

Endometrialis stromadaganatok: tíz eset ismertetése és az irodalom áttekintése

MAGYAR ÉVA DR.¹, NAGY PÁL DR.¹, VAJDA KATALIN DR.², KÁRPÁTI SZILVIA DR.³, PÓCZA KÁROLY DR.¹

Fővárosi Uzsoki utcai Kórház, Patológiai Osztály¹, Fővárosi Szent János Kórház, Patológiai Osztály²,
Állami Egészség Központ, Patológiai Osztály³, Budapest

BEVEZETÉS A méhnyálkahártya stromájának daganatai, vagyis az endometrialis stromadaganatok a méh mesenchymalis daganatainak viszonylag kis csoportját képezik. Homolog formájuk szövettanilag a burjánzó méhnyálkahártya stromájához hasonló. Norris és Taylor (1) 1966-ban osztályozták elsőként ezeket a daganatokat, és megjelenésük alapján három csoportot különítettek el: a) stomanodulus; b) endolymphaticus stromalis myosis (stromatosis) és c) stromasarcoma. A stromanodulust egyértelműen jóindulatúnak minősítették, az endolymphaticus stromalis myosist mérsékelten rosszindulatú (alacsony malignitású) daganatnak, amely a méhfalba terjedve (infiltratív) nő, jellemzően a nyirokutakba tör, és azokban növekszik, de áttétet nem mindig ad, a műtéti eltávolítás után nem vagy csak évek múlva újul ki. A stromasarcoma halálos kimenetelű, kiterjedt áttéteket képez, elsőként a tüdőben. Hart és Yoonessi (2-3) már 1977-ben vitatták a stromatosis és a stromasarcoma elkülönítésének jogosságát. Ma stromanodulusról és stromasarcomáról beszélünk és a stromasarcomának mérsékelten rosszindulatú és a differenciálatlan (kifejezetten rosszindulatú) formáját különböztetjük meg.

ESETEK ISMERTETÉSE Az utóbbi néhány évben tíz stromadaganatot volt alkalmunk megvizsgálni, ebből kilencet véleményezésre küldtek. Minthogy ezen daganatok mindegyik formája előfordult anyagunkban, érdemesnek találtuk ezek rövid ismertetését, és a napi irodalom áttekintését közzétenni.

ANYAG ÉS MÓDSZER Az esetek egy részében a formalinban rögzített műtéti anyagot teljes egészében megkaptuk, másokban csak a paraffinba ágyazott mintákat a megfelelő klinikai adatokkal és a daganatok formájának leírásával. A szokásos HE-festést

követően immunhisztokémiai vizsgálatokat is végeztünk a CD10, vimentin, ösztrogén- (ER) és progeszteronreceptor (PR) kimutatására. Az általunk vizsgált és véleményezett esetek fontos adatait az 1. és 2. táblázatban foglaltuk össze.

EREDMÉNYEK Az első és második esetben mindkét fiatal beteg rendellenes vérzés miatt fordult a nőgyógyászhoz. Az egyenletesen megnagyobbodott méh üregében polypusos növekedésként jelent meg a daganat. Már szabad szemmel is látható volt, hogy a daganat expanzív módon nő, a méhizomtól élesen elkülönül, állománya puha, színe sárgásszürke. A mikroszkópos kép jellegzetes stroma nodulusnak felelt meg. Öt (3-8-as számú) betegnek rendellenes vérzés, illetőleg hasi kellemetlenség, valamint alhasi fájdalmak jelezték a méh daganatát. A 3., 5., 6., 7. és 8. esetben a daganat a méh falában fejlődött, az izomzatot beszűrve terjedt. A hármas, hatos és hetes számú beteg méhében a daganat az izomzat ereibe törése már szabad szemmel látható volt. A hatodik esetben az érbe tört daganat a méh felszínén (subserosusan), feregyszerű formában mutatkozott, így terjedt a méhkürt felé. A negyedik esetben a daganat a méhnyálkahártyából látszott kiindulni és mélyen belenőtt a környező méhizomba. Két esetben láttunk tömlőket a jellegzetes sárgásszürke, illetőleg sárgásfehér, laza tapintatú idegen-szövetben. A daganat külleme mindegyik esetben felvetette a stromasarcoma lehetőségét, amelyet a szövettani vizsgálat igazolt is. A sejtű szövetszaporulat a szekréciós méhnyálkahártya stromájának sejtjeire emlékeztető kerek vagy ovoid, egynemű sejtekből állt, a sejtek CD10-pozitivitást mutattak, és a változatos erősségű progeszteron-, illetőleg ösztrogénreceptor-pozitivitás is igazolható volt, jelezve a daganatos stromasejtek többé-kevésbé differenciált voltát. A burjánzó sejtek között spirális artériákat láttunk. Az osztódások száma mérsékelt volt, kórosan (atípusosan) osztódó sejteket egyik esetben sem lehetett találni. Három esetben (6-os, 7-es és 8-as) a stromasejtek között más irányú differenciálódást mutató sejtek is megjelentek, egy alkalommal szabálytalan méhnyálkahártya-mirigyekre emlékeztető képződmények, két alkalommal a petefészek sex cord elemeinek megfelelő, sejtekből felépülő trabeculák tarkították a képet. A fentiekben részletezett hat beteg daganatának

Levelezési cím:

Prof. dr. Magyar Éva
Fővárosi Uzsoki utcai Kórház
Patológiai Osztály
1145 Budapest, Uzsoki u. 29.
Telefon: (36-1) 251-7333/1136
E-posta: magyar.e@uzsoki.hu

1. táblázat Saját eseteink klinikai jellemzői

Esetszám	Életkor (év)	Klinikai tünetek	A műtéti anyag leírása
1.	31	rendellenes vérzés	Egyenletesen megnagyobbodott méh tág üregét a méhfalban tapadó, sárgásszürke polypus tölti ki.
2.	24	rendellenes vérzés	Mérsékelt méhüregben gombaszerű, éles határú, sárgásszürke növedék.
3.	47	rendellenes vérzés, hasi kellemetlenség	Torzult méhtest izomzatában 3 cm átmérőjű, a méhfalra beszűrő, a nyirokerekbe is betérjedő idegenszövet látható.
4.	46	rendellenes vérzés	Torzult méhtest. A méh üregének 2/3-át egyenletesen felszínű idegenszövet tölti ki, amely mélyen betérjed a méhfalba, benne vérzések és tömlők vannak.
5.	42	alhasi fájdalmak	38 mm átmérőjű, környezetét beszűrő sárgásszürke göb a méhfalban, benne nyákos tartalmú tömlők.
6.	56	rendellenes vérzés	Jelentősen megnagyobbodott méhtest, izomzatában laza tapintatú, sárgásfehér göbök, amelyek betérjednek a környező szövetekbe. A serosa alatt, a daganatsejtekkel kitöltött vasos ér képlet formájában halad a méhfal felé.
7.	45	rendellenes vérzés, alhasi fájdalmak	A torzult, megnagyobbodott méhtestben diónyi tömlők láthatók, ezek falát vérzésekkel tarkított daganatszövet képezi. Metszéspontokon a daganatsejtek ereibe terjedése egyértelmű.
8.	36	alhasi fájdalmak	A méhfalban több, kerek, myomára emlékeztető, tömött göb van. Ezek egy része szabad szemmel is jól láthatóan beszűrő a környezetet.
9.	47	hasi kellemetlenség	Jelentősen megnagyobbodott, átalakult méhtest felszíne dudoros. A méh nagy részét, elhalásokkal tarkított, részben velős, részben köteges szürkésfehér metszlapú képlet foglalja el. Ép méhizomfal nem azonosítható.
10.	47	hasi fájdalmak, rendellenes vérzés	Megnagyobbodott, göbös felszínű, szabálytalan alakú méhtest, a méh falát teljes egészében velős tapintatú, vérzésekkel, elhalásokkal tarkított daganat járja át. A méh ürege összenyomott, nehezen ismerhető fel.

szöveti kórisméje mérsékelt rosszindulatú endometrialis stromasarcoma volt. Utolsó két (9-es és 10-es) esetünkben a beteg hasi panaszok és/vagy kóros vérzés miatt ment orvoshoz. A méh már a nőgyógyászati vizsgálattal megállapíthatóan jelentősen nagyobb és göbös felszínű volt. Mindkét alkalommal jelentősen megnagyobbodott, erősen torzult, dudoros felszínű méhet küldtek szövettani feldolgozásra. Metszéspontokon vérzésekkel és elhalásokkal tarkított, velős szerkezetű daganat szőtte át, foglalta el a méhizomzatot, a méh ürege szabálytalan és egyenetlenül összenyomott volt.

A szövettani vizsgálatnál rendezetlen formában elhelyezkedő differenciálatlan sejtek tömegét láttuk. A daganatsejtek jelentős alak- és nagyságbeli különbséget mutattak, közöttük sok osztódó sejt és számos szabálytalan osztódás volt megfigyelhető.

A kilencedik beteg méhdaganatában a differenciálatlan sejtek között simaizomrost-kötegek is előfordultak. Az elvégzett immunhisztokémiai reakciók közül a CD10 foltokban pozitív, a progeszteron- és az ösztrogénreceptor negatív volt. Kórisme: differenciálatlan endometrialis stromasarcoma.

MEGBESZÉLÉS Az általunk vizsgált tíz eset rövid ismertetése után összefoglaljuk az idevonatkozó irodalmi adatokat, amelyeket saját eseteink ábráival szemléltetünk.

1. STROMANODULUS Igen ritka, a stromalis daganatok mintegy 20%-a (4-5). Gyakorlatilag minden életkorban előfordul, az esetek kétharmadában vérzési zavarok, ritkábban kismencedei vagy hasi fájdalmak mutatkoznak. A daganat (nodus) mérete igen változatos, átmérője 1-15 cm lehet, mintegy 20%-ban

2. táblázat Saját eseteink szövettani jellemzői

Eset száma	Jellege	Daganatsejtek (immunhisztokémia)			Szövetmintázata	A daganat növekedése	Sejtosztódások (10 HPF)
		CD10	ER	PR			
1.	endometrialis stromadaganat	+++	+++	+++	tömött, erezett	expanzív	1
2.	endometrialis stromadaganat	+++	+++	+++	tömött, erezett	expanzív	2
3.	endometrialis stromadaganat	+++	++	++	tömött, erezett	infiltratív, érbe törő	2-3
4.	endometrialis stromadaganat	++	+++	++	tömött, erezett	infiltratív	2
5.	endometrialis stromadaganat	nincs	+++	++	tömött, erezett	infiltratív	1-2
6.	endometrialis stromadaganat	+++	++	+	tömött, erezett, néhány mirigy	infiltratív	2
7.	endometrialis stromadaganat	++	++	+	tömött, erezett, sex cord elemek	infiltratív	1
8.	endometrialis stromadaganat	+++	++		tömött, erezett, sex cord elemek	infiltratív	3
9.	differenciálatlan	++			rendezetlen, kevés simaizom	destruktív	6-8
10.	differenciálatlan	+			rendezetlen	destruktív	6

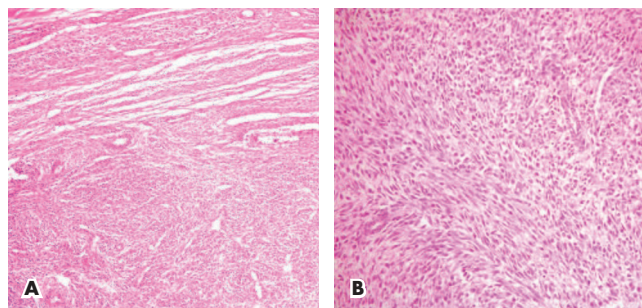
ER ösztrogénreceptor PR progeszteronreceptor HPF nagy gyújtású látóterenként

polypoid, és a méh üregébe türemkedik. Felszíne mindig sima, állománya puha tapintatú, sárgásszürke színű metszéslapon tömött, de előfordulhatnak benne tömlők, vérzések és elhalt területek is (1. ábra). Jellemző, hogy élesen körülírt, ez a jel-



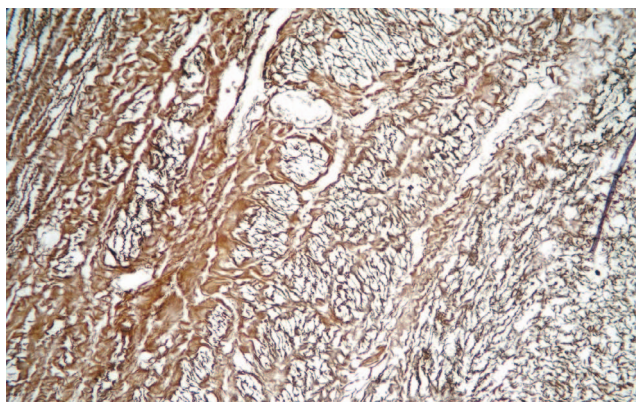
1. ábra A stromanodulus szokásos képe. Az egyenletesen megnagyobbodott méh tágult üregét a méhfenékben tapadó polyposus növedék tölti ki. A daganat színe sárga, benne kisebb tömlők vannak. (1. eset)

legzetessége mikroszkóposan is megmutatkozik, amennyiben növekedése során környezetét összenyomja, de sem a környező méhizomzatot, sem a méhnyálkahártyát nem szűri be (2. ábra). A képlet gazdagon erezett, sejtei egyformák, a méhnyálkahártya stromasejtjeivel azonosak, magjuk ovális vagy kerek, a szövettani



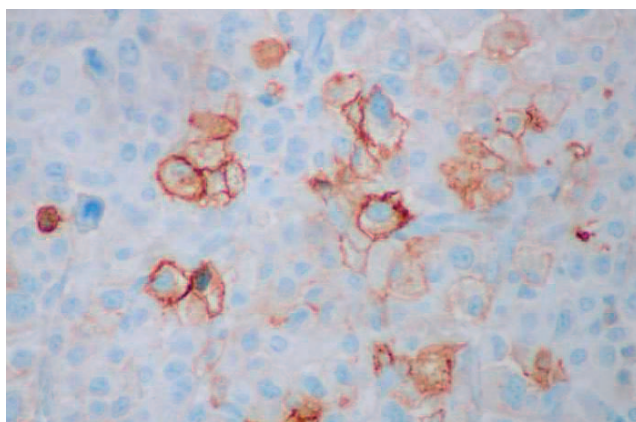
2. ábra A proliferáló méhnyálkahártyára emlékeztető szöveti kép. a. Egyenlítő stromalis sejtek tömegében erek foglalnak helyet. b. A búrjázó sejtek köteges elrendeződést mutatnak. (HE-festés, 100X) (1. eset)

kép egységes, osztódó sejtek csak elvétve láthatók: tíz nagy nagytérben általában háromnál kevesebb osztódás fordul elő. Ugyanúgy, mint a szabályos méhnyálkahártyában, a stromasejteket hálózatos (reticularis) rostok övezik, ezért gazdag rost-hálózat mutatható ki ezüstözött készítményben (3. ábra). Elkülönítő kórisme szempontjából a sejtűs (cellularis) leiomyoma jön szóba. Az elkülönítésben az immunhisztokémia biztos segítség:



3. ábra Előbbi esetből készült ezüstimpregnáció. A stromasejteket ezüstözhető reE ricularis hálózat fogja körül. Jól látható, hogy a csipkeszerű, ezüstözhető állomány élesen elkülönül a tömöttebb méhizomzattól (myometriumtól). (Gömöri-féle ezüst impregnáció, 200X)

a leiomyoma sejtei simaizomactinre pozitívak, a stromasejtek nem, ezek CD10- és vimentinpozitivitást mutatnak (4. ábra). A szövetszaporulat jóindulatú, műtéttel minden esetben sikeresen megoldható: méretétől függően méheltávolítással vagy a daganat kivágásával (myomectomiával) (4, 6).



4. ábra A CD10-immunreakció a sejthártyához kötött, barna színben jelenik meg a stromasejtben. (CD10 immunhisztokémiai reakció, 400X) (2. eset)

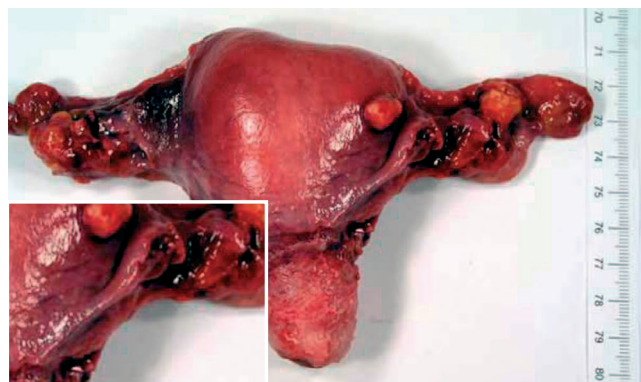
2. STROMASARCOMA A méh rosszindulatú mesenchymalis daganatainak mindössze egyötöde stromasarcoma, és a mérsékelt rosszindulatú forma jóval gyakoribb, mint a kifejezetten rosszindulatú (4, 7). A stromasarcoma esetek fele a változókör előtt jelentkezik.

A daganat elsősorban a méhben keletkezik, a méhnyálkahártyából vagy a méhfalban lévő endometriosz internából indul ki. Ritkábban a méhen kívül is kialakulhat. Ebben az esetben elsődleges méhen kívüli endometrialis stromasarcomáról van szó, amely a petefészekben, a mesenteriumban, a hüvelyben, a parametriumban, a medencében vagy a vastagbél serosájában lévő endometriosz externából keletkezik. Ennek külleme és mikroszkópos képe azonos a méhből kiinduló daganatával, csakúgy, mint biológiai viselkedése, vagyis a klinikai lefolyása (8-9). Csupán a daganat elhelyezkedése vezethet esetenként té-

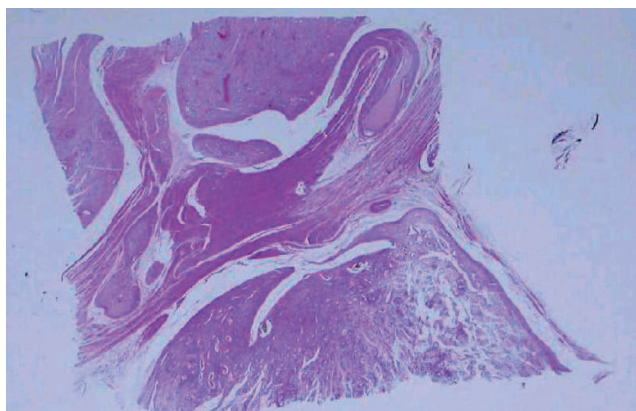
ves szövettani diagnózishoz, mint gastrointestinalis stromadaganat, haemangiopericytoma, esetleg lymphangiomyomatosis (10). A mérsékelt és kifejezetten rosszindulatú csoport első sorban a daganatsejtek differenciáltsága, részben a sejtszótódások gyakorisága alapján különíthető el. A kifejezetten rosszindulatú sarcoma sejtei differenciálatlanok, atípusosak, kevésbé vagy egyáltalán nem emlékeztetnek az endometrialis stromasejtekre, ezért ezt a csoportot újabban – helyesen – differenciálatlan endometrialis stromasarcómának is nevezik. Egyes szerzők javasolják az endometrialis stromasarcoma elnevezést kizárólagosan a mérsékelt rosszindulatú csoportra korlátozni, és a kifejezetten rosszindulatú csoportba sorolható stromalis daganatokat rosszul differenciált endometrialis sarcomának nevezni (10-11). Citogenetikai vizsgálatok az endometrialis stromasarcómában és áttéteiben jellegzetes karótípust mutatnak: 46XX,t(7;17) (p15;q11) transzlokációt, illetve 46XX,t(X;17) (p11;q23) reciprok transzlokációt. Az X-kromoszóma töréspontját az SSX1-gén helyétől kifelé (disztálisan) tételezik fel (12-13). Mikroszatellita-instabilitást vagy allélvesztést nem sikerült igazolni ezekben a daganatokban (14).

MÉRSÉKELTEN ROSSZINDULATÚ (ALACSONY MAIGNITÁSÚ) STROMASARCOMA
Jellemzően jóval fiatalabb életkorban jelentkezik, mint a méh más rosszindulatú daganata. A méh tapinthatóan nagyobb, a beteg vérzési rendellenességek és/vagy alhasi fájdalmak miatt keresi fel orvosát.

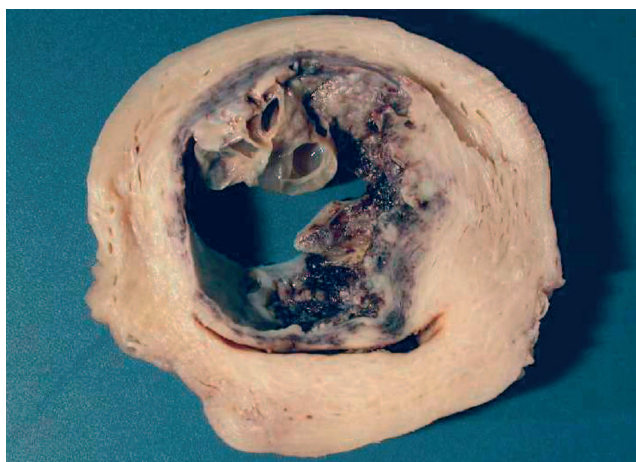
A daganat többnyire az elferdült, megnagyobbodott méh falában helyezkedik el, a nagyobb erekben terjedve, a hashártyabóríték (serosa) alatt féregszerű kiboltosulások formájában halad a függelékek felé (5., 6. ábra). A méhtestet felvágva puha tapintatú, sárgás, vérzésekkel tarkított, elhalt területeket és üregeket is tartalmazó idegenszövetet látunk. A növedék körülírt ugyan, de beszűri a méhfalat, és gyakran a hashártyabórítást is eléri (7. ábra). Szövettanilag a daganat sejtűs, egynemű, állományában sok, a szekréciós méhnyálkahártya spirális arterioláira emlékeztető ér látható, a daganatsejtek a méhnyálkahártya stromasejtjeihez hasonlóak (8. ábra). A kép lényegében tehát azonos a stromanodulus képével, egy lényeges és diagnosztikus



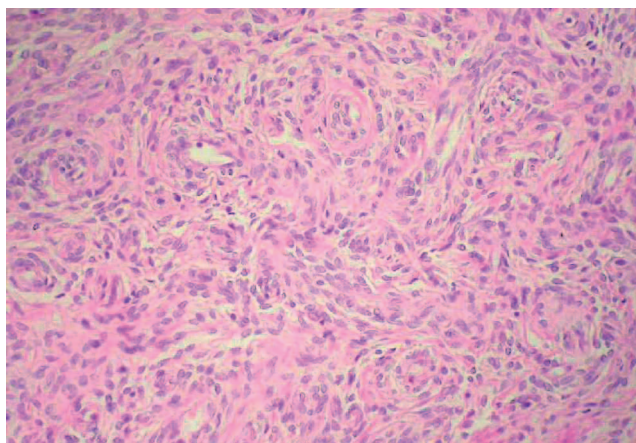
5. ábra A méh kissé torzult és megnagyobbodott. A hashártyabórítéka alatt az izomfalat áttörő sárgásfehér daganatos göbök mellett, a méhnyak felső részétől ferdén a függelék irányába haladó, féregre emlékeztető megjelenésű köteg húzódik (nagyítás), amely a daganat érbeli (intravascularis) terjedését mutatja. (6. eset)



6. ábra A subserosus kötegből készített metszet átnézeti képén jól látható, hogy valóban daganatszövettel kitöltött érről van szó. (HE-festett metszet)

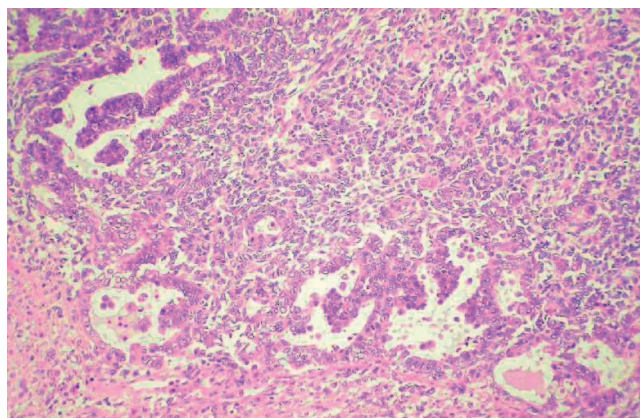


7. ábra Haránt irányban felvágott méhtest. A méhfal vastagságának mintegy kétharmadát daganatszövet szűri be. A daganat sárgásszürke, benne számos tömlő képződött. E méh ürege félrenyomott. (4.eset)

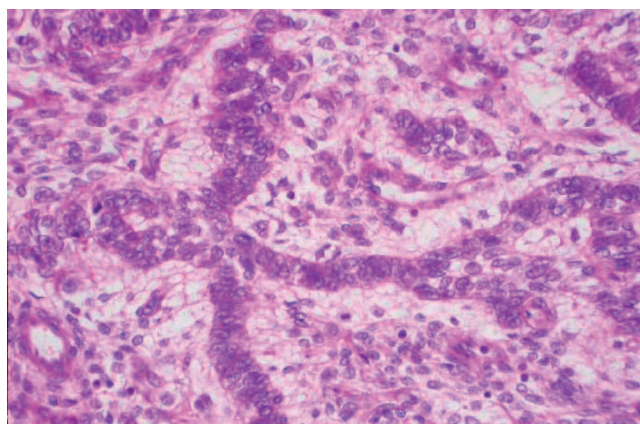


8. ábra A mérsékelt rosszindulatú sarcoma szövettani képe gyakorlatilag azonos a noduluséval, a szekréciós méhnyálkahártya stromájára emlékeztet, számos spirális arteriolával. Változó alakú sejtek, osztódások nincsenek. (HE-festés, 200X) (5. eset)

