérsékelt-közepes intenzitású testmozgás 4–10 Hgmm-rel csökkenti a szisztolés és 3–8 Hgmm-rel a diasztolés vérnyomást az I. fokú hypertóniásokon, kortól függetlenül (*Cornelissen, V. A. és mtsai*: J. Am. Heart Assoc., 2013, 2, e004473).

Kevesebbet tudunk a II. fokú és a rezisztens hypertóniáról e tekintetben. A II. fokú hypertóniás veteránok 16–32 hetes edzése során jelentősen csökkent a vérnyomás, a gyógyszerek 33%-os csökkentése mellett (NEJM, 1995, 333, 1462–1467.), és emellett vékonyodott a kamrafal is. A rezisztenciaedzés kevésbé meggyőző hatású, így csak kiegészítő gyakorlatokként alkalmazandók. (Ref.: *Mint a „mindenkinék ajánlott”: heti két alkalommal, a maximális [1 RM] erő 60-70%-ával, 8–15 ismétléses mozgásokkal az ellenállással szemben, az erő és a metabolikusan aktív izomtömeg megtartás/növelése céljából.*)

A jobb fitness csökkenti a mortalitást. 4631 hypertóniás veterán halálozási esélye 13%-kal kisebb volt minden 1 MET-nyivel nagyobb aerob kapacitás esetén: a 10 MET felettiek 70%-kal jobb életkilátásokkal bírtak, mint a legkevésbé fitt (5 MET-nél kisebb fitnessű) hypertóniások (NEJM, 2002, 346, 793–801.).

Az elhízás tekintetében hasonló a helyzet: a mortalitás kockázata 47%-kal kisebb a túlsúlyos és mérsékelt fitt, 60%-kal kisebb a túlsúlyos és magas fitnessű személyeken. A kövérek esetében 55% és 78% a nyereség a legalább közepes és a magas fitnessszinttel (*Faselis, C. és mtsai*; Am. J. Hypertens., 2012, 25, 444–450.). Úgy tűnik, hogy az obes és hypertóniás személyek nyerhetnek a legtöbbet, ha fizikailag aktív válnak.

A 6 MET alatti magas-normális vérnyomású személyek közül a 6–8 MET közötti fitnessűek nyertek többet az életkilátásokban az ennél kisebb fitnessűekkel szemben. A 60 évnél fiatalabbakon erősebb a védőhatás (18% minden 1 MET-tel), mint az idősebbeken (12% MET-enként; Am. J. Hypertens., 2009, 22, 735–741.; Blood Pressure, 2009, 18, 261–267.).

*Apor Péter dr.*

## Szülészet

**Az iker-iker transzfúziós szindróma miatt végzett fétoszópiás lézerterápia a terhesség 17. hete előtt és a 26. hete után (Fetoscopic laser therapy for twin-twin transfusion syndrome before 17 and after 26 weeks' gestation)** *Baud, D., Windrim, R., Keunen, J., et al.* (Fetal Medicine Unit, Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, ON, Kanada); **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 2013, 208(3), 197.e1–197.e7.

A szerzők összesen 325, súlyos iker-iker transzfúziós szindróma lepenyanastomosis-lézerablatiójáról számolnak be. A korai (a terhesség 17. hete előtti) és a késői (a 26. hét utáni) lézerkezelés eredményeit vizsgálták. A kezelést 24 esetben (7,4%) korán, 283 esetben (87,1%) szokványosan (a 17. és a 26. hét között) és 18 esetben (5,5%) későn végezték. A hét napon belül bekövetkezett koraszülés gyakoriságában a 28. hét előtt vagy a 32. hét előtt szignifikáns különbség nem volt. Egy vagy mindkét magzat, illetve újszülött hét napon belül bekövetkezett halálozásában nem volt észlelhető szignifikáns különbség a korán, illetve szokványos időben végzett lézerkezeléssel. Nyolc esetben a lézerkezelést a 16. terhességi hét előtt végezték. A 16 magzat közül 11 (69%) élve született és egészséges volt. A késői csoportban a recipiens magzatok egyharmada, a szokványos csoportban 9,5%-a volt hydrops (IV. stádiumú). An-

nak ellenére, hogy a késői esetek az iker-iker transzfúziós szindróma előrehaladottabb stádiumában voltak, az egy vagy két magzat túlélése gyakoribb volt a késői csoportban, összehasonlítva a szokványossal. A késői csoportban jelentős késői anyai komplikáció nem volt. A magzatok 83,3%-a (30/36) élve született, és normális volt az újszülöttkoruk. A korai burokrepedés gyakorisága a lézerkezelés időpontjában fordított arányban állt a terhességi korrrel (a 16.

