

XX. Jubileumi Primer Prevenció Fórum
Előadások összefoglalója

2013. május 23. csütörtök

A környezeti hatások epigenetikai következménye az immunrendszerre

Falus András

Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

E-mail: afalus@gmail.com

A rendszerelvű biológia korszakában egyre nagyobb figyelmet kap az epigenetika, azaz azon reverzibilis és kovalens változások összessége, amely a környezet hatására (“szoftver”) szabályozza az örökölt gének (=”hardver”) aktivitását, bekapcsolhatja, felerősítheti vagy lecsendesítheti, sőt ki is kapcsolhatja azokat. Az epigenetikai módosulások közé tartozik a CpG nukleotidok metilációja, amely csökkenti az adott gén kifejeződését. A hisztonfehérjék acetilációja, függően az érintett aminosavtól fokozhatja vagy csökkentheti a génexpressziót. Az epigenetikai szabályozás egyre mélyebben megismert mechanizmusai közé tartoznak a “kis” RNS-ek, amelyek translációs szinten gátolják az mRNS-ek polipeptidláncokká történő lefordítását. Többek között a nagyrészt hálózatokban működő mikroRNS-ek és a kivágódott intronokból származó mirtronok tartoznak ebbe a csoportba.

Az epigenetikai módosulásokat fizikai és pszichikai hatások széles köre váltja ki.

A sok esetben öröklődő epigenetikai módosulások egyik legjobban vizsgált célpontja az immunrendszer. Számos immunregulációs hatás a mintázatfelismerő receptorok, a dendritikus sejtek aktivitására és az adaptív immunválaszra mikroRNS-ek hálózatokon keresztül érvényesül. Emellett számos metilációs és acetilációs módosítás kíséri az immunaktiváció folyamatait, pl. a tumorok és a fertőzések elleni védekezést. Adatok tanúsítják az életmód változtatás hatását a lymphocyták telomeráz aktivitására. Az előadás a tudatos életmód változtatás perspektívájából kísérli meg bemutatni a genetikai és epigenetikai faktorok együttes érvényesülését az immunválasz során.

Anti-Tumor gyógyszerhatóanyagok fejlesztése jelátviteli terápiához és egyénre szabott terápiához

Kéri György

*Semmelweis Egyetem Orvosi Vegytani, Molekuláris Biológiai és Pathobiokémiai Intézet,
Vichem Chemie Kutató Kft.*

E-mail: ker.gyorgy@med.semmelweis-univ.hu

Az elmúlt években a molekuláris biológia és a fehérje-kémia eredményeire építve alapvető áttörés következett be a legfontosabb betegségek molekuláris mechanizmusainak megismerésében és ezek az eredmények új perspektívákat nyitottak a gyógyítás számára is. Ennek nyomán a hagyományos gyógyszerkutatói stratégiákkal szemben egyre nagyobb teret

nyert a molekuláris pathomechanizmuson alapuló gyógyszerkutatás melynek során a kiválasztott és molekuláris biológiai módszerekkel igazolt célmolekulák ellen történik célzott hatóanyag keresés. Az ismert célmolekulák legnagyobb része a jeltovábbításban vesz részt, ezért vált a jeltovábbítási terápia fogalma a biotechnológia és a modern gyógyszerkutatás kulcsfogalmává.

A jeltovábbítási terápia koncepciója szerint a patológiás állapotok jelentős részének, így a daganatos betegségek, a különböző gyulladások, de a neuro-degeneratív betegségek bizonyos típusainak hátterében is jeltovábbítási probléma, pl. „fals” proliferációs jelek állnak. Az elmúlt évek kutatásai nyomán világossá vált, hogy bizonyos jelátviteli utak kóros működése - az ebben involvált gének és fehérje-molekulák különböző veleszületett, szerzett vagy interakcióban indukált defektusai révén - a legkülönbözőbb patológiás állapotok kóroktanában játszanak meghatározó szerepet. A humán genom projekt után, a "post-genomikus" érában egyre több ilyen szerkezetileg és működésében jól leírt, validált farmakológiai célpont ill ezek komplex kölcsönhatásai váltak ismertté, s várhatóan egyre több fog már a közeljövőben leírásra kerülni.

Munkánk során számos új kinázgátló hatóanyagot fejlesztettünk ki, amelyek specifikusan és hatékonyan gátolnak széles körben validált kináz célpontokat rákos sejtekben, ill. bizonyos fertőző betegségekben. A stratégia második eleme a rendkívül fókuszált preklinikai gyógyszerfejlesztés olyan bioesszékkel, amelyek klinikailag megvalósítható és validált molekuláris diagnosztikai tesztek által egyértelműen azonosítható humán daganat alcsoportokat modelleznek, amelyekre manapság egyre növekvő klinikai igény van. A stratégia harmadik eleme a vezető molekulák molekuláris hatásmechanizmusának gyors validálása a Vichem KinaTor technológiájával és a megfelelő diagnosztikai módszerek fejlesztése és validálása, amelynek célja a személyre szabott terápia. A diagnosztikai fejlesztéseket a Vichem partnere, a KPS Kft. végzi. Munkánk során az elmúlt időszakban különös jelentőséget kapott a tumorok rezisztenciájáért és recidivájáért felelős tumor őssejtek beazonosítása és elpusztítása, ezen a területen egy EUD grant keretében túlélő tumor sejt kultúrákban is tudjuk tesztelni az un „stemkill” anyagainkat.

Az immunrendszer mint a környezethez való alkalmazkodás legfőbb szerve

Petrányi Győző

Országos Vérellátó Szolgálat, Budapest

E-mail: pg13@t-online.hu

A fajfejlődés ősi időszakában a fizikai környezethez való alkalmazkodás, a táplálék szerzés mellett az életben maradás feltétele az volt, hogy „én ölök, vagy engem ölnek meg, én eszek meg másokat, vagy mások esznek meg engem”. Természetesen ez azt is jelentette, hogy egy faj akkor tudott ellenállni az őt támadó másik fajnak, ha felismerte annak idegen jellemzőit és kifejlesztett az ellen egy védelmi rendszert.

Az élőlények kialakulásának kezdeti időszakában, 700–800 millió évvel ezelőtt, a többsejtű tengeri élőlényeknél, az előgerinchúrosok- és szivacsok családjainál a védelmet a környezet károsító hatásaival szemben, az „ősi természetes immunitás” képezte. Ez a rendszer a kezdetleges felismerő receptorok és oxido-redukciós, enzimatis- és sejtes effektor mechanizmusai révén rendkívül hatásos és gyors védelmet biztosított az élőlényeknek. A fejlődés ezen korai szakában a primitív gerincteleneknél az egyedi sajátosságokkal még nem rendelkező kórokozók felismerésére elegendő volt, ha az élőlény a saját anyagaitól eltérő „általános molekula mintázatokat” felismeri. Az idegen felismerése azonnal be tudta indítani a gyors védelmi reakciót.

A komparatív immunológiai ismeretek szerint a „csontos állkapcsú” halaknál, 500 millió évvel ezelőtt, egy „genetikai robbanás” következtében a RAG 1,2 rekombinációt aktiváló enzim működése és a génátrendeződés lehetősége új genetikai mechanizmusok kialakulását eredményezte. Megjelent az immunglobulin géncsalád, mely génátrendeződés segítségével megindította az „adaptív (specifikus) immunitás” kifejlődését. A Fő Hisztokompatibilitási Rendszer (MHC) géncsaládjának kialakulásával az élőlények biztosítani tudták az egyedi tulajdonságaikat, a polimorfizmust és a diverzitást. A gének a duplikációk és mutációk révén létrehozták az I- és II-es osztályú molekulákat kódoló MHC lókuszt, antigéneket azok alegységeit és variációit. Ezek képezték az élőlények egyedi sajátosságait és ennek eredményeként alakultak ki az emberi caucasoid, mongoloid, orientális, negroid és australoid populációk.

Az emberi faj kialakulása, az egyes földrészekre való elterjedése felvetette azt a kérdést, hogy a környezet „idegen antigén” változásait (új patogén flóra megjelenését vagy antigén módosulását) milyen gyorsan tudják követni az egyes populációk, mennyire tudnak alkalmazkodni azokhoz. Ma már tudjuk, hogy az egyes népcsoportok HLA fenotípusos jellegzetességei, a geográfiai életterükre jellemző patogén flóra elleni védekezés biztosítása érdekében alakultak ki. Több példával is illusztrálható, hogy mi a molekuláris alapja az egyes MHC allélek és a betegség kapcsoltágának, vagy a kórokozókkal szembeni ellenálló képességnek, illetve fogékonyságnak. Az új idegen kórokozók felismerése és az ellenük

kialakult immunitás, a mutált egyedek negatív szelekciója révén jöhetett létre. Ez egyben a védekezni nem tudó populáció kihalását is jelentette.

Az emberiség fejlődésében talán az egyik legjellemzőbb példa az EBV-vel szembeni általános ellenálló képesség, mely a vírussal szembeni immunreaktivitás génre szelektált populáció továbbélését tette lehetővé. Ismertek a malária fogékonyságát és ellenálló képességét meghatározó és egyes populációkhoz kötött MHC allélek, melyek felelősek a betegség geográfiai elterjedtségéért. Az sem véletlen, hogy a sclerosis multiplex autoimmun betegség miért gyakoribb az északi féltekén a földközi tenger területén élő populációkhoz viszonyítva és miért nem fordul elő ez a betegség a cigányoknál. Az egyes fertőző betegségek lefolyását is allélekhez kötött genetikai tényezők befolyásolják. Meggyőző genetikai példákkal illusztrálható a mycobacterium által okozott lepra, vagy akár a HIV vírus fertőzés előidézte AIDS betegség rosszindulatú, súlyos vagy enyhe lefolyású formája.

Mindezek, és sok más fertőzésekkel szembeni genetikai tényező ismerete felveti a kérdést, hogy mennyiben értékesíthetők ezek az ismeretek a betegségek megelőzésében vagy lefolyásának enyhítésében. Ennek a kérdésnek a megválaszolása, elsősorban a védőoltások területén folyó translációs kutatásokról várható.

Kardiovaszkuláris betegségek és a környezeti toxikus hatások – különös tekintettel a hyperlipoproteinaemiákra

Karádi István

Semmelweis Egyetem, III. Sz. Belgyógyászati Klinika

E-mail: karist@kut.sote.hu

A kardiovaszkuláris betegségek döntő többsége napjainkban is még mindig a népbetegségnek tekinthető atherosclerosis talaján alakul ki. Bár az elmúlt évtizedek robbanásszerű fejlődést eredményeztek e betegségecsoport prevenciójában és terápiájában, a civilizált országokban a halálokok még több mint 50 %-a kardiovaszkuláris eredetűnek tekinthető.

Az érlemezés egyik major rizikófaktora a lipoproteinek összetételének kóros változása. A hyperlipoproteinaemiák 60-90%-ban genetikai okok miatt alakulnak ki a pathomechanizmustól függően gyermekkorban, fiatal felnőttkorban, vagy középkorú egyéneken. A környezeti hatásokban döntő szerepet játszik az életmód, elsősorban a táplálkozás és a testmozgás. Egyértelműen bizonyított a neutrális zsírban és koleszterinben gazdag étrend kóros szerepe, különösen abban az esetben, hogyha a mozgásszegény életmód és a kalóriadús étkezés következtében létrejövő elhízáshoz csatlakozik.

