

Csapongások a húgysav körül II.

A „csodálatos” allopurinol

Az 1950-es években, a gyógyszeripar kitűnő antimetabolit-készítményeket fejlesztett ki. Közéjük tartozik az allopurinol, mely a hipoxantin struktúranalógiája, a xantinoxidáz (XO) és a xantin-dehidrogenáz enzim gátlásával a purinanyagcsere végterméke, s a húgysav keletkezését mérsékli. Orális adás után az allopurinol gyorsan felszívódik, ép vesefunkció mellett plazmafélideje 2–3 óra. 70%-a a vesén át távozik, a maradék a beleken át ürül. Az allopurinol rövid időn belül lebomlik oxipurinollá, melynek felezési ideje hosszabb (14–30 óra), a szövetekben is kimutatható. Az allopurinol-hatásokért lényegében az oxipurinol felelős. Állatkísérletekben és klinikai vizsgálatokban az allopurinol és az oxipurinol hatását azonosnak tekintik.

Cardiovascularis (CV) betegségek kezelése allopurinollal

Az allopurinol a hyperurikaemia első vonalbeli gyógyszere. Kérdés, hogy mi indokolja egyre szélesebb körű alkalmazását CV betegségekben? A válasz az érkárosodás(ok) patogenezisével kapcsolatos. A hypoxaemia következtében fellépő purinanyag-csere felgyorsulás endothel diszfunkciót okoz, melynek következtében CV betegségek alakulnak ki: atherosclerosis, nyomában hypertonia, szívelégtelenség, coronariascclerosis. Az allopurinol gátolja az oxidatív stresszt és a következményes endothelkárosodást.

Az allopurinol (és az oxipurinol) állatkísérletekben jelentősen javítja az endothelialis diszfunkciót. Pacher és munkatársai (1) ismeretik azokat az állatkísérleteket, melyek bizonyítják a két molekula kedvező hatását: a bal kamra kísérletesen előidézett szisztolés funkcióját javítják, a myocardialis oxigénfogyasztást csökkentik, növelik a kontrakció erejét. Kedvezően befolyásolják a remodelinget, a bal kamra hemodinamikai állapotát. Kísérletesen

létrehozott akut és krónikus szívelégtelenségben is hatékonyan bizonyultak. Pozitív inotróp hatásuk egyértelmű. Kísérletes szívinfarktusból védő hatásúak.

A klinikusok az állatkísérletek biztató eredményei alapján jutottak el az allopurinol, illetve oxipurinol-kezelés alkalmazásához CV betegségekben. Epidemiológiai vizsgálatok szerint a CV betegségben szenvedők túlélése és a húgysav szint korrelációja fordított (2, 3). A klinikai gyakorlatban számos bizonyítékát adták, hogy a XO-gátlással az endothelialis diszfunkció, illetve az atherosclerosis folyamata hatékonyan csökkenthető. A pozitív eredmények 2002 és 2006 között egyre gyűltek. A diabetes mellitusszal szövődött hypertoniában például egy hónapos napi 300 mg allopurinol-kezelés a kezdeti kóros endothelialis diszfunkciót csaknem a normális szintre térítette vissza (4). Idiopatiás dilatált cardiomyopathiában szenvedő betegeken a koszorúerekbe adott allopurinol hatására a myocardium teljesítményében gyors javulást észleltek (5).

A legtöbb tapasztalat a szívelégtelenség XO-gátló kezelése terén gyűlt össze. Súlyos szívelégtelenségben szenvedők szívfunkciója egyszeri, 15 percen át infundált allopurinol-infúzió után jelentősen javult (6). Nagy dózisú allopurinol-kezelés 1760 szívelégtelenségben szenvedő betegben javította a túlélést (8). NYHA II–III stádiumú szívbeteg klinikai állapota 1 hónapig adagolt, napi 300 mg allopurinol hatására jelentősen javult (7), más vizsgálatokban szívelégtelenségben szenvedő betegek balkamra-funkciója javult allopurinol hatására (8, 9).

