

Az extracelluláris mátrix rendellenességei epithelialis-stromalis és stromalis cornealis dystrophiákban

Varkoly Gréta dr.¹ ■ Bencze János¹
Módis László dr.^{2*} ■ Hortobágyi Tibor dr.^{1*}

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai Intézet, Neuropatológiai Tanszék, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Szemklinika, Debrecen

A humán szaruhártya extracelluláris mátrixban gazdag. Legnagyobb részét a főként kollagénrostokból és proteoglikánokból álló, a cornea középső részén elhelyezkedő stroma teszi ki. A cornealis epithelialis-stromalis és stromalis dystrophiák a szaruhártya olyan autoszomális dominánsan vagy recesszíven öröklődő elváltozásai, amelyek kialakulásában gyulladásos, fertőző vagy traumás folyamatok nem játszanak szerepet. Az elváltozások a cornea minden rétegében megjelenhetnek, de a dystrophiák legtöbb altípusában a stroma érintett. Általában gyermekkorban vagy fiatal felnőttkorban alakulnak ki, a diagnózis viszont csak később, a tünetek megjelenésekor lehetséges (epithelialis eróziók, látáscsökkenés, fotofóbia). A cornea rétegei között lerakódó, különböző fehérjeaggregátumok (hialin, amyloid, krisztallin) a szaruhártya enyhébb vagy kifejezettebb elhomályosodását, a transzparencia részleges vagy teljes elvesztését okozzák a stromalis extracelluláris mátrix rendezettségének hiánya miatt. Mivel egyes cornealis dystrophiákban a keratán-szulfát proteoglikánok szintézise érintett, funkciójuk elvész, így nem tudják fenntartani az egyenlő interfibrillaris távolságot. Az elváltozások a progresszió során a látást nagymértékben korlátozó cornealis homályhoz vezetnek, ezért keratoplasztika válhat szükségessé. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(33), 1299–1303.

Kulcsszavak: cornea, cornealis dystrophia, cornealis extracelluláris mátrix

Disorders of the extracellular matrix in epithelial-stromal and stromal corneal dystrophies

The human cornea is rich in extracellular matrix. The stroma constitutes the main thickness of the cornea, which consists of collagens and proteoglycans mainly. The epithelial-stromal and stromal dystrophies of the cornea are either autosomal dominant or recessive inherited disorders, which are unrelated to inflammation or trauma. The diseases can manifest in each layer of the cornea, but in most cases the corneal stroma is affected. Generally, they develop in childhood or young adulthood but the diagnosis is only possible when clinical signs (epithelial erosions, decreased visual acuity, photophobia) develop. The different protein aggregates (hyaline, amyloid, crystalline) deposited in the corneal layers result in mild or advanced corneal opacity and loss of the corneal transparency due to disorganisation of the extracellular matrix. In some of the corneal dystrophies the keratane sulphate proteoglycan loses its function which results in a loss of the regular interfibrillar spacing. Due to the severe corneal opacity patients may need corneal transplantation.

Keywords: cornea, corneal dystrophy, corneal extracellular matrix

Varkoly, G., Bencze, J., Módis, L., Hortobágyi, T. [Disorders of the extracellular matrix in epithelial-stromal and stromal corneal dystrophies]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(33), 1299–1303.

(Beérkezett: 2016. március 22.; elfogadva: 2016. május 29.)

*Módis László és Hortobágyi Tibor egyaránt 'utolsó szerző'.

Rövidítések

BIGH3 = TGF β I = (transforming growth factor β induced) transzformáló növekedési faktor indukált; CHST6 = (carbohydrate-sulfotransferase 6) karbohidrát-szulfotranszferáz 6; E-cadherin = endothelialis cadherin; E-szelektin = endothelialis szelektin; ECM = extracelluláris mátrix; GCD = granularis cornealis dystrophia; IC3D = (International Committee for Classification of Corneal Dystrophies) Nemzetközi Cornealis Dystrophia Klasszifikációs Bizottság; ICAM-1 = (intracellular adhesion molecule 1) intracelluláris adhéziós molekula 1; LCD = lattice cornealis dystrophia; MCD = macularis cornealis dystrophia; TGF β I = (transforming growth factor β induced) transzformáló növekedési faktor indukált; UBIAD1 = (Ubi A phenyltransferase domain containing 1) Ubi A feniltranszferáz domént tartalmazó gén