értékű különbséggel: a daganat beszűrve terjed a méh izomzatában, betör az útjában lévő erekbe, nyirokerekbe, és ezekben is tovaterjed. A daganatot képező stromalis sejtekbe ágyazottan a méhnyálkahártya mirigyeire emlékeztető mirigynyílásszerű képződmények is előfordulhatnak (15), továbbá a petefészek

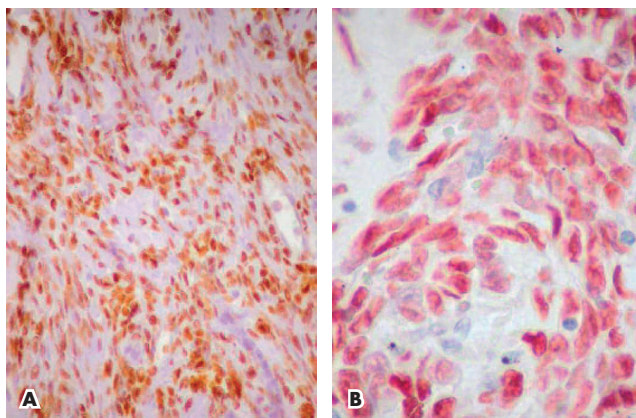


9. ábra A szövetszaporulat kissé szabálytalan stromasejtek tömegéből áll, a sejtek között szabálytalan alakú mirigyképződmények is megjelennek. A mirigyhámsejtek kevésbé differenciáltak. A kép alsó részén kezdődő elhalás látható. (HE-festés, 200X) (6. eset)



10. ábra Az általában szokványos képet mutató mérsékelt rosszindulatú stromasarcómában egy-egy látóterben a petefészek sex cord daganataiban ismert köteges szerkezetek jelennek meg. (HE-festés, 400X) (8. eset)

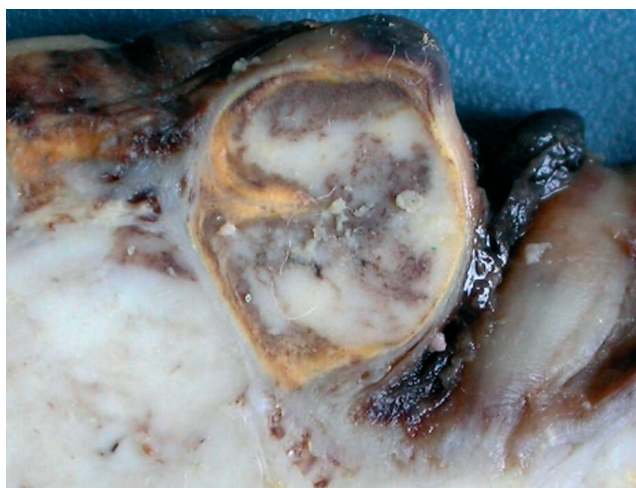
sex cord stroma daganataiban szokásos szerkezetek is megjelenhetnek (9., 10. ábra) (16). A daganatban gyakran fordulnak elő simaizom-differenciáltságú sejtek is. Amennyiben ezek mennyisége meghaladja a burjánzó sejtek harmadát, akkor kevert stroma-simaizomsejtes daganatról, stromamyomáról van szó; ez nem lényegi, csupán nevezéktani különbség. A low-grade (mérsékelt rosszindulatú) stromasarcómában az osztódások száma igen változatos: 0-10 osztódó sejt számlálható tíz nagy nagyítású látóterben. Fontos tudni, hogy az osztódási gyakoriságnak a kórjóslat szempontjából nincs jelentősége. A daganatsejtek immunhisztokémiája a stromanodulusával azonos: CD10- és vimentinpozitív, valamint változatos erősségű ösztrogén- és progeszteronreceptor-pozitivitás is igazolható (11. ábra). Tekintettel arra, hogy a nodulus és a mérsékelt rosszindulatú sarcoma szövettani képe hasonló, vagy csaknem azonos, az elkülönítés egyetlen módja a méhizomzathoz való viszonyának ismerete, vagyis, hogy az infiltratív terjedés igazolható vagy kizárható, ezért méhkaparékból pontos kórismét mondani, illetőleg a daganatot pontosan azonosítani nem lehet. A mérsékelt rosszindulatú stroma sarcoma viszonylag későn ad áttétet, elvértve és csak évek múlva újul ki. Jellegzetes, hogy



11. ábra Immunhisztokémiai festés. a. Az ösztrogénreceptorok. b. A progeszteronreceptorok pozitív festődése látható. (5.eset)

az áttétek és a kiújult daganat is viszonylag hosszú ideig megreked (stagnál). Teendő: a méh és a függelékek eltávolítása. A függelékekbe a daganat az erekben, nyirokerekben növekedve közvetlenül már igen korai stádiumban eljut.

DIFFERENCIÁLATLAN (KIFEJEZETTEN ROSSZINDULATÚ) STROMASARCOMA Rendkívül erőszakos daganat, amely gyorsan nő, korán ad áttéteket és két-három éven belül halálhoz vezet. Megjelenésében hússzerű, szürkésárga, kiterjedt elhalásokkal és vérzésekkel tarkított, környezetét roncsoló, gyakran polipszerű daganat (12., 13. ábra). Szövettanilag differenciálatlan, kifejezetten atípusos, többnyire erősen eosinophil plazmájú sejtek rendezetlen tömegéből épül fel. A sejtmagok nagyok, hólyagosak, darabos kromatinállománnyal és kifejezett magvacskákkal.

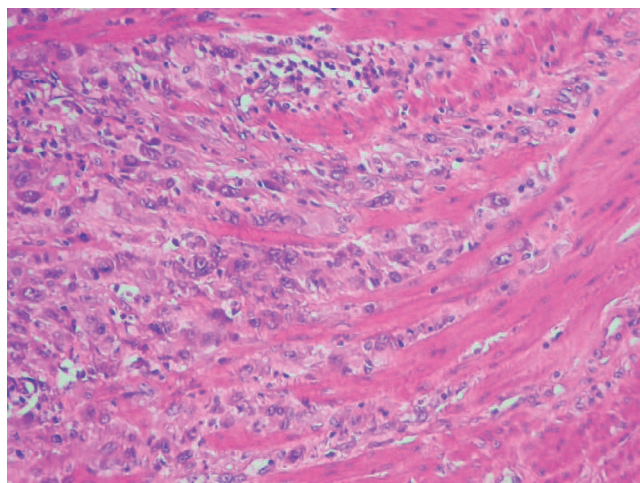


12. ábra Differenciálatlan stromasarcoma. A szövetroncsoló daganat már a méh falát elpusztítva a serosán is áttört, és változatos alakú és nagyságú, nagyrészt elhalt, bevértzett göbök formájában jelenik meg. A méhtest elváltozott, jelentősen nagyobb. (9. eset)

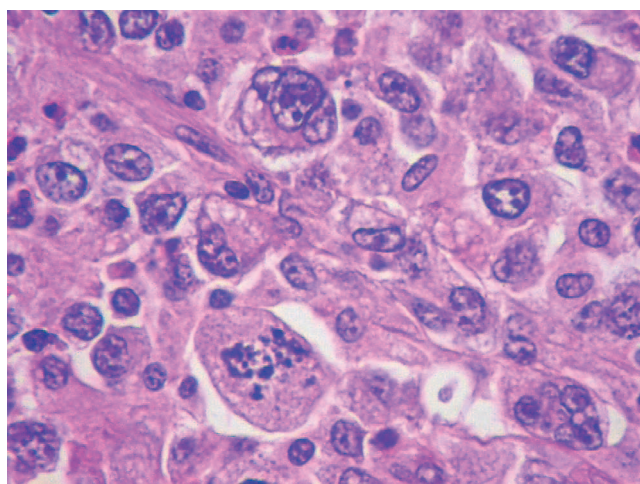
Jellemző, hogy igen sok az osztódó sejt és a kóros osztódások is gyakoriak (14., 15. ábra). Míg a mérsékelt rosszindulatú sarcomában sok spirális jellegű artéria van, a differenciálatlan daganatokban ezek teljesen hiányoznak. A rost- (reticularis) hálózat is „szakadozott”. Ösztrogén- és progeszteronreceptor-negatív.



13. ábra Az előbbi eset: a daganattal átjárt méh metszéspánján a kiterjedt elhalásokat mutató, piszkosszürke daganatszövet látható.



14. ábra Differenciálatlan, nagymagvú és nagy nucleolusokkal bíró daganatsejtekből álló, szövetmintázat nélküli daganat vadul terjeszkedik és tör be a méhfal izomrostjai közé. (HE-festés, 400X) (10. eset)



15. ábra Igen nagy, differenciálatlan, mesenchymalis eredetű daganatsejtek tömege. A sejtek alak- és nagyságbeli különbözősége szembetűnő, a sejtmagok hólyagosak, a maghátya éles, a magvacskák kifejezettek. Többmagú daganatsejtek is vannak, és az osztódó sejtek között a kórosan osztódók sem ritkák. (HE-festés, 600X) (9. eset)

ÖSSZEFOGLALÁS A méhnyálkahártya ritkán előforduló stromalis daganatainak szövettani jellemzőit lényeges ismerni, mert a kezelés szempontjából is meghatározók. Elkülönítésük sejtdús leiomyomától a rendellenes vérzés miatt végzett méhkaparással nyert kaparék szokásos szövettani vizsgálatával nem könnyű, immunhisztokémiai vizsgálattal azonban egyértelműen lehetséges. A kaparékból a stromadaganat fajtája biztonsággal nem ítéhető meg.

IRODALOM

1. Norris HJ, Taylor. Mesenchymal tumors of the uterus: a clinical and pathological study of 53 endometrial stromal tumors *Cancer* 1966;19:75-5-66.
2. Hart WR, Yonessi M. Endometrial stromatosis of the uterus *Obst Gynecol* 1977;49:393-403.
3. Yoonessi M, Hart WR. Endometrial stromal sarcomas *Cancer* 1977;40:898-906.
4. Chang KL, Crabtree GS, et al. Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 1990;14:415-38.
5. Fekete PS, Vellios F. The clinical and histologic spectrum of endometrial stromal neoplasms: a report of 41 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1984;3:198-212.
6. Tavassoli FA, Norris HJ. Mesenchymal tumors of the uterus. VII. A clinicopathological study of 60 endometrial stromal nodules. *Histopathology* 1981;5:1-10.
7. Larson B, Silversward et al. Endometrial stromal sarcoma of the uterus. A clinical and histopathological study. The Radiumhemmet series 1936.81. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35:239-49.
8. Chang KL, Crabtree GS, et al. Primary extrauterine endometrial stromal neoplasms: A clinicopathologic study of 20 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:282-96.
9. Fukunaga M, Ishihara A, Ushigome S. Extrauterine low-grade endometrial stromal sarcoma: report of three cases. *Pathol Int* 1998;48:297-302.
10. Oliva E, Clement PB, Young RH. Endometrial stromal tumors: an update on a group of tumors with protean phenotype. *Adv Anat Pathol* 2000;7:257-81.
11. Evans HL. Endometrial stromal sarcoma and poorly differentiated endometrial sarcoma. *Cancer* 1982;50:2170-82.
12. Amant F, Moreman P, et al. Endometrial stromal sarcoma with a sole t(X;17) chromosome change: report of a case and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2003;88:452-62.
13. Satoh Y, Ishikawa Y, et al. Pulmonary metastases from low grade endometrial stroma sarcoma confirmed by chromosomal aberration and fluorescence in situ hybridization approaches: a case of recurrence 13 years after hysterectomy. *Virchows Arch* 2003;442:173-8.
14. Amant F, Dorfling CM, et al. Microsatellite instability in uterine sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:218-23.
15. Clement PB, Scully RE. Endometrial stromal sarcomas of the uterus with extensive endometrioid glandular differentiation: a report of three cases that caused problems in differential diagnosis. *Int J Gynecol Pathol* 1992;11:163-73.
16. Clement PB, Scully RE. Uterine tumors resembling ovarian sex cord tumors. A clinicopathologic analysis of fourteen cases. *Am J Clin Pathol* 1976;66:512-25.

A vizeelési zavarok kórismézése és kezelése (14)

A vizeletcsepegés (incontinentia urinae) gyakorisága hazánkban

BANYÓ TAMÁS DR.

MJV Erzsébet Kórház, Sopron

ÖSSZEFOGLALÁS A szerző a vizeletcsepegés (vizeletinkontinencia) hazai elterjedtségének megítélésére elvégzett epidemiológiai vizsgálat eredményeiről számol be. 2014 betegtől vett fel adatokat részben kérdőíves, részben szóbeli formában. Az eredmények feldolgozásakor a vizeletcsepegés magyarországi elterjedtségét 55%-nak találta a 16 év feletti női lakosság körében. Az alkalmi vizeletvesztést leszámítva, a tartós, kezelést igénylő vizeletcsepegések gyakorisága 16% volt. Az adatok statisztikai feldolgozása szerint a vizeletcsepegés kialakulására hajlamosító (kockázati) tényezők: a magasabb életkor, az elhízás és a kedvezőtlen szociális környezet.

Kulcsszavak vizeletinkontinencia, vizeletcsepegés, epidemiológia

BEVEZETÉS A Nemzetközi Kontinencia Társaság (International Continence Society, ICS) meghatározása szerint a vizeletinkontinencia (vizeletcsepegés) a hólyag telődési szakaszának működési zavara, ami úgy határozható meg, mint az akaratlan vizeletvesztés panasza, mely szociális vagy higiénés gondokat okoz (1). A vizeletcsepegés bármely életkorban és mindkét nemnél előfordulhat. A nők inkább érintettek, de az életkor kitolódása és ennek következtében a elfajulásos idegrendszeri betegségek gyakoribb válása, valamint a kiterjesztett prosztataműtétek elterjedése miatt a nemek közötti különbség csökken (2).

A vizeletcsepegés kórfolyamata nem minden részletében tisztázott. Ismerjük ugyan azokat a hajlamosító és kockázati tényezőket, amelyek a működészavart kiváltják, de közvetlen okozati összefüggés csak a vizeletcsepegés egyes formáiban bizonyítható. Például a változókor idején a nők haspréses vize-

letcsepegése (stresszinkontinencia) gyakoribb, ám egyetlen, a szervezetben ilyenkor bekövetkező elváltozás sem tehető kizárólagosan felelőssé a betegség kialakulásáért (3). A dűlmirigy eltávolítását követő vizeletcsepegés esetén viszont a harántcsíktolt záróizomzat (sphincter) sérülése közvetlen oka lehet a vizelettartási zavarnak. Az életkor előrehaladtával a szervezetben bekövetkeznek olyan – nem kóros – elváltozások is, amelyek a vizelettartási képesség megőrzése ellen hatnak (1. táblázat).

1. táblázat Az életkor hatása a vizelettartási képességre

	Férfiak	Nők
Hólyagtágulékonyosság	↓	↓
Késleltetett vizelelérő képesség	↓	↓
Vizeletáramlás (flow)	↓	↓
Legnagyobb húgycsőzárási nyomás	○	↓
Funkcionális húgycsőhossz	○	↓
Nem gátolt összehúzódások	↑	↑
Maradék vizelet	↑	↑
Prostata mérete	↑	○

A vizeletcsepegés elterjedtségének megítélésére nagyszámú népességi vizsgálatról számoltak be. A felmérések eltérő eredményeit a vizsgált népesség kora, az egyének életkörülményei, szociális környezetük, kockázati tényezők jelenléte vagy hiánya stb. magyarázzák. A 2. táblázatban a jelentősebb vizsgálatok eredményeit foglaltam össze.

Saját népességi vizsgálatunkkal a vizeletcsepegés hazai elterjedtségéhez kívántuk adatokat szolgáltatni.

ANYAG ÉS MÓDSZER Pápán és környékén 2014, 16 év feletti nőt szólítottunk meg. A megkérdezetteknek előre összeállított kérdőívet osztottunk szét. A névtelen kérdőlapon korra, testsúlyra, szociális körülményre, a vizeletcsepegés tényére, milyenségére, súlyosságára, a betegség megítélésére és a vizelettartás képességére vonatkozó kérdéseket írtunk. A megkérdezetteknek lehetőséget biztosítottunk a személyes megbeszélésre. A vizsgálatba bevontak fele városiak, fele vidéken élő volt.

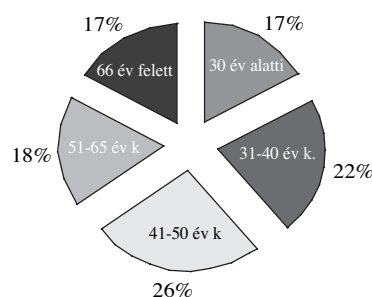
Levelezési cím:

Dr. Banyó Tamás
Sopron MJV Erzsébet Kórház
DEOEC Oktató Kórháza
Urológiai Osztály
Sopron, Győri u. 15.
Telefon: (36-30) 902-0929
E-posta: banyot@sopkorh.elender.hu

2. táblázat Vizeletcsepegés: népegéségi vizsgálatok

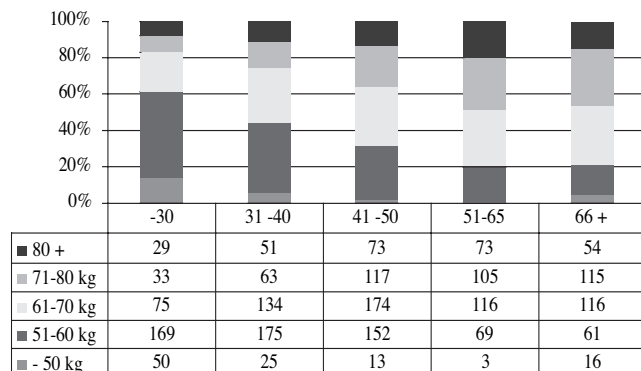
Szerző	Év	Ország	Életkor	(N)	Vizeletcsepegés %
Thomas et al. (4)	1980	Anglia	15+	7767	27
Holst et al. (5)	1988	Új-Zéland	18+	851	20
Brocklehurst et al. (6)	1993	Anglia	30+	2124	14
Sandvik et al. (7)	1995	Norvégia	20+	1820	29
Nygaard et al. (8)	1996	USA	65+	2025	55
Chiarelli et al. (9)	1999	Ausztrália	18-23	14761	13
			45-50	14070	36
			70-75	12893	35
Hannestad et al. (10)	2000	Norvégia	20+	27936	25
Lipcsey és mtsai. (11)	2001	Magyar.	18+	35000	36
Van Oyen et al. (12)	2002	Belgium	15+	3804	5

EREDMÉNYEK A felmérésben résztvevők életkori megoszlása meglehetősen egyenletes volt az egyes, általunk önkényesen kijelölt korcsoportok között (1. ábra).



1. ábra A megkérdezettek életkori megoszlása

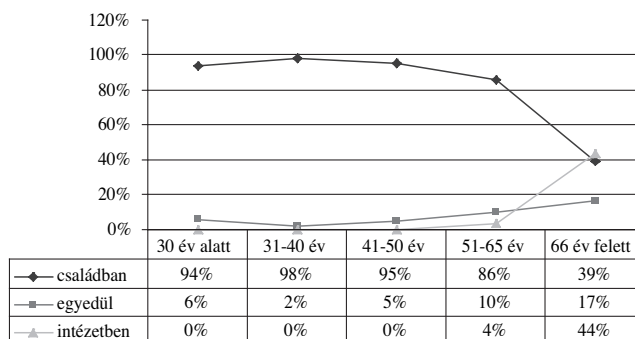
Vizsgáltuk a megkérdezettek testsúlyát. Bár a BMI-index meghatározása pontosabb képet mutathatott volna az elhízásról, bizonyos irányultságok így is megfigyelhetők voltak az életkor és a testsúly alakulásáról: az idősebbek súlyosabbak voltak (2. ábra).



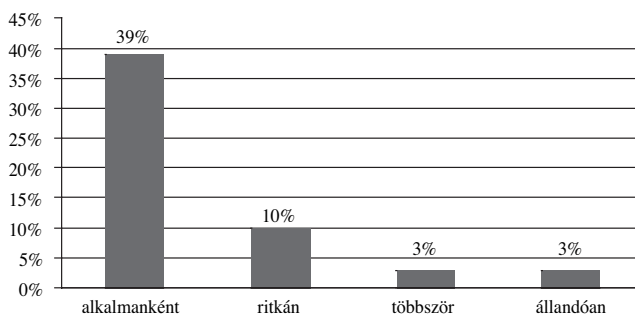
2. ábra A vizsgálatban résztvevők testsúlymegoszlása

A szociális környezetet áttekintve azt találtuk, hogy a vizsgálatban résztvevők 85%-a családban, 7%-a egyedül és 8%-a közösségben élt. Az idősebbeknél nőtt az egyedül és a közösségben élők száma (3. ábra).

A vizeletcsepegésre vonatkozó kérdésekre adott válaszok szerint a megkérdezettek 55%-ában fordult elő vizeletcsepegés, amelyből 39% az alkalmi és 16% a kezelést igénylő, tartós vizeletvesztők aránya (4. ábra).

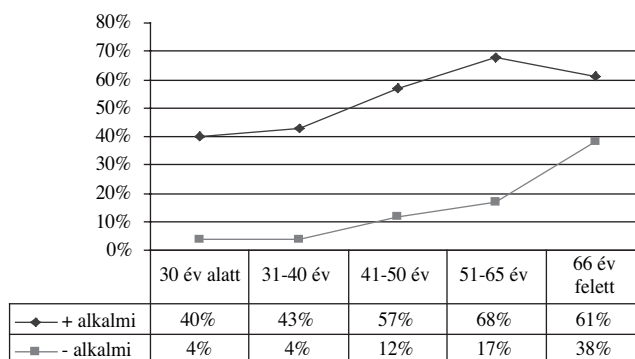


3. ábra A vizsgálatban résztvevők szociális környezete

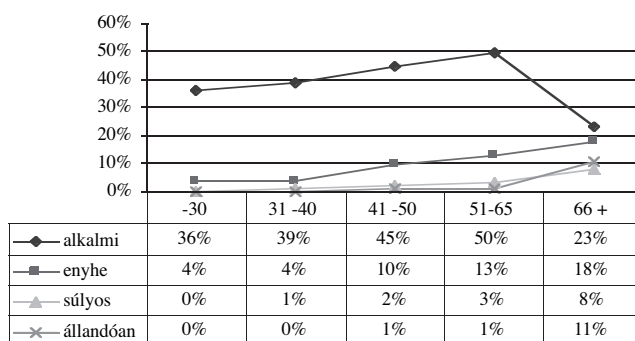


4. ábra A vizeletcsepegés előfordulása a vizsgáltak között

A betegek számában eltérő megoszlást találtunk az egyes korcsoportokon belül, attól függően, hogy az alkalmi vizeletvesztőket bent hagytuk vagy kivettük a feldolgozásból (5. ábra). Azt láttuk továbbá, hogy a vizeletcsepegés súlyosabb formái az idősebb korosztályban váltak gyakoribbá: 66 év fölött jelentősen csökkent az alkalmi vizeletcsepegés előfordulása (6. ábra).

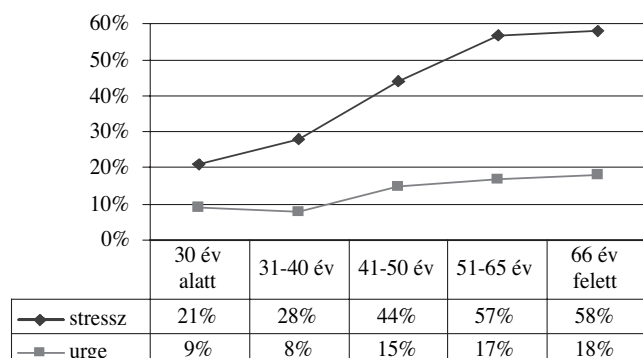


5. ábra Az összes és tartós vizeletcsepegés életkori megoszlása



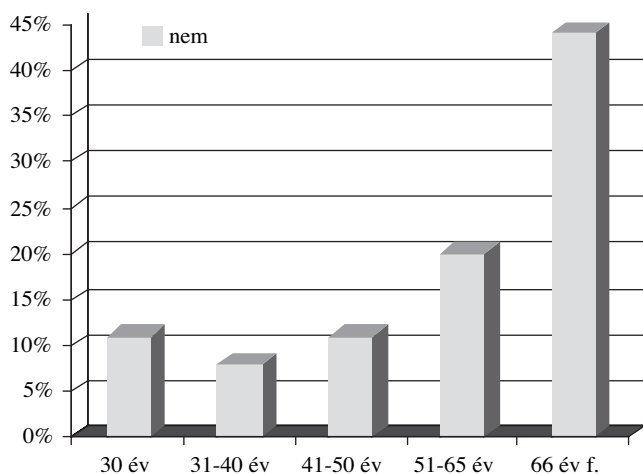
6. ábra A különböző súlyosságú vizeletcsepegés életkori megoszlása

Megvizsgáltuk a vizeletcsepegés egyes formáinak (késztetéses [urge], haspréses [stressz]) korcsoportonkénti előfordulását, amelyet a 7. ábrán mutatunk be. A két csoport között minden életkorban jelentős eltérést találtunk.