Dózisösszefüggést állapítottak meg az allopurinol-terápia és az endothelialis diszfunkció javulása között. Szívelégtelenségben szenvedő betegeknek egy hónapon át allopurinolt adtak, összehasonlítva a napi 300 és 600 mg per os dózisok, valamint az urátcsökkentő probenecid és a placebo hatásokat. Csak a 600 mg-os allopurinol kezelés javította az endothelialis diszfunkciót (10). Szívelégtelenségben szenvedő betegek morta-

litása és hospitalizációja e vizsgálatok szerint allopurinol hatására csökken. A legkevesebb 300 mg napi dózisban adott allopurinol a szérumhúgysavat és a halálozást arra a szintre csökkenti, mint ha a beteg kiindulási húgysavértéke normális lenne (11).

A klinikai vizsgálatok alapján ekkor úgy tűnt, hogy az allopurinol a következő terápiás lépés a ventricularis diszfunkció, a szívelégtelenség hatékony kezelésében (5, 8, 9, 12, 13). A későbbi klinikai vizsgálatok azonban nem támasztották alá egyértelműen a kezdeti bizakodást (14). 2005 decemberében az allopurinol-kezelést eleinte ígéretesnek tartó Reyes maga is csalódását fejezi ki. „Allopurinol vagy oxipurinol a szívelégtelenség kezelésében: ígéretes új fejlemény, avagy a történet vége?” – szól közleményének címe (15, 16). Cuspidi és munkatársai 2007-es cikkükben kétségeiket hangoztatják az allopurinol-terápia értékét illetően. „Árnyaltabb értelmezést és megfontoltságot” követeltek (17). Bauer és munkatársai „Szérumhúgysav és CV betegségek: a legújabb fejlemények, és hol tartunk most?” című cikkéhez (18) az *American Journal of Medicine* 2005-ös szerkesztőségi közleménye hozzáfűzi: „sajnálatos módon a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem igazolják azt a feltételezést, hogy a hypourikaemiás kezeléssel cardioprotectio érhető el”. A kérdés eldöntésére a kanadai Cardiome Pharma Corp 405 szívelégtelenségben szenvedő beteg 24 héten át napi 600 mg-os oxipurinol-kezelését indította el. Az „OPT-CHF trial” azonban némileg csalódást hozott: a szelektálatlan csoportban a placebóval megegyező terápiás eredmények születtek. A magas húgysavértékkel rendelkező betegekben azonban hatékonynak bizonyult az allopurinol (11).

A CV terápia másik területén, a reperfúziós károsodások kivédésében (elsősorban a bypass-műtétek oxidatív stress okozta károsodásainak kivédésében) biztatóbb a helyzet.

Manning és munkatársai 1984-es „klasszikus” munkája úttörő: patkányokon az allopurinol a reperfúzió okozta aritmiák számát és az infarktusz kiterjedését csökkentette (9). Izolált perfundált patkányszíven az ischaemia-reperfúziót csökkentették allopurinollal (1).

A myocardium ischaemia-reperfusio állapotát hosszú idő óta igyekeznek a klinikumban is allopurinollal befolyásolni. A számos közlésből

kiemeljük Marosi és munkatársai (20) beszámolóját, akik szívinfarktusz utáni reperfúziós károsodások, illetve a következményes aritmiák kivédését allopurinollal sikeresen kísérelték meg. Coronaria-bypass utáni allopurinol-kezelés gyorsan és hatékonyan javítja a betegek állapotát, kivédi a műtét szövődményeit (21–23).