Az élvezeti cikkek toxikus hatásai a lipoproteinek kóros változásain is megfigyelhetők. Már egy cigaretta elszívása is átmenti koleszterin emelkedést válthat ki. A láncdohányzás a koleszterin és LDL-koleszterin szint emelése mellett a nikotin és CO, illetve egyéb füstanyagok okozta endothel károsodás az atherosclerosis megindításában, illetve a kialakult elváltozások progressziójában döntő szerepet játszik. A dohányzás során a szervezetbe nagymennyiségben jutó monoaminok enzimatis átalakulása ugyancsak az endothelium károsodását kiváltó, agresszív vegyületek koncentrációjának jelentős növekedéséhez vezet.

Az alkohol okozta élettani és kórélettani hatások Janus-arcúnak tekinthetők. Egészséges, felnőtt emberek rendszeres, kismennyiségű alkoholfogyasztása – amennyiben nincs genetikailag determinált dyslipoproteinaemiájuk – bizonyos fokú védelmet jelent az érlemezés ellen. A genetikailag determinált dyslipoproteinaemiák egy részében azonban – elsősorban a VLDL (very low density lipoprotein) szintézisének fokozódása, illetve a lebontás gátlása útján – a rendszeres, illetve nagyobb mennyiségű alkoholfogyasztás atherogén lipoprotein konstellációhoz vezet. Az élvezeti cikkek közül a kávéfogyasztás relatíve kevés toxikus hatással jár. Epidemiológiai vizsgálatok alapján naponta 4 csésze eszpresszó kávé fogyasztása válthat ki mérsékelt szérum koleszterinszint emelkedést.

Természetes immunitás

Bertók Lóránd

Országos "Frédéric Joliot-Curie" Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet

E-mail: bertok@oski.hu

A természetes immunitás/ellenálló képesség (TEK) megőrzése a megelőzés /prevenció alapja. Van nem immunológiai jellegű, elsősorban az anyagcseréhez kötött védelem (fizikai/ bőr stb., ill. fiziko-kémiai/nyál, epe stb.) és van úgynevezett immunológiai védelem.

Ez utóbbi két részből áll: veleszületettből és szerzettből.

A veleszületett immunitás (innate immunity) azonban kétféle. Van fajhoz kötött, mely törzsfelődésileg meghatározott és van természetes immunitás (TEK) ami a szervezet napi állapotától (hideg, meleg, táplálkozás, stressz, stb.) függ.

A TEK elégtelen volta a szerzett immunitás kialakulását is gátolja. Így egy leromlott szervezet nem képes az egyébként jó oltóanyagokra sem megfelelően, a fajlagos védelem kialakításával válaszolni.

A TEK szinten tartása vagy fokozása tehát a fertőzések elleni védelem alapja. A TEK-et lehet fokozni ún. "immunomodulánsokkal". Ezek közül legígéretesebb a bakteriális endotoxinból (lipopoliszacharid) ionizáló sugárzással előállított ún. "sugárdetoxikált endotoxin", a "

Tolerin", mely a tervezett beavatkozás előtt adva alkalmas a műtéti sokk/fertőzések kivédésére. A Tolerin aktiválja az egész nyirokrendszert így kitűnő immunadjuváns is, mely lehetővé teszi jobb oltóanyagok előállítását.

Az epesavaknak, mint a koleszterin anyagcsere végtermékeinek, a szervezet védekező rendszerében (un. fiziko-kémiai védelem) való felismerése (endotoxin-detoxikálás a bélben) lehetővé teszi többféle kórkép megelőzését illetve sikeres kezelését (pl. a pikkelysömör).

A fizikai terhelés- sport-hatása az immunrendszerre

Pucsok József

Országos Sportegészségügyi Intézet

E-mail: pucsokj@osei.hu

A rendszeres fizikai tevékenység illetve a versenysport és az immunrendszer kapcsolatát mind a teljesítmény-élettan, az immunológia évek óta tanulmányozza. A fizikai vagy versenyterhelés különböző formái a humorális és a celluláris immunrendszert egyaránt érinti. Szubmaximális terhelés hatására értékelhető változás jön létre a szérum immunglobulin szintjében. Hosszú távú fizikai terhelés mintegy 10-28%-kal csökkenti az IgA és az IgM globulinok mennyiségét. Az immunrendszer solubilis faktorai pl. a plazma interleukin-1 mennyiségének emelkedése az aktivált makrofágok és T-sejtekre hatva emeli a természetes ölüsejtek (NK) számát és aktivitását. Az NK sejtek jelentős szerepet töltenek be a bakteriális és vírus infekciók közömbösítésében. A fizikai terhelés intenzitása az interleukinek közreműködésével (IL-2) fokozza az NK sejtek aktivitását. A fehérvérsejt változása az edzettség illetve a terhelés intenzitásától függ. Hosszantartó edzéseknél vagy versenykörülmények között a fehérvérsejt szám emelkedhet, ugyanakkor, ha a terhelés edzett állapotban történik a leukocitózis foka az edzetlenekhez viszonyítva kisebb mértékű. Több szerző beszámolt a fehérvérsejt átmeneti emelkedéséről, amelynek okát számtalan tényező befolyásolhatja pl. haemokoncentráció, fokozott katekolamin szekréció, a fehérvérsejt mobilizációja a raktárakból, emelkedett glikokortikoid szint stb. Valamennyi sportolónál vagy rendszeres fizikai aktivitást folytató egyéneknél rövidebb, hosszabb időszakra felléphet a túlterhelhetőség lehetősége, amelyet a túledzés szindrómának nevezünk. A szindróma alapvető oka a túlzott mértékű terhelés, majd a terhelést követő fáradékonyság és a teljesítmény egyidejű romlása. A számtalan szubjektív és objektív tünetek mellett az immunrendszer különösen érzékeny, gyakori fertőzések, főleg vírusok (influenza, herpesz, mononukleosis stb), bakteriális fertőzések, bőrsérülések, duzzadt nyirokcsomók. A fehérvérsejt rendszer, különösen a limfociták számának és arányának változásai, továbbá a

nyál IGA, IGM és az NK sejtek koncentrációjának csökkenése jellemző. Az immunológia elváltozások mellett gyomor-bélrendszeri, anyagcsere, szív és érrendszeri, váz és izomrendszeri, endokrin, idegrendszeri és pszichés elváltozások jelentkeznek. Mindezek figyelmeztetnek, hogy a rendszeres fizikai aktivitás vagy az edzés terhelés a túlterhelés elkerülése miatt egyénre szabottan kell meghatározni, hogy az túledzés szindróma kialakulását elkerüljük.

A környezeti ártalmak immuntoxikus hatásai

Tompa Anna

Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet

E-mail: tompa.anna@med.semmelweis-univ.hu

A természetes szelekció az állatvilágban megmaradt, aminek eredményeként az érzékeny fajok sorra tűnnek el a környezetszennyezés hatására, vagy a tápláléklánc megváltozása miatt. Az ember fejlődésének egy igen lényeges momentuma az, hogy fokozatosan függetlenítette magát a környezet ártó hatásaitól. A ruházattal és az épített környezettel megoldotta a hideg elleni védelmet. A vadászattal leküzdötte a nálánál nagyobb ragadozókat, az antibiotikumokkal és a vakcinákkal legyőzte a fertőző betegségeket. A modern ember élettartamának ma már csak a krónikus nem fertőző betegségek szabnak gátat, amelyek elleni küzdelemben egyenlőre az ember vesztesre áll. Lényegében nem tudja befolyásolni az autoimmun, vagy allergiás folyamatokat. tehetetlen ez öregedéssel szemben és a korai halálozás megakadályozásán túl a daganatok kialakulásának megakadályozása, vagy meggyógyítása is várat magára. Egyenlőre ezt a túlnépesedett bolygót főleg idős beteg emberek uralják. A fiatalok is egyre több betegséget hordoznak, ilyenek a genetikai ártalmak, az elhízás, az immunológiai kórképek, az idegrendszer degeneratív és autoimmun betegségei, amelyeket nem tudunk meggyógyítani. Az elváltozások mögött többnyire az immun szabályozás meghibásodása áll, ami felelős azért, hogy a betolakodó idegen fehérjéket, vagy egyéb antigéneket távol tartsa a szervezettől. A dohányzás, a kábítószer az ipari mérgek, vagy a fokozott stressz egyaránt károsítja az immunrendszer aktivitását. Sokszor allergiát provokálnak, máskor az autoimmun folyamatok kerülnek előtérbe. A környezetszennyezés és a munkahelyi ártalmak gátolni képesek a baktériumok és a vírusok elleni védekezést is, így a járványok új köntösben jelentkeznek és újra pusztítóvá válhatnak, mint az influenza, vagy a drog rezisztens tbc. A védekezés lehetséges módjainak 10 formája ismeretes, ami az immunrendszer fokozott védelmét szolgálja:

1. Kerülni kell az ipari és környezeti ártalmakat

2. Tilos drogot, vagy cigarettát fogyasztani
3. Kerülni kell a felesleges gyógyszereket, főleg az antibiotikumokat
4. Alkoholt, csak nagyon keveset, főleg borokat fogyasszunk, (30-60 g/fő/nap), 2500 ml tiszta víz mellett.
5. Kerülni kell az intenzív élsportot, de a rendszeres testedzés szükséges.
6. A táplálék legyen kiegyensúlyozott, friss zöldségekben, gyümölcsökben gazdag.
7. Kerüljük a kimerítő fizikai, vagy szellemi munkát.
8. Éljük békés, boldog családi életet, legyenek barátainkkal és szakítsunk időt kirándulásokra.
9. Nevezzünk, szórakozzunk, pihenjünk időnként és szenteljünk időt a művészetek pl. a zene élvezetének is.
10. Biztosítsuk az ébrenlét és az alvás egyensúlyát, ne vállaljunk éjszakai műszakot.

A táplálék összetétele nem csupán azért fontos, hogy az esszenciális aminosavakat, zsírsavakat, vitaminokat bevigyük a szervezetbe, hanem a káros anyagok bevitelét elkerüljük. Az ivóvízzel, szelént, fluort, jódot, kadmiumot, arzént, nitrit és nitrát tartalmú vegyületeket lehet bevinni észrevétlenül, ami gátolja az immunrendszer ellenanyag termelését és antigén felismerő képességét. A nehézfémek a gyermekek vakcinációjának eredményességét is fékezhetik, így az oltások ellenére védtelenek maradhatnak az adott betegséggel szemben. A nehézfémek képesek gátolni a Th1-Th2 limfociták közötti kommunikációt, ami az arányok eltolódásához vezethet. Sok esetben az influenza elleni oltás hatékonysága azért csökken, mert az oltott egyén jelentős környezeti nehézfém expozíciónak van kitéve, pl. dohányzik. Ugyanezek a környezetszennyező anyagok, asztmát, ekcémát és toxicodermát is képesek kialakítani, ami az elhúzódó citokin, tumor nekrosis faktor, és számos interleukin termelésének eredménye lehet. Mindezek a szervezeten belül krónikus gyulladást, magas szabadgyök szintet és degeneratív szöveti elváltozásokat okoznak. Ilyen ódon lehet ezeket a betegségeket közös kóreredetre, az immunrendszer meghibásodására visszavezetni.