7. ábra A haspréses és a késztetéses vizeletcsepegés előfordulása

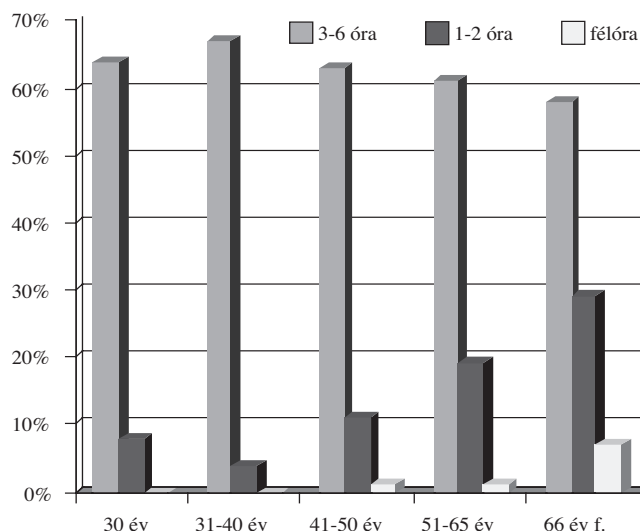
Vizsgáltuk azokat a képességeket, illetve állapotokat, amelyek a vizelet visszatartásával szemben hatnak. A záró izomzat működésére lehet következtetni abból, hogy valaki képes-e a vizeletsugár megszakítására. A kérdésre adott válaszokból kiderült, hogy ez a képesség az idősebbeknél jelentősen csökkent (8. ábra).



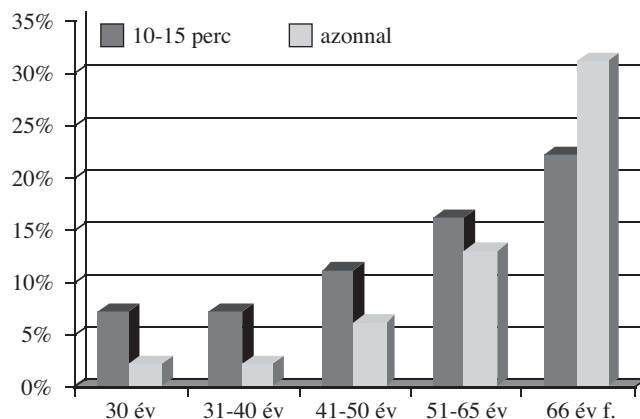
8. ábra A vizelet-visszatartás képessége

A másik kérdés a vizeleti gyakoriságra vonatkozott. A 3-6 óra közötti ürítések szabályos, míg az 1-2 óránkénti vizelet közepesen súlyos, a fél-óránkénti pedig súlyos működészavarra utal. Ebben az esetben is a idősebb korosztály mutatott gyengébb eredményt (9. ábra). A hólyag tárolási szakaszának működési zavarát mutathatja a vizelet-visszatartási képesség romlása. Amennyiben a vizeleti inger jelentkezése és a vizeletürítés közötti idő 5-10 percre csökkent, enyhe, ha a késztetést azonnal vizeletürítés követte súlyos működési károsodást állapítottunk meg. Az idősebbeknél ez is kedvezőtlenebb volt (10. ábra).

Megkérdeztük a vizsgálatba bevontakat, hogy az esetleges vizeletcsepegésüket gyógyítható betegségnek tartják-e, vagy egy olyan, például az életkor következtében kialakult állapotnak,

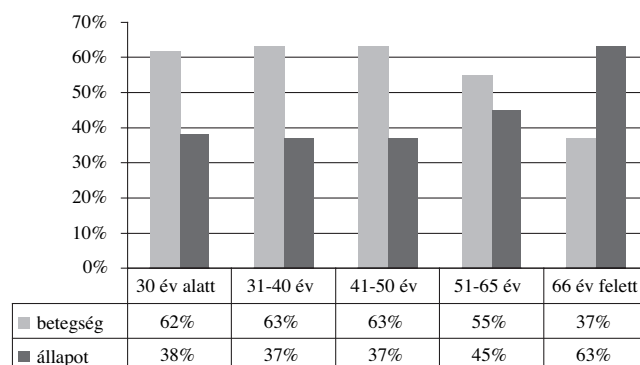


9. ábra Vizeleti gyakoriság



10. ábra Késztetett vizeleti képesség

amelyen már nem lehet segíteni, bele kell nyugodni? A kérdésre adott válaszokból az idősebbek borúlátóbb megítélése csendült ki (11. ábra).



11. ábra A vizeletcsepegés megítélése

A felmérésben résztvevők közül 235-en (11%) fordultak vizelet-tartási panaszai miatt orvoshoz. A válaszadásnál azt találtuk, hogy az esetek 30%-ában az orvos érdektelen volt a panaszok iránt, 32%-nál kezelést indított, 38%-nál küldte a panaszkodót szakorvoshoz.

MEGBESZÉLÉS Az epidemiológia egy betegség elterjedtségének és meghatározó tulajdonságainak tudományos vizsgálata a lakosság körében. A leíró epidemiológia elsősorban az adott betegség kialakulásának és előfordulásának gyakoriságát (prevalenciáját és incidenciáját) vizsgálja, míg az elemző epidemiológia meghatározóan a hajlamosító és kockázati tényezők feltárásával foglalkozik (13). Jelen vizsgálattal az volt a célunk, hogy adatokat szolgáltatassunk a nők vizeletcsepegésének magyarországi elterjedtségéhez, és emellett törekedtünk néhány kockázati tényező jelenléte és a vizeletcsepegés gyakorisága közötti összefüggés feltárására.

Ismert tény, hogy az elhízás a vizeletcsepegés szempontjából jelentős kockázati tényezőnek tekinthető (14). Egyes szerzők szerint kövérebbeknél mind a haspréses, mind a sürgősségi vizeletcsepegés gyakoribb, míg mások szerint csak a haspréses forma (15-16). Saját anyagunkban azt láttuk, hogy a vizsgálatban résztvevők testsúlya az életkor előrehaladtával nőtt. Míg a 70 kg fölöttiek aránya a 30 év alatti nők körében kisebb volt, mint 20% az 51-65 év közöttiekénél csaknem 50%-ra nőtt. A súlyemelkedés változásának alakulása az egyes korcsoportok között hasonló volt, mint a teljes (alkalmit is beleszámítva) és a haspréses vizeletcsepegés eloszlása.

Több tanulmány számol be arról, hogy idős, közösségben élő nőknél gyakrabban fordul elő vizeletcsepegés (17). 1997-ben a NIH egységesítő tanácskozásának megfogalmazása szerint „a vizeletinkontinencia nagyon gyakori az idősebb amerikai lakosság körében és járvány méretű az ápolási otthonokban”. Az általunk vizsgált népességben a 66 év felettiek 44%-a élt intézeti körülmények között, az 50 évnél fiatalabbak csak elenyésző számban. Az egyedül élők aránya is a kórosabbaknál volt lényegesen nagyobb.

A vizeletcsepegés előfordulásának gyakoriságát számos klinikai felmérésben vizsgálták. Az általunk idézett (2. táblázat) irodalmi adatok 5-55% közöttinek jelezték különböző országokban a vizeletcsepegés elterjedtségét. A felmérésünkbe bevont női lakosság körében a vizeletcsepegés előfordulását 55%-nak találtuk, ebből 39% számolt be alkalmi akaratlan vizeletvesztésről, míg 16% említett tartós panaszt. Tíz százalékuknál a vizeletcsepegés enyhébb, 3-3%-nál a közepes és súlyos formái fordultak elő. A korcsoportonkénti eloszlást elemezve azt láttuk, hogy az összes inkontinencia tekintetében a legmagasabb előfordulási arány az 51-65 év közöttiek körében (68%), míg a tartós vizeletcsepegés a 66 év felettiekénél (38%) volt megfigyelhető. A legidősebb korosztálynál jelentősen nagyobb volt a súlyos vizeletcsepegések aránya a tartós vizeletvesztő csoporton belül, mint a fiatalabbaknál.

A haspréses vizeletcsepegés előfordulását (41,6%) gyakoribbnak találtuk, mint a késztetésesét (13,4%). Több szerző adatait összegezve ezt az arányt 49/21-nek jelezték (18).

A fentebb már idézett NIH-konferencia további megállapítása volt, hogy „a vizeletcsepegés nem velejárója a normális örege-

désnek, de az életkor előrehaladtával sokasodnak a hajlamosító tényezők”. Megvizsgáltuk, hogy a felmérésben résztvevők között az alsó húgyutak működésében fellelhetők-e olyan változások, melyek a vizelettartás ellen hatnak? A válaszok során kapott adatok feldolgozása alapján azt láttuk, hogy az idősebb korosztályban gyengült a húgycső záró izomzatának működése, csökkent a késleltetett vizelés képessége, valamint a hólyag befogadóképessége.

A vizsgáltak véleménye a vizeletcsepegés gyógyíthatóságáról meglehetősen lehangoló: a felmérésbe bevontak 56%-a kezelhető betegségnek, míg 44%-a olyan állapotnak tartotta, amellyel együtt kell élnie.

Soknak (30%) találtuk azoknak az arányát, akiknek vizeletvesztő panaszával szemben orvosa érdektelen volt. Erre világított rá a NIH-konferencia is, megállapítva, hogy a legtöbb egészségügyi szakember nem veszi komolyan a vizeletcsepegést, nem kórismézi megfelelően a betegséget, az érintettek kezeléséről nem gondoskodik.

ÖSSZEGZÉS Az irodalmi megállapításokkal összhangban, saját elemzésünk alapján is azt találtuk, hogy az életkor, a hízás és a szociális környezet hajlamosít a vizeletcsepegésre. Az életkor előrehaladtával a betegség súlyosabb formái gyakoribbá válnak. A lakosság jobb tájékoztatása elengedhetetlen a vizeletcsepegés kialakulásának sikeresebb megelőzéséhez és kezeléséhez. A gyógyult betegek számának emelkedésével a vizeletcsepegésben szenvedők gondozásának költségei jelentősen csökkenthetők lennének. Azt, a szakmailag megalapozott véleményt kell közvetíteni a betegek felé, hogy a vizeletcsepegés gyógyítható vagy az állapot javítható. A jelenlegi, hazai helyzet javításának további feltétele, hogy az orvosi és nővéri képzésben a vizeletcsepegés oktatásának, jelentőségének nagyobb súlyt kell kapnia.

IRODALOM

1. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence. 3rd International Consultation on Incontinence. 2004. Monaco. 3rd Edition. 2005.
2. Muscatello DJ, Rissel C, Szonyi G. Urinary symptoms and incontinence in an urban community: prevalence and associated factors in older man and women. Intern Med J 2001;31:151.
3. Sampselle CM, Harlow SD, Skurnick J, Brubaker L, Bondarenko I. Urinary incontinence predictors and life impact in ethnically diverse perimenopausal woman. Obstet Gynecol 2002;100:1230.
4. Thomas TM, Plymat KR, Blannin J, Meade TW. Prevalence of urinary incontinence. Br Med J 1980;281:1243.
5. Holst K, Wilson PD. The prevalence of female urinary incontinence and reasons for not seeking treatment. N Z Med J 1988;101:756.
6. Brocklehurst JC. Urinary incontinence in the community – analysis of a MORI poll. BMJ 1993;306:832.
7. Sandvik H, Hunskaar S, Vanvik A, Bratt H, Seim A, Herstad R. Diagnostic classification of female urinary incontinence: an epidemiological survey corrected for validity. J Clin Epidemiol 1995;48:339.
8. Nygaard IE, Lemke JH. Urinary incontinence in rural older women: prevalence, incidence and remission. J Am Geriatr Soc 1996;44:1049.

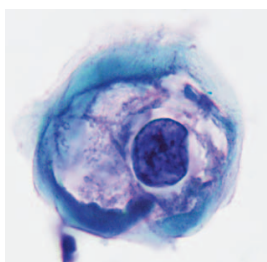
9. Chiarelli P, Brown W, McElduff P. Leaking urine: Prevalence and associated factors in Australian women. *Neurourol Urodyn* 1999;18:567.
10. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S. A community based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *J Clin Epidemiol* 2000;53:1150.
11. Lipcsey A, Matányi S, Szüle E, Klauber A, Dolinszky G. A női vizelet inkontinencia országos statisztikai vizsgálata. *Orv Hetil* 2004;44:145.
12. Van Oyen H, Van Oyen P. Urinary incontinence in Belgium: prevalence, correlates and psychosocial consequences. *Acta Clin Belg* 2002;57:207.
13. Hunskaar S. Epidemiology of urinary and fecal incontinence and pelvic organ prolapse (POP), Committee 1. 3rd. International Consultation on Incontinence 2004, Monaco. 3rd Edition 2005.
14. Dwyer PL, Lee ET, Hay DM. Obesity and urinary incontinence in women. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:91.
15. Brown JS, Grady D, Ouslander JG, Herzog AR, Varner RE, Posner SF. Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *Obstet Gynecol* 1999;94:66.
16. Kuh D, Cardozo L, Hardy R. Urinary incontinence in middle aged women: childhood enuresis and other lifetime risk factors in a British prospective cohort. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:453.
17. Harrison S, Ayton M. The dependence of elderly people in residential homes. *Nurs Times* 1980;23:105.
18. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A. Incontinence. 2nd International Consultation on Incontinence. 2001, Paris. 2nd Edition, 2002.

Humán papillomavírus (HPV-) fertőzéssel összefüggő hámelváltozások méhnyakkenetekben

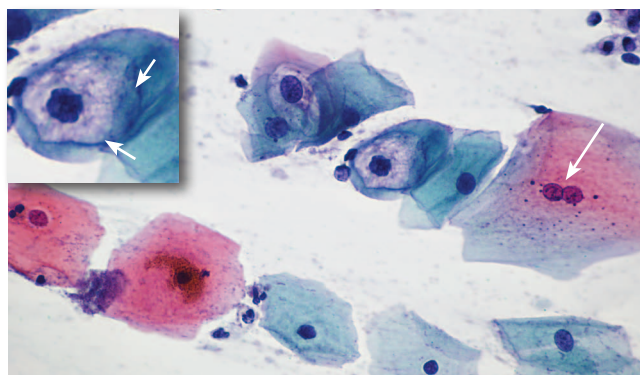
JÁRAY BALÁZS DR.

Semmelweis Egyetem, II. számú Patológiai Intézet, Budapest

BEVEZETÉS Az utóbbi évtizedekben világossá vált a sejtkeneteket vizsgáló számára, hogy a humán papillomavírus (HPV-) fertőzéssel összefüggésben jellegzetes alaki (morfológiai) eltérések figyelhetők meg a méhnyak laphámsejtjeiben. A condylomával összefüggő hámelváltozások már nagyon régóta ismertek: a koilocyták jelenléte a hámiban. A koilocytákban – a múlt század hatvanas éveiben – elektronmikroszkópos vizsgálattal igazolták az 50 nanométer nagyságú vírus részecskéket, melyek a HPV-nek feleltek meg. Ezen sejtekben később DNS molekuláris vizsgálatokkal, illetve PCR-vizsgálatokkal is igazolták a HPV jelenlétét.



1. ábra. Jellegzetes koilocyta: a sejtplazma mag körüli részében szabálytalan szélű felritkulás figyelhető meg, ez az ún. haló. Ezen belül helyezkedik el az atypusos, gyakran tusfoltoszerű vagy mazsolaszemszerű mag. (Papanicolaou-festés, 400 x)



2. ábra. Több koilocyta, köztük kétmagvú forma (nyíllal jelölve) (Papanicolaou-festés, 400 x). Nagyítás: jellegzetes koilocyta a mag körüli (perinuclearis) sejtplazma tömörüléssel – kondenzáció – (két kis nyíllal jelölve).

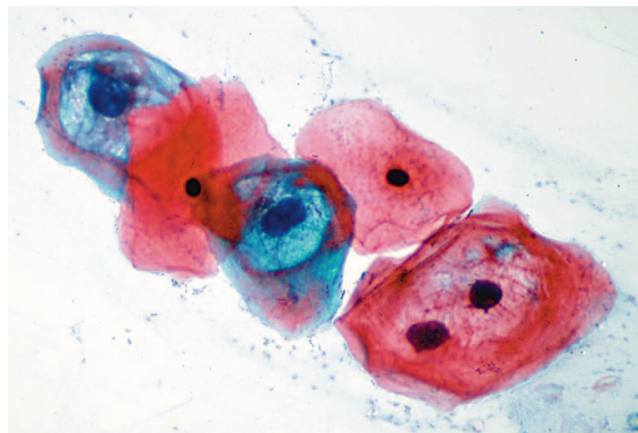
Levelezési cím:

Dr. Járay Balázs

Semmelweis Egyetem,
II. számú Patológiai Intézet,
1091 Budapest, Üllői út 93.
Telefon: 215-7300 Távmásoló: 215-6921
E-posta: jb@korp2.sote.hu

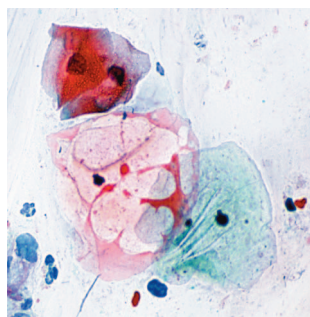
A HPV-fertőzés fontossága a méhnyak betegségeiben nyilvánvaló, a méhnyakrák több mint 95%-ában kimutatható a HPV nagy kockázatú fajtáinak valamelyike. Emiatt is igen fontos a sejtkenetekben a HPV-fertőzés felismerése, illetve az erre a fertőzésre utaló sejtalaktani (cytomorphologiai) jelek pontos ismerete. A közhiedelemmel ellentétben a HPV-fertőzés jele nem kizárólag a koilocyták jelenléte – jóllehet ez a legfontosabb és legbiztosabb –, hanem több ún. kicsiny (minor) jel is árulkodhat a HPV-fertőzésről. Jelen dolgozatban az ilyen hámelváltozások néhány jellegzetes formáját mutatom be mikroszkópos felvételeken.

SEJTVÁLTOZÁSOK A HPV-fertőzések legrégebben ismert és legközismertebb jele a koilocytosis, amelyet a laphámsejtekben a szabálytalan (irregularis) és Papanicolaou-festéssel a sejtplazma egyéb részeinél világosabban festődő, mag körüli udvar, azaz haló jelenléte jellemez (1-3. ábra).

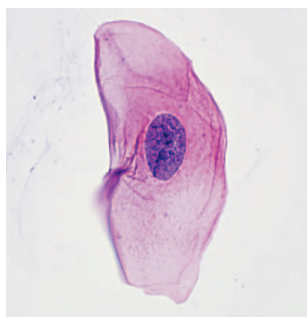


3. ábra. Kétmagvú sejt, valamint koilocyták (Papanicolaou-festés, 400 x)

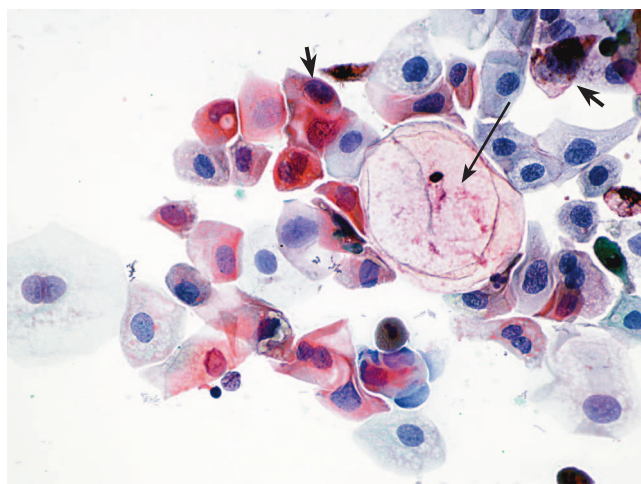
A másik fő jellegzetesség az ún. dyskeratocita, mely nem superficialis méretű elszarusodó sejtet jelent, általában tusfolt- vagy mazsolaszemszerű szabálytalan maggal (4-5. ábra). Az atypusos parabasalis sejtek jelenléte is utalhat a HPV-fertőzésre. Fontos jellegzetesség még az ún. amphophyl festődés: Papanicolaou-festésnél a sejtplazma egyik része cyanophil, másik eosinophil festődést mutat. További lényeges jellemzője a HPV-fertőzésnek a kétmagvú sejtek jelenléte, bár ez számos egyéb



4. ábra. Dyskeratocyták jellegzetes tus-foltszerű maggal (Papanicolaou-festés, 400 x)

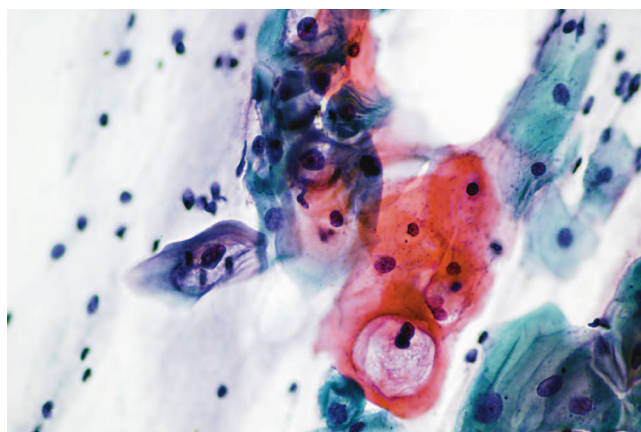


5. ábra. Megnagyobbodott laphámsejt, megnagyobbodott maggal HPV-fertőzésben (Papanicolaou-festés, 400 x)

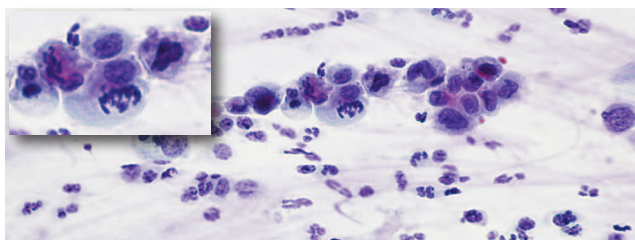


6. ábra. HPV-fertőzésben előforduló, ún. ballonsejt (hosszú nyíllal jelölve), mellette atypia jeleit mutató hámsejtek (Papanicolaou-festés, 400 x) (rövid nyíllal jelölve).

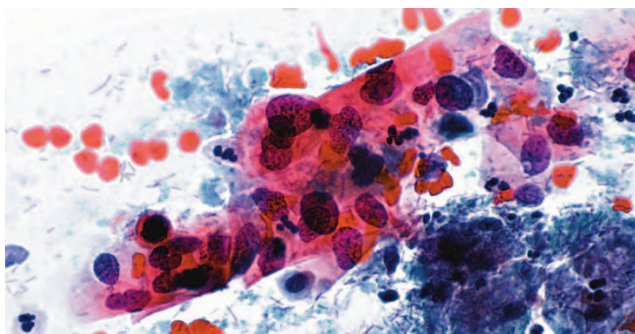
helyreállító (reparatios) folyamatban is előfordulhat. Gyakoriak a kétmagvú koilocyták is, ún. mazsola magokkal. A kisebb (minor) jelek közé soroljuk a ballon sejtek jelenlétét (6. ábra), a miniatűr keratinizált sejtek és az óriás felszínes (superficialis) sejtek megjelenését. Ez utóbbi jelek nem specifikusak, de a HPV-fertőzés gyanúját felvetik.



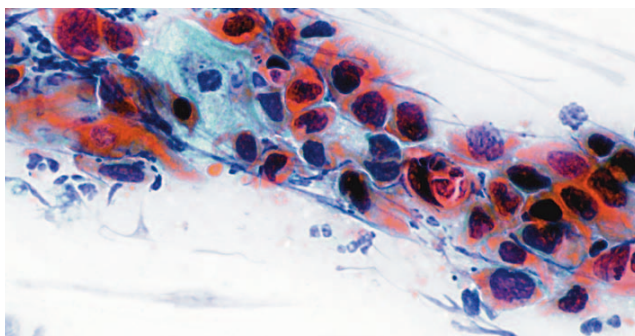
7. ábra. Enyhe laphámelváltozás HPV-fertőzésben: a koilocyták melletti sejtek magja különböző nagyságú (anisonucleosis) és kismértékben változó alakú (a sejtmagok polimorfiaja) (Papanicolaou-festés, 400 x)



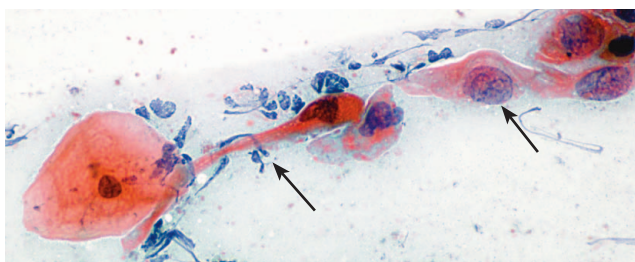
8. ábra. Kifejezett súlyos laphámelváltozás HPV-fertőzés következtében. A parakeratosis, illetve basalis sejt méretű sejtek magjai kifejezetten festődnek (maghyperchromasia), a maghártya szabálytalan. A kinagyítás is jól mutatja, hogy a magvacskák jelenléte nem jellemző, de a chromatin durva rögös. (Papanicolaou-festés, 400 x)



9. ábra. HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion): elszarusodás jeleit mutató, atipikus magvú, változó méretű laphámsejtek (Papanicolaou-festés, 400 x)



10. ábra. Laphámrák jellegzetes elszarusodó, atipikus sejtekkel (Papanicolaou-festés, 400 x)



11. ábra. A laphámrákban megfigyelhető az ún. ebihal /tadpole/ sejt (nyíllal jelölve), amely a burjánzó (invazív) rákokra jellegzetes (Papanicolaou-festés, 400 x)

A HPV-fertőzés lehetséges következménye a fejlődésmentet tekintve: a low-grade SIL (squamous intraepithelial lesion), a high-grade SIL, a hámön belüli rák (in situ carcinoma), a mikro-invazív és az invazív laphámrák (7-11. ábra).