Hivatkozások

1. Pacher, P. et al.: Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharm. Rev.* 2006, 58, 87–114.
2. Anker, S. D. et al.: Uric Acid and Survival in Chronic Heart Failure: Validation and Application in Metabolic, Functional and Hemodynamic Staging. *Circulation* 2003, 107, 1991–1997.
3. Yusuf, S., Bosch, J.: Urate levels as a predictor of cardiac deaths: causal relation or mere association? *Eur. Heart J.* 2002, 23, 760–761.
4. Butler, R. et al.: Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension* 2000, 35, 746–751.
5. Kittleson, M. M., Hare, J. M.: Xanthine oxidase inhibitors: an emerging class of drugs for heart failure. *Eur. J. Heart.* 2005, 26, 1458–1460.
6. Cappola, T. P. et al.: Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2001, 104, 2407–2411.
7. Farquaharson, C. et al.: Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002, 106, 221–226.
8. Doehner, W. et al.: Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation* 2002, 105, 2619–2624.
9. Tonelli, M.: Az allopurinol hatása a mortalitásra és a hospitalizációra krónikus szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében. *Tényeken Alapuló Orvoslás* 2006, 2, 37–39.
10. George, J. et al.: High-Dose Allopurinol Improves Endothelial Function by Profoundly Reducing Vascular Oxidative Stress and Not by Lowering Uric Acid. *Circulation* 2006, 114, 2508–2516.
11. Hare, J. M. et al.: Impact of Oxypurinol in Patients With Symptomatic Heart Failure. *Am J Coll Cardiol* 2008, 51, 2301–2309.
12. Boueiz, A. et al.: Xanthine oxidoreductase in respiratory and cardiovascular diseases. *Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008, 294, L830–L840.
13. Struthers, A. D. et al.: Effect of allopurinol on mortality and hospitalisations in CHF: a retrospective cohort study. *Heart* 2002, 87, 229–234.
14. Gavin, A. D., Struthers, A. D.: Allopurinol reduces B-type natriuretic peptide concentrations and haemoglobin but does not alter exercise capacity in chronic heart failure. *Heart* 2005, 91, 749–753.
15. Reyes, A. J.: The increase in serum uric acid concentration caused by diuretics might be beneficial in

- heart failure. *The European Journal of Heart Failure* 2005, 7, 461–467.
16. Reyes, A. J., Leary, W. P.: Allopurinol or Oxypurinol in Heart Failure Therapy – a Promising New Development or End of Story? *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2005, 19, 311–313.
 17. Cuspidi, C. et al.: Lack of association between serum uric acid and organ damage in a never-treated essential hypertensive population at low prevalence of hyperuricaemia. *Am. J. Hypertens.* 2007, 20, 678–685.
 18. Bauer J. et al.: Serum Uric Acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Amer. J. Med.* 2005, 118, 816–826.
 19. Hearse D. J., Manning, A. S et al.: Xanthine oxidase: a critical mediator of myocardial injury during ischemia and reperfusion? *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 1986, 548, 65–68.
 20. Marosi Gy. et al.: Megfigyelések az allopurinol infúzió reperfüziós arhythmia védő hatására acut myocardialis infarctus thrombolysis kezelése során. *Orvosi Hetilap* 1990, 131, 1946–1949.
 21. Kékes E.: Az Allopurinol – Milurit R-kezelés nem egyszerűen húgysavcsökkentés. *Medicus Universalis* 2008, 41, 103–106.
 22. Weimert, N. A. et al.: Allopurinol as a cardioprotective during coronary artery bypass after surgery. *Ann. Pharmacother.* 2003, 37, 1708–1711.
 23. Yasamura, T. et al.: Effects of repeated brief episodes of ischemia and reperfusion in isolated perfused rat hearts. *Heart Vessels* 1999, 14, 120–126.

Az obstruktív alvási apnoe szindróma (OSAS) allopurinol-kezelése

Az OSAS kórfolyamatának lényege az alvás közbeni garatlezárádások következtében beálló ismétlődő légzési elégtelenség. Az időszakos, ismétlődő légzéskimaradások repetitív agyi hypoxiát okoznak, ennek következtében a purinanyagcsere is romlik, az agy és az endothel károsodik. Az endotheldiszfunkció közvetítésével CV betegségek alakulnak ki (1). Az OSAS az atherosclerosis, a coronariabetegség, a hypertonia, a szívinfarktusz egyértelmű rizikófaktora (2). Gyakoriak az OSAS-ban a különböző kísérő szívritmuszavarok (3). A húgysavszint emelkedése és a húgysavürítés fokozódása kísérője a betegségnek (4).

Az OSAS kezelésében mindenképp szóba jön az endotheldiszfunkciót javító terápia, az antioxidáns stratégiák bevezetése. Jelenleg ugyanis a betegségnek számos próbálkozás ellenére hatékony farmakoterápiája nincs. Az egyedül hatásos CPAP kezelési módszert (mechanikus „légszínezés”) a betegek 40%-a elutasítja. Az allopurinol-kezelés ezek számára

nyújt reményt. Az eddig végzett klinikai vizsgálatok eredményei biztatóak: az allopurinol-kezelés javítja mind az endothelialis diszfunkciót (5), mind a klinikai képet (4, 6). El Solh és munkatársai 12 OSAS-ban szenvedő betegnek napi 300 mg allopurinolt adtak két héten át, kitűnő eredménnyel (az endotheldiszfunkció és a klinikai állapot egyaránt javult). Ez az első randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat, mely egyértelműen bizonyította az allopurinol kedvező hatását OSAS-ban (7). A közölt esetek száma még csekély, az idézett vizsgálatok összesített betegszáma alacsony.

