

Kardiológia

A statinok használata és a diabetes kialakulásának kockázata: retrospektív kohorszvizsgálat (Use of statins and the risk of incident diabetes: a retrospective cohort study) *Olotu, B. S., Shepherd, M. D., Novak, S., et al.* (Department of Pharmacy Practice, University of Kansas School of Pharmacy, 2010 Becker Dr., Lawrence, KS, 66047, Amerikai Egyesült Államok; e-mail: buzzlotus@ku.edu): **Am. J. Cardiovasc. Drugs**, 2016, 16(5), 377–390.

Számos vizsgálat igazolta a statinkezelés előnyeit a cardiovascularis betegségek primer és szekunder prevenciójának csökkentésében. Emellett azonban felmerült, hogy a statinok mérsékelten emelhetik az újonnan kialakult diabetes előfordulását. Ebben a retrospektív kohorszvizsgálatban nem diabeteses, 20–63 év közötti, statint szedők adatait összesítették. A betegek egy része már szedett statint ($n = 53\,212$), míg a másik része újonnan kezdte szedni a koleszterincsökkentőt ($n = 53\,212$). Nemcsak a gyógyszercsoport hatását vizsgálták meg, hanem egyes statinok diabetes kialakulására gyakorolt hatását is. Eredményeik azt mutatták, hogy a statinkezelés szignifikánsan emelte az újonnan kialakult diabetes incidenciáját (HR: 2,01; 99% CI 1,74–2,33; $p < 0,0001$). A diabetes kialakulása azonban egyes statinok között különbséget mutatott: a lovastatin-, az atorvastatin-, a simvastatin- és a fluvastatinszedők között magasabb volt, mint a pravastatin-, illetve a rosuvastatinkezelésben részesülőknél. Ennek alapján a szerzők felvetik annak lehetőségét, hogy ezt a statinok közötti különbséget is érdemes lenne figyelembe venni a statinkezelés kiválasztásánál.

Ábel Tatjana dr.

Pulmonológia

Az inhalációs kortikoszteroidok csökkenthetik az osteoporosist COPD-s nőbetegeknél (Inhaled corticosteroids can reduce osteoporosis in female patients with COPD) *Liu, S. F., Kuo, H. C., Liu, G. H., et al.* (Levelező szerző: Ho-Chang Kuo, Department of Pediatrics, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, No 123, Ta-Pei Road, Niasong District, Kaohsiung 833,

Taiwan, Kínai Köztársaság; e-mail: erickuo48@yahoo.com.tw): **Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.**, 2016, 11, 1607–1614.

Az osteoporosis a krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) egyik leggyakoribb társbetegsége. Kialakulását elősegíti a szisztémás gyulladás, a rossz táplálkozás és a csökkent fizikai aktivitás. Rizikótényezője továbbá az életkor, a menopausa, a női nem és az osteoporosis egyéb általános rizikótényezői. Ismeretes, hogy a szisztémás szteroid krónikus szedése mellékhatásként szintén okozhatja. Az inhalációs kortikoszteroidokat rutinszerűen használják a COPD kezelésében. Alkalmazásukkor a Lung Health II vizsgálatban fokozott csonttömegvesztést mutattak ki, azonban az Euroscop és a TORCH trial ezt nem erősítette meg.

Szerzők retrospektíve dolgozták fel az 1997 és 2009 között újonnan diagnosztizált COPD-s nőbetegek adatait, követve őket 2011-ig. Kizárták a 40 évesnél fiatalabbakat, valamint azokat, akiknél az osteoporosis ismert volt a COPD diagnosztizálásakor. Inhalációs szteroidot 10 723 páciens közül 812 használt, míg 9911 nem.

A 100 ezer betegévre számolt osteoporosis-incidencia az inhalációs szteroidot nem használókon 4395, a használókon 2709 volt. HR: 0,73, 95%-os konfidenciaintervallum 0,63–0,84. A magasabb inhalációs szteroidadag kisebb kockázattal járt: 20 mg-ot nem meghaladónál HR: 0,84, 60 mg felett HR: 0,72. Természetesen az eredményeket korrigálták életkor, egyéb rizikótényezők, egyéb gyógyszerelés stb. szempontjából.

Az eredmény szerint COPD-s nőknél az inhalációs szteroid protektív az osteoporosisal szemben.