Várandósok folsavhasznosítása és az MTHFR-gén polimorfizmusa

Lukács János dr.

Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum

BEVEZETÉS Idestova három évtizede, hogy a várandósok viszonylagos folsavhiánya és a magzat velőcső-záródási rendellenességei közötti okozati kapcsolatot felismerték, és hogy az Egyesült Államok egészségügyi szervei 1992-ben elrendelték: a várandósoknak naponta legalább 400 µg folsav fogyasztása ajánlott. A folsavkiegészítés eredményeként a velőcső-záródási rendellenességek előfordulása lényegesen visszaesett. Az 1980-as évek óta bizonyított a folsav szerepe a nyitott velőcső-záródási rendellenességek kialakulásának megelőzésében. Ám, hogy a folsav milyen módon fejti ki eme jótékony hatását, még mindig nem tisztázott teljesen.

Az összesített irodalmi adatok szerint folsavval 50-70%-ban ki-védhetők a velőcső-záródási rendellenességek, de nem mindegyik népességben egyformán, ami arra utal, hogy a folsav-anyagcsere folyamatai – mindenekelőtt az anya és a magzat között – népcsoportok, földrajzi megoszlás szerint változhat.

A velőcső-záródási rendellenességben szenvedő magzatot viselő várandósok szérumának folsavszintje viszonylag alacsony, de még mindig az élettani értékekben belül van, ugyanakkor a homocisztein értékei magasabbak. A nagyobb mennyiségben képződött homocisztein gátolhatja a velőcső záródását, talán, mint az N-metil-D-aszparát (NMDA) receptorának antagonistája. A folyamat hátterében a folsav-háztartás valamely enzimjének csökkent működését gyanították. Ennek az enzimnek a csökkent működését bőséges folsav adásával ellensúlyozni lehetett, s ekként meggátolni a velőcső-záródási rendellenesség kialakulását.

A FOLSAVANYAGCSERE ENZIMJEI ÉS A VELEŐCSŐ-ZÁRÓDÁSI RENDELLENESSEGEK A folsav a szervezetben ionizált alakjában (folát) található. A folsav biológiailag aktív formája a redukált tetrahidrofolát (THF). A folyamatot alapvetően az N-5,10-metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) szabályozza azáltal, hogy az 5,10-metilén-tetrahidrofolátot N-5-metil-tetrahidrofoláttá, az aktív anyagcseretermékévé redukálja. Az MTHFR a homociszteinnek metioninná alakulásához nélkülönözhetetlen N-5,10-metilén-tetrahidrofolát előállításához szükséges.

A folsavháztartás számos enzimjét vizsgálták, többek között metionin-szintetáz (MS), a cisztationin-szintetáz (CBS) és a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR). Az első kettő és a velőcső-záródási zavarok között nem találtak összefüggést, ám az MS-gén hibája a szérum homociszteinszintjének emelkedésével társult, és így közvetve mégis csak fokozhatja a velőcső-záródási zavarok kockázatát. Az MTHFR kóroki szerepére már az első vizsgálatok rámutattak. Rész-

letesen tanulmányozták a folátreceptorok génjeit is, főleg mivel ezek a receptorok a méhlepény sejtjein is kimutathatók. Összefüggést azonban nem sikerült igazolni.

A folsav hatásában résztvevő gének polimorfizmusa gyakori. Tisztázódott, hogy a folsavanyagcserében és/vagy -átvitelben (transzportban) résztvevő gének alléljai befolyásolják a folsav hatását. Ezen gének különbözősége (polimorfizmusa) magyarázhatja, hogy a velőcső-záródási rendellenességek gyakorisága népcsoportokként meglehetősen eltérő.

A kutatók leginkább az MTHFR-gén 677C → T polimorfizmusára (C677T) összpontosítottak. Megfigyelték, hogy az MTHFR-gén C677T-polimorfizmusát hordozókban az enzim működése visszafogott, nemcsak, ha a szérumban a folsavszint csökkent, de az élettani értékek mellett is. Szabályossá csak az emelkedett folsavszint mellett vált. Az MTHFR csökkent működése a szérum homociszteinszintjének emelkedésével társult, s a kettő együttesen gyakran vezetett vetéléshez. Ha a várandósok szérumában a folsav bőségben volt, a vetélés nem következett be. Hasonló megfigyelésekről számoltak be a velőcső-záródási rendellenességekkel kapcsolatban is. (2)

ÖSSZEGZÉS Az MTHFR-gén polimorfizmusa miatt a táplálékokban fellelhető folsav (folát) eltérő mértékben hasznosul az állapotosok szervezetében. A szokványos gént hordozók a folsavat teljesen hasznosítják, nem így a másfajta allélokat hordozók: náluk a biológiailag aktív metil-tetrahidrofolát képződése csökken, emelkedik a homociszteinszint, s ezáltal fokozódik a velőcső-záródási rendellenességek előfordulásának kockázata.

A fentiekből következett, hogy az MTHFR-gén C677T-polimorfizmusát hordozó várandósoknál a biológiailag aktív metil-tetrahidrofolát bevitellel a folsavanyagcsere inkább rendezhető, s így a velőcső-záródási rendellenességek is jobban kivédhetők, mint a folsav adásával. A szokványos gént hordozóknál a folsav is ugyanolyan hatásos. Sajnos a várandósok szűrése az MTHFR-polimorfizmusra még nem vált gyakorlattá.

IRODALOM

1. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Folate status in women of childbearing age by race/ethnicity—United states, 1999–2000, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 51 (36) (2002), pp. 808–810 September 13.
2. Kim KN, Kim YJ, Chang N. Effects of the interaction between the C677T 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and serum B vitamins on homocysteine levels in pregnant women. Eur J Clin Nutr 2004;58:10–16.

Az emberi papillomavírus szerepe a rákképződésben: alapvető sejten belüli molekuláris változások

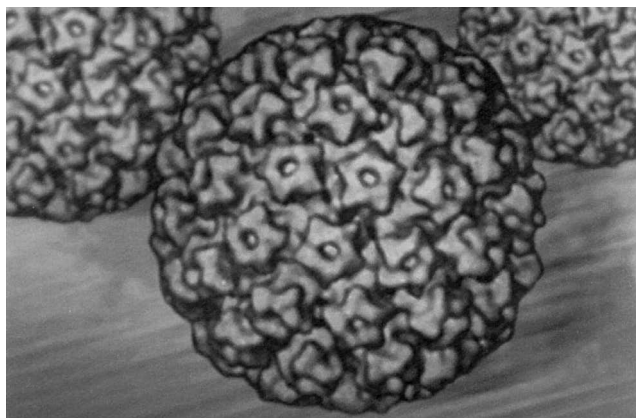
BŐSZE PÉTER DR.

Fővárosi Szent István Kórház, Nőgyógyászati Osztály, Budapest

BEVEZETÉS Több mint 100 éve már, hogy megfigyelték: a méhnyakrák apácáknál nagyon ritka, míg az örömlányoknál meglehetősen gyakori. Alighanem ez volt az első utalás arra, hogy a méhnyakrák nemi érintkezéssel terjedő betegség. A feltevést később vizsgálatok sokasága erősítette meg, és az is egyre jobban körvonalazódott, hogy ennek hátterében az emberi papillomavírus (humán papillomavírus, HPV) áll. Az ok-okozati összefüggéseket a 80-as években kezdték tudományos vizsgálatokkal is tisztázni (1). A HPV-fertőzések egyes formái és a méhnyakrák kialakulása közötti összetartozás tehát régóta ismert, ennek ellenére még sok minden tisztázatlan. Könyvtárnyi az irodalma, hogy a méhnyakrák rákelőző állapotaiban (cervicalis intrepim thelialis neoplasia, CIN) és a már kialakult méhnyakrákok nagy többségében (>90%) is kimutatható a HPV, mindenekelőtt a daganatképződésre hajlamosító típusok (HPV16/18). Az is ismert, hogy a HPV-vel fertőzöttek között sokkal gyakrabban keletkezik CIN és méhnyakrák. A HPV-fertőzések a méhnyakrákon kívül más rosszindulatú daganatokban – szeméremtestrák, hüvelyrák, végbél-, vastagbélrák, hímvesszőrák, szájüregi rákok és minden bizonnyal egy sor más daganat, pl. a bőrrákok bizonyos formái stb. – is kórkiváltók.

AZ EMBERI PAPILOMAVÍRUSOK ÉS SZERKEZETÜK A HPV-k a papillomavírusok családjába tartoznak, nagyon sok élőlényben megtalálhatók és jellegzetesen fajjegyediek, vagyis egy-egy fajra jellegzetesek. Nevük is innen ered: a HPV a humán (emberi) papillomavírus (1. ábra). A HPV-k csoportja nem egységes, de közös tulajdonságuk, hogy csak a hámszövethez (nyálkahártya, bőr) kapcsolódnak, a hámsejteket támadják meg (epitheliotrop vírusok). A nyálkahártyát fertőző HPV-k az ún. α -fajták, míg a bőrhöz kötődők a β -fajták.

Eddig több mint 120 fajta HPV-t azonosítottak, de még mindig ismernek fel újakat. Az ismert HPV-k szerkezetükben nagyon hasonlóak, ám hatásukban – mind a fertőzés helyét, mind az



1. ábra Az emberi papillomavírusok elektronmikroszkópos szerkezete

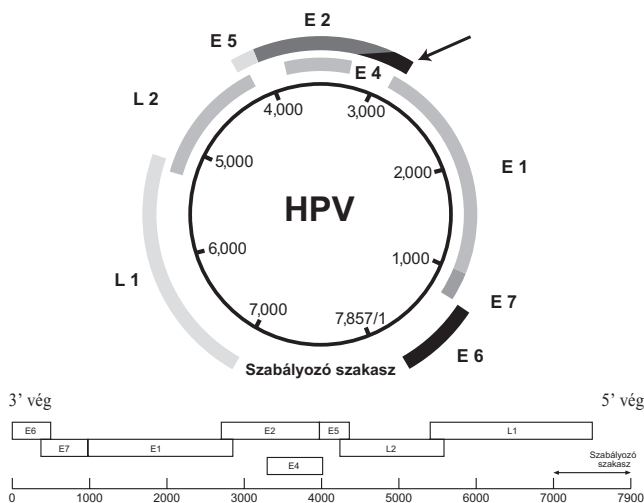
okozott elváltozás formáját illetően – nagyon különbözőek. A végbél és a nemi szervek területét megtámadó HPV-k száma meghaladja a negyvenet; ezek közül a leggyakoribbak: HPV6, 11, 16, 18, 26, 30, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66 és 68. A HPV-ket rákkeltő hatásuk szerint kis-, közepes és nagy kockázatú csoportokra szokás osztani, a felosztással azonban nem mindenki ért egyet. A napi orvosi gyakorlatban a kis- és nagy kockázatú HPV-k (low- és high-risk HPV; LR-HPV, illetve HR-HPV) elkülönítése fontos. Az utóbbiakhoz a HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 és 82 tartoznak, közülük a HPV16, 18, 31, 33 és 45 a legjelentősebbek, a HPV16-fertőzés a leggyakoribb. Nem sok kétség férhet hozzá, hogy a méhnyakrákok, a külső női nemi szervi, a végbél- és a vastagbélrákok, valamint a száj-, garatüregi rákok többségének kialakulásában a nagy kockázatú HPV-k meghatározó kórokozók. A kis kockázatú HPV-k jóindulatú elváltozásokat, szemölcsös növedékeket (göbcsék, warts) okoznak.

A HPV kicsi (~55 nm), DNS-vírus. Mindegyike két DNS láncból épül fel – double-stranded vírusok –, nagyságuk és bázissorrendjük (szekvenciájuk) azonban különböző. A DNS-t 72 „szerkezeti fehérje” (capsomer) veszi körül; ezt nevezzük vírusburoknak. Egyes vírusoknál a vírusburok még egy fehérje héj, az ún. vírusboríték (envelope) burkolja be. A HPV-knél ez a külső héj nem található, vírusborítékuk tehát nincs (non-envelope vírusok), ezért könnyen fertőznek. A DNS a burokból mindig tömörítve helyezkedik el, és nem működik. A váz- vagy burokhéj a vírus szerkezetének megtartásában alapvető jelentőségűek.

Levelezési cím:

Prof. dr. Bősze Péter
Fővárosi Szent István Kórház
Nőgyógyászati Osztály
1096 Budapest, Nagyvárad tér 1.
Telefon: 275-2172 Távmásoló: 398-0288
E-posta: bosze@eagc.eu

A DNS-LÁNC A HPV DNS-lánca körkörös, zárt, nagyjából 7900 bázispárból áll (hozzávetőlegesen 8 Kb hosszú), és 3 szakaszra osztható: a korán átíródnó gének, a későn átíródnó gének szakaszára és hosszú szabályozó egységre (long control region [LCR], upstream regulatory region [URR] vagy untranslated region [UTR]). A korai és a késői gének valamelyest átfedik egymást, de a HPV-kben meglehetősen egyformák. A leolvasási keretek (open reading frame, ORF), vagyis a kódoló gének, jellegzetesen a DNS egyik szálán helyezkednek el, a kettős szálú HPV-DNS-nek emiatt mindig csak az egyik szála kódol. Egy HPV-DNS-t vázlatosan a 2. ábra mutat. A HPV-k kereszteződése (recombinatio) egészen kivételes, DNS-ük ennél fogva meglehetősen állandó.



2. ábra A HPV-DNS szerkezete vázlatosan az eredeti körkörös és – a jobb áttekinthetőségért – egyenes formában. Jól látható, hogy egy-egy fehérje (például E2 és E4) leolvasási keretei, vagyis ezeket a fehérjéket kódoló gének, részben vagy egészében átfedik egymást. Ha a DNS a sejt-DNS-be beépül, leginkább az E1 és E2 között válik ketté (nyíllal jelölve).

A KORÁN ÁTÍRÓDÓ GÉNEK A korán átíródnó gének szakasza (early region, jele: E) a vírus-DNS 3'vége irányában (downstream) helyezkedik el, benne nyolc leolvasási keret található (E1-E8). A korai leolvasási keretek a különböző HPV-fajokban nem egyformán helyezkednek el; helyzetük a HPV-k DNS-szerkezetétől (genotípustól) függően változik. A korai gének a vírus szabályozó fehérjéit képzik.

E1-GÉNEK Az E1-gén viszonylag nagy molekulásúlyú (68–85 kD), helikáz hatású, a vírus DNS szálait szétválasztó fehérjéket kódol. Az E1-fehérje kapcsolódik a hosszú, szabályozó szakaszhoz a DNS-másolást beindító bázisegységéhez; így szabályozza és óvja a vírus-DNS-t és a vírus sokszorozódását (replicatio). Közvetlenül nem befolyásolja a vírusgének átíródását (2).

Az E1[^]E4-fehérjét az E1- és az E4-leolvasó keret egy-egy kisebb szakasza kódolja – ún. kettős termék (spliced transcript) –, a felső hámréteg sejteinek plazmájában, jelentős mennyiségben található. Képződését az ún. differenciáció-függő promotor serkenti; az átalakult CIN- és ráksejtekben már nem keletke-

zik (3). Nagy mennyiségben képződik viszont a függőlyökben (condylomákban). Az E1[^]E4-fehérjék feladata pontosan nem ismert: egyesek szerint a vírus-DNS másolásához szükségesek. Ezzel ellentétben Fang és munkatársai (4) nem találták fontosnak a HPV11-DNS sokszorozódásában.

E2-GÉNEK Az E2-gén a vírus hosszú, szabályozó szakaszához kapcsolódó – ún. DNS-kötődő – fehérjét kódol. Az E2-fehérje kettős működésű: szabályozza a vírusgének átíródását – a génkifejeződés legfőbb irányítója – és a vírussokszorozódást; az utóbbit az E1-fehérjével együtt. Az E2-fehérje csak meghatározott bázisszakaszhoz (DNS-szekvenciákhoz) kötődhet, ennek alapján a hosszú, szabályozó szakaszhoz négy helyen kapcsolódhat. A kötődési sorrend befolyásolja az E2 hatását: az 1. és 2. helyhez kötődés visszafogja, a 3. és 4.-hez elősegíti a génátíródást (5). Korábbi megfigyelések szerint az átíródást az E2 sejten belüli töménysége (koncentrációja) szerint serkenti vagy fékezi – alacsony töménységben a génátíródást fokozza. Alapvetően azonban az E2-fehérje a vírusgének – mindenek előtt az E6-E7 gének – átíródását (promotereit) gátolja (2). Ezen kívül több sejtfehérjéhez – mint pl. SPI, RPA, DNS-polimeráz- α primáz, topoizomeráz-I, p53 – kötődik.

E8[^]E2-fehérje: Stubenrauch és munkatársai (6) nemrég ismerték fel, hogy az E2-génszakaszon belül található E8-gén (2. ábra) az E2-vel együtt képez egy összekapcsolt fehérjét, amely a vírus-DNS kettőződését és a gének átíródását tartósan gátolja.

Az E1 és az E2 fehérjék már képződésükkor összekapcsolódnak. Az E2-fehérje elősegíti az E1-helikáz kötődését a vírussokszorozódást elindító egységekhez, a hosszú, szabályozó szakaszhoz, az E2 harmadik kapcsolódó helye melletti részéhez. Az E1 és az E2 indítja el a vírus-DNS másolását, többszöröződését; a HPV-DNS sokszorozódása lényegében az E1-E2 fehérjéktől függ.

E3-GÉNEK Működésükről nem sokat tudunk, csupán néhány HPV-ben található. Az E3-fehérje szerkezete nem ismert.

E4-GÉNEK Az E4-gének kicsik, működésüket a HPV-k életfolyamatának viszonylag késői szakaszában kezdik. Az E4-fehérjék minden bizonnyal az E1-fehérjével kapcsolódva fejtik ki hatásukat (ld. E1[^]E4-fehérjék): a sejtek keratin szerkezeti egységeire, az intermedier filamentumokra hatnak, a sejtműködést a G2-szakaszban fékezik. A kialakult vírusokat a sejt felszín felé irányítják, és segítik kiszabadulásukat a sejtekből.

E5-GÉNEK Ezen a génszakaszon három lehetséges leolvasási keret található, mindegyik más-más fehérjét képez. Az E5-fehérjék működése nem teljesen tisztázott, daganatkeltő tulajdonságukat is vitatják (7). Az E5-fehérjék szerkezete az egyes HPV-fajtákban jelentősen különbözik: 42-91 – jellegzetesen vízben oldódó – aminosavból épülnek fel. A sejtekben az E5-fehérjék az endoplasmaticus reticulum és a Golgi-apparátusnál (endomembrane compartment) találhatók. Fokozzák az epidermal growth factor receptor (EGFR) és más tirozinkinázok mű-

kódását – így serkentik a vírus-DNS újraképződését, egy sor daganatkeltő fehérje képződését s a sejtyarapodást –, befolyásolják az ATPáz tevékenységét, gátolják az irányított sejthalált és az MHC1-molekulát – ezen keresztül az immunvédekezést. Az E5-fehérjék inkább a HPV-fertőzés, a sejttálatlakulás kezdeti folyamataiban vesznek részt, a rákképződés későbbi szakaszaiban az E5-gének már nem fejeződnek ki (7). Újabban az E5-fehérjéket – szerkezeti tulajdonságaik és a kódoló leolvasási keretek alapján – három csoportba sorolják: α -, β -, és γ -E5-fehérjék (8). Például: a HPV16 E5-fehérjéje az α -, a HPV2-é a β - és a HPV6-E5-é a γ -csoportba tartozik.

E6-GÉNEK Az E6-gén kis – hozzávetőlegesen 150 aminosavból álló, 16-18 kD molekulású – fehérjét képez. Ez a fehérje különböző sejtfehérjékhez – az átíródást segítő (transcriptions al co-activators), a sejtek szerkezetét, a sejt-sejt kapcsolatot szabályozó (proteins involved in cell polarity and motility), daganatgátló, irányított sejthalált kiváltó és a DNS kettőződést, a DNS-hibák kijavítását végző fehérjékhez – képes kapcsolódni (1. táblázat). A sejtműködést ilyenformán sok szinten befolyásolja. A rákképződésben meghatározó a p53 működésének visszaszorítása, illetve a p53-fehérje lebontása.

1. táblázat E6-fehérjével kapcsolódó sejtfehérjék (10)

p53	Daganatgátló, a DNS-hibák felismerő, javító, az irányított sejthalált beindító, átíródást elősegítő stb. fehérje. A p53 nem közvetlenül, hanem az E6-AP segítségével kapcsolódik az E6-hoz.
p105Rb	Az E6-fehérje bizonyos fokig a pRb-fehérje működését is megváltoztatja, de messzemenően nem olyan mértékben, mint az E7-fehérje.
C-MYC	Daganatfehérje (oncoprotein), a sejteket osztódásra készíteti; az E6 és a C-MYC kötődés miatt a sejtosztódást serkentő – ún. pro-onkogének működése – szabályozatlanná válik.
IRF1 (interferon-responsive factor)	Az interferon immunfehérjéket kódoló gén átíródását fokozza. Az E6-IRF1-kapcsolódás ezt gátolja, emiatt a vírusok az immunvédekezés alól könnyebben kicsúsznak.
p300/CBP, AMF1	Az átíródást segítik, közreműködnek a kromatin átrendeződésében (re-modelling), a gének átíródását ellenőrzik. E6-hoz kötődve hatásuk nem jut kifejezésre: egyes átíródási folyamatok – pl. a p53-függő átíródás – visszaszorulnak.
E6-TP1	GAP-fehérje (putative GAP protein), a GTP-enzimet serkeni, a RAB-fehérjét gátolja, amiért a RAB-függő sejtosztódási jel elnyomódik.
E6-BP/ERC55	Kalciumköti fehérje, a hámsejtek végső érését, a felszínes (szuperficialis) hámsejtek kialakulását fékezi, gátolja a p53-tól függetlenül irányított sejthalált.
BAK, FADD	Az irányított sejthalált elősegítő fehérjék. E6-tal kapcsolódva lebomlanak. Az irányított sejtpusztulás ezen az úton is sérül.
MAGI-család	A daganatgátló gének/fehérjék működését gátolják.
HDLG, HSCRIB, MUPP	A sejtek szerkezetének megőrzésében, a sejt-sejt közötti kapcsolatban fontos fehérjék. E6-tal kapcsolódva működésük szabályatlanná válik, a sejt-váz és a sejt-sejt kapcsolat károsul.
MCM7, XRCC1	A DNS átíródását, a DNS hibáit javító fehérjék. Kötődésük az E6-hoz a genetikai egyensúly megbomlásához, a rákképződés elősegítéséhez vezet.
O ⁶ -methylguanine-DNA methyltransferase	

A nagy kockázatú HPV-k E6-fehérjéje a p53-fehérjék lebontása mellett közvetlenül – az E6-AP kötődéstől függetlenül – is gátolja a gének p53-függő átíródását is. Végeredményben az E6 több vonalon is gátolja a p53 működését. Az E6-p53 fehérjék viszonyára a p53-fehérjék ún. polymorphysmus (bázisváltatossága) is kihat, például a 72-es codonban arginint tartalmazó p53 fokozottabban érzékeny az E6-fehérjével szemben (9).

Az E6-fehérje elősegíti a telomeráz tevékenységét, és ezáltal gátolja a kromoszómavégek (telomerek) rövidülését. A kromoszómavégek rövidülése a sejtek öregedéséhez, pusztulásához vezet, a rövidülés fékezése viszont meghosszabbítja a sejtek életét.

E7-GÉNEK Az E7-gén szintén kicsiny – mintegy 100 aminosavból felépülő, 10 kD molekulású – fehérjét képez. Ez a fehérje is rövid életű, felezési ideje kevesebb mint 2 óra, az ubikvitin-függő fehérjebontással esik szét. Az E7-fehérje a HPV másik fő daganatkeltő fehérjéje. Legjelentősebb, hogy a daganatgátló retinoblastomafehérjéhez (pRb) kötődik, és ezáltal elindítja a vírus-DNS átíródását. Az E7-fehérje minden bizonnyal a pRb más hatását – például a hámsejt-átalakulást (differenciáció) – is tompítja. Az E6-hoz hasonlóan, az E7-fehérje is számos más sejtfehérjéhez kapcsolódhat (2. táblázat).

Lényeges, hogy az E7-fehérje – a pRb-hez kötődésétől függetlenül is – bizonytalanra teszi a centroszómákat, aminek fejleményeként osztódási hibák keletkezhetnek, a sejtek genetikailag bizonytalanra válhatnak.