héten 38%, a 16–17. héten 19%, a 17. héten 6,9%), ami talán a terhesség előrehaladásával a chorioamniális fúzió fokát tükrözi. A szerzők intézetében a hydropsos magzatok 29. hét előtti világrajövele majdnem 100%-os halálozással végződött. A késői lézerkezelésű csoportban jobb az újszülött-túlélés, mint a 17–26. héten műtötteknél.

A szerzők tapasztalatai szerint a 17. hét előtt vagy a 26. hét után végzett lézerkeze-

lés hasonló kimenetelű a 17–26. hét között történt lézerterápiával. Véleményük szerint a 16–26. héten végzendő lézerkezelési vezérfonal újragondolandó.

Az FDA az iker-iker transzfúziós szindróma kezelésére a fétoszóópia használatát a 16–26. terhességi hét között engedélyezi. A szerzők az ajánlás újragondolását javasolják.

*Jakobovits Antal dr.*

## MEGHÍVÓ

**A Szent János Kórház és Észak-budai Egyesített Kórházak Tudományos Bizottsága**  
tisztelttel meghívja az érdeklődőket a következő tudományos ülésére.

**Időpont: 2015. május 28. (csütörtök) 14 óra**

**Helyszín: Szent János Kórház Auditórium – 1125 Budapest, Diós árok 1–3.**

**Téma: Vascularis pathológiák és agydaganatok mikrosebészeti megoldásai**

Üléselnök: *Prof. Dr. Jánosi András*

### Program:

*Nyáry István, Farkas István, Viola Árpád, Szloboda Péter, Julow Jenő:*

Aneurysmák mikrosebészeti ellátásának aktuális kérdései

15 perc

*Farkas István, Viola Árpád, Varga Szabolcs, Szendrey-Kiss Zsolt, Nyáry István:*

Cavernomák műtéti megoldásai

15 perc

*Viola Árpád, Gati András, Varga Szabolcs, Gál Erika, Nyáry István:*

Csecsemő- és gyermekkori daganatok műtéti ellátása

15 perc

*Valálik István, Szloboda Péter, Gati András, Varga Szabolcs, Julow Jenő:*

Mély agyi struktúrákból történő célzott mintavétel

15 perc

*Hável János, Szloboda Péter, Farkas István, Gál Erika, Nyáry István:*

Multiplex metastasisok műtéti ellátásának stratégiája

15 perc

*Szloboda Péter, Valálik István, Hável János, Szendrey-Kiss Zsolt, Gati András, Julow Jenő:*

Állományi daganatok sebészetét támogató képalkotó eljárások

15 perc

Minden érdeklődőt szeretettel várunk!

Thyssen, J. P.,  
Maibach, H. I. (eds.):

## Filaggrin: Basic Science, Epidemiology, Clinical Aspects and Management

Springer-Verlag, Heidelberg, 2014  
373 oldal

ISBN 978-3-642-54378-4

A filaggrin kulcsfontosságú fehérje az epidermalis barrier felépítésében. A frissen megjelent munka klinikai és immunológiai szempontból tárgyalja a fontos építőelemet, és ennek keretében új fogalmakkal, új klinikai összefüggésekkel ismerkedünk meg.

A sok vonatkozásban új információt adó könyv hét nagy részből áll, amely kezdődik az alapismeretekkel, folytatódik az azonosító és vizsgálati módszerekkel, majd a filaggrin és atópiás betegség kapcsolatának ismertetésén át a kezelésig tart. A munka megírásában számos szerző vett részt.

Mintegy félszáz éve került leírásra az úgynevezett stratum corneum basic protein (SCBP), amely hisztidinben gazdag, és amelyről megállapították, hogy interfilamentos mátrixfehérjeként működik. Később kimutatták, hogy az SCBP in vitro kondenzálódik és keratinintermedier-rostokká rendeződik; ekkor alkották meg a filaggrin (*filamen aggregating protein*) fogalmat. Míg a filaggrin a stratum corneumban hisztokémiailag is kimutatható, addig a prekursor profilaggrin a stratum granulosumban helyezkedik el, mint jelentős  $\text{Ca}^{++}$ -kötő fehérje. A filaggrin a bőrben, az orrban, a kötőhártya keratinizált részében és minimálisan a bélrendszerben mutatható ki.