A cornealis dystrophiák a szaruhártya öröklött, nem gyulladással eredetű elváltozásai. Pontos előfordulási arányuk meghatározatlan, de a dystrophiák minden altípusa ritka [1]. A DE-KK Szemklinikán 1946–2009 között corneatranszplantáción átesett betegek (4778 páciens) körében az esetek 6%-ában stromalis cornealis dystrophia, 1,3%-ában pedig endothelialis-cornealis dystrophia volt a szaruhártya-átültetés indikációja [2]. A betegség különböző gének mutációja következtében jön létre [3]. A mutációk kóros szerkezetű fehérjék termeléséhez vezetnek (például kóros szerkezetű keratán-szulfát proteoglikán) [4], amelyek oldhatatlan anyagként rakódnak le a cornea rétegein (1. ábra) belül. Általában az élet 1–2. évtizedében kezdődnek [3], de csak később, a 3–4. vagy akár a 6. évtizedben manifesztálódnak. Az elváltozás mindkét szemet érinti, a betegség progressziója során a cornea transzparenciája elvész, és a fokozódó szaruhártyahomály a látásélességet különböző mértékben korlátozza [1].

A legújabb IC3D (International Committee for Classification of Corneal Dystrophies) -klasszifikáció a cornealis dystrophiákat a depozitumok lerakódási helyének alapján négy fő kategóriába sorolja be, amelyek a következők:

1. epithelialis és subepithelialis dystrophiák;
2. epithelialis-stromalis dystrophiák;
3. stromalis dystrophiák;
4. endothelialis dystrophiák [5].

Epithelialis-stromalis dystrophiák

Epithelialis-stromalis dystrophiákban a génmutációk következtében keletkező kóros fehérjék a Bowman-membránban és a stroma elülső rétegében rakódnak le. Ebbe a kategóriába tartozó betegségek a Reis–Bücklers, Thiel–Behnke, lattice, valamint a granularis cornealis dystrophia I-es és II-es típusai [5]. Valamennyi altípus autoszomális domináns öröklődést mutat, az 5q31 kromoszómán található BIGH3 (transforming growth factor β induced – TGF β I) gén mutációja okozza a dystrophia kialakulását. Az érintett gén az adhéziós molekula-

laként szolgáló keratoepithelin fehérjét kódolja [6]. Normális körülmények között a keratoepithelin egy kis-méretű fehérje, ezért a cornea rétegei között diffúzióra képes. Mutáció következtében azonban hibás keratoepithelin termelődik, a fehérje oldhatatlan lesz, így proteolitikus fragmentjeivel együtt lerakódik a szaruhártyában [5].

Reis–Bücklers cornealis dystrophia

A Reis–Bücklers-dystrophia korán, 4–5 éves kor körül jelentkezik fájdalmas, visszatérő cornealis eróziók, fotofóbia [1], valamint progresszív látásromlás tüneteivel [7]. Kezdetben irreguláris, szürkésfehér opacitások alakulnak ki a Bowman-membránban és a stroma elülső részében, majd előrehaladott stádiumban a stroma mélyebb rétegeit és a limbust is érinthetik.

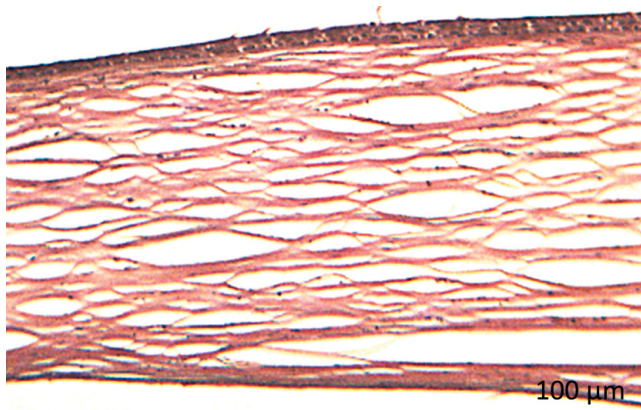
A subepithelialis és a stromában lerakódó gyűrű formájú anyagok hialindepozitumok, amelyek megszakítják a Bowman-membrán folyamatosságát (2. A) ábra). A hialindepozitumok Masson-féle trikrómfestéssel piros színben tűnnek fel [5].