2. táblázat E7-fehérjével kapcsolódó sejtfehérjék (10)

p105-Rb	Ez a legfontosabb hatása.
AP1-család	Átíró tényezők. Az E7-AP1 társulás – ami a pRb-től függően és függetlenül is megvalósul – befolyásolja a sejtosztódást és a sejt-átalakulást (differenciálódást).
TBP, TAF(II)110	TBP (TATA-binding protein) és TAF(II)10 (TBP-associated factor) a génátíródás alapvető, általános szabályozói; kapcsolódásuk az E7-tel a sejtekben az átíródás alakulását kiterjedten befolyásolja.
HDAC (MI2B)	Kromatin-átrendeződési tényező (re-modelling factor). Az E7-(histone deacetylase) HDAC-kapcsolódás közvetve, alapszíntén és általánosan befolyásolja a gének átíródását.
Ciklin/CDK P21 ^{CIP1} , p27 ^{KIP1}	Az E7 serkenti a G1-S átalakulást fokozó ciklinin/CDK-k (ciklinfüggő kinázok) működését, és gátolja a G1-S szakaszt fékező CDK-gátló (CDK inhibitors) hatását. Ez közvetve vagy közvetlenül elősegíti, hogy a sejtek az S-szakaszba lépjenek.
ISGF3, IRF1	Az interferon hatására létrejövő immunvédekezés tényezői.
p48	E7-hez kötődve hatásuk elmarad; a HPV-k az immunvédekezést könnyebben kijátsszák.

ÖSSZEGEZÉS A HPV korán átíródó génjeinek működése és szabályozása, a korai vírusfehérjék hatása, kapcsolódási rendszere rendkívül szerteágazó, sokrétű. Ismereteink ugyan folyamatosan bővülnek, az összefüggések javarésze még tisztázatlan: sok a fehér folt, a további kutatásnak tág tere van. Az ellentmondások, bizonytalanságok miatt a szabályozó fe-

hérjék és a vírus DNS-lán-cának kapcsolódási pontjai sem mutathatók be, még vázlatos ábrán sem. Ennek ellenére a hozzáférhető ismeretanyag lényegesen nagyobb, mint ami a betegeket kezelő szakembereknek szükséges. A génekről és a korai fehérjékről a fent leírtak a gyakorló orvosoknak – a kérdéssel mélyrehatóan nem foglalkozóknak – is túlméretezettnek látszhatnak, ismertetésük a részletek jobb megértése végett mégis hasznos lehet.

A HPV korai fehérjéi a vírus-DNS sokszorozódását, a burokfehérjék képződését, valamint a vírus-DNS és a burokfehérjék egységesülését, vagyis az új vírusok kialakulását szabályozzák.

A KÉSŐN ÁTÍRÓDÓ GÉNEK A későn átíródó gének szakasza két leolvasási keretből (L1 és L2) áll (late region, jele: L). Ezek vezérlik a vírusburok fehérjéinek (L1- és L2-fehérjék) képződését.

L1-GÉNEK Az L1-gének a vírus burkát képező ún. vázfehérjéknek (major capsid protein, fő burokfehérjék) 80%-át kódolják. Az L1-fehérjék 57 kD molekulahúlyúak, semlegesítő ellenanyag képződését kiváltó antigén-meghatározókat (neutralizáló epitópokat) tartalmaznak, szoros kapcsolatban állnak az L2-fehérjékkel, és a HPV-kben meglehetősen állandósultak; ezért is nagyon alkalmasak ellenanyag gerjesztésére. Az L1-fehérje, ámbár a sejtplazmában keletkezik (a riboszómák képezik), gyorsan a sejtmagba kerül, ott épül össze a vírus-DNS-sel.

L2-GÉNEK Az L2-gén által kódolt fehérjék (minor capsid protein, molekulahúlyuk: 43-53 kD) a vírusburok alatt találhatók, és valószínűleg a DNS-t tömörítik. Ezek a fehérjék a HPV-kben különbözők, következésképpen fajlagos ellenanyag képzésére nagyon alkalmasak. Az L2-fehérje gátolja az E2-fehérjék gén-átíródást serkentő hatását, de nem befolyásolja az E2-fehérje – E1-fehérjével kapcsolt – DNS-sokszorozódást kiváltó tevékenységét (11).

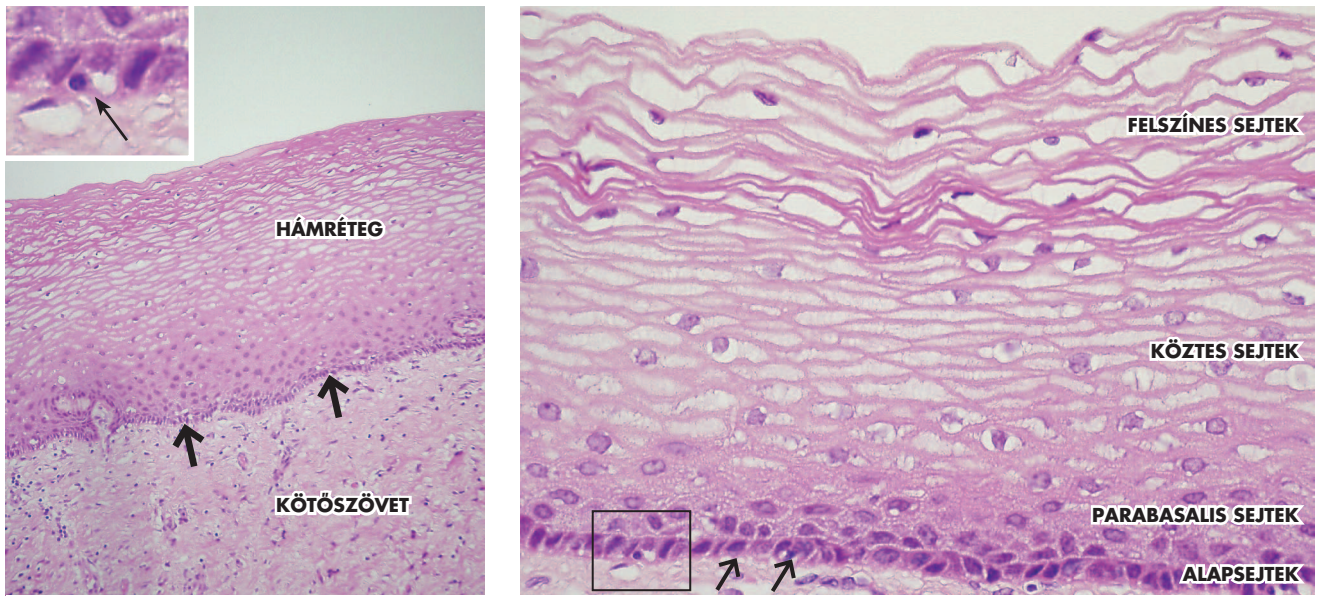
A HPV-DNS SZABÁLYOZÓ SZAKASZA A szabályozó szakaszt többféleképpen nevezik: a korábbi irodalomban az ún. hosszú, nem kódoló szabályozó szakasz (non-coding long control region, LCR) megjelölést rendszeresen írták, újabban többen az upstream regulatory region (URR) megnevezést részesítik előnyben, amelyet magyarul felsővég szabályozó szakasznak nevezhetünk. A szabályozó rész megközelítőleg 1000 bázispárból épül fel, közvetlenül az E6-gén mellett – a DNS 5' vége irányában (upstream) – helyezkedik el (2. ábra), és az összes leolvasási keret átíródását vezérli az ún. cis-elements segítségével. Működését, a hozzá kapcsolódó korai vírusfehérjék – elsősorban az E2 és E1 – és különböző sejtfehérjék irányítják; a vírusgének kifejeződését tehát az E1-E2 fehérjék, a hosszú, szabályozó szakasz és bizonyos sejtfehérjék határozzák meg. Ezen a szakaszon helyezkedik el a DNS-másolást beindító bázisegység az ún. ori (viral origin of replication) is. A szabályozó egység végeredményben az új vírusok képződésének minden lépését (fehérjék képződése, a DNS sokszorozódása, a fehérjék és a DNS összeépülése) irányítja.

A HPV FAJTÁINAK, ALFAJTÁINAK, VÁLTOZATAINAK MEGHATÁROZÁSA A legkorszerűbb osztályozás a HPV-k E6- és E7-fehérjeinek és az L1-fehérje kódoló szakaszának bázissorrendjére alapozott. A törzsfajlás megállapításánál HPV-fajokat az L1 ~450 bázispárja szerint osztályozták: 10%-ot meghaladó eltérés a bázissorrendben már új HPV-fajtát (genotípust) jelöl. Ha egy HPV-fajtára jellemző bázissorrenden belül 2-10%-os eltérést találunk, külön alfajtról beszélünk. Változat: az alfajtán belüli 2%-ot meghaladó DNS-eltérés. Két százaléknál kisebb eltérések a bázisok sorrendjében (ún. génpolymorfizmus) nem kivételesek: földrajzi megoszlás és emberi típusok szerint is megfigyelhetők. Néha csak egy-egy bázispár cserélődik fel, ennek ellenére a kódolt fehérjék tulajdonsága – például az E7-fehérjék daganatkeltő képessége – jelentősen különbözhet. A HPV-ket tehát bázissorrendjük alapján osztályozzuk, más tulajdonságok – például tenyésztési jellemzők – a csoportosításban nem szerepelnek, már csak azért sem, mert a HPV-k nem tenyészthetők.

A HPV-K ÉLETFOLYAMATA Minden élőlény alapvető biológiai tulajdonsága fajtájának fenntartása, szaporodása, utódok létrehozása. Ez a biológiai alaptörvény a vírusokra, így a HPV-kre is vonatkozik. A vírusok nem osztódnak, hanem sokszorozódnak – a vírusok szaporodása új vírusok képzését jelenti.

Az egyetlen DNS-ből és az azt körülvevő fehérjeburokból álló, parányi HPV-k önmagukban nem képesek kettőzödni, sokszorozódásukhoz a sejtek energiáját és aminosavait, fehérjéit használják. Ilyenformán a HPV-k csak a sejtekben maradhatnak meg, szaporodhatnak, ezért nevezzük ezeket sejten belüli (intracelluláris) vírusoknak. A sejten kívülre az életjelenségeket nem mutató, de a HPV-vel azonos szerkezetű, ún. virion (emberi papillomavirion) kerül. A HPV-k életfolyamata tehát egy körforgás: a vírus-virion-vírus-virion stb. változások sorozata, a sejten belüli és kívüli létezési szakaszok váltakozása azzal a céllal, hogy mindig sokkal több virion kerüljön ki a sejtől, mint amennyi bejutott. A vírusok sejten belüli létezése összehasonlíthatatlanul hosszabb, mint a sejten kívüli; az utóbbi többnyire néhány nap, de legfeljebb egy-két hónap. Ez a körforgás jelenti a HPV-k fajfenntartását. A vírusszaporodás során egy-egy sejtben akár ezer új vírus képződhet.

Mivel a vírus és a virion azonos szerkezetűek, és – meghatározás szerint – csak abban különböznek, hogy a vírus életjelenséget (DNS-másolás, génkifejeződés, kódolás, átíródás) mutat, a virion pedig nem, vírusról csak a sejten belüli életszakaszban beszélhetünk. Az elnevezés nem szerencsés, a gyakorlatban a fogalmakat átfedéssel alkalmazzuk, a virion helyett is általában vírust mondunk, ami nem megtévesztő; érteni kell, hogy miről van szó. Tulajdonképpen a „virion” kifejezés helyett életjelenséget nem mutató „HPV-ről”, a vírus életjelenséget nem mutató szakaszáról is beszélhetnénk, egyszerűen sejten kívüli HPV-t is mondhatnánk. A gyakorló orvos számára teljesen megfelelő a „vírus” kifejezés; a virion helyett a vírus elnevezés.



3. ábra Szabályos többrétegű laphám kis és nagyobb nagyításban. A vastag nyílak az alaphártyát (membrana basalis) jelölik: rajta a basalis és az őssejtek, közös néven alapsejtek, helyezkednek el egy sorban. A nagyításon három basalis és egy őssejt (stem cell, nyíllal jelölve) látható. A vírusok az alapsejtekbe jutnak be, de másolódásuk és korai fehérjék jelentős kifejeződése a köztes- és főleg a felszínes sejtekben zajlik le. A késői fehérjék a felszínes hámsejtekben keletkeznek, s és a vírusburok is ezekben alakul ki. A többrétegű laphám parabasalis sejtjei csupán néhány sejtsornyiak (parabasalis sejtréteg), légszélésebb rétege a köztes vagy tüskés réteg (intermediér sejtréteg), amely felett a felszínes vagy superficialis sejtréteg található. A hüvelyi hámfelszín nem szarusodik.
A képeket Dr. Kulka Janina készítette.

A HPV-fertőzésnek ezt a folyamatát akár „élettani vagy jóindulatú” fertőzésnek is nevezhetnénk, mert amíg ebben a sorrendben változás nem történik, rákelőző állapot, rák nem keletkezik, és a szervezet védekező rendszere a vírusfertőzést leküzdheti. A HPV-fertőzések 90-95%-a így zajlik le.

A HPV ÉS A SEJT A HPV-k életfolyamata szorosan kapcsolódik a hámsejtekkel, a hámsejtek átalakulásával, kifejlődésével (differentiatio). A HPV csak az alapsejtekbe (basalis sejtek, őssejtek [stem cells]) képes bejutni (3. ábra). Ez a magyarázata, hogy a HPV-fertőzések – és így a CIN, méhnyakrák is – csaknem mindig a méhnyak átmeneti sávjában (transzformációs zóna) keletkeznek. Az átmeneti sávban az alapsejtek, a szövetátalakulás (metaplasia) miatt, a felszínre kerülnek – a vírusok számára hozzáférhető –, a méhnyak többi részét többrétegű, szabályos laphám borítja; itt az alapsejteket a középső és a felszínes réteg sejtjei elfedik. Bizonyos megfigyelések arra utalnak, hogy a HPV-fertőzés megmaradásához, kibontakozásához az őssejtek fertőződése szükséges (12)

Az alapsejtek osztódnak, növekednek, elhagyják az alaphártyát (membrana basalis), és fokozatosan válnak kifejlődött laphámsejttekké. Az osztódó, gyarapodó (proliferáló) alapsejtekben a vírusok többé-kevésbé nyugalmi állapotban vannak, sem a DNS-átíródás, sem a gének kifejeződése (génexpressio) nem számottevő, feltételezhetően az E8⁺E2-fehérje gátló hatása miatt (6, 13). Ezekben a sejtekben a vírus-DNS a sejtplazmában van, s róla hozzávetőlegesen 50-100 HPV-DNS-másolat keletkezik az E1 és az E2 fehérjék irányításával. A fertőzött alapsejtek különböző ideig – bizonyára az immunrendszer hatása miatt – ebben az állapotban maradnak az alaphártyához kapcsolódva.

Ha az alapsejtek elszakadnak az alaphártyától és feljebb, az ún. parabasalis hámrészbe kerülnek, tovább már nem osztódnak, hanem fokozatosan kifejlődnek, köztes (intermediér) és felszínes (szuperficialis) sejtekké alakulnak. A HPV-val fertőzött sejtekben ez a folyamat késleltetett. A HPV-DNS számottevő átíródása, sokszorozódása (hozzávetőlegesen 1000 másolat sejtenként) és a korai gének jelentős kifejeződése csak a már nem osztódó hámsejtekben kezdődik (3. ábra) és zajlik le. A késői gének a burokképződést a hámszövet felszínes sejtjeiben képezik, ezekben alakul ki a teljes vírus (3. ábra). Az újonnan képződött vírusok rendre a felszínes sejtekből szabadulnak ki, hogy további sejteket támadjanak meg.

Szokásosan a HPV-k génjei számottevően csak a már nem osztódó hámsejtekben, a laphám középső-felső rétegeiben fejeződnek ki. Ezekben a vírusfehérjék lényeges sejtkárosodást nem okoznak.

Összegezve: a HPV-k életfolyamatához az éretlen, osztódásra képes alapsejtek és a fokozatosan kialakuló, hámfelszín felé vándorló kifejllett hámsejtek egyaránt szükségesek.

Természetesen a sejtek is védekeznek a vírusokkal szemben, a vírusok azonban „szökö utakat” keresnek, és gyakran találnak is. A végkimenetelt a vírusok és a gazdasajt erőviszonyai határozzák meg. Előfordul, hogy a sejtbe jutott vírusok semmilyen hatást nem tudnak kifejteni, máskor olyan mértékben befolyásolják a sejttanyagcserét, hogy a sejt elpusztul – új vírus nem képződik –, leggyakrabban azonban a vírusok sokszorozódása sikeres. Az irodalomban a új vírusok képződésével járó vírusfertőzést „produktív” fertőzésnek – magyarul talán „eredményes” fertőzésnek mondhatnánk –,

a vírusképződéssel nem járó fertőzést „abortív” (sikertelen) fertőzésnek nevezik.

A HPV ÉS A SEJT KAPCSOLÓDÁSA A HPV-k az alapsejtek, vagyis a basalis és/vagy az őssejtek sejthártyájához kapcsolódva, minden bizonnyal ún. mikrovájatokon (microabrasions) keresztül jutnak a sejtekbe. Ezek nem fizikai repedések, hanem fehérjék, molekulák közti rések. Sem a kapcsolódás – például a jelfogók (receptorok) szerepe –, sem a sejtbejutás folyamata (lefűződés, vírusburok és a sejthártya összeolvadása stb.) nem teljesen tisztázott, de valószínűsíthető, hogy a vírusok bejutását a sejtekbe a vírusburok fehérjei elősegítik (14).

A sejt és a vírus kötődése vélhetően nem fajlagos, s egy-egy sejt több vírussal is fertőződhet. A sejt-vírus kötődés következtében egyes vírusok szerkezete alapvetően megváltozhat, másoké változatlan marad, de az is előfordul, hogy a kapcsolódás felszakad, és a vírus elválik a sejtől. A sejtbe kerülő vírusok rendre elvesztik fehérjeburkukat: a burok szétesik, a vírus-DNS szabaddá válik (dekapszidáció – a kapszid elvesztése), ami azért fontos, mert a DNS-másolás csak a szabad – burkát vesztett – DNS-ről lehetséges. A szabad DNS a sejtplazmában (episzomálisan) helyezkedik el.

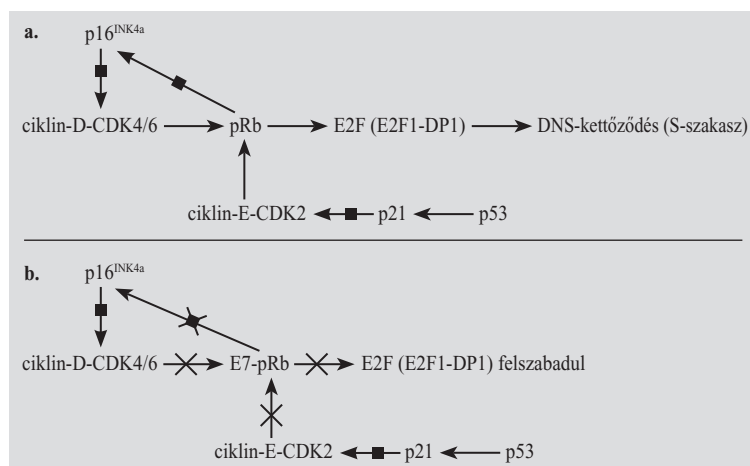
A SEJTMŰKÖDÉS MEGVÁLTOZTATÁSA A vírusok szaporodásukhoz, az új vírusok létrehozásához – mint említettem – a gazdasejt fehérjeit, enzimeit (például mRNS-proteáz), energiáját, DNS-képző folyamatait stb. veszik igénybe, ami csak úgy lehetséges, hogy a sejtet saját szolgálatukba állítják, a sejtanyagcserét igé-

nyeik szerint átalakítják. A vírusfehérjéket, a vírusgének kódjai alapján a gazdasejt fehérjéképző rendszere képezi saját energiájának felhasználásával. Ehhez a vírusnak olyan mRNS-t kell előállítania, amelyet a sejt fehérjéképző rendszere felismer, és róla – a sejtplazmában, a riboszómákon – fehérjét képez. Hasonlóan, a vírusok DNS-ét is a sejtek DNS-t másoló rendszere mintázza, s a sejt rakja össze.

A sejtanyagcserét, működést a HPV-k korai fehérjei alakítják át. A sejtek anyagcseréjének módosítása, fehérjeinek, energiájának felhasználása a sejtműködés zavarához vezet anélkül, hogy a sejt formája lényegesen átalakulna, a sejt elpusztulna. A HPV nem pusztítja el a hámsejteket, ellenkezőleg, arra törekszik, hogy azok tartósan megmaradjanak, úgymond „halhatatlanná” váljanak (immortalisatio), aminosavaikat, energiájukat stb. állandóan használhassa.

Az E-fehérjék nem épülnek be az új vírusokba, hanem a gazdasejt fehérjéivel lépnek kapcsolatba. A HPV-mRNS képződését a korai fehérjék (vírusenzimek, polimerázok) szabályozzák.

A sejtműködés átalakítása a korai vírusfehérjék és a sejtfehérjék kapcsolódásának bonyolult – számos részletében még tisztázatlan – folyamata. Ennek két alapvető eseménye a G1-S ellenőrzőpont (checkpoint) szabályozásának kiiktatása (4. ábra), és az irányított sejthalál megakadályozása (5. ábra). A G1-S ellenőrző pont szabályozásának megváltoztatása a sejtműködés átalakításának sarkalatos pontja (4. ábra): ebben az E7-fehérje a meghatározó.



4. ábra A G1-S ellenőrzési pont változása HPV-fertőzött sejtekben; az ún. pRb- vagy G1-út. **a.** Ép sejtek. A G1-S ellenőrzési pontban a defoszforilált pRb az E2F1-DP1 átíródsi tényező működését fékezi, s így gátolja a DNS képződését. Ha a pRb foszforilálódik, az E2F-DP1 és a pRb kötődése szétválak, a pRb gátló hatása megszűnik, az E2F átíródsi tényező szabadon kifejtheti hatását: beindítja a DNS-képzéshez szükséges géneket. A pRb foszforilációját az osztódásfüggő ciklin-D-CDK4/6 együttese kezdi, majd a ciklin-E-CDK2 együttese folytatja. A G1-S ellenőrzési ponton a ciklin-D-CDK4/6 működését a p16 (p16^{INK4a}), ciklin-E-CDK2 tevékenységét pedig a p21 (p21^{waf1/cip1}) szorítja vissza. A p21-et kódoló gént a p53 hozza működésbe, vagyis a p21 a p53-tól függ. Ezt nevezzük a p53-p21 útnak. **b.** A HPV-fertőzött sejtekben az E7-fehérje kapcsolódik a pRb-hez, aminek következtében a pRb-nek az E2F1-DP1-et fékező hatása nem érvényesül, de a ciklin-CDK-knak a pRb-t szabályozó működése is megszűnik. A pRb és az E7 kapcsolódása miatt a pRb-nek a p16^{INK4a}-t fékező hatása szintén elmarad, s a p16^{INK4a} nagy mennyiségben képződik (p16^{INK4a} overexpressio).

A sejt csak G1-S ellenőrzési ponton keresztül juthat a sejtosztódás S-szakaszába, amelyben a DNS-ét megkettőzi. A DNS másolásához az E2F-nek nevezett átíródsi tényező (transzkripciós faktor) szükséges. Az E2F – különböző vegyi folyamatokon, egyesüléseken átmenve –, mint E2F1-DP1-molekula indítja el a DNS átíródsát kódoló gének működését, az S-szakaszt.

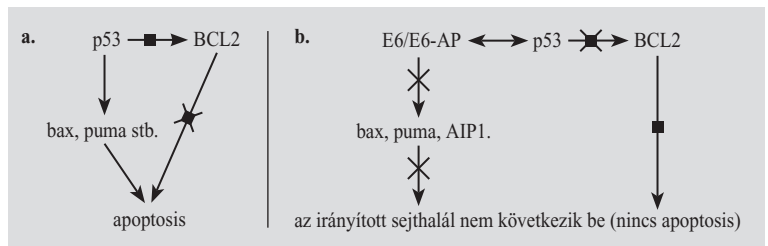
A retinoblastomafehérje (pRb) a sejt DNS-ének átíródsát szabályozza, számos átíródsi faktor működését befolyásolja, valószínűleg úgy, hogy az adott génnek a mRNS-t megkötő helyéhez (promoteréhez) kapcsolódik. Így akadályozza az mRNS és a promotor összekapaszkodását, a gének átíródsát. A G1-S ellenőrzési pontban a defoszforilált pRb az E2F1-DP1-nek az E2F1-doménjéhez kapcsolódik, az E2F1-DP1 működését fékezi, s így gátolja a DNS képződését. Az E2F-et a pRb nemcsak féken tartja, hanem átíródsát gátlóvá is alakítja (15). Amikor azonban a pRb foszforilálódik, az E2F-DP1 és a pRb kötődése szétválak, a pRb gátló hatása megszűnik, az E2F átíródsi tényező szabadon kifejtheti hatását: beindítja a DNS-képzéshez szükséges géneket, amelyek elkezdik kódolni fehérjeiket.

A szakaszos sejtműködést a ciklinek és a ciklinfüggő kinázok (CDK) együttese indítja el, és szabályozza. A ciklinek a CDK-k co-enzime, irányítói. Ezek közül a pRb foszforilációját az osztódásfüggő ciklin-D-CDK4/6 együttese kezdi, majd a ciklin-E-CDK2 együttese folytatja. A ciklin-E jellegzetesen a G1-szakaszban képződik. Voltaképpen az utóbbi teszi lehetővé a DNS kettőződését, irányítja a sejtet az S-szakaszba.