A meglepő eredményt több tényező magyarázhatja. COPD-ben a gyulladásos mediátorok a tüdőből a vérbe jutva szisztémás gyulladást tartanak fenn. A vérben magasabb szinten kimutatható mediátorok, mint a CRP, TNF-alfa, IL-6 pedig ismert rizikótényezői az osteoporosist is. Az inhalációs szteroid a COPD-s gyulladásra hatva csökkentheti a szisztémásan ható mediátorok szintjét. Ezt vizsgálatok ki is mutatták. A beteg állapotának javulásával nő a terhelhetősége, márpedig az immobilitás szintén ismert rizikótényezője a csontszövetvesztésnek.

Nagy László Béla dr.

Radiológia

A vena cava inferior képalkotó vizsgálata (Imaging evaluation of the inferior vena cava) *Smillie, R. P., Shetty, M., Boyer, A. C., et al.* (Department of Diagnostic Radiology, Beaumont Health System, Beaumont Hospital Royal Oak, 3601 W 13 Mile Rd, Royal Oak, MI 48073, Amerikai Egyesült Államok): **Radiographics**, 2015, 35(2), 578–592.

A vena cava inferior (VCI) az egyik legnagyobb ér, az alsó végtagokból és a hasi zsigerekéből vénás vért visz a jobb pitvarba. A VCI fontos, de gyakran figyelmen kívül hagyott képlet a hasi képalkotásnál. A VCI sokféle betegségben megváltozhat, és a vizsgálata fontos információt adhat a klinikus számára. A VCI első vizsgálatára leggyakrabban más indikációval végzett CT-vizsgálatnál kerül sor. A rutin hasi képalkotási protokollok nagy része nem optimális a VCI vizsgálatára. A szerzők áttekintik a VCI sokféle elváltozásait és a CT, az MRI, az angiográfia, az ultrahang és a pozitronemissziós tomográfia alkalmazásának lehetőségeit. Leírják a VCI magzati fejlődését és a veleszületett variánsait, például a VCI bal oldali elhelyezkedését, a retrocavalis uretert. Részletesen tárgyalják a VCI elváltozásait Wilms-tumor, leiomyosarcoma, mellékvesekéreg-carcinoma, herecarcinoma, hepatocellularis carcinoma, vesecarcinoma és egyéb daganatok, valamint műtét utáni, traumás és infektív entitások esetén. A VCI-filtrerről és az aortocavalis fistuláról is olvashatunk. Végül a szerzők a VCI képalkotó vizsgálatának gyakori csapdáit is áttekintik. Az összefoglaló közleményben szereplő ismeretek segítséget nyújtanak a radiológusok számára a VCI eltéréseinek pontos leírásához és ezáltal segíthetik a klinikai betegellátást.

Gáspárdy Géza dr.

Szülészeti-nőgyógyászat

Ectopiás terhesség incarceralt méhkürtben (Ectopic pregnancy in an incarcerated fallopian tube) *Lin, F., Yue, D. X., Quinn, M. J., et al.* (Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, Kína): **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 2015, 213(2), 244.e1–244.e2.

A 39 éves, egyszer szült asszonynak öt éve voltak szabálytalan vérzései. 2009-ben, korábbi terhességek az első trimeszterben a méhet kiürítették és fogamzásgátló gyűrűt helyeztek be. Hét hónappal korábban 12 hónapos amenorrhoea miatt már vizsgálták. A fogamzásgátlót eltávolították, ezt követően egy újabb terhességet szeretett volna. Az ultrahangvizsgálat során a méh jobb tubasarkában egy mobilis képletet figyeltek meg. Két hónappal később a hCG-szint 2540 NE/L volt. Laparoscopia során a méhen belül záródott méhkürtöt észleltek, közel a jobb tubasa-

rokhoz, az ampulla megvastagodásával. Hiszteroscópiával a méh jobb oldalán, a hátsó falon fistulát fedeztek fel, méhadhacsiókkal és méhnyálkahártya-polippal. A fistulában fimbriákat láttak. A polipot eltávolították és fogamzásgátló gyűrűt helyeztek be, hogy az intrauterin synechiák keletkezését meggátolják. Laparoscópos salpingectomiát végeztek. A fistulát reszekálták, és a méh sebét zárták. Szövettenilag igazolódott a méhkürt ampullájában a terhesség.