Lattice cornealis dystrophia (LCD)

A lattice cornealis dystrophia a leggyakoribb cornealis dystrophia [5]. A Reis–Bücklers-dystrophiához hasonlóan az élet első évtizedében jelenik meg bilaterális látáscsökkenés, fájdalmas szaruhártya-eróziók képében [8]. Réslámpás vizsgálat során radialisan orientált, üvegszerű opacitások fedezhetők fel a stroma elülső részében. Kezdetben az úgynevezett „lattice-vonalak” (rácsrostok) a cornea centrális részén helyezkednek el, majd ahogy a betegség súlyosbodik, úgy terjed a periféria, valamint a stroma mélyebb rétegei felé [9]. Mikroszkópos vizsgálattal amyloiddepozitumok láthatók az epithelium basalis membránja és a Bowman-membrán között, illetve a stromában, amelynek köszönhetően a rendezett lamelláris szerkezet felbomlik (2. B) ábra). Az amyloiddepozitumok polarizációs mikroszkóppal vizsgálva almazöld kettős törések formájában tűnnek fel (2. C) ábra). Ezenkívül epithelialis atrophia, a basalis membrán degenerációja és a Bowman-membrán elvékonyodása vagy hiánya jellemzi.

A lattice cornealis dystrophia több altípusra osztható. Bizonyos altípusai a BIGH3 gén mutációja miatt alakulnak ki (lattice cornealis dystrophia I, IIIA, I/IIIA, IV-es típusok) [5], míg a II-es típus a GSN (gelsolin) gén mutációja következtében. A gelsolin a 9. kromoszómán található gén, amely egy amyloid prekursor proteint kódol. Ennek feladata az aktin eltávolítása a sérülés és a gyulladás helyéről. Ebben az esetben nemcsak a cornea érintett, hanem a bőr és az agyidegek is [10].

Az LCD IIIA altípusa az 5–7. évtizedben jelenik meg, vastagabb lattice-vonalak jellemzik [11], nem úgy, mint az I/IIIA típust, ahol vékony lattice-vonalak láthatók [5].