Irodalom:

1. *Basaran N, Undeger U.: Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers. Am.J. Ind. Med. 38: 349-354. (2000)*
2. *Duramad P., Tager I.B., Holland N.T.: Cytokines and other immunological biomarkers in children's environmental health studies. Technology Letters. 172:48-59 (2007)*
3. *Lawrence D.A., McCabe M.J.: Immunomodulation by metals. Int. Immunopharmacology 2:293-302 (2002)*

A környezeti toxikus hatások mérése immunológiai paraméterek segítségével

Bíró Anna

Országos Kémiai Biztonsági Intézet

E-mail: biro.anna@okbi.antsz.hu

Humán géntoxikológiai és immuntoxikológiai vizsgálataink során azt feltételeztük, hogy a vegyi expozíciók a limfocitákon okozott strukturális változások (kromoszóma törések, mutációk mellett nem hagyják érintetlenül a funkciót sem, ezért 2000-ben bevezettük a kromoszóma és génmutációs tesztek mellé az immuntoxikológiai vizsgálatokat is, amelyek elsősorban az immunkompetens sejtek fenotipikus változásait vette célba. Ezen túl, a különböző sejtípusok kvantitatív elemzése mellett, a szervezet elsődleges védvonalát képező neutrofil granulociták „oxidatív burst” jelenségét is elkezdtek vizsgálni. Mind a fenotípus változások, mind a neutrofil granulociták „ölőképessége” jól jellemzik az immunrendszer védekező képességét. Ezen paraméterek környezeti- (munkahelyi-) eredetű expozíciók következtében bekövetkezett változásai befolyásolják az immunrendszer működését, és ezen keresztül mind a fertőző betegségek iránti fogékonyságot, mind a krónikus nem-fertőző megbetegedések kialakulásának kockázatát.

Négy, különböző munkahelyi ártalomnak kitett csoport - benzollal exponált kőolajipari munkások (88 fő), aszfaltipari munkások (60 fő) ill. citosztatikummal (306 fő) vagy altatógázzal exponált (131 fő) kórházi dolgozók, - immunológiai monitorozását ismertetjük. Az adatokat korban, nemben egyeztetett, nem exponált kontroll csoportokhoz viszonyítottuk. A vizsgálatok a Helsinki deklarációban foglaltaknak megfelelően történtek, a résztvevőket tájékoztattuk a vizsgálatok menetéről, és abban önként vettek részt.

Immuntoxikológiai vizsgálatainkat perifériás fehérvérsejteken végeztük: a limfocita alpopulációkat fluoreszcens festékkel jelölt, sejt felszíni antigének ellen termelt monoklonális ellenanyagokkal határoztuk meg. A sejtek aktiváltsági állapotát CD25 (interleukin-2 receptor) és CD71 (transzferrin receptor) aktivációs markerek segítségével mértük fel. A leukociták oxigénfüggő ölőképességét az aktiváció során termelődő reaktív oxigén intermedierek mennyiségének mérésével jellemeztük. Méréseinket áramlási citométeren végeztük.

Vizsgálataink elvégzését megelőzte egy részletes, demográfiai adatokat, dohányzási és alkoholfogyasztási szokásokat, gyógyszeres kezeléseket, egészségi állapotot feltáró anamnézis felvétele. Részletesen megismertük a donorok munkakörülményeit, a munkavégzés során általuk használt vegyi anyagokat és azt, hogy milyen munkavédelmi felszerelések állnak rendelkezésükre, illetve azokat milyen mértékben használják. A dolgozók

egészségi állapotának felmérését komplex klinikai laboratóriumi vizsgálatok elvégzése is elősegítette.

A benzol exponáltaknál és az aszfaltipari munkásoknál megfigyelhető, hogy mind a T, mind a B limfociták aktivációja emelkedett a kontroll csoporthoz viszonyítva. A benzol exponáltak esetében megfigyelhető a B limfociták arányának emelkedése, az aszfaltipari dolgozók közül a kézi terítőknél pedig az NK sejtek arányának csökkenése a kontrollhoz képest. A citosztatikumokkal exponáltak körében a B sejtek aránya nőtt, és az előző csoportokkal ellentétben az aktivált limfociták aránya csökkent a kontrollhoz képest.

A citosztatikum exponáltak esetében egyértelműen igazolható volt a munkakörülmények/munkavédelem összefüggése a sejtek aktivációjával, illetve a kromoszóma aberráció (CA) gyakoriságok csoportátlagának változásával. Azokon a munkahelyeken, ahol a munkakörülmények kifogásolhatók voltak és az expozíció valószínűsíthető volt, ott jelentősen emelkedett a CA érték, és csökkent a T és B sejtek aktivációja. Azokon a munkahelyeken viszont, ahol a munkavédelmi előírásokat betartották, a CA gyakoriság és a sejtek aktivációja is kontrollszintű volt. A dohányzás hatását vizsgálva, azt tapasztaltuk, hogy a citosztatikum-exponáltaknál az aktív dohányzás emelte az aktivált (CD25+) sejtek arányát, ezen felül a limfocita szubpopulációk aránya is szignifikánsan eltolódott: emelkedett a T, a helper T, és a B limfociták százaléka illetve a Th/Tc arány, míg az NK sejtek százaléka csökkent a nemdohányzókhoz képest. A benzollal exponáltaknál az aktív dohányosokban a citosztatikum exponáltakhoz hasonló változásokat tapasztaltunk a limfocita szubpopulációk arányában. A limfociták aktiváltsága viszont nem változott a benzollal exponált dohányzókban a nemdohányzókhoz képest. A leukociták reaktív oxigén intermedier termelése nőtt a vizsgált exponált csoportokban. Bizonyos munkahelyi expozíciók immunstimuláns (benzol, PAH, altatógázok), más anyagok (citosztatikum) immunszuppresszív hatásúak. A dohányzás, az expozíció mértéke, a személyek kora és neme önmagukban is képesek a limfocita arányokat és a sejtek aktiváltságát befolyásolni, ezért ezeknek a befolyásoló szerepét az adatok értékelésekor figyelembe kell venni.

Eredményeink arra utalnak, hogy a munkahelyi expozíciók „érzékenyítik” a neutrofil granulocitákat, ezáltal a sejtek a stimulusra magasabb ROI-termeléssel válaszolnak. Ez a fokozott ölképesség védelmet jelenthet a kórokozókkal szemben, ugyanakkor fokozott gyulladás hajlamhoz is vezethet. Az alkalmazott immunológiai végpontok (limfocita immunfenotípus, leukocita ölképesség) mérése alkalmas az immuntoxikus környezeti/munkahelyi expozíciók kimutatására, a kockázatbecslésben hasznosan egészítik ki az OKBI-ban több évtizede működő több végpontos genotoxikológiai monitort.

A humán microbiome szerepe a környezethez történő alkalmazkodásban

Cseh Károly

Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet

E-mail: cseh.karoly@med.semmelweis-univ.hu

A humán „microbioma” a bőr felszínén és a mélyebb rétegeiben, a szájnyálkahártya, conjunctiva, orr/bronchiális, hüvely nyálkahártya felületén, a nyálban és a gastrointestinális tractusban elhelyezkedő mikroorganizmusok összessége. Az utóbbi időben a betegségek egy-mikróba modellje mellett a mikróba csoportok funkciójának változása került az érdeklődés középpontjába. 2008-tól a NIH Human Microbiome Projectet (HMP) indított, amelynek célja a microbioma szerepének vizsgálata egészséges és kóros állapotban. A microbioma sejtek száma tízszeres, génjeinek száma százszorosa az emberi sejteknek és géneknek. A HMP logikus folytatása a Humán Genom Projectnek, melynek fő célkitűzései a következők: a humán mikrobioma jellemzése, referencia genom szekvencia készlet létrehozása, a mikrobioma változásainak összefüggése egyes kórállapotokkal, új technikák kidolgozása, számítógépes analízis kialakítása, anyagi, etikai, törvényi és szociális alapok megteremtése. 2012-ben egészséges önkéntes egyének (15 férfi és 18 nő) testtájékról származó, mintegy 5000 mintát vizsgáltak nagy teljesítményű DNS szekvenáló berendezésekkel. A mikrobioma genom adatai a baktérium specifikus 16S rRNS azonosításából származnak. A számítások szerint az emberi ökoszisztémát több mint 10 000 féle mikróba alkotja. A fehérjét kódoló gének száma 360-szorosa az emberi géneknek. Az emberi mikrobioma összetétele külső körülményektől, betegségektől, orvosi beavatkozásoktól függően változhat.

A humán mikrobioma jelentős védelmet nyújt a patogén mikroorganizmusokkal szemben. A védelem jelentős tényezői a bakteriocinek. André Gratia (1893-1950) fedezte fel 1925-ben az első baktériumokat pusztító bakteriális toxint (bakterocint), amelyet colicinnek nevezett el, mert elpusztította az E. coli baktériumot. A bakteriocinek protein toxinok, amelyek gátolják a hasonló, vagy rokon bakteriális törzsek növekedését. Általában szűk spektrumú antibiotikumoknak tekinthetők. Strukturálisan, funkcionálisan és ökológiailag azonban különbözőek. A bakteriocineket többféleképpen lehet osztályozni, a termelő törzs, a rezisztencia mechanizmus, vagy a killing mechanizmus alapján. A bél normál mikróba flórája megakadályozza a patogén baktériumok (E. Coli, Clostridiumok, Salmonella és Shigella fajok) kolonizációját a bélben. Germfree egerek a konvencionális fajtársaikhoz képest 40%-kal alacsonyabb testzsír és 47%-val alacsonyabb gonadális zsírtartalommal rendelkeznek,

mint konvencionális fajtársaik. A distalis bél mikroba flórájának kialakítása ezekben az egerekben két héten belül 60%-al növelte a test zsírtartalmát, a táplálék felvétel növekedésének, illetve az energia leadásának változása nélkül. A megfigyelések alapján az a hipotézis merült fel, hogy a bél mikrobioma befolyásolja a bevitt táplálékból kivont energia mennyiségét. A folyamatban alapvetőnek gondolják az éhezés indukálta adipocita faktor (fasting induced adipose factor/angiopoietin like protein 4, FIAF) szerepét, amely gátolja a lipoprotein lipáz aktivitását, katalizálja a zsírsavak triacyl glicerolból történő felszabadulását. A FIAF zsírszöveti termelődése összefüggésben áll a plazma triglicerid, szabad zsírsav, glicerin, összkoleszterin és HDL-koleszterin szint emelkedésével. Fokozott termelődése rontja a plazma triglicerid clearancet. A FIAF termelődés növekedése csökkenti a zsírtárolást és fokozza a zsírmobilizációt. A bélben termelődő FIAF szupressziója pedig megnöveli a lipoprotein lipáz aktivitását a zsírsejtekben és elősegíti a zsírtárolást. A bél mikroba flórájának szerepe van továbbá az emészthetetlen polisaccharidok fermentációjában, amelyek így monosaccharid formában felszívódhatnak, valamint a rövid láncú zsírsavak képzésében, amelyek szintén triacyl-glicerollá konvertálódnak a májban és deponálódnak a zsírsejtekben. A genetikailag elhízott, leptin deficiens ob/ob egerek bél mikrobiomája összehasonlítva a sovány alomtársakéval azt mutatta, hogy az ob egerek belében az amúgy emészthetetlen polisaccharidok fermentációja is lezajlik, és az egerek béltartalmában kevesebb kalória van jelen. A kutatók úgy gondolják, hogy a bél mikrobioma különbsége a sovány vagy a kövér jelleggel függ össze és felvetik, hogy a bél mikrobioma manipulációja hasznos stratégia lehet a kövér emberek energia egyensúlyának megváltoztatásában. Fogyókúra program során a kövér emberek bél mikrobiomájának tanulmányozása során megállapították, hogy a mikroba flóra intraindividuális stabilitást mutat. Az elhízás során észlelhető krónikus gyulladással járó folyamat egyik kiváltó tényezőjeként felvetődött az a bél mikrobioma minőségének szerepe. A hipotézis szerint a magas zsírtartalmú diétával összefüggő metabolikus szindróma kapcsán észlelhető gyulladással járó folyamat egyik tényezője a bél Gram negatív baktériumaiból származó bakteriális lipopolisaccharid (LPS). A magas zsírtartalmú diéta során elhízó egerekben fokozódik az endotoxaemia, nő a Gram negatív/ gram pozitív baktériumok aránya a bélben és fokozódik az inzulin rezisztencia. Végeredményben feltételezhető, hogy ez a kismértékű, de tartós kalória többlet hosszútávon hozzájárul a súlygyarapodáshoz.