A bőr barrierje fizikális és innate immunrészből áll. A filaggrin a stratum corneum komponenseinek egyike és más struktúrfehérjékkel (loricrin, involucrin és a kis prolinban gazdag proteinekkel) együtt kereszt-kötésben van a lipidelemekkel. A profilaggrinmolekula 435 kD nagyságú és az S100 kalciumkötő fehérjecsald tagjaként a legnagyobb humán fehérjék egyike. Jellemzője, hogy nagymértékben foszforizált, ezért oldhatatlan. Nagyobb része 10–12 ismétlődő filaggrinmonómból áll; a kódoló gén az 1q21 kromoszómán található az úgynevezett epidermalis differenciálódási komplexen lokalizálva 3 exont és 2 intront kapcsol össze. Palmer és mtsai 2006-ban mutatták ki, hogy a filaggrin gén két loss-of-function mutációjához (R501X, 2282del4) gyakrabban társul atópiás der-

matitis, ami a kórkép genetikai hátterére utal. A filaggrin gén loss-of-function mutációk felismerése és ezeknek az ichthyosis vulgaris és atópiás dermatitis megjelenésében való jelentősége a vizsgálatok óriási lendületét indította el azzal a céllal, hogy a csökkent filaggrinkifejeződés következményeként az atópiás dermatitisben megfigyelhető bőrbarrier- és immunlétérést megvilágítsa. A fejezet szerzői utalnak arra, hogy a profilaggrin a terminális differenciálódás alatt gyorsan defoszforizálódik, és funkcionális filaggrinmonomerek jönnek létre, amelyek a keratinintermedier-rostokhoz kötődnek; ezekről való leválasztásuk a peptidil arginin deiminase révén történik szabad aminosavakká. Ezt a folyamatot a *caspase 14*, *calpain 1* és *bleomycin hydrolase* segíti. A filaggrinlebontódás termékei a stratum corneum savi pH-jának kialakulásában játszanak szerepet. Emellett ezek a termékek a bőrfelszíni, úgynevezett natural moisturizing factor kialakulásához több mint 50%-ban járulnak hozzá. A natural moisturizing factor ozmolitikus hatások révén a bőr hidratálását és a bőrfelszín pH-ját tartja fenn. A profilaggrinnak a filaggrinen át a natural moisturizing factorba való átalakulása az úgynevezett „F pathway”. A filaggrinben lévő aminosavak jelentős része hisztidin, ami trans-urocain savvá (UV-sugárzás ellen véd) és pirrolidon-5-karboxil-savvá bontódik; utóbbi a glutaminból és glutaminsavból származik. E rész kutatói utalnak arra, hogy in vivo az úgynevezett Raman spektroszkópia és biokémiai vizsgálatok mutatták ki, hogy a filaggrinlebontódási termékek erősen lecsökkentek *caspase 14*-hiányos egerekben, a vad típusúakkal ellentétben. Hivatkoznak a szerzők a munkában arra is, hogy filaggrinkimerített epidermisben a filaggrin csökkent vagy hiányos, ami morfológiailag is megfigyelhető a stratum granulosumban, illetve a stratum corneumban. Ugyanakkor a gyulladás mind a filaggrin, mind a profilaggrin poszttranszlacionális lenyomatát is érinti, ahogy ezt a gyulladásos citokinek általi *caspase 14* csökkenése is igazolja. A filaggrinhiány és barrierkárosodás különösen ichthyosis vulgarisban vizsgálható, amelyre a tenyéri-talpi fokozott vonalazottság, keratosis pilaris, és az atópiás dermatitishez való társulás is jellemző. Mivel atópiás dermatitis betegek mintegy 25%-a filaggringén-mutációt mutat, ez másodlagos módon érinti a barrierműködést. Önálló fejezet szól arról, hogy a barrier részét képezik a lipidek is, amelyek három csoportra: ceramid-, szabad zsírsavak és koleszterolra oszthatók. Atópiás dermatitis betegek bőrére alacsonyabb ceramidszint és foko-

zott transepidermalis folyadékvesztesség a jellemző. Atópiás dermatitis betegek bőrének pH-ja még a tünetmentes részekben is magasabb.