A ciklin-CDK-enzimek működését a ciklinfüggő kinázgátlók (CKI) akadályozzák. Ezeket a KIP- és INK-fehérjecsald alkotja, amelyeket bizonyos daganatgátló gének (p16, p21 stb.) képeznek. A CKI-k a sejtciklust átmenetileg megállítják (cell cycle arrest). A G1-S ellenőrzési ponton a ciklin-D-CDK4/6 működését a p16 (p16^{ink4a}), ciklin-E-CDK2 tevékenységét pedig a p21 (p21^{waf1/cip1}) szorítja vissza. A p21-et kódoló gént a p53 hozza működésbe, vagyis a p21 a p53-tól függ. Ezt nevezzük a p53-p21 útnak.

A sejt-DNS átíródásával párhuzamosan a centrosoma is kettőződik, s ebben is a ciklin-E-CDK2 a fő szabályozó molekula. A molekuláris történések jórészt ismeretlenek, noha vizsgálatokkal igazolták, hogy a ciklin-E-CDK2 kötődhet többek között a nucleophosminhoz, a MPS1-kinázhoz, a CP110-hez, s talán ezeken keresztül irányítja, indíthatja el a centrosoma másolódását (16). A ciklin-E-CDK2-nek ezt a hatását is gátolja a p21-fehérje.

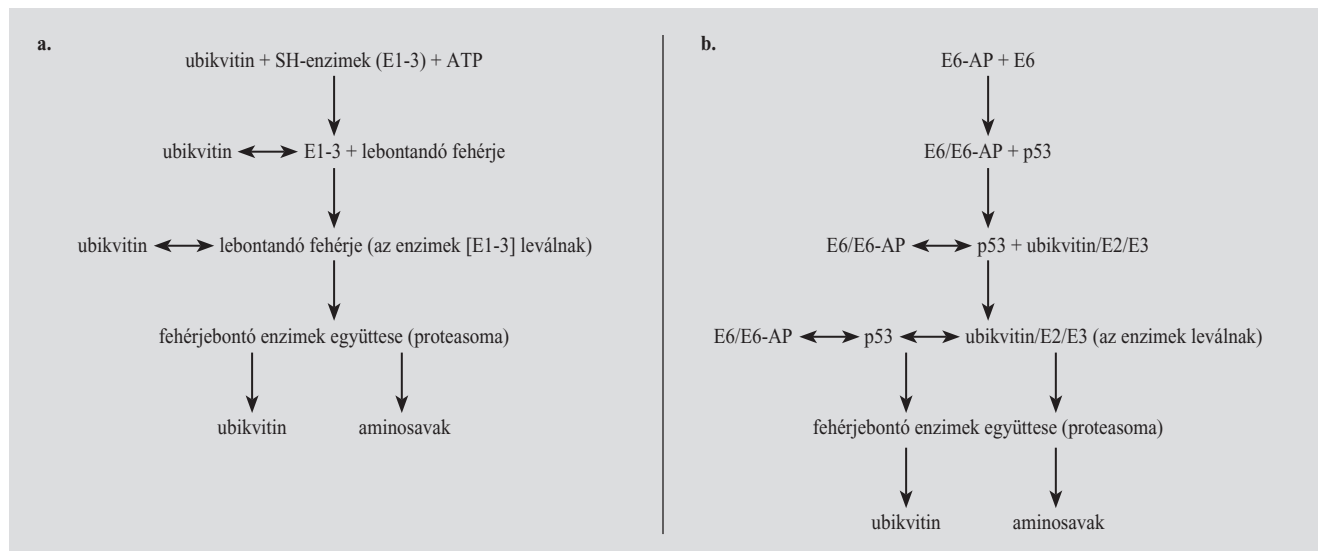
AZ IRÁNYÍTOTT SEJTHALÁL MEGAKADÁLYOZÁSA A HPV az irányított sejthalál megakadályozására az ún. p53-utat (p14^{ARF} → MDM2 → p53) használja (5. ábra).



5. ábra. a. Az irányított sejthalál (apoptosis, önpusztítás) szabályozásának vázlatos bemutatása ép sejtekben. A p53 az irányított sejthalált serkentő géneket (BAX, BAK, BID, BIK, PUMA stb.) működésbe hozza, az apoptosist gátló BCL2-t pedig féken tartja. b. A nagykockázatú HPV-kkel fertőzött sejtekben a vírus E6-fehérjéje összekötődik a sejt E6-AP-nek (E6-associated protein) nevezett fehérjéjével és lebontja, gátolja a p53-fehérjét: a halálgénnek mozgósítása és az apoptosist gátló BCL2-gén fékzése elmarad.

Az irányított sejthalál elkerülése alapvetően az E6-fehérje hatásának következménye. Az irányított sejthalál bonyolult, lépcsőzetes (kaspáz) rendszerét a BCL2-fehérjecsald egyes tagjai (BAX, BAK, BID, BIK, PUMA stb.) serkentik, mások – elsősorban a BCL2 – gátolják. A serkentőket proapoptotikus, a gátlókat antiapoptotikus géneknek/fehérjéknek nevezzük. A folyamatban a p53-fehérjék a legfontosabbak, ugyanis a p53 ismeri fel a DNS-hibát, valamint, hogy a sejt a hibát nem képes kijavítani, és a p53 indítja be az önpusztítás folyamatát, az irányított sejthalált: az apoptosist serkentő géneket működésbe hozza, az apoptosist megakadályozó BCL2-t pedig gátolja.

A nagykockázatú HPV-kkel fertőzött sejtekben a vírus E6-fehérjéje összekötődik a sejt ubiquitin-proteasoma rendszerének egyik sejtfehérjéjével (ubiquitin-proteinligáz, E3), amelyet E6-AP-nek (E6-associated protein) neveztek el. Az ilyen módon keletkezett E6/E6-AP fűződik a p53-fehérjéhez,



6. ábra. Az ubiquitinfüggő fehérjebontás vázlatosan, és a p53-fehérje ubiquitinfüggő lebontása. a. Az ubiquitin a lebontandó fehérjét három enzim (E1, E2 és E3) segítségével felismeri és – az ATP-energia felhasználásával – megköti. Amikor az ubiquitin és a lebontandó fehérje összekapcsolódik, az E1-3 enzimek leválnak. Az ubiquitin a hozzákapcsolt fehérjét az ún. proteasomához (fehérjebontó enzimek [proteázok vagy proteinázok] együttese) köti, amely lebontja. A fehérjebontó enzimekhez kapcsolódva az ubiquitin leválik, eredeti formájában megmarad. b. Az E6-AP (E6-associated protein) az ubiquitin fehérjebontó rendszer egyik enzime (E1), amely a vírus E6-fehérjéjével párosulva kötődik a p53-fehérjéhez. Az E6/E6-AP összekapcsolódott fehérjék az ubiquitin és a rendszer másik két enzimével (E2 és E3) egyesülnek, s ezek segítségével a p53 a fehérjebontó enzimegyütteshez kapcsolódik, s lebomlik.

aminek következtében a p53-nak egy jelentős része lebomlik (ubikvitinfüggő fehérjebomlás), más része bizonytalan állapotúvá válik, működését veszti (6. ábra). A p53-fehérje fékezése, lebontása miatt a sejt nem képes a halálgéneket mozgósítani, s az irányított sejthalált gátló BCL2-gént fékezni: a sejt nem pusztul el, mert az irányított sejthalál, az apoptózis nem következik be (5. ábra). A p53 lebontásának ez a módja feltételezhetően csak a nagykockázatú HPV-fertőzött sejtekben megy végbe, élettani körülmények között a p53 más folyamatok szerint bomlik le.

A p53-fehérje semlegesítésének feltételezhetően kettőnél több centrosoma kialakulása is következménye lehet, hiszen p53 hiányában nem képződik p21-fehérje, s a ciklin-E-CDK2 nem gátlódik, szabadon fokozhatja a centromosoma kettőződését (16). A ciklin-E-CDK2-nek ezt a hatását is gátolja a p21-fehérje.

AZ UBIKVTINFÜGGŐ FEHÉRJEBONTÁSI RENDSZER Ez az E6- és az E7-fehérjék hatásában is nagyon fontos (6. ábra). Az ubikvitin 76 aminosavból álló, kisebb molekulatömegű (8500 Da), a törzsfejlődés során megőrződött polipeptid/fehérje. A C-végén elhelyezkedő glicinének karboxilcsoportjával köti a lebontandó fehérjét. A sejtplazma/mag felesleges, sérült fehérjéinek eltávolításában az ubikvitinfüggő fehérjebontás a legfontosabb, többek között a sejtműködés bizonyos folyamataiban (jelátvitel, sejtosztódás) is lényeges, például a ciklinfüggő kinázgátlók egy része is így bomlik le, aminek következtében a sejt a G1-szakaszból az S-szakaszba jut. A folyamat lényege: az ubikvitin a lebontandó fehérjét három enzim (E1, E2 és E3) segítségével felismeri és – az ATP-energia felhasználásával – megköti.

E1 (ubikvitin serkentő enzim [Ub-activating enzyme]), E2 (ubikvitin kötő enzim [Ub-conjugating enzyme]), E3 (ubikvitin fehérje ligáz [Ub-protein ligase]). Mindhárom SH-tartalmú enzim.

Az ubikvitin-enzimek együttesének tioésztercsoportja kapcsolódik a lebontandó fehérje ϵ -aminocsoportjával (N-vég) izopeptidkötéssel. A lebontandó (bizonytalan, károsodott, szükségtelen) fehérjék N-végükön hordozzák azokat a jeleket, amelyeket a fehérjebontó rendszerek (például E3) felismernek. Ez az ún. N-szabály (N-rule) határozza meg a fehérjék élettartamát: a fehérjék felezési ideje azok N-végében kódolt. A sajátos „lebontási” jeleket (specific degradation signals) degronsnak nevezik. (18).

Amikor az ubikvitin és a lebontandó fehérje összekapcsolódik, az enzimek leválnak, majd újabb ubikvitinhez kapcsolódnak. Az ubikvitin a hozzákapcsolt fehérjét az ún. proteasomához (fehérjebontó enzimek [proteázok vagy proteinázok] együttese) köti, amely lebontja. A fehérjebontó enzimekhez kapcsolódva az ubikvitin leválik, eredeti formájában megmarad.

A fehérjebontásnak ezt a formáját az angol nyelvű irodalomban ubiquitin-proteasome system-nek nevezi, de az ubiquitatio megnevezés is létezik.

ÖSSZEZÉS A HPV a kétféle folyamat – a G1-S ellenőrzőpont gátlása és az irányított sejthalál fékezése – együttes kiváltásával képes a sejtek működését igényei szerint megváltoztatni. A G1-S ellenőrzőponti irányítás megakadályozása miatt a sejtnövekedés szabályozatlanná válik, amelyet a p53 felismer, és beindítja a sejtet elpusztító folyamatokat. A szabályozatlan növekedésű sejtek csak úgy maradhatnak meg, ha az apoptózis folyamata gátolt, ezért szükséges a p53-fehérje megkötése is.

A SEJTMŰKÖDÉS MEGVÁLTOZÁSÁNAK KÜLÖNBSEGEI A KIS- ÉS NAGYKOCKÁZATÚ HPV-FERTŐZÉSEKNÉL A kétféle fertőzés különböző megnyilvánulása alapvetően három okra vezethető vissza: a vírusok E6- és E7-fehérjéinek hatásmódjára, a vírus és a sejt DNS-einek kapcsolódására és az immunvédekezés visszaszorításának mértékére.

1. Az egyik legnagyobb különbség a kis- és a nagykockázatú HPV-k hatása között az E6-E7 fehérjék hatékonyságában rejlik:

a) Az E7-pRb kapcsolódás a HPV-fertőzések minden formájánál bekövetkezik, de a nagykockázatú HPV-k E7-fehérjei a pRb-hez kötött szabályozást jóval kifejezettebben gátolják, elsősorban, mert a pRb-t – szemben a kiskockázatú HPV-k E7-fehérjével –, az ubikvitinfüggő rendszeren keresztül le is bontják (19). A pRb lebontása sarkalatos, az E7-fehérjék ugyanis rövid életűek, s nem valószínű – még a HPV16/18-fertőzésekénél sem –, hogy a sejtekben annyi E7-fehérje képződjék, amennyi egyszerű kötődéssel a pRb működését hathatósan visszaszorítaná.

b) A nagykockázatú vírusok E6-fehérjei részben kiterjedtebben egyesülnek a p53-mal, mint a kiskockázatú HPV-E6-fehérjék, másrészt – az E7-pRb kapcsolathoz hasonlóan – le is bontják őket. A kiskockázatú HPV-k E6-fehérjei csak kapcsolódnak, és így gátolják a p53-at. Ha a kapcsolódás megszűnik, a p53 működése helyreáll. A p53 lebontása a nagykockázatú HPV-k döntő tulajdonsága. Az E6-fehérje ugyanis kis mennyiségben képződik s rövid felezési idejű, így valószínűtlen, hogy egyszerű kötődéssel a p53-at tartósan képes lenne hatástalanítani.

c) A sejtműködés körfolyamatának, az E7-pRb kapcsolódás következményeként kialakult szabályozási zavarát a sejt – elsősorban a p53 – felismeri, és védekező folyamatokat indít el: a sejtosztódást a G1-S vagy a G2-S szakaszban megállítja (cell cycle arrest), és a hibákat kijavítja. Ha ez nem sikerül, bekapcsolja a sejthalálgéneket, az irányított sejtpusztulást. Bizonyították is, hogy a pRb lebontására a sejtek a p53-képződés fokozásával válaszolnak. A nagykockázatú HPV-fertőzésekénél azonban az E6-fehérjék a p53-at kikapcsolják, lebontják, következésképpen a DNS-átíródás fékezetlenné válik, a káros sejtek nem pusztulnak el, bennük előbb-utóbb génhibák, kromoszómaeltérések keletkeznek (10).

Az irányított sejthalált a kiskockázatú HPV-k is akadályozzák, nem teljesen tisztázott azonban, hogy milyen módon; miként gátlódik a p53-függő sejthalál és a sejtosztódás megállítása. Az újabb adatok a p16^{INK4a}, illetve a p14^{ARF} működésvessztésének fontosságára mutattak rá (20).

2. Alapvető különbség a kis- és a nagykockázatú HPV-fertőzések között a sejt-DNS és a HPV-DNS egyesülése is: gyakorlatilag csak a nagykockázatú HPV-k DNS-e képes beépülni a sejtek kromoszómaiba.

3. A kiskockázatú HPV-k (például a HPV5) E6/E7-fehérjei IL8 (interleukin-8), MCP1 (monocyte chemoattractant protein-1), ICAM1 (intercellular adhesion molecule-1) képződését váltják ki. Ezek a molekulák fokozzák a gyulladásos immunválaszt. A nagykockázatú HPV-k E6/E7-fehérjei ezzel ellentétben fékezik e molekulák képződését, gátolják az immunvédekezést: a gyulladásos immunfolyamatok elmaradnak (21). A legjelentősebb valószínűleg még az E5-képzésének különbsége: nagykockázatú, tartós HPV-fertőzésekben – szemben a kiskockázatúakkal – az E5 folyamatosan képződik, s fékezi a helyi immunvédekezést (22). Ha az immunválasz visszaszorított, a HPV-fertőzött sejtek szabadon növekedhetnek.

A HPV-DNS SOKSZOROZÓDÁSA A vírusok DNS-e csak a sejtplazmában másolódik, szabad – fehérjeburkát vesztett – DNS-ről. A HPV a DNS-ének sokszorozódásához – a vírus-DNS másolását elindító E1- és E2-fehérjéken kívül – teljesen a sejtek DNS-másoló molekuláit veszi igénybe. Az E7-fehérje a pRb-hez kötődve bármelyik hámsejtben képes a DNS másolásának folyamatait beindítani, de ezt sejtosztódás csak az alapsejtekben követi, a kifejlődött hámsejtek ilyenkor sem osztódnak. Feltételezhetően a már nem osztódó, köztes-felszínes hámsejtekben a sejt-DNS másolódása helyett – vagy azon kívül – a sejtplazmában szabadon lévő HPV-DNS-ek íródnak át. Egy-egy sejtben akár 1000 másolat is keletkezhet.

A FEHÉRJEBUROK KÉPZŐDÉSE A késői fehérjék (L1 és L2) sokkal nagyobb mennyiségben termelődnek, mint a korai fehérjék, nagy többségük az újonnan képződött vírus-DNS-ekről íródik át. Ezek a fehérjék egyrészt az új vírusok szerkezetét képezik (szerkezeti fehérjék), másrészt, mint enzimek, a vírus kialakítását – a nukleinsav-fehérjeburok összeépülését – szabályozzák. A vírusba csak a nukleinsavakkal együtt keletkezett késői fehérjék épülnek be. Az L1-L2 fehérjék a hám felszínes sejteiben képződnek; ezekben másolódik a vírus-DNS-ek zöme is. A két folyamat többé-kevésbé együttesen zajlik. Ilyenkor a korai fehérjék már nagyon visszafogottan keletkeznek, feltételezhetően, mert az L2-fehérje gátolja az E2-fehérjék génátíródást irányító hatását.

A HPV-K KIJTÁSA A SEJTEKBŐL Az újonnan képződött HPV-k (virionok) javarészt minden bizonnyal az ép gazdasejtből a felszínes hámsejtek élettani leválásakor (desquamatio) a sejtek szétesésével vagy a sejthártyán keresztül – pontosan nem ismert módon – jutnak ki. Az is előfordulhat, hogy a vírusok hatására a gazdasejt működése annyira átalakul, hogy a sejt saját magát már nem képes fenntartani, energiája elfogy, és a sejt szétesik, a benne lévő vírusok meg kiszabadulnak. Ez utóbbi lehetőség valószínűleg nem jelentős.

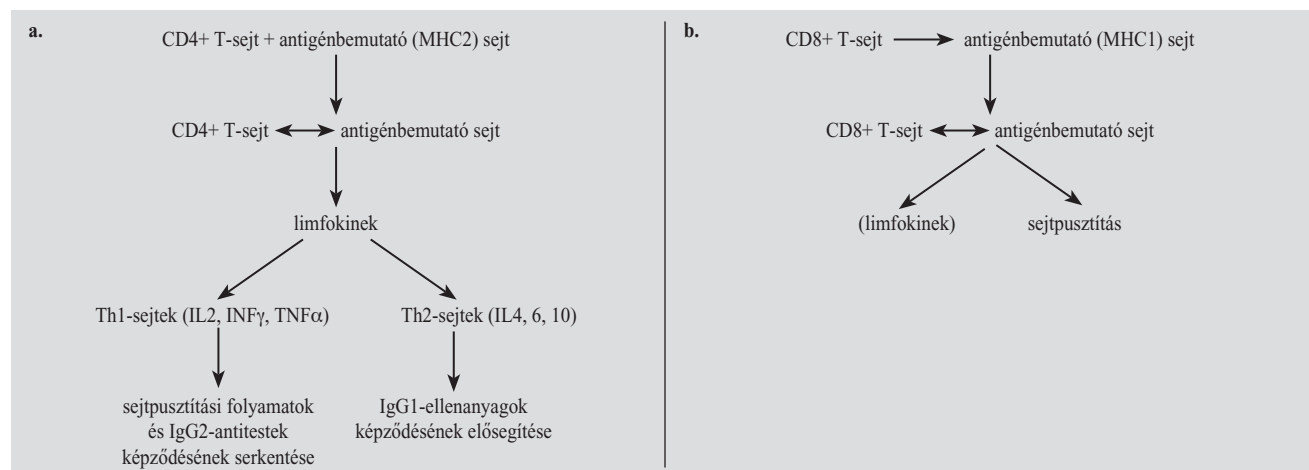
A HPV-K ELPUSZTÍTÁSA A szervezetbe jutott vírusokat lényegében az immunrendszer pusztítja el. A HPV-k elpusztításában a veleszületett és a szerzett immunvédekezés is jelentős, ám a részletek javarészt még tisztázatlanok, noha a HPV-fertőzések immunológiájának irodalma tetemes. Különösen sok a fehér folt a természetes immunitás és a HPV-k kapcsolatában, amit a veleszületett immunvédekezés bonyolultságával magyarázhatunk. Azt is homály fedi, hogy a kétféle immunvédekezés a HPV-fertőzéseknel miként függ össze. Az ún. humorális immunitás (ellenanyagok képződése, ellenanyag-immunitás) a vírusok kiűritését hathatósan segítheti: fajlagos HPV-ellenanyaggal az ismételt fertőzések eredményesen kivédhetők. A sejtközvetített immunitás (cell mediated immune response) a sejtekbe jutott vírusok megsemmisítésében meghatározó, de az immunemlékezés kifejlődése (immune memory) szempontjából is lényeges.

SEJTKÖZVETÍTETT IMMUNITÁS A sejtközvetített immunitás a csecsemőmirigyből (thymusból) kiszabaduló nyiroksejtekhez, az ún. T-lymphocytákhoz (T-sejtek; a T a thymust jelöli) kötött. T-sejttekké a csecsemőmirigy nyiroksejtjei, a thymocyták alajkúlnak át az immunválaszt kiváltó antigének hatására a csecsemőmirigyben. Innen a környéki nyirokszervekbe már az adott antigént felismerő jelfogókat (receptorokat, T cell receptor, TCR) tartalmazó, immunválaszra képes T-sejtek kerülnek. Ezek – ellentétben a B-sejtekkel – a fehérjékből származó antigéneket az ún. antigénbemutató sejtek felszínén megjelenő MHC-fehérjékhez kötődött formában ismerik fel, vagyis csak az MHC-molekulát képző, és a sejthártyára juttató sejtekhez képesek kapcsolódni. (7. ábra)

Az MHC (major histocompatibility complex) – magyarul fő hisztokompatibilitási complex – a 6-os kromoszómán található gének egyik szakasza. Összetett, vegyes géncsoport, amely nemcsak az MHC-fehérjéket/antigéneket (MHC-molekulák) kódolja. A génszakasznak két részét különítik el: az ún. MHC1- és az MHC2-fehérjék képződését irányítókat. Az MHC1-fehérjék a szervezet többé-kevésbé minden sejtjén megjelennek, az MHC2-fehérjék már behatároltak, csak bizonyos, elsősorban az immunrendszer sejtjeinek hártájában fordulnak elő. Az ún. antigénbemutató sejtek hártájában mindkettő megtalálható. Az MHC1-molekulák két, nem kovalensen kötődő, glikoproteinből állnak: az α - vagy nehézláncból, amely β 2-mikroglobulinnal társul. Az előbbi az MHC1-gének terméke, az utóbbit a 15-ös kromoszóma egyik génje kódolja, vagyis nem az MHC származéka.

A T-sejtek jelfogóinak két fajtáját ismerjük: az α - és β -láncból felépülőket, valamint a γ - és δ -láncból állókat. Ezek közül az előbbiek a legjelentősebbek. A CD sejtfelszíni jelzők (CD-antigének) alapján az $\alpha\beta$ -láncot hordozókat is alcsoportokra osztják: közülük a CD4+ vagy segítő (helper, Th) és a CD8+ vagy sejtpusztító (citotoxikus, Tc) alcsoportok különösen fontosak.

A CD-antigénekkal a sejtfelszíni fehérjéket osztályozzák nemzetközi rendszer szerint, monoklonális ellenanyagokkal (CD – clusters of differentiation). A CD4- és a CD8-fehérje is az



7. ábra Sejtközvetített immunitás (cell mediated immunity, CMI). **a.** A CD4+ T-sejtek az MHC2-fehérjékhez jártult antigéneket (peptideket) ismerik fel. A folyamat alatt a CD4-fehérje az antigénbemutató sejt MHC2-fehérjéjéhez kapcsolódik járulékos (segítő) molekulaként. Az antigénbemutató sejtekhez kapcsolódó segítő (CD4+, Th) T-sejtek limfokineket termelnek. Az elválasztott limfokinek szerint ezeket a sejteket két alcsoportra: Th1- és Th2-sejtekre osztjuk. A Th1-sejtekben termelődő limfokinek az ellenanyag-képződés serkentése mellett a sejten belüli kórokozók elpusztításában (sejtközvetített immunitásban) nélkülözhetetlenek. A Th2-ből kiszabaduló limfokinek az ellenanyagot termelő sejtek tevékenységét fokozzák. **b.** A CD8+ T-sejtek az MHC1-fehérjékben foglalt antigéneket ismerik fel, és az antigénbemutató sejtek MHC1-fehérjéivel társulnak. Ezek – ámbár limfokineket is termelnek – közvetlenül elpusztítják azt a sejtet, amelyhez az MHC1-fehérjén keresztül kapcsolódnak.

immunglobulinok (Ig) nagy családjába (Ig-szupercsalád) tartozik. Az immunglobulinok olyan sejthártyafehérjék, amelyek a sejthártyát áthidalják (transzmembrán fehérjék), sejthártyán kívüli részük (domén) is van. A CD4+ T-sejtek a CD4-fehérjét, a CD8+ T-sejtek a CD8-fehérjét hordozzák a sejthártyájukban. Mindkettő ún. 1-es típusú immunglobulin (sejthártyafehérje).