A primer prevenció jelentősége az alacsony hazai HIV fertőzések kontrolljában

Nagy Károly

Semmelweis Egyetem, Orvosi Mikrobiológiai Intézet, AIDS és humán retrovírus laboratórium

E-mail: nagykar@net.sote.hu

A HIV/AIDS járvány az 1980-as évek közepén érte el Magyarországot. 1985-ben mutattuk ki az első hazai HIV fertőzéseket, majd a vírus izolálására is sor került. Létrehoztuk az első hazai HIV/AIDS laboratóriumot. 1985-ben az AIDS-szel kapcsolatos felkészülési tervet a 10/1985. miniszteri utasítás tartalmazta az AIDS bejelentésének kötelezővé tételéről, a járványügyi vizsgálatokról, a betegeknek a Fővárosi László Kórházba való kötelező beutalásáról. Kiépült a HIV fertőzés szűrésére szolgáló laboratóriumi hálózat. Az Országos Bőr-Nemikórtani Intézet irányításával megszervezésre került a HIV-fertőzöttek gondozási rendszere is. Az 5/1988 SzEM rendelet lehetővé tette a HIV-fertőzöttek szexuális partnereinek, a nemi betegeknek, az intravénás kábítószer-élvezőknek, a büntetés végrehajtó intézetek lakóinak és a rendőri eljárás alatt álló prostituáltaknak a kötelező szűrővizsgálatát, és ezeket kiterjesztette a véradókon túl a szerv-, szövet-, sejt- és spermadonorokra is.

A HIV primer prevenció során bevezetésre került a fertőzötteknek nyújtott felvilágosító tanácsadás, a partnerkutató, az ún. pre/post exposure profilaxis, az epidemiológiai verifikáció, telefonos tanácsadás, a HIV fertőzötteket segítő társadalmi szervezetek jöttek létre. A médiában felvilágosító filmek, hirdetések foglalkoztak a HIV fertőzés megelőzésével, a helyes magatartási formák bemutatásával. Kortárs HIV felvilágosító kampányok indultak az ifjúság informálására. Az orvosok és egészségügyi személyzet számára kiscsoportos AIDS felvilágosítón tanfolyamokat tartottunk. Mindez hozzájárult ahhoz, hogy a tudományos kutatási eredményekre és laboratóriumi vizsgálatokra támaszkodva Magyarországon jelenleg kivételesen kedvező a HIV/AIDS járványügyi helyzet.

Az utóbbi idők fejleményei azonban figyelmeztetnek, hogy további erőfeszítésekre van szükség: 2005-ben megszüntették az eddigi munkát koordináló Országos Bőr-Nemikórtani Intézetet, az utóbbi 5 évben megduplázódott az új HIV fertőzések száma, és kumulatív indexük elérte a 2334-et. Kimutatásra kerültek többszörösen gyógyszer-rezisztens HIV vírus-mutánsok, a szabad utazással megtörtént afrikai rekombináns HIV törzsek magyarországi penetrációja. Egyidejűleg a HIV prevenció, tanácsadás, felvilágosító kampányok intenzitása lényegesen csökkent. Az ifjúság HIV-ről szerzett információi hiányosak, pedig közöttük emelkedik leginkább a HIV fertőzés.

A nemzeti AIDS programoknak el kell érniük, hogy könnyen elérhető, megbízható, gyors teszteredmények álljanak rendelkezésre.

Háromdimenziós szövetkultúrák alkalmazása az alternatív toxikológiában

*Forgács Zsolt, Szívósné Rácz Mária
Országos Kémiai Biztonsági Intézet
E-mail: forgacs@okbi.hu*

A háromdimenziós (3D) szövetkultúrák megjelenése szó szerint új dimenziót nyitott meg az alternatív toxikológia területén. A szerv-specifikus, felhasználásra kész szövetek előállítása mára egy igen gyorsan növekvő iparágga nőtte ki magát. Az első, kereskedelmi forgalomban hozzáférhető háromdimenziós szövetkultúra -egy rekonstruált humán epidermisz modell- 1990-ben jelent meg a piacon. A fejlődés azóta is töretlenül zajlik és különféle szervek in vitro modelljei váltak elérhetővé, akár betegség-specifikus formában is. Pszoriázisos bőrmódel vagy akár COPD-s, asztmás donor sejteiből felépített tüdőszövet is beszerezhető. Bőrkorrózió, bőr- és szemirritáció, fototoxicitás, UV védelem, sugárkárosodás, sebgyógyulás, transzdermális gyógyszerfelszívódás, sebgyógyulás, inhalációs toxicitás, bizonyos rákos folyamatok, bőr pigmentációt befolyásoló anyagok - mind-mind tanulmányozhatók a megfelelő 3D szöveti rendszeren. Humán eredetű modellek, a gyártók által garantált reprodukálhatósággal és megbízhatósággal - az in vivo állatkísérleteknél lényegesen olcsóbb áron - talán ezek a legmeggyőzőbb érvek ezeknek a 3D rendszereknek a használata mellett.

Bár kutatási célokra is kiválóan alkalmasak, egyes 3D-szövetkultúrák elsődleges felhasználási területét a hatósági célú vizsgálatok jelentik. Ide tartoznak a rekonstruált humán epidermiszen végzett bőrirritációs vizsgálatok is. Ezekkel a (nemzetközileg validált) tesztekkel az OECD TG439 ajánlásban, illetve az 440/2008/EK rendelet mellékletének B.46. fejezetében előírt in vitro bőrirritációs vizsgálatok elvégezhetőek. Ennek a kozmetikai késztermékek és alapanyagok hatósági vizsgálatánál van különösen nagy jelentősége, mivel a nyulakon végzett ilyen célú in vivo vizsgálatokat (Draize-teszt) Európában már betiltották

Intézetünk Izotóp Csoportjában a 2012. év folyamán sikeresen, GLP szinten beállítottuk az amerikai MatTek Corp. EpiDerm in vitro bőrirritációs tesztjét és már külső szponzor által megrendelt vizsgálatot is teljesítettünk. Röviden összefoglaljuk a teszt beállításával kapcsolatos tapasztalatainkat, majd felvázoljuk a vizsgálatok körének bővítési lehetőségeit is.

Alacsony arzéntartalmú tápközegen tenyésztett CHO sejtek cito- és genotoxicitási vizsgálata

*Kocsis Zsuzsanna, Tarnóczai Tímea, Jakubesku Ivett, Marcsek Zoltán, Major Jenő
Országos Kémiai Biztonsági Intézete, Molekuláris és Sejtbiológiai Osztály
E-mail:kocsis.zsuzsanna@okbi.antsz.hu*

Vizsgálatunk során CHO sejteket tenyésztettünk tartósan alacsony arzén tartalmú tápközegen. 79 napig folyamatosan alacsony arzéntartalmú (10-50 és 100 µg/l) tápfolyadékon tenyésztettük a sejteket. Időközönként sejtminátákat vettünk citotoxicitási-, és antioxidáns vizsgálatokra, valamint a genotoxikus hatásváltozást mikronukleusz- és kromoszóma aberráció- teszttel értékeltük. Az 1.2.6.11.17.30.44.51.66. és 79. tenyésztési napokon, összesen 10 ponton vettünk mintát a tenyészetekből.

A sejt toxicitást MTT-assay-vel értékeltük. A CHO sejtek 11 napos folyamatos 10µ/l-es arzénes kezelése nem befolyásolta a sejtek életképességét. A 17 napos folyamatos kezelésnél azonban 60 százalékos életképesség csökkenést tapasztaltunk, majd tovább folytatva a kezelést a sejt életképessége visszatért a kontroll szintre, és ez az életképesség drasztikus csökkenése a 44. napos kultúránál újra megisméltődött.

Az életképesség változás tekintetében az 50µg/l-es arzénes kezelés az előzővel megegyező tendenciát mutatott. Míg a 2, 6 és 17 napos 100µg/l-es arzén kezelés egy enyhe proliferáció emelkedést, addig a 44 napos 100 µg/ml-es arzénes kezelés 60 százalékos életképesség csökkenést eredményezett. A tenyésztéssel egybekötött kezelést tovább folytatva a sejtek életképessége visszatért a kontroll állapothoz, és később ezt az értéket valamivel meg is haladta. Ha párhuzamosan értékeljük az arzénnel kezelt CHO sejt kultúrák antioxidáns kapacitás értékeit, azt tapasztaljuk, hogy mindhárom arzén koncentrációnál (10-50-és 100µg/l) a kezelés során folyamatosan csökkent, majd 11. napnál közel 40 százalékra visszaesett, majd tovább folytatva a kezelést a 17. napos és a 30. napos kultúrák antioxidáns kapacitás értékei visszatértek a magasabb kontroll értékre.

Összefoglalva az életképesség alakulást, a CHO sejteknél egy változó életképesség emelkedést, majd csökkenést tapasztaltunk. Az alacsony arzénnel folyamatosan kezelt CHO sejt kultúrákra tehát folyamatos változás jellemző, mind életképesség, mind antioxidáns kapacitás tekintetében. Vizsgálatainkból az is kitűnik, hogy a sejtek antioxidáns kapacitás csökkenése nem a sejt toxicitás következménye. A tartósan arzénes közegen tartott CHO sejtek intermittáló tulajdonsága arra enged következtetni, hogy a CHO sejt különböző, fémrezisztenciára jellemző lehetséges mechanizmust működtethet, ami történhet a sejten belül, a detoxikáló fehérjék indukciója által, szerves savak termelésével, vagy az ATP-ázok általi kipumpálással. Így lehetséges a többféle mechanizmus együtthatás is.

Williams Élet Készségek Program bemutatása

Susánszky Éva

SE Magatartástudományi Intézet, Selye J. Magatartástudományi Társaság

E-mail cím: suseva@net.sote.hu

A Selye János Magatartástudományi Társaság 2004-ben végezte el a Williams ÉletKészségek program adaptálását Magyarországon. A Williams ÉletKészségek programot a Duke Egyetem (Durham, NC, USA) vezető szakemberei, dr. Virginia Williams és dr. Redford Williams dolgozták ki, több évtizedes csoportterápiás tapasztalataik és a stresszkutatás legfrissebb eredményeinek felhasználásával. Az USA-ban több mint 15 éve alkalmazzák sikerrel a Williams Élet Készségek Programot. Tudományos vizsgálatok igazolják, hogy a program segítségével enyhíthetők, illetve megelőzhetők a túlzott stresszel összefüggő kellemetlen testi és lelki tünetek. A komplex program tematikája strukturált. A készségek elsajátítását pszichoterápiában használt technikák teszik hatékonyá. Tudományos vizsgálatok igazolták, hogy a magas stressz szintű résztvevők körében a Williams Életkészségek tréning után tapasztalt stressz szint csökkenés, valamint a tüneti pontszámok csökkenése hosszú távon fennmaradt. Az étellel való elégedettség és a jóllétérzés a kiindulási értékeknél magasabb maradt, de a tréning utáni értékekhez képest csökkenést mutatott. Fentiekhez hasonló eredmények voltak kimutathatóak a munkahelyi stressz tekintetében is a részt vevők esetében. Az életkészségek tréning a stressz kezelési technikák mellett kiterjed a kapcsolatépítő technikákra is. Ily módon hatásos eszköze lehet annak, hogy a családi kapcsolatainkat ne konfliktus forrásként, hanem erőt adó kötődésekként, támogatásként tudjuk megélni, akarjunk és képesek is legyünk kapcsolatainkat megőrizni, javítani - mind párkapcsolati, mind szülő-gyerek relációban. További segítséget jelenhet abban is, hogy a munkahelyi konfliktusainkat kezelni tudjuk, ne vigyük haza, ne terheljük velük a szükségesnél jobban családi életünket.