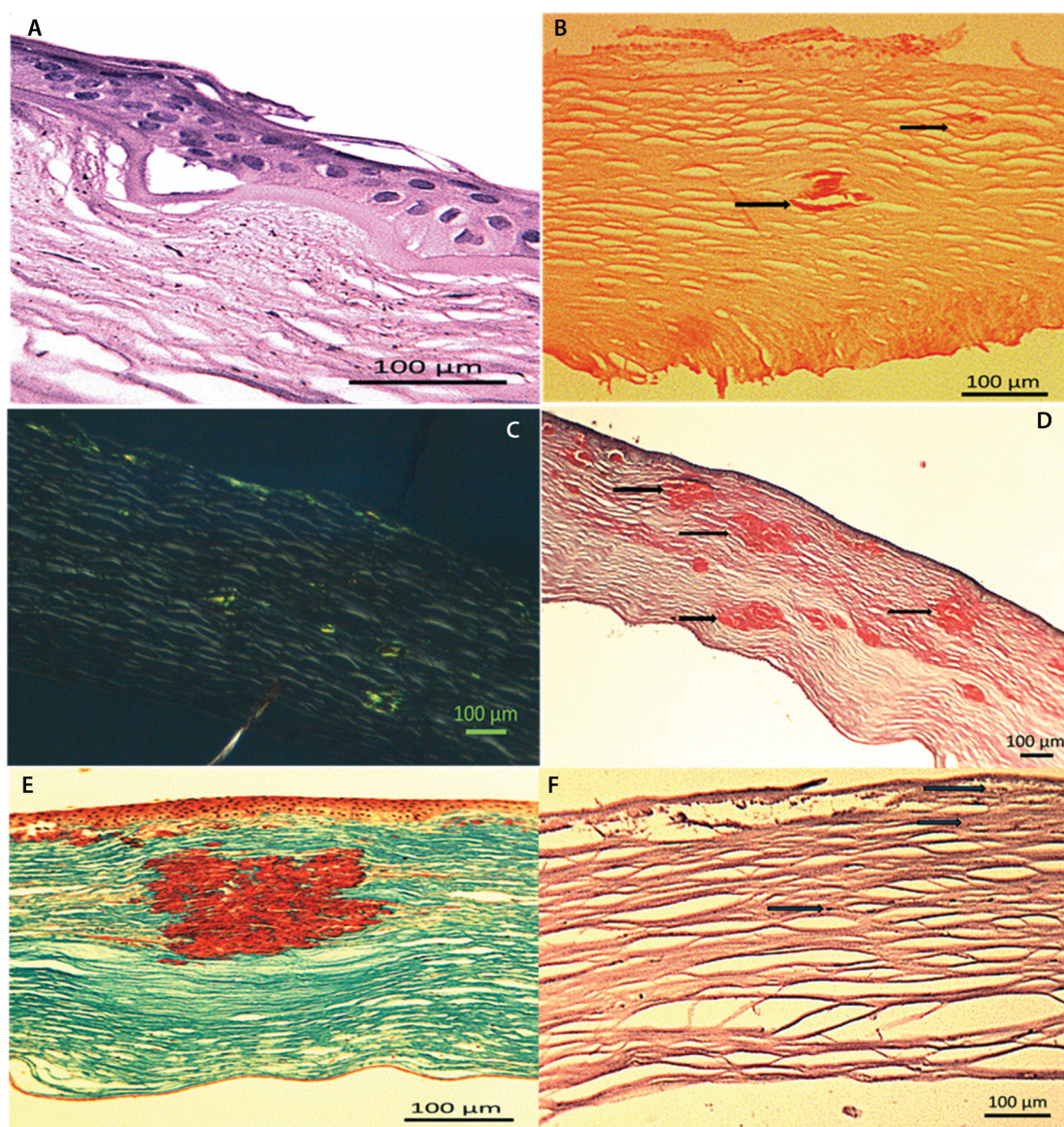


1. ábra | Ép cornea (hematoxinin-eozin festés)

A IV-es típus a 7-9. évtizedben jelenik meg. Kicsiny, vékony lattice-vonalak, epithelialis eróziók és amyloiddepozitumok jellemzik [10].

*Granularis cornealis dystrophia,
I-es típus (GCD, Groenouw I-es típus)*

Az élet első évtizedében jelenik meg [5] szürkésfehér morzsaszerű opacitások képében. Az opacitások a cornea centrális részén helyezkednek el, de a depozitumok között és perifériásan a szaruhártya tiszta. A többi dystrophiához hasonlóan autoszomális domináns öröklődésű, bilaterális megjelenésű [12]. A betegség kezdetben tünetmentes, később azonban az opacitások látáscsökke-



2. ábra | Cornealis dystrophiák szövettani jellemzői. **A)** Reis-Bücklers cornealis dystrophia; Bowman-membrán elvékonyodása látható. **B)** Lattice cornealis dystrophia; kongóvörös festéssel láthatók a stromában lerakódó amyloiddepozitumok (nyíl). **C)** Lattice cornealis dystrophia; az amyloiddepozitumok polarizációs mikroszkóppal vizsgálva almazöld kettős törést mutatnak. **D)** Granularis cornealis dystrophia, I-es típus; eosinophil festődést mutató hialindepozitumok a stromában (nyíl). **E)** Granularis cornealis dystrophia, I-es típus; Masson-féle trikrómfestéssel a hialindepozitumok vörös színűek. **F)** Macularis cornealis dystrophia; PAS-sal festődő glükózaminoglikánok lerakódása subepithelialis és a keratocytákban (nyíl)

néshez vezetnek [13]. A visszatérő cornealis eróziók incidenciája kisebb, mint LCD esetében.

Mikroszkóppal vizsgálva a depozitumok kemény cucorka alakú, eosinophil-hialinszerű anyagok, amelyek kezdetben a stroma elülső részében, majd progresszió folyamán a stroma mélyebb rétegeiben is megjelennek [1] (2. D) ábra). Masson-féle trikrómfestéssel a hialindepozitumok vörös színűek [12] (2. E) ábra).