A szerzők feltételezése szerint 2009-ben a vetélés idején a méhet perforálták. A be-

helyezett fogamzásgátló gyűrű fenntartotta a méhfistulát. A petesejt bekerült a bal tubába, fertilizálódott a bal kürtben, majd bejutott a méhbe. A jobb tuba fimbriái a jobb kürtbe tereltek az embriót, amelynek ampullájában beágyazódott.

Az eset illusztrálja a sértetlen méhkürt képességét a petesejt, a spermium és a preembrió továbbítására az implantáció helyére.

Jakobovits Antal dr.

PÁLYÁZAT

A **Prof. Dr. Romics László Akadémikus Emlékére Alapítvány** pályázatot hirdet Magyarországon dolgozó, magyar állampolgárságú, 40 éven aluli orvosok és orvosbiológiai kutatással foglalkozó személyek számára. A nyertes pályázó(k) között 500 000 Ft alapítványi adomány kerül kiosztásra.

A pályázat célja: a klinikai gyógyítás vagy orvosi tudományos kutatás területén dolgozók kiemelkedő tudományos tevékenységének elismerése.

Előnyt élveznek azok a pályázók, akik az alapítvány névadójának munkásságát folytatva cardiovascularis és anyagcsere-betegségek területéről nyújtanak be pályázatot.

A pályázatot természetes személy, saját nevében, magyar nyelven nyújthatja be, a pályázati anyag ábrák nélkül maximum 15 000 leütés (karakter) terjedelmű lehet. A pályázathoz mellékelni kell egy rövid szakmai életrajzot.

A pályázat benyújtásának határideje: **2017. január 31.** (elbírálásának határideje: 2017. április 30.)

A pályázatot a palyazat@romicsalapitvany.hu e-mail címre pdf formátumban kell benyújtani.

A pályázat benyújtását saját kézzel aláírt és dátummal ellátott levélben kell bejelenteni az alapítvány titkárnak címezve (**a borítékra írandó cím: dr. Dudás Márta, 1461 Budapest, Pf 62.**) könyvelt (ajánlott) küldeményben, mert ezen bejelentés alapján válik hitelessé a pályázat.

Az alapítvány adatairól, működéséről a www.romicsalapitvany.hu honlapon található információ.

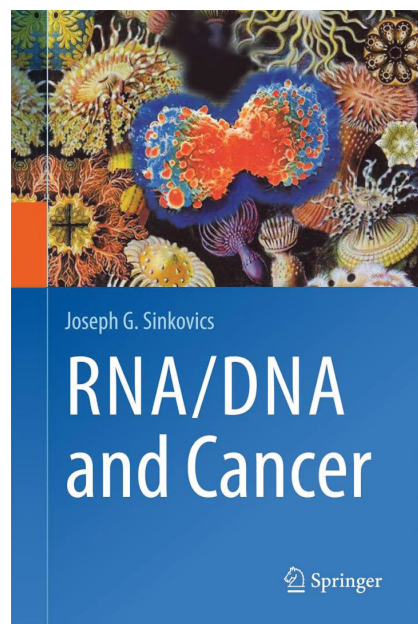
Joseph G. Sinkovics:

RNA/DNA and Cancer**Springer International
Publishing, Switzerland, 2016**

Hardcover ISBN 978-3-319-22278-3

DOI: 10.1007/978-3-319-22279-0

eBook ISBN 978-3-319-22279-0



A könyv szerzője egy életen át szenvedélyes elkötelezettséggel foglalkozott/foglalkozik kísérletes tumorkutatással, a daganatképződés biológiájával és annak klinikai onkológiai aspektusaival. Jelen nagy ívű, több ezer(!) aktuális és releváns hivatkozást is felsorakoztató, 815 oldalas „szinopszisban” a tumorigenezis folyamatáról szerzett tapasztalatait, tudományos felvéseit összegzi egyedülálló szemlélettel, létfilozófiai kitekintésekkel, rávilágítva a daganatképződés, valamint a törzs- és egyedfejlődés közötti egyes hasonlóságokra.