A CD4+ T-sejtek (mindig CD8-negatívak) az MHC2-fehérjékhez társult antigéneket (peptideket) ismerik fel. A folyamat alatt a CD4-fehérje az antigénbemutató sejt MHC2-fehérjéjéhez kapcsolódik járulékos (segítő) molekulaként. A CD8+ T-sejtek (mindig CD4-negatívak) viszont az MHC1-fehérjékben foglalt antigéneket ismerik fel, és az antigénbemutató sejtek MHC1-fehérjéivel társulnak.

Az antigénbemutató sejtekhez kapcsolódó segítő (CD4+, Th) T-sejtek limfokineket termelnek. Az elválasztott limfokinek szerint ezeket a sejteket két alcsoportra: Th1- és Th2-sejtekre osztjuk. A Th1-sejtek elsősorban a makrofágokat beindító, a sejt-mérgező és a gyulladásos folyamatokat serkentő IL2-t, INF γ -t és TNF α -t képeznek, a sejten belüli kórokozók elpusztításában (sejtközvetített immunitásban) nélkülözhetetlenek. A Th2-ből kiszabaduló limfokinek (IL4-6, 10) a B-sejtek, az ellenanyagot termelő sejtek tevékenységét fokozzák, vagyis inkább az ellenanyaghoz kötött immunválaszban meghatározók. Az élő T-sejtek (CD8+ T-sejtek, Tc-sejtek) – ámbár limfokineket is termelnek – közvetlenül elpusztítják azt a sejtet, amelyhez az MHC1-fehérjén keresztül kapcsolódnak (például a HPV-t tartalmazó hámsejtet). A T-sejtek ellenanyagot nem termelnek.

HPV ÉS AZ IMMUNRENDSZER Miután a HPV-k csak a hámsejteket támadják meg, a velük szembeni immunvédekezés is döntően a fertőzések helyén, vagyis a nyálkahártyákban, bőrben játszódik le. Az előbbieknél az ún. MALT-hoz (Mucosal-associe

ated lymphoid tissue) kötött, amelyet magyarul a nyálkahártya nyiroksejtjeinek nevezhetünk. *Monnier-Benoit és munkatársai* (23) és mások (24) vizsgálatai szerint:

a) A nyálkahártya nyiroksejtjei az egészséges méhnyakon többnyire a hámalatti kötőszövetben (a stromában) találhatóak, a hámsejtek között sokkal ritkábban. A CD4+ T-sejtek részben közvetlenül az alaphártya alatt szétszórva vagy halmazokban, részben a hámban a CD8+ T-sejtekkel együtt az alapsejtek (basalis és parabasalis) között helyezkednek el.

b) A visszafejlődő CIN1-ben – hasonlóan a kiskockázatú HPV-k okozta elváltozásokhoz – túlnyomórészt a CD4+ T-sejtek fordulnak elő a kötőszövetben és a hámsejtek között is. A CD4+ nyiroksejtek tehát meghatározók a HPV-betegségek gyulladásában. Úgy is mondhatjuk, hogy az elváltozásokban kimutatható (például immunszövettani vizsgálatokkal) CD4+ T-sejtek a betegség visszafejlődésének jelzői. Számos tanulmány a HPV-fertőzések leküzdésében a Th1-sejtek szerepét emeli ki (7. ábra) (25). A CD4+ T-sejtek alapvető szerepére a HIV-betegeknél végzett vizsgálatok is utalnak: náluk gyakran alakul ki CIN, és többségük súlyossága is válik (26). A HIV-fertőzéseket a CD4+ T-sejtek hiánya jellemzi.

c) A CD8+ T-sejtek sejtoldó hatása már a kezdeti HPV-elváltozásokban is érvényesülhet, a súlyosabb elváltozásokban valószínűleg kifejezettebben. Erre utal a CIN3-ban, méhnyakrákban sokszor felfedezhető CD8+ T-sejteket tartalmazó halmazok. Az ilyen elváltozásokban kevés a CD4+ T-sejt, és a CD4+ - CD8+ arány is az utóbbi javára tolódik el.

A sejtes immunvédekezésben tehát a CD4+ és a CD8+ T-sejtek is döntők. Ezek a sejtek az E6-fehérjét, illetve az E7- és E2-fehérjéket ismerik fel: ezekkel szemben képződnek ellen-

anyagok, illetve alakul ki a sejtpusztító immunválasz. Ha az MHC1-hez kötött immunválasz gátolt, a Th2-immunvédekezés felerősödhet.

Az immunfolyamatokban minden bizonnyal a p16^{INK4A} fokozott képződése is lényeges. A p16^{INK4A}-t – mint antigént – kifejező sejtekkel szemben ugyanis sejtes immunválaszt, a CD8+ T-sejtek felszaporodását figyeltek meg.

Az immunválasz visszaszorításában a HPV-k E5-fehérjei is lényegesek: ezek gátolják az MHC1-fehérjék képződését és/vagy megakadályozzák, hogy a sejtfelszínre jussanak. Sejtfelszíni MHC1-fehérjék hiányában a sejtpusztító T-sejtek nem ismerik fel a HPV-vel fertőzött sejteket, s ilyen módon nem is semmisítik meg őket. Az E5-fehérjéknek a MHC1-fehérjéket féken tartó hatását az eddig vizsgált mindegyik HPV-nél igazolták, a kis- és nagykockázatú HPV-knél is. A gátló hatás mértéke és módja a HPV-fajták szerint különbözik: egyesekben az MHC-molekula nehézláncának képződését gátolják, másokban az MHC-molekula sejtfelszínre vándorlását, de olyanok is vannak, amelyekben mindkét folyamat lejárásodik (8).

HPV-fertőzésnél az ellenanyag-képződés nem kifejezett, gyakran megkésvé – hónapokkal, esetleg évekkel később – megy végbe. Megmaradó HPV-fertőzéseknel az immunrendszer több ellenanyagot képez, mint az átmenetieknél. Ezek oka kettős: részben azzal magyarázható, hogy a természetes immunrendszer a vírusokat (vírusantigéneket) gyorsan – a számottevő ellenanyagválasz kifejlődése előtt – elpusztítja, de a vírusoknak az immunrendszert tompító hatása is meghatározó. Az ellenanyagok képződése inkább az ismételt fertőzések kivédésében lényeges, amire utal, hogy újrafertőzés ugyanazon HPV-fajtával nem szokványos.

A HPV-betegség csak az immunvédekezés visszaszorításával alakul ki.

ÖSSZEGEZÉS A HPV-fertőzés betegséget csak úgy okozhat, hogy a fertőzés helyén az immunvédekezést visszaszorítja. Ebben minden bizonnyal az MHC működésének gátlása a legjelentősebb, de más folyamatok is részt vesznek benne. Rendszerint a T-sejtes és az ellenanyag-immunitás is gátolt.

A CERVICALIS INTRAEPITHELIALIS NEOPLASIA (CIN) KIALAKULÁSA

A CIN2/3 kialakulásának három meghatározója van: 1. a tartós (perzisztens) HPV-fertőzés; 2. a sejt-DNS és a vírus-DNS egységesülése és; 3. az alapsejtek (basalis és őssejtek) működésének megváltoztatása. A CIN1 még nem tartható valódi rákelőző elváltozásnak.

A TARTÓS HPV-FERTŐZÉS A HPV-fertőzések nagy része átmeneti, legfeljebb 5-10%-a válik tartóssá, aminek oka elsősorban az immunrendszer működésének renyhesége, gyengített vagy gyengült immunvédekezés. Ugyanakkor függ a fertőzést okozó HPV fajtájától is: a tartós HPV-fertőzéseket leginkább az ún. rákkeltő – nagy kockázatú – HPV-fajták idézik elő, leg-

gyakrabban a HPV16 és 18. De a kiskockázatú HPV-fertőzések is tartósan megmaradhatnak, CIN3-at azonban nem okoznak. Ámbár a tartós HPV-fertőzés előfeltétele a CIN3 kialakulásának, önmagában nem elegendő. A CIN kialakulásához az E6-E7 fehérjék folyamatos, szünet nélküli képződése szükséges, ami csak tartós, egyidejű HPV-fertőzés alatt lehetséges. Ha a HPV-fertőzés megszűnik, E6-, E7-fehérje nem képződik s a CIN is visszafejlődik.

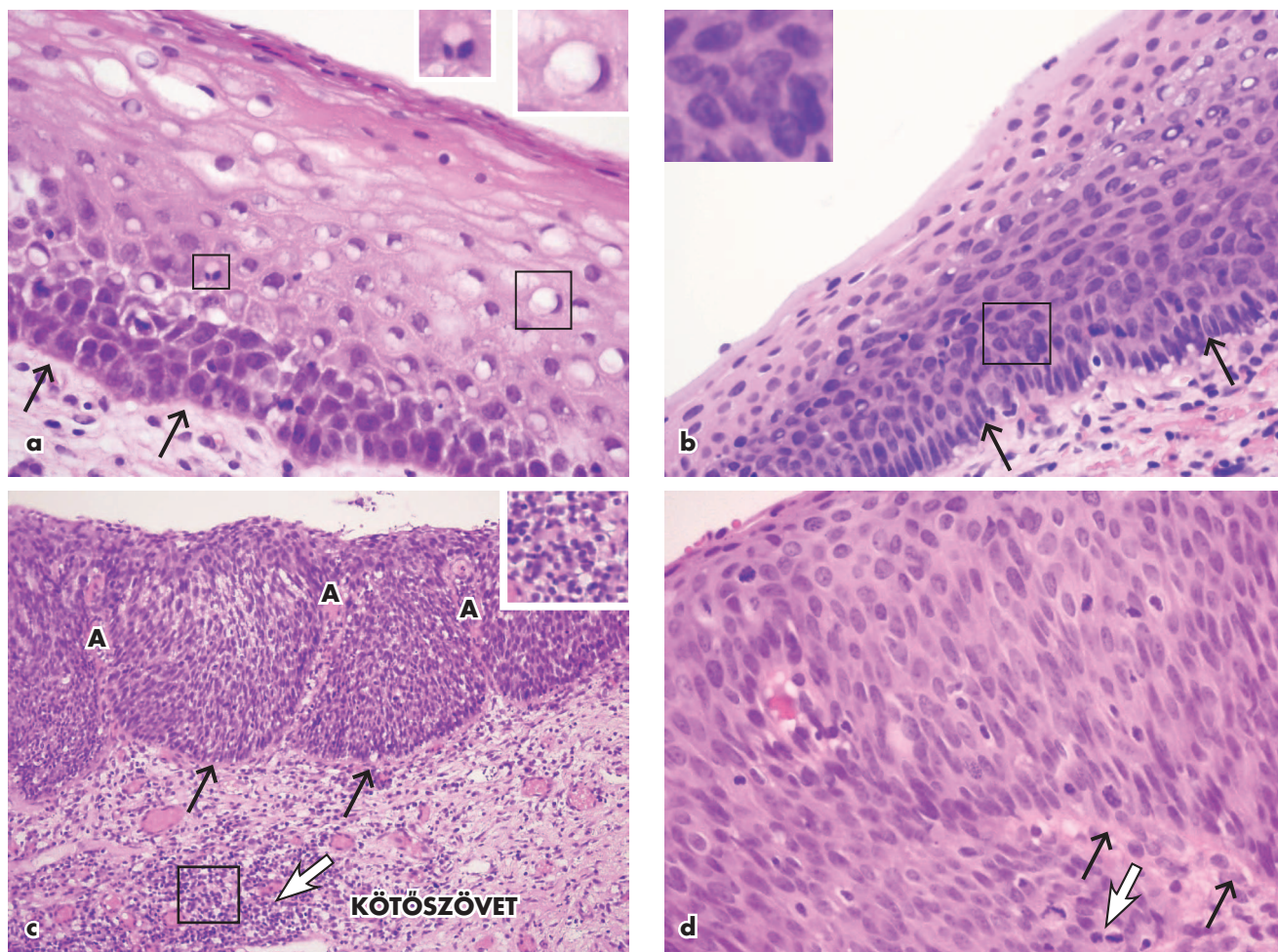
A SEJT-DNS ÉS A VÍRUS-DNS KAPCSOLÓDÁSA Tartós, nagykockázatú HPV-fertőzéseknel előfordulhat, hogy amikor a sejt megkísérli DNS-ének hibáit kijavítani – a sejtosztódás folyamatát elindítja – a fellazult vagy felszakadt maghártyán keresztül a HPV-DNS bekerül a sejtmagba és kapcsolódik a sejt genetikai anyagával. A sejtmagba jutott vírus-DNS nem törvényszerűen kötődik a sejt-DNS-hez, megmaradhat különállóan is. Ha a körkörös HPV-DNS feltörik, a sejt DNS-ével egyesülhet. A vírus-DNS véletlenszerűen ragad valamelyik kromoszómához, ezért nem követi a sejt valamilyen jellegzetes géneltérése.

Elméletileg a körkörös vírus-DNS is bárhol szétválhat, nagyon gyakran mégis az E1-E2 leolvasási keretnél bomlik fel, s az E1-E2 DNS-szakasz széthasad. Az E2-gén letörhet, elveszhet, károsodhat, és az E2-fehérjék működése kiesik, az E2-nek az E6-, E7-gének működését gátló hatása megszűnik, és az E6-, E7-fehérjék elszabadultan képződhetnek. Hasonló következményekkel jár az E1 leolvasó keret sérülése, elvesztése is.

A jóindulatú HPV-elváltozásokban és CIN1/CIN2-nél a HPV-DNS jószerivel mindig a sejtplazmában – vagyis episomálisan – található, míg a CIN3/CIS-nél és a kialakult méhnyakrákban leggyakrabban már a sejt-DNS-sel egyesülve (27). Minél súlyosabb az elváltozás, annál gyakoribb, hogy a két DNS összetapad: CIN3/CIS (>80%), rákoknál pedig a HPV-DNS a sejtplazmában már ritkán lelhető fel (27-28). A két DNS egységesülése minden bizonnyal a HPV fajtájától is függ: HPV16-fertőzésekben gyakoribb, hogy a vírus-DNS még a sejtplazmában van, mint a HPV18-fertőzéseknel; az utóbbi okozta rákoknál a két DNS csaknem mindig összetapadt (27, 29).

A HPV-nek a két DNS kapcsolódása végzetes, mert a sejt DNS-éhez kötött HPV-DNS többé nem íródik át, nem kettőződik, sokszorozódik, abból új vírus nem képződhet. A kapcsolódás a vírusnak nem célja; inkább „balesetnek” foghatjuk fel. Az a sejt, amelynek magjába a HPV-DNS beépül, vagy elpusztul vagy osztódik. Az utóbbinál sejt-DNS-t és HPV-DNS-t tartalmazó utódsejtek is keletkeznek. Ezek a sejtek minden bizonnyal részt vesznek a CIN keletkezésében. Sokkal fontosabb azonban, hogy a kétféle DNS-ű utódsejtek genetikailag kiegyensúlyozatlanok, bennük rendre különböző génhibák vagy akár nagyobb DNS-károsodások keletkeznek. Az ekképp kialakult genetikai eltérések határozzák meg a CIN lefolyását, klinikai viselkedését.

AZ ALAPSEJTEK MŰKÖDÉSÉNEK MEGVÁLTOZTATÁSA A CIN kialakulásában az alapsejtek, az alaphártyához kapcsolt basalis és/vagy



8. ábra Cervicalis intraepithelialis neoplasia (CIN). CIN1-nél (a) a kóros sejtek a laphám alsó részére korlátozódnak, CIN2-nél (b) már a középső harmadra is ráterjednek, CIN3-nál (c és d) pedig a hámszövet felső részét is az ilyen sejtek foglalják el. A CIN-ben a sejtek kicsik, eléggé egyformák, de magjuk sokféle, viszonylag nagy. A kinagyított részlet az **a.** ábrán egy koilocytát, illetve kétmagú sejtet, a **b.** ábrán a CIN-sejteket mutatja, a **d.** ábrán az egész hámat az alapsejtekből keletkezett rendellenes sejtek töltik ki. Ezekben a hám eredeti rétegződése már nem látható, a köztes és a felszíni laphámsejtek nem alakultak ki (vö. 3. ábra). A **c.** ábrán megfigyelhető, hogy a kóros sejtekkel kitöltött laphámba kötőszöveti nyúlványok (papillák) türemkednek, bennük hajszálerekkel („A”-val jelölve). A kóros hám jellegzetes, kolposzkóppal felismerhető mozaik szerkezete, a kóros hám és a hajszáleres kötőszöveti nyúlványok váltakozásának eredménye. Az alaphártya (membrana basalis) mindenütt megtartott (fekete nyilakkal jelölve). A nyálkahártya kötőszövetét nyiroksejtek tömege szűri be (a c. és d. ábrákon nyitott nyílal jelölve). A **c.** ábra kinagyított részén a kötőszövetet beszűrő nyiroksejtek láthatók.

A képeket Dr. Kulka Janina készítette.

őssejtek a meghatározók. A HPV az alapsejtek működését csak akkor képes megváltoztatni, ha DNS-e beépül azok magjába, a sejtek DNS-ével egységesül. Amikor ez bekövetkezik, megkezdődik a vírus E6-, E7-fehérjéinek jelentős mértékű képzése; a HPV génjei tehát már a hámszövet alapsejtjeiben is számottevően kifejeződjenek. A vírus korai fehérjéi folyamatosan termelődnek, megváltoztatják a sejtek működését, és a sejtek osztódása szabálytalanná válik. A HPV-fertőzés miatt átalakult alapsejtek osztódásképeségüket nem veszítik el, mert nem differenciálódnak, hanem folyamatosan osztódva vezetnek a CIN kialakulásához (8. ábra).

Az E6-fehérje a p53-molekulák egy részét megköti, jelentős hányadukat el is pusztítja (5. ábra). A megkötött, nem működő p53-fehérjék felszaporodnak, s immunszövettani vizsgálattal jól kimutathatók (30). A CIN-ben az E7-pRb kapcsos-

lódás következményeként a p53-képződés fokozott (4. ábra). Egyidejűleg az irányított sejthalált gátló BCL2-fehérjék is nagy mennyiségben keletkeznek, mivel a p53-fehérjének a BCL2-gének működését gátló hatása elmarad (5. ábra). Immunszövettani vizsgálattal a BCL2-fehérjék is jól kimutathatók (30).

ÖSSZEGEZÉS A CIN2/3 csak akkor keletkezhet, ha a rákkeltő vírusok korai fehérjéi az alapsejtekben is számottevően képződnek. A hámszövet CIN-né alakulása nem része a HPV életfolyamatának, hanem félresiklása, aminek oka a HPV-DNS sejtmagba kerülése, összekapcsolódása az alapsejtek DNS-ével. Ez kizárólag tartós, nagykockázatú HPV-fertőzésnél fordulhat elő; a tartós HPV-fertőzés így előfeltétele a CIN – és a méhnyakrák – kialakulásának.

A CIN kialakulása nem része a HPV életfolyamatának, hanem félresiklása.

A CIN-képződés molekuláris kulcsszereplői az E6- és E7-fehérjék, ezeknek szabályozatlan képződése a még osztódó alapsejtekben. Az E6-, E7-fehérjék hatására a sejtek szabályozatlanul és hibásan is osztódnak, ugyanakkor a sejthibákat kijavító fehérjék működése is károsul, s az irányított sejthalál folyamata sem érvényesül. A sejtek zabolázatlan osztódásáért, halhatatlanná válásáért azonban még az E6-E7 fehérjékkel összefüggő más folyamatok is felelősek (1-2. táblázat). Mindez a sejtek genetikai egyensúlyát megbontja, genetikai károsodásokhoz vezethet. Különösen lényeges az ún. aneuploidia (egyenlőtlen kromoszómaszám), mert még egyetlen kromoszóma elvesztése vagy nyérése is előszeretettel vált ki a ráksejtek képződéséhez szükséges géntéréseket. Az aneuploidia a sejtosztódás hibája, sejttani, szövettani megfelelője a kóros sejtosztódás. Kialakulásáért a DNS átíródási zavarok, de mindenek előtt a fölös számban keletkezett centrosomák (centrosoma amplifikatio) felelősek. Előrehaladt CIN-ben gén- és kromoszómahibák is szép számmal kimutathatók, az aneuploidia sem ritka.

A CIN-t különböző sejthalmazok, kóros sejtklónok építik fel, vagyis nem egyetlen sejtből, hanem több HPV-fertőzött alapsejt osztódássorozatából keletkezik. Ezek az osztódássorozatok egymástól függetlenek, nem is feltétlen egyszerre kezdődnek, és más-más HPV is okozhatja. Ezt a CIN-ben nagyon gyakran bizonyítható többes HPV-fertőzés is megerősíti. Elképzelhető a felülfertőzés is: a CIN kialakulása alatt újabb HPV-fertőzés jön létre, és újabb rendellenes sejtklónok keletkeznek.

A CIN SÚLYOSBODÁSA A CIN túlnyomórészt (90-95%-ban) visszafejlődik, és csak csekély hányada súlyosbodik, lefolyása voltaképpen a HPV-fertőzéssel párhuzamos: a HPV-k kiürülésével a CIN is elmúlik, és fordítva, a CIN megmaradása, súlyosbodása csak egyidejű HPV-fertőzésnél lehetséges. A CIN súlyosbodásának tehát a legfontosabb oka a megmaradó nagykockázatú HPV-fertőzés.

A CIN1-CIN3 átalakulásra kiható egyéb tényezők is többnyire a vírusfertőzéssel kapcsolatosak. A legfontosabbak: a HPV fajtája (csak a nagykockázatú HPV-k okoznak CIN3-at), a HPV-fertőzés mértéke (viral load, a HPV-DNS-másolatok száma [copy number]), az E6-, E7-fehérjék mennyisége, forrása és állandó képződése, a vírus-DNS és a sejt-DNS egységesülése, továbbá a telomeráz működése, több centrosoma kialakulása stb. (31).

A MÉHNYAKRÁK KIALAKULÁSA A rákszövetben a nagykockázatú HPV (leginkább a HPV16 és 18) a méhnyakrákos betegek több mint 95%-ában – a laphámrákok: 99,7%-ában (32), a mirigy-, illetve mirigy-laphámrákok 94-100%-ában (33) – kimutatható; általában a sejtmagban, a sejt DNS-ébe beépülve látható. A mirigyrákok többségét a HPV18 okozza. A HPV és a sejt DNS-einek egységesülése a rákos átalakulásban meghatározó, de feltételezhetően nem kizárólagos (34); a G1-, és a p53-út (4-5. ábra) más elemeinek működészavara, hibája, például a centrosoma másolásának (transzformáció) zavara is részt vesz

a ráksejtes átalakulásban (35). A sejtmagba épült HPV-DNS elvileg a ráksejtek fékezetlen osztódása alatt elveszhet.

Az E6- és E7-fehérjék állandó képződése elengedhetetlenül szükséges a ráksejtek kialakulásához, megmaradásához, amit az is bizonyít, hogy ha az E6-, E7-fehérjéket/géneket károsítjuk, a ráksejtek elvesztik a rosszindulatúságra jellemző tulajdonságaikat (36). Az E6-E7 fehérjék tehát daganatfajlagos antigének, és a védőoltások nagyszerű célpontjai.

A sejtműködés átalakítása, a G1-S áthaladás fékezése és a tervezett sejthalál gátlása mellett a méhnyakrák képződéséhez minden bizonnyal a telomerázok működése is szükséges (37). A telomeráz egy-egy ribonukleinsavból (RNS) és fehérjemolekulából áll (ribonukleoprotein), a kromoszómavégek, a telomerák őre. Rövid, a telomera bázisainak mintafelszínét szolgáló RNS-szakaszt (structural RNA component, hTR) foglal magába, amelyhez az RNS átíródását serkentő enzim (reverz transzkriptáz, hTERT) társul. A telomeráz a benne lévő RNS mintázát kiegészítő hat bázispárt kapcsol a kromoszómák végéhez, így akadályozza meg a telomerák rövidülését. A sejtosztásoknál ugyanis, a telomerák – ha másolódnak – megrövidülnek, s ha hosszuk egy meghatározott szint alá csökken, a sejt elpusztul. A sejtek megmaradásához és halhatatlanná válásához is, a kromoszómavégek megőrzése tehát elengedhetetlen. A telomerák csak azokban a sejtekben másolódnak, amelyekben telomeráz van. A telomeráz az ember szöveteinek nagy részében nincs meg, az ivarsejtekben, a ráksejtekben azonban mindig megtalálható.

A rákképződés szempontjából a telomerázok fehérjerésze a döntő: az emberi sejtekben az enzim RNS-szakasza csaknem minden sejtben kialakul, de a fehérje-összetevője, a hTERT, nem. A méhnyak laphámrákjainak 90, a CIN3-nak 40%-ában fokozott telomerázműködést és hTERT-képződést állapítottak meg, ellentétben az ép méhnyak hámszövetével és a CIN1/2-vel, amelyekben egyiket sem lehetett kimutatni (38). Ebből arra következtethetünk, hogy a CIN-méhnyakrák átalakulásban a telomerázok működése lényeges, de a részletek feltárásához további vizsgálatok szükségesek. Egyes megfigyelések szerint az E6-fehérje a telomerázok működését is képes befolyásolni (37).