Ismert, hogy atópiás dermatitis betegek bőrében lévő bőséges interleukin-4 és interleukin-13 csökkenteni képesek a filaggrinkifejeződést primer keratinocytatényészetekben. Az interleukin-17-et a Th17 lymphocyták interleukin-23 stimulációjára termelik. Az interleukin-17E (interleukin-25) nagy koncentrációban található meg Th2-mediált kórképekben, így asztmában és atópiás dermatitisben is. Az interleukin-31 (amelyet a Th2-sejtek, hízósejtek, dendritsejtek, monocyták termelik) atópiás dermatitis betegek bőrében is termelődik. A Th1, Th2, Th17, Th22 dominálta összes típusú gyulladásos válasz bőrbarrierzavarokat vált ki, és a jelen eredmények szerint ez a filaggrin alacsony szintjének tudható be.

A bőr vonatkozásában az allergénspecifikus immunválaszok területén új szereplők vannak jelen: hámsejtek, innate lymphoid sejtek és a D-vitamin. Az utóbbi években az érdeklődés az innate lymphoid sejtekre irányult, amelyeknek a jellemzője, hogy a T-, B-, dendrit- stb. sejtekkel társult markerek kifejeződése hiányzik. A fejezet szerzői felhívják a figyelmet arra, hogy az atópiás dermatitis gyulladásos formájában az interleukin-17-et mind a Th17-sejtek, mind az innate lymphoid sejtek termelik. Emellett atópiás dermatitisben a hámsejtek fokozottan választják el a thymic stromal lymphopoetint. Ismert, hogy a D-vitamin szabályozza a keratinocyták növekedését, differenciálódását és befolyásolja az immunválaszukat. Az  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  végtermék biológiai hatásait a D-vitamin-receptor irányítja, amely a nukleáris hormon receptor szupercsaládhoz tartozik. A D-vitamin a hámsejteket és a makrofágokat nagyobb antimikrobiális peptid-szintézisre serkenti. Külön fejezetben foglalkoznak a szerzők a humán filaggrin-2 (ifapsoriasin), az S100-fused-type fehérjecsald másik elemének tárgyalásával, amely elsősorban az epidermisfiggélék képleteinek hámjában fejeződik ki. A profilaggrinnal ellentétben a filaggrin-2-ről kevés adatunk van. Előzetes közlések szerint a filaggrin-2 erősebben fejeződik ki a basaliomákban, laphámsejtes rákokban és praecarcinomás állapotokban.

A filaggrinnak ép és kóros állapotban játszott szerepét főleg egerekben vizsgálták, és szerepe emberben még nem tisztázott. A profilaggrin loss-of-functions mutációk jelentősen hozzájárulnak például az ichthyosis vulgaris és az atópiás dermatitis megismeréséhez. Az európai populáció



mintegy 9%-ában a csonkolt R501X és 2282del4 mutációk a leggyakoribbak. Mindkét fenti kórképben ezek a mutációk az 1q21 kromoszómán helyezkednek el. A filaggrinhiányos bőrállapotok állatmodelljeként a flaky tail egér szolgál, mivel ez az állat az emberi atópiás dermatitishez hasonló barrierzavart mutat.

A filaggrin genotipizálása keretében említik meg a fejezet szerzői, hogy a filaggrin génben több mint 1300 genetikai variánst regisztráltak, és ezek közül mintegy 60 loss-of-function mutáció. Jóllehet, a filaggrin gén nullmutációk prevalenciája egész Európában változó, az R501X és 2282del4 a leggyakoribb, és mindig szignifikáns összefüggést mutat az atópiás dermatitissel és az ichthyosis vulgarissal. Az öt vizsgált ázsiai népesség (Japán, Szingapúr, Kína, Tajvan és Korea) tagjaiban a 3321delA FLG-mutáció volt a leggyakoribb.