Hivatkozások

1. Dean, R., Wilcox, I.: Possible atherogenic effects of hypoxia during OSA. *Sleep* 1993, 16, 515–522.
2. Dunai A. et al.: Az obstruktív alvási apnoe epidemiológiája, diagnosztikája, kezelése és cardiovascularis következményei. *Orvosi Hetilap* 2006, 147, 1559–1564.
3. Barta K. et al.: Szívritmuszavarok obstruktív alvási apnoében. *Orvosi Hetilap* 2008, 149, 579–587.
4. Saito, H. et al.: Tissue Hypoxia in Sleep Apnea Syndrome Assessed by Uric Acid and Adenosine. *Chest.* 2002, 122, 1686–1694.
5. Lavie, L.: Obstructive sleep apnea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med. Rev.* 2003, 7, 35–51.
6. Teramoto, S. et al.: Improvement of endothelial function with allopurinol may occur in selected patients. *Eur. Resp. J.* 2007, 29, 216–217.
7. El Solh, A. et al.: Allopurinol improves endothelial function in sleep apnoea: a randomised controlled study. *Eur. Respir. J.* 2006, 27, 997–1002; 2007, 175, 1186–1191.

A „magyar kapcsolat”

Boda Domokos gyermekgyógyász „Hyperuricaemia jelentősége új megvilágításban” címmel (1978-ban!) közölte feltételezését: „az intenzív purinkatabolizmus oxidáns károsításként is felfogható, mivel a xanthinoxidáz enzimreakció során a húgysav mellett hirtelen nagy mennyiségben szuperoxid is képződik, ami az oxidáns stresszhatás ellen egyébként is kevésbé védett újszülött, még inkább a koraszülött szervezetben a beteg sorsát determináló tényezővé válhat”. Feltételezte, hogy a XO gátlásával a sejt(ek) energiaforgalmát javítani lehet. Úsztatott patkányoknak adagolt allopurinol kitűnő hatásával bizonyította elképzelését: az allopurinol fokozta az úszásidőt. A sejtek hypoxiája véleménye szerint a purin-

anyagcsere felgyorulásával oxidatív stresszt és következményes érkárosítást okoz. További sikeres kísérletek után a klinikai gyakorlatban is kipróbálta elméletét.

„...Megállapítottuk, hogy heveny anyagcserezavarokban, klinikai shock állapotokban a betegség rendszeresen extrém hyperuricaemiával jár együtt. (...) Ennek mértéke a shock súlyosságával, illetve a hypoxiával párhuzamos. A hyperuricaemia a heveny anyagcserezavaroknak nemcsak kísérő jelensége, hanem lényegi károsító tényező is” (1). (...) „A XO gátló allopurinolról több oldalról bizonyították, hogy shock ellenes hatású”. (1)

Klinikai vizsgálatainkban különböző alapbetegségek (megégés, anaerob sepszis, encephalitis, pneumonia vesehypoplasiával, Waterhouse–Friedrichsen szindróma stb.) következtében kritikusan súlyos állapotban lévő csecsemő, illetve gyermek betegeken, akik intenzív terápiás ellátást igényeltek, i. v. allopurinol-kezelést alkalmaztak 5–10 mg/kg/nap dózisban. A 12 közül csupán egyetlen beteget veszítették el. (2)

Másik vizsgálatunkban 3 napig tartó 20 mg/kg/nap allopurinol-kezelés hatására a kontrollcsoport újszülöttjeihez képest 48 koraszülöttnél az IRDS halálózást alacsonyabbnak találták.