Fűszerek (Kávé, kakaó, konyhasó) szerepe a táplálkozásban

(Mit is tartalmaz a konyhasó?)

Héthelyi B. Éva

Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognózia Intézet, Budapest

E-mail: hethelyieva@gmail.com

Az élelmiszeriparban, a konyhai ízek kialakításában, az egészséges étrend alkalmazása során fontos szerepük van a fűszer- és aromaanyagoknak. Részben az íz- és aromaanyaguk segítségével befolyásolják az élvezhetőséget, részben hatnak a gyomor-bél rendszerre,

elősegítve az emésztés folyamatát. Ismert, hogy étелеink ízének és a szervezet nátrium szükségletének kialakításában a konyhasónak van fontos szerepe.

Számos gyógy- fűszer és aromanövény illóolaját analizáltuk gázkromatográfiás-tömegspektrometriás (GC/MS) módszerrel. Vizsgálatainkat 2009-től az SPME-GC/MS módszer alkalmazásával kiterjesztettük a herbák, drogok, porok és vizes oldatok illóanyag tartalmának meghatározására. Ennek során alkalmaztuk az oldatok kisózását 10%-os NaCl tartalommal. Így került sor 2010-ben az élvezeti cikkek közül néhány kávé és kakaópor aroma és illóanyag valamint koffein tartalmának meghatározására, és azonosítottuk a konyhasó veszélyes anyagát: a Dibutylphtalát származékait. Tanulmányoztuk a gyógyászatban alkalmazott élettani sóoldatok tisztaságát.

Ismert, hogy a kávécserje a *Coffea arabica* magjából előállított kávé az egyik legnépszerűbb élénkítő ital, melyet világszerte fogyasztanak, és fő hatóanyaga a koffein. Ezt az alkaloidot a kávéon kívül tartalmazza a tea, kakaó, és a kóladió is. A koffein fokozza a szív működését, gyorsítja az anyagcserét és a légzést, növeli a vérnyomást és a vérkeringés sebességét, tágítja az agyi ereket, szűkíti a bélben lévő ereket és vizelethajtó. Az álmoságot megszünteti, stimulálja az agykérget, gyorsítja a kognitív képességet, javítja a szellemi funkciókat, enyhíti a fáradtság tüneteit és fokozza munkaképességet. A kakaó (*Theobroma cacao*) fogyasztása azonos hatású.

Jelen közleményünkben a kávéporok és főzetük, illetve a kakaóporok és vizes kivonatok íz- aromaanyag és koffein tartalmának SPME-GC/MS módszerrel történt vizsgálatának eredményét ismertetjük. A vizsgálatokhoz különböző, a háztartásunkban használt, minőségi kávéporok drogját használtuk fel, pl. a Bontadi 1780 Italy, Jacobs Merido Aroma, Jacobs Krönung, Lavazzo Oro és Tchibo Nesskávé mintát. A kakaók közül meghatároztuk a Holland eredetű vörös-barna kakaó, a Bendorf-féle belga és a Krolewskie COCOA Royal dark, lengyel eredetű kakaópor koffein és illóanyag tartalmát.

A borok, rózsavizek és az ásványvizek 10% NaCl-ot tartalmazó oldataiból dibutylphtalátot és származékait mutattuk ki, és meglepődve állapítottuk meg, hogy azt a konyhasó tartalmazza, eredettől függően eltérő mennyiségben. Az analitikai vizsgálatokat AGILENT6890GC/AGILENT5973MS tömegspektrométer készüléken végeztük.

A kávéban mért metilpirazin, furfural, furfurilalkohol, acetilacetát, dimetilpirazin, 3-piridinol, etilquajol, komponens nem fordul elő a kakaóporban.

A kakaó, pedig butanediol, izovalerin savat, β -butirolakton, benzaldehid, metilpirazin, benzenacetaldehid, feniletalalkohol, feniletalacetát és furfurilmetilamin komponenseivel különbözik a kávétól.

A kávé és kakaó porok eltérő arányban, de minden esetben tartalmazzák a dimetilpirazin (C₆H₈N₂), furfurilalkoholacetát (C₇H₈O₃), 2-metoxi-4-vinilfenol (C₉H₁₀O₃), furfurilmetilamin (C₁₀H₉N₂O₂), és koffein (C₈H₉N₄O₂) komponenseket.

Fontosnak ítéltük meghatározni a koffein mennyiségét is, mivel az íz, és aromaanyagokon kívül a koffein alkaloidnak fontos szerepe van az élettani hatásokban. A Jacobs kávé főzete 24,4%, a Lavazzo Oro kávé drogja 62,1% míg főzete 67,6% a Tchibo Ness kávé vizes oldata 89% koffeint tartalmaz az illóanyag tartalomon belül.

A Holland kakaópor 11,2%, vizes oldata 13,9%, a lengyel Krolewskie kakaópor 18,5% vizes oldata 10,1% koffeint tartalmaz. Méréseinkkel igazoltuk a kávé és kakaóporok aromaanyag komponenseit, és a koffein alkaloida jelenlétét, és ez lényeges, mivel a koffein fokozza a szív működését, gyorsítja az anyagcserét és a légzést, növeli a vérnyomást és a vérkeringés sebességét, tágítja az agyi ereket, szűkíti a bélben lévő ereket és vizelethajtó. Megszünteti álmoságot, stimulálja az agykéreg, gyorsítja a kognitív képességet, javítja a szellemi funkciókat, enyhíti fáradtság tüneteit és fokozza munkaképességet. A kávé, kakaó és a csokoládé koffein tartalma növeli az endorfin enzim mennyiségét, emeli a szervezet szerotonin szintjét, növelve az „örömezzetet” a meglegedettséget.

Az étkezésnél használt konyhasó mindegyike tartalmazza a rákkeltő és terratogén hatású dibutylphtalát származék molekuláját, melyet a nylonzacskóban tárolt és forgalmazott só vesz fel a gyártás során lágyítószerként alkalmazott phtalátokból.

Vizsgáltuk a Szemészetben alkalmazott élettani sóoldatot tartalmazó injekciós ampullák oldatát, az infúziók során felhasznált tasakok maradékát, a fülészetben alkalmazott Audi sóoldatát, de azokban nem mutattunk ki mérhető mennyiségben dibutylphtalátot.

POSZTEREK

Citosztatikumokkal exponált egészségügyi és gyógyszeripari dolgozók genotoxikológiai és apoptózis vizsgálatai

Magyar Éva Judit¹, Jakab Mátyás¹, Major Jenő¹, Biró Anna, Tompa Anna²

Munkahely: 1 Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Citogenetikai és Immunológiai Osztály

2 Ssemelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Budapest

E.mail: magyar.judit@okbi.antsz.hu

Közleményünkben, 138 citosztatikumokkal exponált egészségügyi dolgozó (nővérek, orvosok), 36 citosztatikumokat gyártó gyógyszeripari dolgozó valamint 57 ipari kontroll

dolgozó genotoxikológiai és apoptózis vizsgálatairól számolunk be. Vizsgálataink végpontjai - az UV-indukált DNS-repair (UDS), kromoszóma aberrációk (CA) és testvér kromatid kicserélődések gyakoriságai (SCE), az apoptózis és az S-fázis - voltak. A munkavégzésük során citosztatikumokkal exponált egészségügyi dolgozókat két csoportra osztottuk: az első csoportban a dolgozók védőeszközök nélkül, míg a második csoport résztvevői megfelelő védőeszközökkel alkalmazták a citosztatikumokat.

A donorok életkörülményeiről, szokásairól és egészségi állapotáról, kémiai vagy fizikai rákkeltőkkel történt expozíciójáról részletes anamnézist vettünk fel, továbbá rutin klinikai laboratóriumi vizsgálatukat is elvégeztettük. Mind a CA, mind az SCE vizsgálatok kromoszómáinak preparálását teljes vérmintákból a standard citogenetikai metodikák alapján végeztük. A mikroszkópos vizsgálatok során az értékelést vakon, a donor kórtörténetétől függetlenül végeztük, CA esetében 100 első mitózist, SCE esetén 25 második metafázist értékeltünk donoronként. A kromoszóma aberrációk kiértékelése során értékeltük a korai centroméra szétválás gyakoriságot is (PCD premature centromere division, PCD/CSG, centromere separation general, 3-nál több kromoszómára kiterjedő PCD). Az apoptotikus sejtfrakciót és a sejtciklus sejtproliferációra jellemző S-fázisának mértékét áramlási citométeren határoztuk meg, az áramlási citometriás mérésekhez a DNS-t propidium jodiddal, a bróm-deoxiuridinnal (BrdU) jelölt újonnan szintetizált DNS-t fluoreszcein-izotiocianát (FITC)-jelölt monoklonális anti-BrdU-vel festettük meg. Az eredményeket csoportszinten értékeltük. Az UDS mértékét UV besugárzást követően, a radioaktív ³H-timidin beépülésének folyadék szcintillációs analizátorral végzett mérésével határoztuk meg.

A CA a védőeszköz nélkül dolgozó egészségügyi dolgozók és a gyógyszergyártók csoportjaiban szignifikánsan emelkedett volt, a kontrollokhöz képest. Hasonlóképpen, az apoptózis is szignifikáns emelkedést mutatott a citosztatikum exponált védőeszközök nélkül dolgozó egészségügyi dolgozók és a gyógyszergyártók csoportjában, a kontrollokhöz képest, míg az UDS ugyanezekben a csoportokban szignifikáns csökkenést mutatott. Az S-fázis a citosztatikum exponált egészségügyi dolgozók mindkét csoportjában szignifikánsan csökkent volt, míg gyógyszeripari dolgozók körében szignifikánsan emelkedett. A PCD/CSG gyakoriságok is szignifikánsan emelkedettek voltak a citosztatikum exponált gyógyszeripari dolgozók esetén. Az SCE emelkedett, de ez az emelkedés csak a védőeszköz nélküli citosztatikum exponált egészségügyi dolgozóknál volt szignifikáns.

A védőeszközök használata nélkül dolgozó kórházi dolgozók és a gyógyszeripari dolgozók csoportjaiban a CA emelkedett, mely egyértelműen a genotoxikus stressz meglétére utal. Az emelkedett CA gyakoriságok elsősorban a DNS egyszálú töréseit reprezentáló kromatid

típusú (CHT) törések voltak, míg a védőeszköz nélkül dolgozó kórházi dolgozók esetén a CHT mellett a kromoszóma típusú (CHS) aberrációk gyakorisága is emelkedett volt, ami a sejtekben még a sejtciklusba lépés előtt létrejövő kétszálú DNS töréseket reprezentálja. A DNS repair enzimszerek kimerülése mellett, a DNS repair folyamatainak károsodásai is magyarázhatják, az általunk vizsgált exponált személyek csoportjaiban észlelt UDS csökkenést. A CA emelkedésével és az UDS csökkenésével párhuzamosan, az apoptózis indukálódott. Ezek az adatok is az expozícióval összefüggő UV-indukált excíziós repair csökkenésének, valamint a sérült DNS-repair és az apoptózis indukciójának kapcsolatára utalnak.