Granularis cornealis dystrophia, 2-es típus (Avellino-dystrophia, kombinált, granularis-lattice cornealis dystrophia)

A granularis cornealis dystrophia 2-es típusában mind a granularis dystrophiára jellemző hialindepozitumok, mind a lattice dystrophiára jellemző amyloiddepozitumok megtalálhatók a cornea stromájában. Általában tizenéves korban jelentkezik. Az opacitások kicsi szürkés-fehér gyűrű, csillag vagy akár tüske alakú elváltozások lehetnek a stroma superficialis rétegében. Progresszió során a kicsiny pontszerű elváltozások lattice-vonalakká alakulnak. Az epithelialis-stromalis dystrophiákra jellemzően fájdalommal, epithelialis eróziókkal és látáscsökkenéssel jár [14]. Masson-féle trikrómfestéssel a hialindepozitumok vörös színűek [12]. Az amyloiddepozitumok kongóvörös festéssel, polarizációs mikroszkóp alatt vizsgálva almazöld birefringenciájú [14].

Stromalis cornealis dystrophiák

A stromalis cornealis dystrophiákban a mutációk következtében létrejövő elváltozások a cornea stromáját érintik. A legújabb IC3D-klasszifikáció alapján a csoportba tartozó dystrophiák a macularis és a Schnyder cornealis dystrophiák [15].

Macularis cornealis dystrophia (MCD, Groenouw cornealis dystrophia 2-es típus)

A macularis cornealis dystrophia autoszomális recesszív öröklődésű betegség, amelynek kialakulása a 16. kromoszómán található CHST6 (carbohydrate-sulfotransferase 6) génnel hozható összefüggésbe. A gén mutációja a keratán-szulfát proteoglikánok szintézisének zavarához vezet [16]. A dystrophia általában fiatal életkorban jelentkezik, de akár a 6. évtizedben is kezdődhet. Kevésbé gyakori, mint az LCD és a GCD, de a macularis cornealis dystrophia esetében a látásélesség csökkenése sokkal súlyosabb [1]. Diffúz cornealis homály jellemzi, a szaruhártyán felhőszerű homályok jelennek meg. Az opacitások mind centrálisan, mind perifériásan megtalálhatók és a stroma egész vastagságát érintik. Az MCD, bár stromalis dystrophia, de érinti a Descemet-membránt és az endotheliumot is [17].

Az MCD-nek három altípusa van [18]. Az I-es és I/A altípusok esetében a páciensek szérumban és cornealis extracelluláris mátrixában nincs detektálható keratán-szulfát-szint. Az MCD II-es altípusában a betegségben szenvedők szérumban a keratán-szulfát-szint normális [1].

Hisztopatológiai szempontból vizsgálva a betegséget intracitoplazmatikus anyagfelhalmozódás látható a keratocytákban és az endothelsejteknél. Ezek PAS-sal festődő glükózaminoglikánokat tartalmaznak [5] (2. F) ábra), valamint az ECM-ben abnormálisan szulfatált kondroitináz-ABC lelhető fel.

MCD-ben a cornealis vastagság csökkent, ennek oka hibás keratán-szulfát proteoglikán szintézis, amelynek következtében a kollagénrostok ugyan normális átmérőjűek, de az interfibrillaris távolság kisebb, mint normális corneákban.

A Descemet-membrán elülső része normális vastagságú, nem figyelhető meg elváltozás, míg a hátsó rész vacuolumképződés miatt lépesmézyszerű mintázatot mutat [1].

Schnyder cornealis dystrophia

A Schnyder cornealis dystrophia autoszomális domináns öröklődésű, bilaterális megjelenést mutató, stromalis cornealis dystrophia [19]. A betegség kialakulásáért az 1p36 kromoszómán található UBIAD1 (Ubi A phenyltransferase domain containing 1) gén mutációja felelős [20], amely a koleszterolmetabolizmus zavarát vonja maga után. A betegség pontos patogeneze nem ismert, de feltételezések szerint az UBIAD1 gén olyan proteint termel, amely a koleszterolmetabolizmusban játszik szerepet [21]. A fehérje károsodása miatt krisztallindepozitumok rakódnak le a cornea stromájában [22]. A krisztallinlerakódás oka viszont ismeretlen, mert kérdéses, hogy fokozott termelődése vagy csökkent eltávolítása okozza a cornea rétegei közötti felhalmozódását. Immunhisztokémiai eljárásokkal HDL- (apo-AI, apo-AII, apo-C) lerakódás figyelhető meg.