Az utóbbi években a filaggrin gén loss-of-function mutáció az atópiás dermatitis jelentős genetikai markerévé lépett elő. Említésre méltó, hogy a filaggrinkifejeződés kisebb a tünetes atópiás dermatitis betegek bőrében loss-of-function mutáció nélkül. Ez az összes ekcémás beteg zavart bőrbarrier-funkciója egységes betegségútjának egy indikátora, ami aláhúzza a korai életkorban az intakt bőrhám jelentőségét. A zavart barrierműködés és az emelkedett thymic stromal lymphopoietin szint az úgynevezett atópiás folyamat (marsh) sarokköve. Az atópiás dermatitis ennek a sornak az első tagja. Adatok vannak arra, hogy a filaggrin gén mutációi nemcsak az ekcéma, hanem az asthma kezdeti tünetei és progressziója szempontjából is jelentőséggel bírnak. Az allergiás rhinitis (szénaláz) nemritkán az atópiás dermatitis keretében jelenik meg. A filaggrin gén mutációi növelik a ételérzékenység esélyét, de

nem emelik az allergia kockázatát 1 éves csecsemők körében.

Az ichthyosis vulgaris emberben a leggyakoribb, egyetlen génhez kötött rendellenesség. A filaggringén-mutációk jelenléte a legerősebb genetikai esélyt jelenti arra, hogy az atópiás dermatitis megjelenjen. Tény, hogy atópiás dermatitisben az AD Th2 jellegű gyulladás csökkenti a filaggringén-kifejeződést és circulus vitiosust indít el. A száraz, xeroticus bőr a népesség jelentős részét érinti, amelyre jellemző a durva, száraz, hámló jelleg. A stratum corneum úgynevezett acelluláris elemei közé tartoznak a struktúrproteinek, az intercelluláris lipidek, a natural moisturizing factor és az enzimrendszerek. A szervezet folyadékvesztésének megakadályozására a bőr több összetevőből álló higroszkopikus médiomot, natural moisturizing factort tartalmaz.

A száraz bőr kezelésében a *humektánsok* (vegyületek, amelyek vonzzák és megtartják a folyadékot) és a *hidratáló* (higroszkópos) anyagok játszanak fontos szerepet. A humektánsok higroszkopikus tulajdonságúak és főleg glicerint és propilén-glikolt tartalmaznak. A filaggringén-mutációk a kézcékma különböző típusaival társultak, és befolyásolhatják a betegség prognózisát. A szakorvosnak lehetőség szerint csökkennie kell a helyi szteroid alkalmazását. A dermatosisok közül psoriasisban a gyulladásos folyamatok a filaggrin kifejeződését csökkentik.

A dermatológia szempontjából a filaggringén-mutációk megértése a bőrbarrier és ekcéma vonatkozásában új szemléletet hozott, aminek hatása van a helyi és szisztémás kezelésre. Klinikai szemészeti vonatkozásban említésre méltó, hogy csak kevés filaggrin található az ép corneában és a kötőhártyában. Feltehető, hogy a károsodott

bőrbarrieren át bejutó exogén anyagok conjunctivalis expozíció esetén gyulladást válthatnak ki. A bélrendszer tekintetében a szerzők két idült kórképet választottak ki, a Crohn-betegséget és colitis ulcerosát, illetve az eosinophil oesophagitist. Az előbbi kórképekben nem volt összefüggés kimutatható a filaggringén-mutációkkal. A filaggringén-mutációk szerepet játszhatnak az orális betegségek és orális kontakt ekcéma esetében. A szájnyalakahártya-filaggrin megkötheti a fémionokat (nikkel, higany, króm) és befolyásolhatja a különböző típusú allergia kialakulását.

A filaggringén-mutáció karrierállapot ismerete alapját adja a farmakológiai és nem farmakológiai beavatkozásoknak, a személyre szabott orvoslásnak. A károsodott bőrbarrierre genetikailag predisponált egyéneket figyelmeztetni kell a cutan és nem cutan betegségek előfordulására. E betegeknek kerülniük kell az irritáns szereket, az alacsony páratartalmú helyeket és a pszichés stresszhatásokat. A túlzott napozás éppúgy kerülendő, mint az atópiás dermatitis melletti inherens asthma miatti kisállattartás.

A filaggrin az egészséges bőr és más szervterületek fontos alkotórésze; ennek mutációja esetén számos károsodás jöhet létre. Ennek egyik formája például az atópiás dermatitis. A bőrbarrier-funkció megértése érthetőbb lett a genetikai és immunológiai biomarkerek, a filaggrin felfedezésével, ami ahhoz vezetett, hogy minél közelebb nézzük, annál összetettebb az atópiás dermatitis patogenezeise.

Az enciklopédiaként használható könyv mind a klinikusok, mind a kutatók figyelmébe ajánlható.

Schneider Imre dr.