Az 1980-as években „az allopurinol kezelés különböző eredetű szöveti perfúziós elégtelenségben újszülött és gyermekkorban” témakörben végeztek vizsgálatokat. Az allopurinol oxidatív stresszt akadályozó szerepének klinikai bizonyítékát adták: koraszülő (vagy időse szülő) anyák egyetlen 300 mg-os allopurinol adagot vettek be, a molekula placentáris átjutása következtében az újszülöttjeikben terápiás allopurinol-vérszintet mértek. A kezelés után az újszülöttek szérum, húgysavszintje jelentősen alacsonyabb volt, mint az egészséges (kontroll)csecsemőké. Feltételezték, hogy a XO májban történő gátlásával az aktív oxigén-gyökök mennyisége – és a keletkező húgysav mennyisége – csökkenthető. Konklúziójuk szerint „az idegrendszeret érő hipoxiás-reperfúziós károsodás” preventív allopurinol kezeléssel kivédhető (1).

Hivatkozások

1. Boda, D. et al.: Treatment of mothers with allopurinol produce therapeutic blood levels in newborns.

Prenat. Neonat. Med. 1999, 4, 130–134.

2. Boda D., Németh I.: Parenterális allopurinol kezelés hatása súlyos állapotú, intenzív terápiás ellátásra szoruló gyermekbetegeken. *Orvosi Hetilap* 1981, 122, 2581–2585.

A szöveti hypoxia és reperfúzió problémaköre a sebészetben

Az ischaemiát követő szöveti reperfúzió – számos kóros állapot illetve betegség alapja – összefügg a XO-enzimrendszer aktiválódásával. Reperfúzió során a visszatérő keringéssel az oxigénellátás az adott szövetben fokozódik. Reperfúziós károsodás akkor alakul ki, ha a reaktív oxigén-gyökök (ROS) olyan mennyiségben képződnek, ami meghaladja azt a mértéket, melyet a sejtek és a szövetek károsodás nélkül képesek elviselni (1).

A CV betegségek allopurinol-kezelésével kapcsolatban bemutatott klinikai és kísérletes vizsgálatok egyaránt a reperfúzióraa vezethetők vissza. A reperfúziós károsodás másik hatalmas területe a különböző sebészi műtéti beavatkozások folyamata.

1986 óta foglalkozik a kérdéssel a sebészet – és a szakirodalom. A sebészeti szakirodalmat Ender (2) 1993-ban foglalta össze, kiemelve nem csupán a XO-gátlás, hanem a rá következő leukocytá-endothel interakciók szerepét is a károsító folyamatokban.

Az allopurinol kedvező hatását a reperfúziós ártalom kivédésében mind kísérletes, mind klinikai bizonyítékok igazolják. Pacher és munkatársai (3) a splanchnicus terület ischaemia-reperfúziós károsodása, valamint a máj-, vese-, tüdő- és egyéb, perifériás érműtétek, veseműtétek során fellépő ischaemiás-reperfúziós károsodások allopurinollal történő kivédésének összefoglalását adják. Állatkísérletes modellben az allopurinol reperfúziós oxidatív stressz elleni védő hatását Szabó és Mikó (4) is igazolták: az intestinalis anastomosisoknál bekövetkező ROS-keletkezést állatkísérletben 50 mg/kg allopurinollal sikeresen kivédtek. Véleményük szerint műtéti beavatkozások reperfúziós szövődményei kivédhetőek kellő időben (1 héttel a beavatkozás előtt) és magas dózisban (100 mg/tsdkg) adott allopurinollal. A reperfúzió allopurinolkezelése kétségtelenül csak megfelelő időben és dózisban alkalmazva hatásos (5).

A közelmúltban két kitűnő magyar sebész doktori értekezése (6, 7) foglalkozott a vese, illetve májműtétek és a reperfüziós károsodás kérdésével. Mindkettő rendkívül tanulságos, a problémakör teljes és naprakész áttekintését nyújtja.