A dystrophia az élet első évtizedében jelentkezik, az idő folyamán lassan progrediál. A betegség diagnosztizálása nem könnyű feladat, gyakran csak a páciensek 30-as éveiben deríthető ki [21]. Ennek oka, hogy a betegek csupán 54%-ában figyelhető meg a krisztallindepozitumok, ezek hiányában a diagnózis késhet [5].

Fiatal, huszonevesnél fiatalabb páciensek esetében centrális cornealis opacitás látható, ekkor a látásélesség és a cornealis érzékelés még megtartott. Később, huszoneves korban úgynevezett arcus lipoides látható a szaruhártya rétegei között, a látásélesség csökken. A 39 évnél idősebb páciensek esetében az egész stromát átérő homály detektálható a látásélesség lényeges csökkenése mellett.

A hisztopatológiai diagnózis elővigyázatosságot igényel, mert a szövet fixálása során a lipidek kioldódhatnak [21].

Következtetések

Az öröklött cornealis dystrophiák változatos szövettani képet mutatnak a mutációk (BIGH3, CHST6, UBIAD1) következtében létrejövő különböző kóros fehérjék termelődése és azoknak a szaruhártya különböző rétegeiben való lerakódása miatt [5]. A depozitumok a stromalis extracelluláris mátrix szerkezetének megváltozásához vezetnek [4], ezáltal a szaruhártya elveszíti transzparen-ciáját.

Ezek a mutációkon kívül más feltételezhető patogenezis is állhat a cornealis dystrophiák hátterében. A DE-KK Szemklinikán különböző adhéziós molekuláknak tulajdonítottak szerepet a cornealis dystrophiák kialakulásában. A kutatás során az ICAM-1 (intracellular adhesion molecule 1), az E-szelektin (endothelial selectin) és az E-cadherin (endothelial cadherin) adhéziós molekulákat vizsgálták lattice, granularis és macularis cornealis dystrophiákban. Kimutatták, hogy ezek az adhéziós molekulák normális corneákban nincsenek jelen, dystrophiákban viszont gyengébb vagy fokozott expressziójuk is megfigyelhető lehet a szaruhártya epitheliumában, a Bowman-membránban, illetve a stromában [23].

Az epithelialis-stromalis és a stromalis dystrophiák is fiatal életkorban alakulnak ki, de csak később manifesztálódnak szaruhártya-eróziók és a látásélesség csökkenése formájában.

A betegség előrehaladott stádiumában a fokozott cornealis homály és az eróziók miatt általában keratoplasztika válik szükségessé [1], ezért a cornealis dystrophiák kutatása, patogenezisük pontos ismerete kiemelkedő jelentőségű a sebészeti terápia időbeni megválasztásában vagy esetleges elkerülésében.

Anyagi támogatás: NAP_KTIA_13_NAP-A-II/7 (HT); AGR_PAC_13-1-2013-0008.

Szerzői munkamegosztás: A kézirat megszövegezésében, elkészítésében mind a négy szerző részt vett. A szerzők a kézirat végleges változatát elolvasták és jóváhagyták.

Érdeklőségek: A szerzőknek nincsenek érdeklőségeik.