A könyv első részében a szerző az archaikus RNS/DNS komplex kialakulásának lépéseit és annak fellelhető bizonyítékait taglalja. Részletes leírást nyújt a konzervált – már csak az őssejtekben és protoonkogének formájában jelen lévő – ősi gének származásáról, kialakulásáról és funkciójáról. A sejt életformák megjelenése előtt az RNS-molekulák képezték az első DNS-szállak őseit; ennek nyomai megtalálhatók a humán genomban. Az ősi RNS/DNS komplexek ma is kimutathatók az archaéákban (ősbaktériumok), valamint egyszéjtű, illetve ősi többsejtű élőlényekben kloroplasztisz és mitokondrium formájában. Ősi géneik később a gazdasejt újonnan formá-

lódo sejtmagjába jutottak. A natív és az adaptív immunitás fejlődésének ismertetésével, a virális gének gazdasejtbe történő beépülésének, a virális és a celluláris fehérjék interakcióinak, az RNS epigenetikai szabályozó funkcióinak bemutatásával rávilágít, hogy az ősi világ első eukaryota sejtjei – egyedi molekuláris folyamatok révén – a környezetől függetlenül, immortalizált jelleggel biztosították túlélésüket és szaporodásukat. Az RNS/DNS komplexek által determinált ősi celluláris túlélési mechanizmusok azonban a többsejtű szervezetekben is megjelennek, sokszorozódás útján vagy konstitutív jelleggel reaktiválódnak, hozzájárulva a többsejtű élőlények fennmaradásához. A szerző az RNS/DNS komplexek egyik fő céljának a sejtszintű élet fenntartását tartja az univerzumban. Molekuláris genetikai vizsgálatok, számos élőlény teljes genetikai állományának feltérképezése révén bizonyítást nyert a távoli fajok közötti genetikai rokonság, valamint az egyes ősi egyszéjtűekből származó konzervált génszakaszok megléte a törzsfajlódás szintjén magasabb rendű élőlényekben. Az RNS/DNS komplex az egyszéjtűekben és a két csíralemezes élőlényekben a sejtek folyamatos fennmaradását, túlélését biztosítja. A három csíralemezes élőlény (így a *Homo sapiens*) tekintetében az RNS/DNS komplex képes „retrográd immortalizáció” kódolására, vagyis daganatok kialakítására, ami lényegében egy ősi létforma visszatérését jelenti.

A második fejezet az onkogenom kialakulását, tulajdonságait elemzi. Az onkogenézis folyamata úgy is felfogható, mint az ősi RNS/DNS komplex belső, beépített védelmi funkciója, amellyel a tumorsejt a többsejtű gazdaszervezet pusztító támadását igyekszik kivédeni. Az onkogének ősei is az első egyszéjtűek túlélését biztosító génekből erednek, és konzervált módon még a távoli leszármazottakban is jelen vannak. Az ősi gének ősi szabályozási rendszere a legtöbb többsejtű élőlényben blokkolt állapotú, ugyanakkor reaktiválódásuk révén átvehetik a sejtfunkciók irányítását. A protoonkogének – gátolva a sejtosztódást, a sejtregedést (senescence) és a sejthalált (apoptózis) szabályozó gének működését – a sejtek halhatatlanságához (immortalizáció) vezetnek, valamint a már elkötelezett, specializálódott sejtek dedifferenciálódásához, tumoros transzformációhoz. A soksejtű szervezetek malignusan transzformálódott (rák)sejtjei – a humán sejteket is beleértve – az ősi egyszéjtűekből származtatható jelátviteli utakat működtetnek. A szerző példaként említi a β -katenindependens Wnt-szignált, ami egyszéjtű-