A PCD gyakoriság is emelkedett volt a citosztatikum gyártóknál, amely mint a megzavart sejtciklus egyik jele, szerepet játszhat az aneuploidiák pathomechanizmusában, és nagy valószínűséggel kapcsolatban lehet a karcinogenezis folyamatával is. Összefoglalásul megállapíthatjuk, hogy az említett végpontok - (CA, SCE, PCD), az UV-indukált DNS repair kapacitás méréssel, továbbá az apoptózis kapacitás mérésével kiegészítve - jól alkalmazhatóak a genotoxikológiai monitorozásában és pontosabbá teszik karcinogén exponált humán populációkban a rákrizikó becslését.

Enzim specifikus alkalikus Comet Assay

Szerzők: Megyesi János¹, Biró Anna¹, Major Jenő¹, Tompa Anna²

¹Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Citogenetikai és Immunológiai Osztály

²Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet, Budapest

E-mail: megyesi.janos@okbi.antsz.hu

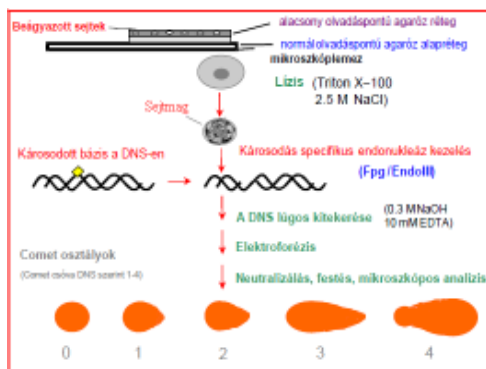
A comet assay egysejtes gélelektroforézis, amely a DNS száltöréseinek kimutatására alkalmas gyors és igen érzékeny fluoreszcens mikroszkópos módszer. A comet assay alapjait Ostling és Johanson 1984-ben dolgozta ki. A vizsgálat bármilyen sejtszuspenzió (pl. ex vivo sejtek vagy sejtvonalak) elvégezhető.

A comet teszttel különböző DNS károsodások detektálhatóak:

- egyszálú DNS törések
- kétszálú DNS törések
- oxidatív DNS károsodások
- DNS repair

A teszt főbb típusai:

1. Alkalikus Comet teszt: (pH > 13) széles körben alkalmazott protokoll az egyszálú DNS törések kimutatására.
2. Alkalikus Comet teszt: (pH 12.1) Enzim-specifikus Comet teszt oxidatív károsodások kimutatására.
3. Neutrális Comet teszt: (pH 8) Duplaszálú DNS törések kimutatására (300mM-os NaOH kezeléssel egyszálú törések is mérhetőek).



1 ábra: A comet teszt általános lépései.

Comet teszt az Országos Kémiai Biztonsági Intézetben:

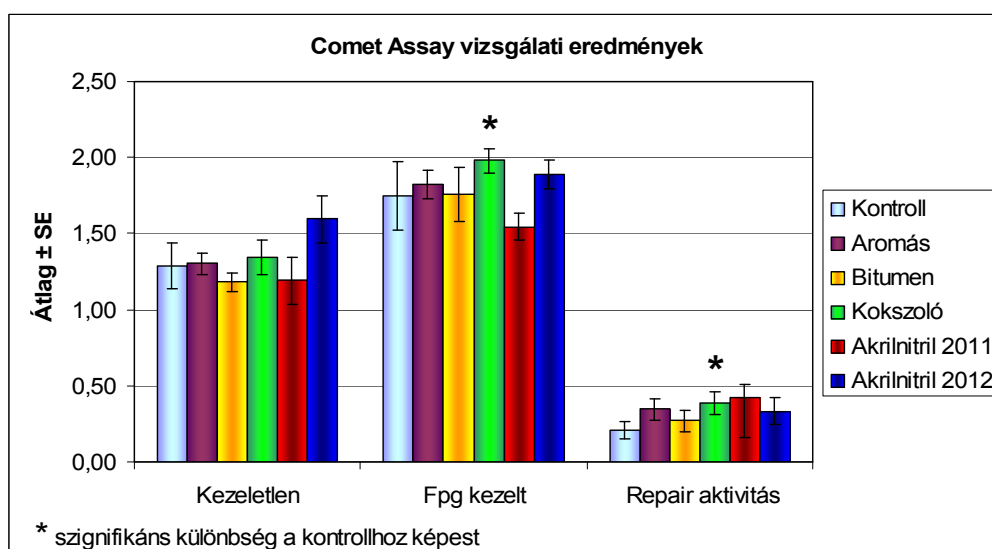
Az Intézetben genotoxikus vegyületekkel exponált dolgozók sejtjeinek DNS száltöréseit vizsgáljuk, az alkalikus comet (pH 12.1) módszer segítségével. A DNS száltörések mellett az Fpg enzim (Formamido-pirimidin-glikoláz) alkalmazásával kimutatjuk az oxidatív DNS károsodásokat is. Ezzel párhuzamosan repair vizsgálatokat is végzünk, amiből következtetni tudunk a DNS javító (repair) enzimek aktivitásának mértékére.

A kiértékelést fluoreszcens mikroszkóppal (Nikon Eclipse E600) végezzük, számítógépes programmal (Lucia), illetve vizuálisan. Vizuális kiértékelés esetén arbitrális egységeket használunk, az arbitrális egység mértékét a sejtmag mögött megjelenő csóvából állapítjuk meg.

Eddigi vizsgálatainkat gyógyszeralapanyag gyártó (Akrilnitril 2011-es, 2012-es), illetve olajipari dolgozók mintáiból végeztük, akik különböző üzemegységekből lettek kiválogatva (Aromás üzem 16 fő, Bitumen üzem 8 fő, Koksizoló üzem 9 fő.). Az adatokat Mann-whitney módszerrel értékeltük. Szignifikáns különbség az ipari kontroll csoporthoz képest a koksizoló

üzemben dolgozók FPG-kezelt mintái, és a Repair aktivitási minták között figyelhető meg, melyet a következő táblázat és diagram is szemléltet:

Átlag ± SE	Kezeletlen	Fpg kezelt	Repair aktivitás
Ipari kontroll	1,29 ± 0,152	1,75 ± 0,227	0,20 ± 0,057
Aromás	1,30 ± 0,070	1,83 ± 0,093	0,34 ± 0,070
Bitumen	1,18 ± 0,060	1,75 ± 0,178	0,27 ± 0,070
Kokszoló	1,35 ± 0,115	1,98 ± 0,078	0,38 ± 0,071
Akrilnitril 2011	1,19 ± 0,153	1,55 ± 0,091	0,42 ± 0,262
Akrilnitril 2012	1,59 ± 0,152	1,89 ± 0,090	0,33 ± 0,088



A vizsgálataink eredményeink alapján elmondható, hogy a Kokszoló üzem dolgozóinak magasabb az oxidatív DNS károsodása, illetve alacsonyabb a DNS-repair aktivitása a ipari kontroll csoporthoz képest. A pontosabb eredményeik érdekében további vizsgálatok szükségesek.

GLP rendszerben végzett in vitro alternatív toxikológiai vizsgálati módszerek az OKBI Molekuláris és Sejtbiológiai Osztályán

Tarnóczai Tímea, Kocsis Zsuzsanna, Marcsek Zoltán, Mészárosné Gyimesi Zsófia, Jakubesku Ivett, Major Jenő

Országos Kémiai Biztonsági Intézet, Molekuláris és Sejtbiológiai Osztály

E-mail: tarnoczai.timea@okbi.antsz.hu

Bakteriális reverz mutagenitási vizsgálat: AMES-teszt (OECD TG 471)

A teszt során *Salmonella typhimurium* és *Escherichia coli* törzseket alkalmazunk. Mutagén anyag hatására back mutáció történik, a baktériumok triptofán illetve hisztidin szintetizáló képessége helyreáll, és a baktériumok újra képessé válnak minimál agaron telepet képezni. A telepszám emelkedés arányos a kémiai anyag mutagenitásával, ezért kémiai anyagok mutagenitásának tesztelésére alkalmas vizsgálat. Az arzén-trioxid vizsgálatát két törzs segítségével hét koncentrációban végeztük el, mutagén hatást nem tapasztaltunk.

Kromoszóma aberráció vizsgálat in vitro emlős sejteken (OECD TG 473).

A vizsgálatot metabolikus aktiválással (5% S9) és anélkül végezzük CHO sejtvonalon és humán limfocitán. Kezelési időtartam 4 óra metabolikus aktiválással, 4, 24 és 48 óra metabolikus aktiválás nélkül. Az arzén trioxid klasztogén hatását vizsgáltuk mind metabolikus aktiválással, mind anélkül in vitro CHO sejteken. Az arzén-trioxid szignifikáns mértékben emelte a kromoszóma aberrációt és az endomitózis gyakoriságot. A metabolikus aktiváció az arzén-trioxid genotoxicitását csökkentette, de az endomitózis mértékét nem befolyásolta.

In vitro mikronukleusz teszt (OECD TG 487)

A mikronukleusz a sejtagnál kisebb méretű, membránhatárolt DNS darab, amely a citoplazmában jelenik meg a sejtosztódás zavara esetén. A vizsgálatot különböző sejtvonalakon (pl. CHO) valamint humán limfocita kultúrán végezzük. Binukleált interfázisú sejtekben elemezzük a mikronukleusz indukciót. A teszttel kimutatható a vegyi anyagok klasztogén és aneugén hatása. Az osztályon folyamatban van az arzén-trioxiddal tartósan kezelt CHO és HepG2 sejtek in vitro mikronukleusz vizsgálata.

In vitro emlőssejt testvér-kromatid kicserélődése: Sister Chromatid Exchange vizsgálat (OECD 479).

A megkettőződő kromoszóma két testvérkromoszóma-állománya közötti reciprok DNS csere. Láthatóvá tehető, ha két sejtcikluson át bróm-dezoxi-uridinnel (timidin-analóg) jelöljük. A kezelés után Hoechst festést követően UV kezelést alkalmazunk, majd klasszikus Giemsa festéssel mutatjuk ki a kromatid kicserélődést. Az SCE-t már olyan kis vegyi mutagén-karcinogén expozíció is kiváltja, ami még nem okoz kromoszóma aberrációt, jó példa erre a dohány füst extraktummal való kezelés, ami emeli az SCE gyakoriságot. Vizsgáljuk CHO sejteken és humán limfocitán is. Alkalmazása primer prevencióban jelentős.

Nem-tervezett DNS-szintézis (UDS) in vitro vizsgálata emlős májsejteken (OECD TG 482)

Nem tervezett DNS repair az interfázisú sejtek plusz DNS szintézise, a szemikonzervatív DNS szintézistől elkülönülő hibajavító folyamat. Primer patkány májsejt kultúrán vizsgáljuk a kémiai vegyületekkel indukált repair folyamatot. UDS-t autoradiográfiás módszerrel

detektáljuk. A sejt pozitív UDS választ ad, ha a nettó magsemceszám nagyobb v. egyenlő öttel. A kezelés pozitív, ha a sejtek legalább 20%-a ad pozitív választ.

Nemhez kötött recesszív mutagenitási vizsgálat (*Drosophila melanogaster*) (OECD TG 477)

Saját eredményeink (kinoxalin származékok) is meggyőzően bizonyítják, hogy a nemhez kötött recesszív letális mutagenitási vizsgálat (Müller-5 teszt) biztonsággal alkalmazható short term in vivo mutagenitási tesztként, amely alkalmas a környezeti xenobiotikumok mutagén és genotoxikus hatásának a tesztelésére.