Hivatkozások

1. Puig, G. et al.: Inhibitor of xanthine oxidase by allopurinol: A therapeutic option for ischemia induced pathological processes? *Ann. Rheum. Dis.* 1898, 48, 883–888.
2. Ender F. et al.: A szabadgyök reakciók jelentősége sebészeti kórképekben. *Aneszteziológia és Intenzív Terápia* 1993, 23, 81–93.
3. Pacher, P. et al.: Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharm. Rev.* 2006, 58, 87–114.
4. Szabó Gy., Mikó I.: Ischemia-reperfusion károsodások kivédésére szolgáló allopurinol hatásának vizsgálata a vörösvértestek deformabilitására. *Ischemia – reperfusion. A Magyar Sebészeti Társaság Kísérletes Sebészeti Szekciója, Hajdúszoboszló, 2005. szeptember 8–10.*
5. Terzi, C. et al.: Prevention of deleterious effects of reperfusion injury using one-week high-dose allopurinol. *Digestive Diseases and Sciences* 2001, 46, 430–437.
6. Pető K.: Az érfal és a veseparenchyma funkcionális és morfológiai változásainak elemzése a veseartéria átmeneti lezoritását követően. Doktori értekezés, Debrecen, 2007. URL: <http://ganymedes.lib.uni-deb.hu:8080/dea/handle/2437/5448>
7. Szijártó A.: Az ischaemia-tolerancia növelésének lehetőségei a májsebészetben. Doktori értekezés, Budapest, 2006. URL: http://phd.sote.hu/mwp/phd_live/vedes/export/szijartoattila.d.pdf

A húgysav az immunológiai folyamatokban

„Danger signal.” A fejlődés során a multicelluláris organizmusok homeosztázisuk fenntartása érdekében az életet fenyegető történések (fertőzés, szövetkárosodás) ellen mechanizmusokat fejlesztettek ki. A sérült, pusztuló sejt vészjelzést (danger signal) ad a szervezetnek (1), a meginduló immunológiai reakció a sérülést okozó ágens eliminációjára törekszik. A Massachusetts Medical School kutatói 2003-ban a húgysavat azonosították a „danger signal” molekulaként.

A vészjelzés folyamata: a sejtet ért mindenfajta sérülés hatására a környezetben megnő a mononátrium-urát (monosodium urate, MSU) koncentrációja (extracellulárisan húgysav csak kristályok formájában van jelen), és ez specifikus monocytákat, ún. dendritikus sejteket

vonz a sérülés területére, ahol ezek aktiválódnak, „éretté”, azaz immunogénekké válnak. Saját és nem saját antigéneket egyaránt felvesznek, majd az immunrendszerbe jutva „bemutatják” ezeket az antitest-termelő T-lymphocytáknak (2). Ha a károsító anyag ellen nem áll rendelkezésre megfelelő védekező anyag / antitest, akkor a „bemutatott” antigén ezek képzésére serkenti a T-lymphocytákat.

A károsodás színterén az MSU-kristályok a továbbiakban gyulladáshoz vezető citokinek képzésére serkentik a leukocytákat, a citokinek pedig tovább aktiválják, növelik az immunválaszt. A húgysav így „figyelmezteti” az immunrendszert a sejtpusztulásra, az egész szervezetet fenyegető potenciális veszélyre (3, 4).

A rendszer kutatását folytatva Oppenheim és Yang (5) 2005-ben leírta az alarminok (syn.: endokinek) rendszerét, melyek kemoattraktáns biológiai anyagok. A húgysav és a HMGB1 (high mobility group box-1 protein) endogén eredetűek: eredetileg a cytosol illetve a sejtmag alkotórészei (2, 6) Exogén alarminok a patogén-asszociált (PAMP), vagy danger-asszociált (DAMP) molekulák: a lipopoliszacharid, a vírus RNA, a bakteriális peptidoglikánok. Az alarminokkal kapcsolatos felfedezések szinte forradalmasították az immunológiai kutatásokat.

Az alarminok a „pattern recognition receptorok” közvetítésével gyors és jelentős immunválaszt indítanak meg. A celluláris immunválaszban is jelentős szerepet tulajdonítanak a húgysavnak. MSU adása növelte egérben a kontakt hiperszenzitivitási választ (7).

A húgysav szerepe a transzplantációban

Szervtranszplantációknál a donorszerv elleni immunreakció a legfőbb probléma. A vendég ellen képződő antitestek „lökik ki” a transzplantátumot. A donor allopurinol-előkezelése elvileg csökkenti az átültetendő szervben a húgysav mennyiségét, így a rejectio veszélye csökken. A donor allopurinol-előkezelésével állatkísérletekben sikeresen védtek a transzplantátumot (8).

A transzplantált betegek hyperurikaemiájának kezelése egyre inkább teret nyer, úgy tűnik, ez mind a graft, mind a betegek túlélésében kedvező hatású (9).

A transzplantációs szervek prezervációjához használt UW- (University of Wisconsin) oldat egyik alkotóeleme az allopurinol.