ben és korai többsejtű eukaryotákban a testtengely meghatározásában játszik szerepet, míg a humán genomban protoonkogénként funkcionál. A sejt túlélésért felelős szignálok (például Hedgehog, PI3K, MAPK-ERK, STAT, Ets, JAK, Pak, Myb stb.), amelyek fiziológiaság az egyszéjtű és a korai többsejtű eukaryotákban, a fejlett többsejtű eukaryotákban a komplex onkogén transzdukció elemei. A thermophil archaéák hősokkfehérjei pedig chaperon onkoproteinként funkcionálnak. Míg a méregtermelő zooxantellák ABC-transzporterei az algák citoplazmájából „kipumpálják” a toxinokat, addig a malignusan transzformálódott sejtekben e rendszerek lényeges tényezői a gyógyszer-rezisztencia kialakulásának. Az egyszéjtű létformákban a DNS-molekula intaktaságát biztosító fehérjék (például HMG helix-loop-helix fehérjék, arginin metiltransferázok, PCNA és Ki67 sejtmagfehérjék) pedig a transzformálódó sejtekben az onkogenézist segítik elő. A fejlett többsejtű szervezetekben az onkogének és onkoproteinek olyan önálló, független, immortalizált egyszéjtű létformák (mint a ráksejt) kialakítását teszik lehetővé, amelyek egyértelműen emlékeztetnek kihalt vagy még létező celluláris őseikre. Megjegyzni, hogy egyes ősi gének utódjai kedveznek bizonyos tumorok (például neuroblastoma) kialakulásának vagy a már tumoros sejtek dedifferenciációjának és rezisztens transzformációjának (például adenocarcinoma-rezisztens neuroectodermális carcinoma). Az ősi, konzervált gének az eukaryota szervezetekben, még a humán cerebrális cortexben is jelen vannak.

Az onkogenesis extrinsic és intrinsic típusai számottevően eltérőek. Az ősi sejt túlélést biztosító jelátviteli útvonalak infektív ágensek általi aktivációja a gazdasejt/szervezet ellenállásához, védekezéséhez vezet. Ezzel szemben a gazdasejt genomjában megőrzött ősi provírus gének endogén aktivációja adott sejtekben a túléléshez szükséges jelátvitelt preferálja. Így a sejtek állcazzák magukat (mimikri), a gazdaszervezet pedig immunológiai toleranciával reagál, azaz nemcsak elviseli, hanem egyben támogatja is a tumorképződést.

A medúzafélék regeneratív képessége szolgáltatja a bizonyítékot, hogy a fordított ontogenezis – amely során az élőlény sejtjei az archaikus őssejt állapotába módosulnak – élettani túlélő mechanizmus. Az érett szomatikus sejtek dedifferenciációja is hasonlóképpen értelmezhető. A tumorigenezis bizonyos szempontból szintén fordított sejt differenciációnak tekinthető lépések sorozata. A tumorsejtek szabályozó mechanizmusai korántsem kaotikusak, sőt

ezen ősi rendszerek szigorúan ellenőrizve fejtik ki hatásukat. Újszerű a megfigyelés, hogy míg a többsejtűek rendszertani egységeiben eltérő ősi gének konzerválódtak és azok eltérő daganatok kialakulásáért felelősek, addig az ősi gének irányító mechanizmusai minden eukaryota élőlényben azonosak.

A harmadik fejezetben a szerző a tumor kialakulását egy ősi létformához történő visszatérésként értelmezi, amelynek végső célja – folyamatos sejtosztódás által – az élet fenntartása. Az RNS/DNS komplex egyes kiválasztott sejteket (például amőbák) örök életűvé változtat. Az immortalizált sejtek a legextrémebb körülményekkel szemben is ellenállóak, megmenekülnek, proliferálnak, és ha daganatsejtek, végső soron a gazdaszervet pusztulását okozzák. Fizikai/kémiai rezisztenciájuknak köszönhetően ezek a sejtek – elvileg – a világegyetemben bárhol túlélhetnek, így általuk megőrződhet a sejtés életforma. A klinikai gyakorlatban ezt az ősi, RNS/DNS komplexben kódolt rezisztenciát a terápiarezisztens rákbetegség testesíti meg, aminek – megítélése szerint – talán csak immunológiai reakciók szabhatnak határt.

Az onkogének és a tumorszuppresszor gének metiláció, acetiláció vagy mi-RNS-ek általi szabályozása felülírhatja az onkogenom működését, elősegítve ezzel a gazdaszervezet túlélését. Minden sejt, de legfőképpen a dedifferenciálódott ráksejtek (például glioblastoma, Burkitt-lymphoma) exoszómákat bocsátanak ki, amelyek az intercelluláris kommunikáció eszközei. A legnagyobb méretű exoszómákban dsDNS onkogének és onkoproteinek, a közepesekben különféle RNS-ek (lncRNS, mRNS,

mi-RNS, piwiRNS, shRNS, siRNS, tRNS) igazolhatók. (Ez utóbbi alapján akár ősi elősejtes riboszómák reprodukciójaként is felfoghatók.) A ráksejteredetű exoszómák részt vesznek a tumorszuppresszor fehérjéket kódoló mRNS-ek eliminációjában, míg a T- és NK-sejtek vonatkozásában immunszuppresszív hatásúak. A ráksejtekben megvalósuló exoszoma formáció esetleg a humán genomban rejlő inherens lehetőség.