Humán ösztrogén receptor- α transzkripció aktivitás vizsgálat (TA assay) (OECD TG 455)

A TA assay egy riporter gén rendszert felhasználó in vitro eljárás, mely alkalmas arra, hogy jelezze az ösztrogén receptor liganddal történt kapcsolódását, vagyis kimutathatóak vele olyan anyagok, melyek specifikusan kötődhetnek az ösztrogén receptorhoz, és ennek következtében az endokrin rendszert megzavaró folyamatok indulhatnak be. A vizsgálathoz hER α -HeLa-9903 sejt vonalat használunk, melyben két beépített konstrukció található: hER α (humán ösztrogén receptor) és a luciferáz enzim riporter gén. A vizsgálat során termelődő luciferáz enzim mennyisége luminométerrel mérhető, ebből pedig következtetni lehet az adott környezetben jelenlévő endokrin disruptor relatív mennyiségére.

A magyarországi mérgezési esetek és az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat

Balázs Andrea, Ocztos Gabriella, Major Jenő

Országos Kémiai Biztonsági Intézet

Email: balazs.andrea@okbi.antsz.hu

Magyarországon az egészségügyi szervek 2011-ben kereken 15 és fél ezer mérgezési esetet jelentettek, aminek fél százaléka sajnálatosan halálos kimenetelű volt. A mérgezések közel fele öngyilkossági kísérlet eredménye, ez a nők körében gyakoribb, abúzus tekintetében a férfiak érintettsége nagyobb, véletlen mérgezéseknél pedig közel azonos a nemek aránya. A mérgezések kétharmada gyógyszermérgezés, és fele a 25-54 évesek körét érinti. A gyermekek közül legveszélyeztetettebb az 1-4 éves korosztály, ill. a 13-14 évesek köre, utóbbiban már öngyilkosságból adódó mérgezések is előfordulnak.

A hazai mérgezési esetekkel kapcsolatos tájékoztatás és adatfeldolgozás az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat (ETTSZ) feladata, amely az Országos Kémiai Biztonsági Intézet (OKBI) osztálya. Az ETTSZ tevékenységét a kémiai biztonságról szóló 2000. évi

XXV. törvény, valamint a veszélyes anyagokkal és készítményekkel kapcsolatos egyes eljárások, illetve tevékenységek részletes szabályairól szóló 44/2000 (XII. 27.) EüM rendelet előírásai határozzák meg.

Az ETTSZ legfontosabb tevékenysége a tájékoztatás, információszolgáltatás. Ennek keretében a nyilvántartásban szereplő veszélyes anyagokra és veszélyes készítményekre (keverékekre) vonatkozó megkeresésre, 24 órás ügyelet formájában telefonon és írásban felvilágosítást (információt) ad az emberi élet és egészség védelme, valamint a környezetvédelem érdekében, kiemelten a mérgezetten orvosi elsősegélynyújtását és egészségügyi ellátását végzők részére a betegellátáshoz szükséges mértékben, valamint a rá vonatkozó jogszabályokban megjelölt hatóságok részére. Az információszolgáltatáson belül igen fontos feladata még a lakosság korrekt tájékoztatása a mérgező anyagokról, illetve magukról az esetleg előforduló mérgezésekről, a laikus elsősegélynyújtás szintjén. Ennek érdekében az ETTSZ a nap 24 órájában ingyenes „zöld” telefonszámon is elérhető. Az ETTSZ szolgáltatását egy igen kiterjedt adatbázis biztosítja, amely több mint százezer vegyi anyagra illetve keverékekre vonatkozóan tartalmaz adatokat, a hazai nyilvántartásban szereplő biztonsági adatlapokra, és jelentős részben nemzetközi nagy adatállományokra építve.

Az ETTSZ adminisztratív feladatai keretében 43 éve gyűjti, feldolgozza és rendszerezi a veszélyes anyagok és veszélyes készítmények országos nyilvántartása érdekében, a felsoroltakkal kapcsolatos toxikológiai, közegészségügyi és klinikai adatokat, továbbá bejelentés alapján végzi a veszélyes anyagok illetve veszélyes készítmények nyilvántartását és elkészíti az egészségügyi ellátás mérgezési esetbejelentéseinek évi jelentését a Központi Statisztikai Hivatal részére. Ezzel biztosítja, hogy a Magyarországon előforduló, orvosi, illetve kórházi ellátást igénylő háztartási és munkahelyi mérgezéses balesetek éves alakulásáról pontos képet kapjunk, a sikeres megelőzés érdekében.

Az ETTSZ ezt, a hazai mérgezések megelőzését tekinti elsődleges feladatának. A poszter bemutatja ezt az immár 43 éves múltra visszatekintő tevékenységet.

A mindennapi testnevelés egészségfejlesztési kritériumai

Somhegyi Annamária

Országos Gerincgyógyászati Központ, Budapest

E-mail: annamaria.somhegyi@bhc.hu

A nemzeti köznevelésről szóló 2011. évi CXCV. törvény a tanulók egészségi állapotának javítása, egészségfejlesztése céljából előírja a mindennapi testnevelést, melynek felmenő

rendszerű fokozatos bevezetése a 2012/13-as tanévben megkezdődött. Ahhoz, hogy a mindennapi testnevelés az egészségfejlesztési célt eredményesen szolgálja, a testnevelés órák anyagában és módszereiben számos speciális szempontot kell érvényesíteni. E szempontok a Nemzeti Alaptanterv (NAT) és a kerettantervek 2012. évi megújulásakor megfelelően érvényre jutottak. A speciális szempontok gyakorlati megvalósulása érdekében az Országos Gerincgyógyászati Központ számos, a mindennapi testnevelés egészséghatásaiban érintett más orvosi szakmai társasággal közösen megfogalmazta és az oktatásért felelős miniszternek és államtitkárnak megküldte a mindennapi testnevelés iránti orvosi elvárásokat, valamint a szülői szervezetekkel együttműködve a szülői ajánlásokat is. Jelenleg körvonalazódik a konkrét szakmai együttműködés a testnevelés szakmai segítéséért (tantárgygondozás) felelős Oktatásfejlesztő és Kutató Intézettel (OFI), a testnevelés szakmai ellenőrzéséért (tanfelügyelet) felelős Oktatási Hivatallal (OH), valamint a Klebelsberg Intézményfenntartó Központtal (KLIK). A poszter részletesen bemutatja a mindennapi testnevelés egészségfejlesztési kritériumait.

Preventissimo – állapotfelmérés és tanácsadás e-Health eszközzel

Dr. Palik Éva^{1,2}, Nácsa Zoltán², Tóth Bernadett², Schmidt Judit, Szlankó János²

1 SE III. Belgyógyászati Klinika, 2 Saneidos Innovációs Zrt.

E-mail: palikeva@gmail.com

A Preventissimo egy e-Health eszközök segítségével megvalósítható prevenciós és intervenciós eljárások kutatását magában foglaló projekt, amelynek minden eleme tudományos bizonyítékokon alapul. A projekt keretében egy olyan internetalapú eszköz került kifejlesztésre, amelynek központjában egy kockázatelemző algoritmussal ellátott kérdőív áll. A rendszer a táplálkozással, a mozgással, a lelki egészséggel és az egyéb, életmóddal kapcsolatos tényezőket is figyelembe veszi a kockázatbecslés során. A kérdőív kitöltésével az egyén láthatja a kiválasztott betegségekre irányuló kockázatait, illetve ezek alapján személyre szabott tanácsokat is kap. Jelenleg a rendszer a mortalitási lista élén álló betegségeket, mint a szív- és érrendszeri, a daganatos betegségeket és a cukorbetegséget, valamint egyéb életminőséget befolyásoló betegségeket (a demencia és a látászavarok) kockázatait méri fel. A rendszerhez tartozó Tudástár a felmért betegségeket - azok kockázatait-, valamint a befolyásoló életmódtényezőket bővebben kifejtő cikkeket, illetve gyakorlati tanácsokat – videókat, étrendeket és edzésterveket - nyújt a látogatóknak. További előnye, hogy központi

adatbázisából tetszőleges összetételű kérdőívek állíthatók elő a felhasználási célnak és szakterületeknek megfelelően.

A rendszer egy technikai-módszertani pilotvizsgálat keretében került tesztelésre 2012 tavaszán 6 Csongrád megyei háziiorvosi praxisban 1000 páciens segítségével. Ennek keretében a páciensek önállóan vagy a rendelőben asszisztensi segítséggel töltötték ki a kérdőívet és lehetőséget kaptak a rendszer értékelésére, a vizsgálatban részt vevő asszisztensekkel és orvosokkal egyetemben. A rendszert 2012 őszén a Semmelweis Egyetem bevezette a Prevenció tantárgy oktatásában gyakorlati feladatként. A rendszer prototípusa elkészült, továbbá a tapasztalatok alapján irányelv-tervezet is készült hasonló rendszerek alkalmazásáról prevenciós tevékenységben, az alapellátásban.

A projekt az Új Széchenyi Terv keretében jött létre. Projektazonosító: GOP-1.1.1-09/1-2010-0104

Hidratáció, mint fontos népegészségügyi kérdés

Antal Emese

Európai Hidratációs Intézet/Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége

E-mail: diet.emese.antal@gmail.com

A megfelelő hidratáltság fontos az egészség-, a jó közérzet fenntartásához, de a teljesítményünk is azon múlhat, eleget iszunk-e.

A folyadékellátottság fontos népegészségügyi kérdés, ennek ellenére sok országban, köztünk hazánkban is mégsem található meg a táplálkozási ajánlásokban.

Amíg az közismert tény, hogy a változatos étrend segíthet, hogy minden szükséges tápanyagból megfelelő mennyiséghez jusson a szervezetünk, azt kevesen tudják, hogy a változatosság elve a folyadékpótlásban is alkalmazható. A kutatási eredmények alátámasztják, hogy aki naponta többféle italt fogyaszt, az nagyobb valószínűséggel teljesíti a javasolt napi 2-2,5 liter folyadékbevitelt.

A krónikus dehidratáltság súlyos egészségi problémákhoz, pl. vesekőhöz, szájüregi betegségekhez, légzési nehézségekhez, csökkenő kognitív funkciókhoz és egyéb mentális problémákhoz vezethet, így ezen kórállapotok megelőzésében fontos szerep jut az egyénre szabott folyadékpótlásnak. Mindezekén túl a megfelelő folyadékbevitel hozzájárulhat a testtömeg karbantartáshoz is.

A kiszáradás az egészségügyi kiadásoknál is megjelenik, 2004-ben a dehidratáltság miatt 518.000-an kerültek kórházba az USA-ban, ami 5.5 milliárd US\$ költséget jelentett.

A hidratáltsággal kapcsolatos attitűdöket vizsgálta 2012-ben az Európai Hidratációs Intézet 6 országban egészségügyi dolgozók körében, majd itthon a Szinapszis Kft. ismételte meg a felmérést házi orvosok körében.

A legfontosabb megállapítások az alábbiak:

- Minden egészségügyi dolgozó egyetért azzal az állítással, hogy a megfelelő folyadékbevitel fontos az egészség, a jó közérzet és a teljesítőképesség megőrzése szempontjából. Ennek fontosságára a legtöbb orvos minden esetben felhívja páciensei figyelmét.
- Nagyon sokan nem tudták, hogy nem csak a víz hidratál, hanem számos ital fogyasztása is hozzájárul a szervezet vízigényének kielégítéséhez.
- A legtöbb egészségügyi dolgozó egyetértett azzal az állítással, hogy sok ember nem megfelelően hidratált.