A húgysav adjuváns hatása

A húgysavval együtt adott antigének jelentős mértékű antitest termelést váltanak ki, jelentősebbet, mint ha csak maga az antigén kerülne alkalmazásra. A húgysav adjuvánsként erősebb hatású, mint az évtizedek óta alkalmazott alumínium-precipitált antigén keverékek.

Kísérletesen igazolták, hogy az alumíniumkészítmények a rendelkezésre álló húgysavmennyiség növelésével fejtik ki hatásukat. A testüregekben sejtkárosodást okoznak, a nekrotizáló sejtekből húgysav szabadul fel – ami megindítja az immunválaszt (7).

A húgysav a vakcinációnak kítűnő alkalmazási területe lehet.

A húgysav szerepe a tumorimmunológiában

A kemoterápiás citotoxikus kezelés károsítja a tumorsejteket, a kilépő húgysav, a danger signal, mely aktiválja az immunrendszert, s a képződött antitestek fejezik be a tumorsejtek elpusztítását. A húgysav a tumor rejectio folyamatában is szerepel. A pusztuló tumorsejtekből, az RNA és DNA széteséséből származó purinok, illetve a sejtből kijutó húgysav jelentős mértékben serkenti az IgG1 alapú immunválaszt (11). Szubkután adott MSU növeli a tumor rejectiót (9).

Az autoimmun betegségek pathogenezisében a sejtkárosodást követő (immun)reakció folyamatában a húgysav jelentős szerepet játszik. A köszvény klinikai képének középpontjában az ízületekben és a periarticularis szövetekben lerakódó MSU-kristályok által keltett, igen heves, anatómiai tüneteket és fájdalmat

okozó gyulladás áll. A köszvényes ízületekben és a periarticularis szövetekben az MSU-kristály lerakódása/kicsapódása immunreakció (12). A betegség jól ismert klinikai képében az MSU-ellenes, immunrendszer-vezérelt akut gyulladásos „irtóhadjárat” jelentkezik.

Hivatkozások

1. Shi, Y et al.: Molecular identification of a danger signal that alerts the immune system to dying cells. *Nature* 2003, 425, 460–461; 516–521.
2. Klune, J. R. et al.: HMGB1: Endogenous Danger Signaling. *Mol. Med.* 2008, 14, 476–484.
3. Behrens, M. D.: The endogenous danger signal, crystalline uric acid, signals for enhanced antibody immunity. *Blood* 2008, 111, 1472–1479.
4. Matzinger, P.: The Danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002, 296, 301–305.
5. Oppenheim, J. J., Yang, D.: Alarmins: chemotactic factors of immune responses. *Curr. Opin. Immunol.* 2005, 17, 359–365.
6. Harris, H. Reucci, A.: Alarming news about danger. Workshop on innate danger signals and HMGB1. *EMBO Rep.* 2006, 7, 774–778.
7. Liu, Lanlan et al.: The endogenous danger signal uric acid augments contact hypersensitivity response. *Pathobiology* 2007, 74, 177–185.
8. Bando, K. et al.: Prevention of free radical-induced myocardial injury by allopurinol. Experimental study in cardiac preservation and transplantation. *Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1988, 95, 465–473.
9. Mazzali, M.: Uric acid and transplantation. *Semin. Nephrol.* 2005, 25, 50–55.
10. Kool, M. et al.: Alum adjuvant boosts adaptive immunity by inducing uric acid and activating inflammatory dendritic cells. *J. Exp. Med.* 2008, 205, 869–882.
11. Hu, De-En: Uric acid promotes tumor immune reaction. *Cancer Research* 2004, 64, 5059–5062.
12. Martinon, F., Glimcher, H.: Gout: new insights into an old disease. *J. Clin. Invest.* 2006, 116, 2073–2075.

* Az I. rész a MediArt 2. számában jelent meg

DR. GÖRGÉNYI FRIGYES

Két változás következett be Debrecenben a Reumatológiai Tanszéken:

**július 1-től egyetemi tanári kinevezést nyert
dr. Szekanecz Zoltán eddigi tanszékvezető,
és szeptember 1-től a tanszék önálló működést folytathat.**

E szervezeti átalakulás nagyobb szakmai és gazdasági teret enged az ottani reumatológusoknak.