Irodalom

- [1] *Klintworth, G. K.*: Corneal dystrophies. *OJRD*, 2009, 4(1), 7. DOI: 10.1186/1750-1172-4-7. <http://www.ojrd.com/content/4/1/7>
- [2] *Módis, L. Jr., Szalai, E., Facsó, A., et al.*: Corneal transplantation in Hungary (1946–2009). *Clin. Experiment. Ophthalmol.*, 2011, 39(6), 520–525.
- [3] *Waring, G. O. 3rd., Rodrigues, M. M., Laibson, P. R.*: Corneal dystrophies. I. Dystrophies of the epithelium, Bowman's layer and stroma. *Surv. Ophthalmol.*, 1978, 23(2), 71–122.
- [4] *Varkoly, G., Bencze, J., Hortobágyi, T., et al.*: The corneal wound healing and the extracellular matrix. [A cornealis sebgyógyulás és az extracelluláris mátrix.] *Orv. Hetil.*, 2016, 157(25), 995–999. [Hungarian]
- [5] *Birkholz, E. S., Syed, N. A., Wagoner, M. D.*: Corneal stromal dystrophies: A clinicopathologic review. *EyeRounds.org*, July 29, 2009. <http://webeye.opth.uiova.edu/eyeforum/cases/43-corneal-stromal-dystrophies.pdf>
- [6] *Kocak-Altintas, A. G., Kocak-Midillioglu, I., Akarsu, A. N., et al.*: BIGH3 gene analysis in the differential diagnosis of corneal dystrophies. *Cornea*, 2001, 20(1), 64–68.
- [7] *Rozzo, C., Fossarello, M., Galleri, G., et al.*: A common beta ig-h3 gene mutation (delta f540) in a large cohort of Sardinian Reis Bucklers corneal dystrophy patients. Mutations in brief no. 180. *Online. Hum. Mutat.*, 1998, 12(3), 215–216.
- [8] *Kim, H. B., Park, Y. S.*: Lattice corneal dystrophy. *J. Korean Ophthalmol. Soc.*, 1980, 21(3), 317–321.
- [9] *Klintworth, G.*: Lattice corneal dystrophy. An inherited variety of amyloidosis restricted to the cornea. *Am. J. Pathol.*, 1967, 50(3), 371–399.
- [10] *Purcell, J. J. Jr., Rodrigues, M., Chishti, M. I., et al.*: Lattice corneal dystrophy associated with familial systemic amyloidosis (Meretoja's syndrome). *Ophthalmology*, 1983, 90(12), 1512–1517.
- [11] *Stock, E. L., Feder, R. S., O'Grady, R. B., et al.*: Lattice corneal dystrophy type IIIA. Clinical and histopathologic correlations. *Arch. Ophthalmol.*, 1991, 109(3), 354–358.
- [12] *Konishi, M., Mashima, Y., Nakamura, Y., et al.*: Granular-lattice (Avellino) corneal dystrophy in Japanese patients. *Cornea*, 1997, 16(6), 635–638.
- [13] *Stewart, H. S., Ridgway, A. E., Dixon, M. J., et al.*: Heterogeneity in granular corneal dystrophy: Identification of three causative mutations in the TGFBI(BIGH 3) gene – Lessons for corneal amyloidogenesis. *Hum. Mutat.*, 1999, 14(2), 126–132.
- [14] *Lucarelli, M. J., Adamis, A. P.*: Avellino corneal dystrophy. *Arch. Ophthalmol.*, 1994, 112(3), 418–419.
- [15] *Nowinska, A.*: Stromal corneal dystrophies. *Acta Ophthalmol.*, 2014, 92(Suppl.), S253.
- [16] *Kaarniranta, K., Szalai, E., Smedowski, A., et al.*: A novel proteotoxic stress associated mechanism for macular corneal dystrophy. *Histol. Histopathol.*, 2015, 30(8), 921–930.
- [17] *Hassell, J. R., Newsome, D. A., Krachmer, J. H., et al.*: Macular corneal dystrophy: failure to synthesize a mature keratan sulfate proteoglycan. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1980, 77(6), 3705–3709.
- [18] *Vance, J. M., Jonasson, F., Lennon, F., et al.*: Linkage of a gene for macular corneal dystrophy to chromosome 16. *Am. J. Hum. Genet.*, 1996, 58(4), 757–762.
- [19] *Ingraham, H. J., Perry, H. D., Donnemfeld, E. D., et al.*: Progressive Schnyder's corneal dystrophy. *Ophthalmology*, 1993, 100(12), 1824–1827.
- [20] *Nickerson, M. L., Kostika, B. N., Brandt, W., et al.*: UBIAD1 mutation alters a mitochondrial prenyltransferase to cause Schnyder corneal dystrophy. *PLoS ONE*, 2010, 5(5), e10760.
- [21] *Weiss, J. S.*: Schnyder corneal dystrophy. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2009, 20(4), 292–298.
- [22] *Weiss, J. S., Rodrigues, M. M., Kruth, H. S., et al.*: Panstromal Schnyder's corneal dystrophy: ultrastructural and histochemical studies. *Ophthalmology*, 1992, 99(7), 1072–1081.
- [23] *Nemeth, G., Felszeghy, Sz., Kenyeres, A., et al.*: Cell adhesion molecules in stromal corneal dystrophies. *Histol. Histopathol.*, 2008, 23(8), 945–952.

(Hortobágyi Tibor dr.,
Debreccen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: hortobagyi@med.unideb.hu)

(Módis László dr.,
Debreccen, Nagyerdei krt. 98., 4032
e-mail: modis.laszlo@med.unideb.hu)