Mind az európai, mind a magyarországi kutatás megerősítette, hogy nagy létjogosultsága van egy olyan intézménynek, amelynek feladata, hogy a tudományos ismeretek megosztásával felhívja a lakosság figyelmét a megfelelő folyadékbevitel fontosságára. Ezért alakult 2010-ben az Európai Hidratációs Intézet. www.europeanhydrationinstitute.org

Xenoösztrogének szerepe a gyermekek testi fejlődésében

Pongor Vince, Tompa Anna

Semmelweis Egyetem Népegészségtani Intézet

E-mail: pongorvince@outlook.com

A kemizáció kapcsán meredek növekedést mutatott a mesterséges vegyületek száma az utóbbi évtizedekben. Míg 1965-ben az előállított kémiai anyagok száma 6 millió volt, ötven év múlva már jóval meghaladja a 10 milliót (1). Az ember körülbelül 85 000 ilyen anyaggal érintkezik. Folyamatosan növekszik azon anyagok száma, melyekről beigazolódott, hogy képesek a hormonrendszer megzavarására. Ezeket az anyagokat hormon diszruptereknek nevezzük. A környezetben előforduló szennyező anyagok jelenléte különösen ártalmas a növésben levő gyermeki szervezet számára. A különböző kémiai anyagok eltérő hatást fejtenek ki a felnőttekre és gyermekekre, mert az utóbbiak szervezete sokkal érzékenyebben

reagál a különböző vegyszerekre. Ennek legfontosabb oka a felnőttektől eltérő, éretlen méregtelenítő funkciójuk (2). A méregtelenítés főszintere a máj. A korai életévek során a májenzimek fokozottabb működést mutatnak, 2 hónapos kortól 18 éves korig viszont az enzimaktivitás alacsonyabb a felnőttekhez képest. Ezért érdemes a gyermekekre kifejtett hatással külön foglalkozni, mert a káros anyagok eltérően viselkednek a szervezetükben.

Már az intrauterin életben módosíthatják a szteroid hormonok hatásait, ami kihat a nemi fejlődés korai szakaszára is, sőt a felnőtté válás során is (3). A kiváltott hatások a következők lehetnek: maszkulinizáció/feminizáció, spermiumszám csökkenése, ovulációs zavarok, de meg kell említeni a karcinogén hatást, immunotoxicitást, neurotoxicitást vagy az interszexualitás előfordulását befolyásoló hatást is. A hormon diszrupterek közül ki kell emelni a xenoösztrógeneket, amelyek olyan kémiai anyagok, amelyek ösztrogénszerű hatással rendelkeznek. Ezek az anyagok előfordulhatnak műanyagokban (pl. PCB), peszticidekben (pl. DDT), de ide sorolhatók a természetesen előforduló fitoösztrógenek, a különböző gyógyszerek, illetve a metalloösztrógenek (pl. lítium) is.

A túlsúly és elhízás hátterében számos ok állhat, de legfontosabbak az egészségtelen táplálkozás és inaktív életmód. Különösen aggasztó a gyermekkori túlsúlyosak és elhízottak számának alakulása. Miután a xenoösztrógenek képesek arra, hogy beavatkozzanak a testsúly ösztrogénfüggő szabályozási folyamataiba, illetve jelen vannak olyan termékekben, amelyekkel a gyermek minden nap találkozik, így ezen vegyszerek szerepe igenis jelentős lehet a gyermekkori elhízás és túlsúly alakulásában. Ilyen anyag a Bisphenol A (BPA), amely megtalálható egyes cumisüvegekben. Egy amerikai vizsgálat kimutatta, hogy a BPA gyermekek vizeletében mért szintje összefüggésben áll a magasabb testsúllyal (4). A ftalátok számos műanyagcikkben fordulnak elő, így például gyermekeknek szánt játékokban is. Egy tanulmány szerint a vizeletben mért ftalát-tartalom szintén korrelál a magasabb testsúllyal (5). A különböző kozmetikumok is tartalmazhatnak xenoösztrógeneket, ilyenek a 4-methylbenzylidén-kámfor vagy a különböző parabének.

1. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *J Altern Complement Med* 2002;8(2):185-92.
2. Ginsberg G, Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol. Sci.* 66: 185–200, 2002.
3. Tompa A, Oxidatív stressz és kemoprevenció. *Népegészségügy* 89/3, 2011.
4. Trasande L, et al, Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents, *JAMA* 2012.

Magyarországi mérgezési esetek és ezek öngyilkossági vonatkozásai 19 év alatti fiatalok körében

Besenyei Gabriella¹, Ocztos Gabriella²

Semmelweis Egyetem, Népegészségtan Intézet

E-mail: besenyei.gabriella@med.semmelweis-univ.hu

Országos Kémiai Biztonsági Intézet

E-mail: ocztos.gabriella@okbi.antsz.hu

Magyarországon 1985-óta gyűjtik a mérgezési esetek számát és körülményeit, jelenleg ezt a feladatot az Országos Kémiai Biztonsági Intézetben működő Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat (ETTSZ) látja el. Az egészségügyi ellátórendszerben megjelent mérgezési esetekről az ellátók mérgezési esetbejelentő lapot töltenek ki, melyet az Egészségügyi Toxikológiai Tájékoztató Szolgálat (ETTSZ) dolgoz fel.

A 2011-es és 2012-es évben összesen 33 441 mérgezési esetet jelentettek az érintettek egészségügyi ellátásában részt vevő orvosok, intézmények. Az esetek 21,8%-a, 7307 mérgezés történt a 19 év alatti korosztályban.

A gyermekek különösen sérülékeny csoportnak számítanak, ezért igényel kiemelt figyelmet ellátásuk. A gyermekkorban előforduló mérgezések leginkább véletlen balesetek eredményei- Magyarországon átlagosan mintegy 3500 gyermeket érintenek évente- a véletlen baleseti halálesetek sorában a harmadik leggyakoribb okként szerepelnek. Gyermekmérgezések tekintetében a két leginkább veszélyeztetett, legnagyobb esetszámmal szereplő korcsoport az 1-4 évesek és a 15- 19 évesek köre, amelyekből az általunk vizsgált korosztályt érintő mérgezések körülbelül nyolcvan százaléka származik.

A 9 év alatti gyermekek mérgezéseit többnyire véletlen balesetek okozzák, általában a gyermek kíváncsisága miatt következnek be. Későbbi életkorokban megjelenik, majd előtérbe kerül a különböző szerek élvezeti célból való szándékos használata és – főleg kamaszkorban- öngyilkossági szándékkal történő felhasználása.

A befejezett öngyilkosságok száma gyermekkorban viszonylag alacsony, serdülőkorban emelkedik, a halálokok között a második-harmadik helyre lép elő.

Ami az öngyilkossági kísérleteket illeti, gyermekkorban és a pubertáskor elején nem találunk nemi különbségeket, 14 éves kortól azonban jelentősen megnő a lányok aránya a kísérletezők

között. Az adolescens korra is vonatkozik az az általános megfigyelés, miszerint a fiúk esetében kevesebb a kísérlet, de több a befejezett és az erőszakos jellegű suicidum.

Munkánkban az elmúlt két éves időszakot (2011- 2012) tekintjük át a gyermekkorban előforduló mérgezési esetek és az ezzel kapcsolatos suicid cselekmények vonatkozásában.

Az esszenciális zsírsavak szerepe a gyermekek mentális fejlődésében

Barczy Szilvia, Dákay Mária

Semmelweis Egyetem, Népegészségtani Intézet

E-mail: barczy.szilvia@med.semmelweis-uni.hu, dakay.maria@med.semmelweis-uni.hu

Az omega-3 zsírsavak az idegsejtek membránjainak legfontosabb építőelemei, nélkülözhetetlenek az idegrendszer megfelelő fejlődése szempontjából, az agy és a retina idegsejtjeinek felépítéséhez, a megfelelő omega-3 ellátottság szükséges a gyermekek mentális és vizuális fejlődéséhez is.

Az agy és idegrendszer legintenzívebb fejlődési szakasza a születés előtti harmadik trimesztertől, körülbelül 14 éves korig tart. Éppen ezért gyermekkorban rendkívül fontos az agy és idegsejtek, a retina fejlődéséhez nélkülözhetetlen többszörösen telítetlen zsírsavak (PUFA) n-3 családjába tartozó eikozapentaénsav (EPA) és dokozahexaénsav (DHA) optimális szintű bevitele, mivel az omega-3 zsírsavak támogatják a tanulási és koncentrációs képességet, segítik a kognitív funkciókat. A DHA strukturális és funkcionális szerepet játszik az agy és a retina kifejlődésében, a kismama DHA fogyasztása hozzájárulhat a szem korai kifejlődéséhez és az agy normális kognitív fejlődéséhez. Várandós nők n-3 LC PUFA táplálék-kiegészítése befolyásolhatja a posztnatális n-3 LCPUFA ellátottságot, és hatással van az idegrendszer éréseire is, javítja a méhlepény keringését, segíti a placenta és az emlő tejmirigyek fejlődését, csökkenti a koraszülés kockázatát és az I. típusú cukorbetegség és a szülés utáni depresszió kialakulásának veszélyét. A DHA befolyásolja a szerotonin metabolizmust, és csökkenti a gyulladáshajlamot, amely a depresszió etiológiájához kapcsolódik. A szülés utáni depresszió és az anyai csökkent DHA-szint között összefüggést mutattak ki. Normális omega-3 szint csökkenti a jellemzően a 2., 3. trimeszterben fellépő preeclampsia, késői terhességi toxémia (magas vérnyomás, ödéma, fehérjevizelés) veszélyét, emellett immunerősítő hatással rendelkezik. Bevitelükkel csökkenthető az allergiás megbetegedések előfordulásának valószínűsége. Az omega-3 zsírsav bizonyítottan jótékony hatású a magzat és az újszülött neurokognitív fejlődésére. A megfelelő mennyiségű omega-3 bevétel az anya táplálkozása révén magzatkorban a placentán keresztül, míg csecsemőkorban

a szoptatás által biztosítható. Az anyatej DHA koncentrációjának meghatározó tényezője a kismama étrendjének omega-3 DHA tartalma. Számos vizsgálatban sikerült pozitív összefüggést kimutatni az anyatejben lévő magas omega-3 DHA szint és a csecsemők látásának fejlődése között.

A környezet elszennyeződése következtében a tengeri élőlények szervezetében kumulálódó peszticidek, toxikus nehézfémek (metil-higany) káros hatása elsősorban a hosszú életű, nagy testű halak fogyasztása esetén jelentős. A természetes forrást jelentő halfogyasztás hazánkban igen alacsony, kismamák különösen tartanak az esetleges nehézfém-só-mérgezésről, és terhesség alatt a halételek gastrointesztinalis tüneteket okozó kockázata megnő. Ideális megoldást jelenthet az omega-3 zsírsav (DHA) szupplementáció, 2–3 g/nap hatékony dózisban.

Omega-3 zsírsavhiányos táplálkozás összefügg az egyik leggyakrabban diagnosztizált gyermekkori pszichiátriai kórkép az ADHD kialakulásával, melynek prevalenciája az iskoláskorú gyermekpopulációban 3-5%, fiúk körében háromszor gyakrabban fordul elő.

Alacsony szintű EPA és DHA fogyasztás összefügg a figyelemhiányos hiperaktivitás, a depresszió és a skizofrénia kialakulásával, viselkedési és tanulási zavarral, levert hangulattal, agresszióval és ingerlékenységgel. Az ADHD-s gyermekek hosszú láncú PUFA szintje alacsony a vérplazmában és a vörösvérsejtekben. Viselkedési zavarok esetén is az omega-3 zsírsavakkal való kezelés igen látványos eredményekkel jár.

Számos klinikai vizsgálatban diszlexiás gyermekek DHA és EPA tartalmú természetes stabil halolaj szupplementációja után az olvasási, tanulási, memória és koncentrációs problémák szignifikáns javulását figyelték meg.

Egy japán tanulmányban két hónapon keresztül omega-3 zsírsavakat (átlagosan 512 mg DHA és 100 mg EPA) tartalmazó diétát alkalmaztak, jelentős agresszivitás csökkenést tapasztaltak a hiperaktív gyerekek viselkedésében.