A tumorsejtkultúrákkal kapcsolatban felveti a kérdést, vajon a daganatsejtek képesek lennének-e más, ellenséges környezetben is a celluláris élet újrakezdésére és fenntartására. A malignus transzformáció jelensége vajon nem más, mint egy escape-mechanizmus, az ősi genomban kódolt folyamat, amelynek célja az élet mindenáron való fenntartása. „Az emberi agy legyőzheti az onkogenomot?” – fejti ki a szerző, számos példát említve a genomiális és epigenetikai szabályozás antitumor jellegű terápiás befolyásolásával kapcsolatban.

A szerző gondolatébresztő, sőt helyenként provokatív látásmódja a tumorképződés jelentőségéről újabb utakat nyithat meg a sejtbiológia és a rákkutatás palettáján. Vélekedése ugyanakkor összhangban van a modern fejlődésbiológia egyik alapvető üzenetével, amely az élővilág egységét hangsúlyozza. Véleménye szerint a tumor-terápia változni fog az elkövetkezőkben, mivel a kezelés elsődleges céljaként az ősi RNS/DNS komplexek reaktivációjának és hatásainak gátlása fogalmazódik meg.

A hatalmas ismeretanyagot felsorakoztató könyv elsősorban rákkutatással, (tumor) immunológiával, klinikai onkológiával foglalkozók, valamint mikrobiológusok, fejlődésbiológusok és fejlődés-genetikusok figyelmébe ajánlható.

désbiológusok és fejlődés-genetikusok figyelmébe ajánlható.

A szerző: *Joseph G. Sinkovics, Sinkovics József Géza* orvos, onkológus, virológus, immunológus, az MTA külső tagja. Orvostudományi doktori diplomáját 1948-ban kapta meg Budapesten a Pázmány Péter Tudományegyetem Orvostudományi Karán. Az egyetem Mikrobiológiai Intézetében 1948–1950 között tanársegéd, majd adjunktus. Rockefeller-ösztöndíjasként 1957-ben az Egyesült Államokban a Waksman Institute of Rutgers munkatársa, majd rezidensként Chicagóban dolgozott. Az elkövetkezőkben közel 20 éven át az M.D. Anderson Hospital (Houston), University of Texas Virologiai, Immunológiai és Tumorkutató Laboratóriumának vezetője és az Orvostudományi Tanszék Klinikai Melanoma-Sarcoma Osztályának professzora. A St. Joseph's Cancer Center (Tampa) orvos igazgatójaként 1983-tól tevékenykedett, emellett a University of South Florida Mikrobiológiai-Immunológiai Intézetének is professzora volt. Joseph G. Sinkovics hosszú, tartalmas, nemzetközileg is nagyra becsült életpályája során a kísérletes rákkutatás és a klinikai onkológia területén egyaránt kiemelkedő eredményeket tudhat magáénak.

Múzes Györgyi dr.
egyetemi docens

Sipos Ferenc dr.
egyetemi adjunktus

Semmelweis Egyetem, Általános
Orvostudományi Kar,
II. Belgyógyászati Klinika

Tisztelt Szerzőink, Olvasóink!

Az Orvosi Hetilapban megjelenő/megjelent közlemények elérhetőségére több lehetőség kínálkozik.

Rendelhető különnyomat, melynek áráról bővebben a www.akkrt.hu honlapon (Folyóirat Szerzőknek, Különnyomat menüpont alatt) vagy Szerkesztőségünkben tájékozódhatnak.

A közlemények megvásárolhatók pdf-formátumban is, illetve igényelhető Optional Open Article (www.oopenart.com).

Adott díj ellenében az online közlemények bárki számára hozzáférhetők honlapunkon (a közlemények külön linket kapnak, így más oldalról is linkezhetővé válnak).

Bővebb információ a hirdetes@akkrt.hu címen vagy különnyomat rendelése esetén a Szerkesztőségtől kérhető.