A CIN-méhnyakrák átalakulásában a HPV – jelenlegi ismereteink szerint – közvetlenül nem vesz részt. Sokkal inkább arról van szó, hogy a genetikai egyensúly a HPV-módosított alapsejtek szaporodása miatt felborul, egyre inkább több és több gén- és kromoszómahibás sejt keletkezik, míg végül kialakul a ráksejt. A kromoszómák károsodásai a sejtműködést szabályozó gének elvesztéséhez is vezethetnek (például a 3-as kromoszóma rövid karjának letörése; ezen egy vagy több daganatgátló gén is elhelyezkedik), de az immunfolyamathoz szükséges gének sérülése, elhagyása sem kevésbé fontos. A ráksejt a sejtműködést szabályozó gének legalább 4-8 hibáját tartalmazó sejt, amely már az alaphártya áttörésére és áttétképződésére is képes. A ráksejtek szaporodása további genetikai eltérések, kromoszóma-rendellenességek kialakulásához vezet.

A ráksejteket a HPV nem tudja hathatósan befolyásolni, saját szolgálatába állítani, már csak azért sem, mert a HPV-DNS rendszerint a ráksejtek DNS-ébe beépült. Jellemző, hogy a méhnyakráksejtekben a HPV-DNS többé nem kettőződik, az E6-, E7-fehérjék ugyanakkor folyamatosan képződnek.

ÖSSZEGEZÉS A HPV nem törekszik a ráksejtek létrehozására, úgy is fogalmazhatunk, hogy nem okoz rákot. A HPV a sejtgyparodás és az irányított sejthalál közötti egyensúlyt bontja meg az előbbi javára, a rák kialakulásához azonban egyéb tényezők,

ún. co-faktorok is szükségesek. A HPV önmagában nem elég, de elengedhetetlen a rákhoz. A ráképződés végeredményben a HPV-fertőzés mellékterméke:

A HPV önmagában nem okoz rákot; a ráképződés a HPV-fertőzés mellékterméke.

a CIN-ből keletkezik a sejtek genetikai bizonytalansága és a következményes gén- és kromoszóma-károsodások felhalmozódása, a sejtek halhatatlanná válása miatt. Erre utal az is, hogy a nagykockázatú HPV-fertőzéseknek hozzávetőlegesen csak 1%-a alakul rákká (39).

IRODALOM

1. Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:3812-3815.
2. Soeda E, Ferran NC, Baker CC, McBride AA. Repression of HPV16 early region transcription by the E2 protein. *Virology* doi:10.1016/j. virol. 2006.03.016
3. Davy CE, Ayub M, Jackson DJ, Das P, McIntosh P, Doorbar J. HPV 16 E1^E4 protein is phosphorylated by Cdk2/cyclin A and relocalizes this complex to the cytoplasm. *Virology* 2006;349:230-244.
4. Fang L, Budgeon LR, Doorbar J, Briggs ER, Howett MK. The human papillomavirus type 11 E1^E4 protein is not essential for viral genome amplification. doi: 10.1016/j. virol. 2006.01.051
5. Demeret C, Desaintes C, Yaniv M, Thierry F. Different mechanisms contribute to the E2-mediated transcriptional repression of human papillomavirus type 18 viral oncogenes. *J Virol* 1997;71:9343-9349.
6. Stubenrauch F, Zobel T, Iffner T. The E8 domain confers a novel long-distance transcriptional repression activity on the E8E2C protein of high-risk human papillomavirus type 31. *J Virol* 2001;75:4139-4149.
7. Cartin W, Alonson A. The human papillomavirus HPV2a E5 protein localizes to Golgi apparatus and modulates signal transduction. *Virology* 2003;314:572-579
8. Ashrafi GH, Brown DR, Fife KH, Campo MS. Down-regulation of MHC class I is a property common to papillomavirus E5 proteins. *Virus Res* 2006;120:208-211.
9. Li T, Lu ZM, Guo M, Wu QJ, Chen KN, Xing HP, et al. P53 codon 72 polymorphism (C/G)) and the risk of human papillomavirus-associated carcinomas in China. *Cancer* 2002;95:2571-6..
10. Campo S. The essential transforming proteins of HPV: E5, E6 and E7. *HPV Today* 2005;7:8-10.
11. Okoye A, Cordano P, Taylos ER, Morgan IM, Everett R, Campo MS. Human papillomavirus 16 L2 inhibits the transcriptional activation function, but not the DNA replication function, of HPV-16 E2. *Virus Research* 2005;108:1-14.
12. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;32(Suppl1): S7-S15.
13. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2000;19:16-28.
14. Roden RB, Kirnbauer R, Jenson AB, et al. Interaction of papillomaviruses with the cell surface. *J Virol* 1994;68:7260-66.
15. Dyson N. The regulation of E2F by pRB.family proteins. *Genes Dev* 1998;12:2245-62.
16. Fukasawa K. Centrosome amplification, chromosome instability and cancer development. *Cancer Lett* 2005;230:6-19.
17. Boyer Sn, Wazer DE, Band V. E7 protein of human papilloma virus-16 induces degradation of retinoblastoma protein through the ubiquitin-proteasome pathway. *Cancer Res* 1996;56:4620-4.
18. Mogk A, Schmidt R, Bukau B. The N-end rule pathway for regulated proteolysis: prokaryotic and eukaryotic strategies. *Trend Cell Biol* (2007) doi:10. 1016/j.teb.2007.02.001.
19. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004;68:362-72.
20. Tsuda T, Kanao H, Enomoto T, Ueda Y, et al. Correlation between p14^{ARF} és p16^{INK4a} expression and HPV infection in uterine cervical cancer. *Cancer Lett* 2004;213:31-37.
21. De Andrea M, Mondini M, Azzimonti B, Dell Oste V, Germano S, Gaudino G, et al. Alpha- and betapapillomavirus E6/E7 genes differentially modulate pro-inflammatory gene expression. *Virus Res* 2007;124:220-235.
22. Schiffman M, Herrero R, DeSalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337:76-84.
23. Monnier-Benoit S, Mauny F, Riethmuller D, Guerrini JS, Capilna M, Félix S, et al. Immunohistochemical analysis of CD4+ and CD8+ T-cell subsets in high risk human papillomavirus –associated pre-malignant and malignant lesions of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006;102:22-31.
24. Ghosh AK, Moore M. Tumor-infiltrating lymphocytes in cervical carcinoma. *Eur J cancer* 1992;11:1910-6.
25. de Jong A, van Poelgeest MI, van der Hulst JM, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJ, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against E2 and E6. *Cancer Res* 2004;64:5449-55.
26. Palefsky JM. Human papillomavirus infection and anogenital neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men an women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;23:15-20.
27. Hudelist G, Manavi M, Pischinger K, Watkins-Riedel T, Singer ChF, et al. Physical status and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. *Gynecol Oncol* 2004;92:873-880.
28. Klaes R, Woerner SM, Ridder R, et al. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res* 1999;59:6132-6136.
29. Cullen AP, Reid R, Campion M, Lorincz AT. Analysis of the physical state of different papillomavirus DNA sin intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *J Virol* 1991;65:606-612.
30. Grace BVM, Shalini JV, Sree Lekha TT, Devaraj SN, Devaraj H. Co-expression of p53 and bcl-2 proteins in HPV-induced squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2003;91:51-58.
31. Cripe TP, Haugen TH, Turk JP, et al. Transcriptional regulation of the human papillomavirus-16 E6-E7 promoter by a keratinocyte-dependent enhancer, and viral E2 trans-activator and repressor gene products: implications for cervical carcinogenesis. *EMBO J* 1987;6:3745-3753.
32. Munoz N, Osch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiolog classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med* 2003;348:518-527.

33. van Muyden RC, ter Harmsel BW, Smedts FM, Hermans J, Kuijpers JC, Raikhlin NT, et al. Detection and typing of human papillomavirus in cervical carcinoma in Russian women: a prognostic study. *Cancer* 1999;85:2011-2016.
34. Hopman AH, Smedts S, Dignef W, Ummelen M et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to microinvasive carcinoma is characterised by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities. *J Pathol* 2004;202:23-33.
35. Tsuda H, Hashiguchi Y, Nishimura S, Kawamura N, Inoue T, Yamamoto K. Relationship between HPV Typing and abnormality of G1 cell cycle regulators in cervical neoplasm. *Gynecol Oncol* 2003;91:476-488.
36. von Knebel Doeberitz M, Rittmüller C, zur Hausen H, Durst M. Inhibition of tumorigenicity by cervical cancer cells in nude mice by HPV 18 E6-E7 antisense RNA. *Int J Cancer* 1992;51:831-834.
37. Kiyono T, Foster SA, Koop JI, McDougall JK, Galloway DA, Klingelutz AJ. Both Rb/p16INK4a inactivation and telomerase activity are required to immortalise human epithelial cells. *Nature* 1998;396:84-8.
38. Snijders PJ, van Duin M, Walboomers JMM, Risse EKJ, Helmhorst TJM, et al. Telomerase activity in cervical carcinomas and a subset of intraepithelial neoplasia grade III lesions: strong association with elevated messenger RNA levels of its catalytic subunit and high-risk human papillomavirus DNA. *Cancer Res* 1998;58:3812-8.
39. Pfister H. Relationship of papillomaviruses to anogenital cancer. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1987;14:1285-1299.

Mirena[®], LNG-IUS (méhen belüli rendszer) alkalmazásával szerzett tapasztalatok idiopathias menorrhagiában

Bakó Claudia dr.

Bayer-Schering Pharma, Orvosi Osztály, Budapest

BEVEZETÉS A Mirena[®] LNG-IUS (levonorgestrel méhen belüli rendszer) öt éves hatástartamú, igen megbízható fogamzásgátló eszköz, amelynek egyéb előnyös tulajdonságai is vannak. A méhüregben felszabaduló 20 µg/24 óra levonorgestrel az ösztrogénreceptorok képzésének gátlásán keresztül közvetlenül a méhnyálkahártyán fejt ki erős, proliferációt gátló hatását. A levonorgestrel plazmaszintje alacsony, így a szisztémás progesztogénhatások sem jelentékenyek. Magyarországon 1998 óta nemcsak fogamzásgátlóként, hanem az idiopathias menorrhagia kezelésére és az ösztrogénpótló kezelésnél a méhnyálkahártya-túltengés megelőzésére is törzskönyvezett készítmény. Irodalma bőséges: az egyik 2007-ben megjelent cikk világszerte eddig több mint kilencmillió LNG-IUS-sal kezelt nőről tesz említést (1).

AZ IDIOPATHIAS MENORRHAGIA KEZELÉSE A menorrhagia (a havivérzés mennyisége alkalmaként meghaladja a 80 ml-t) igen gyakori rendellenesség, a fogamzóképes nők 10-15%-ánál fordul elő (2); egészségügyi, szociális és gazdasági szempontból is jelentős.

Kezelése lehet gyógyszeres vagy sebészi. A gyógyszeres kezelés formái: tranexamsav, szakaszosan adott vagy tartós hatású (depo) gesztagének, fogamzásgátló tabletták, danazol, GnRH-analógok, NSAID-ok és az LNG-IUS. Sebészi kezelés: a méheltávolítás vagy a méhnyálkahártya leválasztása (az „első generációs” transcervicalis resectio, rollerball ablatio és a „második generációs” mikrohullámú és thermoballon ablatio).

Levelezési cím:

Dr. Bakó Claudia
Bayer Hungaria Kft, Bayer Schering Pharma
Orvosi Osztály
1123 Budapest, Alkotás u 50.
Telefon: (36-1) 487-4210
E-posta: claudia.bako.cb@bayer-ag.de

A Mirena[®] LNG-IUS fogamzásgátló gyógyító hatású és költséghatékony módszer a rendellenes erős havi vérzés kezelésére: a vérzés mennyisége a betegek 86-97%-ánál csökken (2) és a fogamzó képesség is megőrizhető, még más gyógyszeres kezeléssel nem befolyásolható esetekben is (3).

Számos klinikai vizsgálat és tanulmány elemezte már az LNG-IUS vérzést csökkentő és az életminőséget befolyásoló hatását, valamint költséghatékonyágát. *Hurskainen és munkatársai* (4) véletlen beválasztásos, a méheltávolítást az LNG-IUS-kezeléssel összehasonlító vizsgálatukban, a 12 hónapos utánkövetésnél megállapították, hogy a betegek testi és lelki állapota mindkét kezeléssel egyformán javult, de a méheltávolítás összköltsége az LNG-IUS-kezelésének háromszorosa volt.

A thermoablatioval az LNG-IUS alkalmazását *Shaw és munkatársai* (5) hasonlították össze saját intézetükben végzett, harmadik szakasz, véletlen beválasztásos, kontrollált vizsgálatban. Megállapították, hogy a betegek mindkét módszerrel egyformán elégedettek voltak, az első évben a Mirenával[®] kezelteknél többször kellett méheltávolítást végezni, ám a második évre az elhúzódó havi vérzés az LNG-IUS behelyezésével kezelettek többségénél is csökkent.

Clegg és munkatársai (6) idiopathias menorrhagiában szenvedőknél az LNG-IUS-kezelést a méheltávolítással vetették össze véletlen beválasztásos, ellenőrzött tanulmányukban, amelyben a betegeket öt évig követték. Eredményeiket az irodalmi adatokkal együtt elemezték, és meghatározták a Mirena[®] alkalmazását követő és az elsődlegesen végzett méheltávolítás, illetőleg a „második generációs” eszközökkel kivitelezett méhnyálkahártya-leválasztás költségeit. Következtetéseik szerint az előzetes LNG-IUS-kezelés, öt évre vetítve, a később ablatiot igénylő betegeknél is

olcsóbb, mint az elsődleges sebészi beavatkozás. A betegek állapotának javulása mindegyik csoportban egyforma volt.

Nemrégiben közölték a Mirena® kezeléssel szerzett, spanyolországi megfigyeléses, előretekintő, sokközpontú, klinikai vizsgálat eredményeit (7). A szerzők 225 idiopathiás menorrhagiában szenvedő beteget kezeltek Mirena® méhbe helyezésével, és 12 hónapig követték őket. A vérzés a kezelés előtt a betegek 85%-nál „erős” vagy „igen erős” volt, 62%-uknál a mindennapi életet korlátozta. A havivérzés átlagosan 26 naponként jelentkezett, 7,6 napig tartott, s a nők ciklusonként átlag 30 tampont vagy egészségügyi betétet használtak. A vérzés időtartama, jóllehet az első nyolc héten jelentősen nőtt, a hatodik hónapra fokozatosan és kifejezetten rövidült. A második hat hónapban a vérzés időtartama és mennyisége még tovább, jelentős mértékben csökkent (a havivérzés átlagosan 29,17 naponként mutatkozott és 4,69 napig tartott). A betegeknek már a második hónapban kevesebb tampont kellett használniuk, egy év kezelés után átlagosan kilencet. Az asszonyok 20%-ának vérzése elmaradt. Huszonöt beteg került ki a vizsgálatból. A kezelték szérumának hemoglobin- és ferritinszintje fokozatosan és szignifikánsan emelkedett. Egy év elteltével a betegek 97,9%-a elégedett vagy igen elégedett volt a kezeléssel és a menstruáció időszakát nem tekintette életvitelt korlátozónak. A vizsgálatban maradt betegek 90%-a döntött a kezelés folytatása mellett. Ennek ellenére szükség lenne hosszabb nyomon követésre a kezelés hatékonyságának és életminőséget javító hatásának meghatározásához.

Tartós antikoaguláns kezelés (warfarin) okozta menorrhagia miatt alkalmazott LNG-IUS-kezelésről is beszámoltak (8). 17 beteg kérdőíves adatait dolgozták fel, akik közül 16 antifoszfolipid szindróma thrombotikus szövődményei miatt kapta az antikoaguláns kezelést. Ebben a kis vizsgálati csoportban az LNG-IUS alkalmazásával a betegek 58,8%-ában a vérzés mennyisé-

ge csökkent, 5,9%-ában nem változott és 11,8%-ánál fokozódott. A betegek 23,5%-ában a havi vérzés teljesen elmaradt. Az asszonyok 47,1%-a nagyon elégedett, 23,5%-a elégedett volt a Mirena® kezeléssel.

ÖSSZEGZÉS Az idiopathiás menorrhagia kezelésére a Mirena® (LNG-IUS 20 µg/24h) szerepel a WHO ajánlásában (9). A személyre szabott kezelés kiválasztásakor az orvosi javallatok mérlegelése mellett lényeges a tájékozott beteg igényeinek figyelembe vétele is.

IRODALOM

1. Mansour D. Modern management of abnormal uterine bleeding: the levonorgestrel intrauterine system. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:1000-21.
2. Milsom I. The levonorgestrel-releasing intrauterine system as an alternative to hysterectomy in peri-menopausal women. *Contraception* 2007;75:S152-4.
3. Yazbeck C, Omnes S, Vacher-Lavenu MC, Madelenat P. Levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of dysfunctional uterine bleeding: A French multicenter study. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34:906-13.
4. Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto AM, Grenman S, Kivela A, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system vs. hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:273-77.
5. Shaw RW, Symonds IM, Tamizian O, Chaplain J, Mukhopadhyay S. Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 2007;47:335-40.
6. Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Current Med Res Op* 2007;23:1637-48.
7. Lete I, Obispo C, Izaguirre F, Orte T, Rivero B, Cornellana MJ, Bermejo I. The levonorgestrel intrauterine system (Mirena®) for treatment of idiopathic menorrhagia. Assessment of quality of life and satisfaction. *EJ Contracep Reprod Health Care* 2008;1-7.
8. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus* 2006;(15):877-80.
9. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd Ed. 2004. Reproductive Health and Research, World Health Organization, Geneva / internet: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/>

Az orvosi szakirodalom adattárai (1)

MEDLINE – mindig és mindenhol

VASAS LÍVIA DR.

Semmelweis Egyetem, Központi Könyvtár

SZERKESZTŐSÉGI ELŐSZÓ

Bószé Péter dr.

Az orvosi, egészségügyi kiadványok nemzetközi nyilvántartó és elemző rendszerei, adattárai (adatbázisok) a szakirodalma-
zás elengedhetetlen, s talán kimeríthetetlen forrásai is. Nem a
nyomtatott orvos-biológiai irodalom, a folyóiratok, könyvek
stb. helyett, hanem azok kiegészítésére születtek. A folyóiratok
és az adattárak „édestestvérek”, egymásra épülnek, s ugyan-
akkor különböznek is, s ez teszi mindkettőt szükségessé. Az
orvosi irodalom nagy rendszereit, az adatok tárházait az átte-
kinthetetlenül duzzad szakirodalom rendszerezésére, értéke-
lésére, „áttekinthetővé” tételére alkották meg. Szolgáltatásai a
felgyorsult világ képződményei, melyek a hónapos könyvtári
búvárkodásokat órákra zsugorítják, és sokkal részletesebbek.
Hihetetlen előnyöket rejtenek magukban, csak tudni kell, mi-
ként használjuk azokat.

Az adattárak sokasága szinte megszámlálhatatlan, a jámbor tal-
lózót, különösen a „nyomtatott világhoz”, az orvosi könyvek-
hez, folyóiratokhoz hozzászólt, idősebb orvostársadalmat
elrémiszti. Ezek az orvosnemzedékek nagyon jól megvoltak
egy-egy kiemelkedő folyóirat elolvasásával, összefoglaló köny-
vek tanulmányozásával, és csak a kutatók töltöttek hosszú időt,
akár heteket, hónapokat is, az adott téma irodalmának átfogóbb
összegyűjtésével. Szokványos, hogy az 50-65 éves korosztály,
ha meg is kísérel a világhálón tallózni, előbb-utóbb rácsapja
a számítógép tetejét „ez engem már nem érdekel” címszóval.
Emészthetetlennek tűnik az adathalmaz rengeteg átfedésével
és kapcsolódásaival, amelyekben nagyon könnyű elveszni.
A világhálónak nincs Ariadné fonala, csak rákapcsolások előre,
vissza és mindenfelé. Ennek ellenére ezek az ismeretek tovább
már senkinek sem nélkülözhetők.

Levelezési cím:

Dr. Vasas Lívia

Semmelweis Egyetem

Központi Könyvtár

1085 Budapest, Üllői út 26.

Telefon: (36-1) 317-5030 Távmásoló: (36-1) 317-1048

E-posta: lvasas@lib.sote.hu

Ha belegondolunk, hogy bizonyos kereső szavakra ezernél is
több hivatkozást kapunk, az anyag megfoghatatlanná válik.
Ilyen mennyiségű adatra a gyakorló orvosnak nincs szüksége,
és nem is ez a cél. Finomításokkal fokozatosan szűkíthetjük a
számunkra szükséges irodalmat, míg el nem érjük azt, amit már
fel tudunk dolgozni. Természetesen a tárgykörök fokozatos
szűkítése veszteséggel is jár – már csak azért is, mert a keresők
(kulcsszavak) nem mindig megfelelőek –, aminek követke-
ztében lényeges közlemények is kimaradhatnak. A nyomtatott
szakirodalom kutatása ezért is kiegészítő.

Mínhogy a világháló adattárait az úgymond „kutatással nem
foglalkozó” gyakorló orvosok sem nélkülözhetik, és mert a
gyökerek ismerete ebben a világban is a mindennapok alapja,
helyénvalónak gondoltuk ennek, az adattárakat bemutató és el-
igazítást adó sorozatnak az elindítását. Felkértük Dr. Vasas Lí-
viát, a Semmelweis Egyetem Központi Könyvtárának igazgató
asszonyát, hogy munkatársaival együtt ismertessék a világhálón
hozzáférhető, jelentősebb, orvosi-irodalmi keresőrendszereket,
tájékoztassák az olvasót, s adjanak útbaigazítást. Köszönet,
hogy elvállalták.

A Nőgyógyászati Onkológia szerkesztőségének fejtörést is
okoz ez a sorozat: a nemzetközi kezelő rendszerek, a honlapok
nyelve ugyanis angol, s ezek az angol szakkifejezések a magyar
nyelvbe beszivárogtak, elterjedtek, már majdnem jövevénytá-
vakká váltak. A szerkesztőség ugyanakkor elkötelezett a ma-
gyar orvosi nyelv ápolása mellett, a magyar szakkifejezéseket
részesíti előnyben. A széles körben elterjedt szakkifejezések
helyettesítése háttérbe szorult, ám teljesen megfelelő magyar
szakszavakkal, bizony ellenállásba ütközhet, jóllehet a magyar
szaknyelv pallérozásának jó alkalma is. Kértük a szerzőket a
magyar kifejezések, legalább is a teljes értékűek (pl. adattár
– adatbázis; világháló – internet stb. helyett) alkalmazására, és
hálával tartozunk, amiért ebben is segítettek.

BEVEZETÉS A 21. század elejére a tájékoztató társadalom alap-
pillérét nyújtó számítástechnika megváltoztatta az irodalmazási
forrásokat és szokásokat. 20 évvel ezelőtt még vasos kötetek-
ben álltak az orvosi könyvtárakban az Index Medicus havonta

megjelenő papírkötésű kötetei, mellette az elmúlt évek összegzései, az „author index” és „subject index” vászonkötésű kötetei. Az Index Medicus kötetek mellett sorakoztak az Excerpta Medica szekciói, melyek azért voltak roppant értékesek, mert nemcsak cikkbibliográfiát, hanem a szerzők által készített kivonatokat is tartalmazták. Természetesen minden egyetemi könyvtárban megtalálhatók voltak még a Science Citation Index negyedéves, éves, később 5 éves összesített kötetei, valamint a Biological Abstracts összetett indexrendszere. Ezek a papír kötetek ma már csak néhány raktárban fordulnak elő. A számítógépes irodalmazás megváltoztatta a könyvtár képét s a könyvtárosok munkáját is: a világháló nyújtotta lehetőségeket, a tudományos célú használatot, valamint a nagy adattárak használatát ismertetni és tanítani kell.

Jelen munkában felidézzük az Index Medicus történetét, részletesen bemutatjuk a PubMed-et és a MEDLINE-t.

AZ INDEX MEDICUS KEZDETE John Shaw Billings¹ katonai sebészként dolgozott az amerikai polgárháború éveiben; ügyes, bátor katonaként emlékeznek meg róla. Kitűnt egyszerű szervezőképességével, következetes gondolkodásával és szorgalmával. Egész életében ezen tulajdonságok jellemezték.

A katonai szolgálat után az 1837-ben alapított „Library of the Surgeon's General Office” könyvtárosa lett. Hatalmas mértékben végzett beszerzéseket, könyveket gyűjtött (akár használt könyveket is), európai szállítókat bízott meg a beszerzéssel. A folyamatosan növekedő állományú könyvtár darabjainak nyilvántartása egyre nagyobb gondot jelentett, ezért elkezdte az állományban levő folyóirat füzetek addigitól eltérő feltárását. Ennek eredményeként 1879-ben indította el az Index Catalogue mellékleteként az Index Medicust. Ezzel világszerte sikert aratott, mivel már annyi folyóirat létezett, hogy az irodalom követése minden egyes folyóirat füzet átnézésével lehetetlenné vált².

Az Index Medicus kiadásának különböző állomásait nem célom végigkísérni, azonban jelentőségét az mutatja, hogy több mint 100 évig a világon nem volt olyan orvosi könyvtár, amelyik nem tartotta „bibliájának” az Index Medicust. A havonta megjelenő vaskos kötetei, az éves összesítések ábécé szerinti szerzői és téma kötetei pontosan feltárták az irodalmat, pontos bibliográfiai tételei pedig biztosították, hogy célzottan, minden szükséges közleményről tájékozódhassanak az olvasók, s igény szerint megtalálják a teljes szöveget a forrás megjelölése alapján. A nyomtatott Index Medicus/Cumulated Index Medicus a 45. kötettel zárult. (4)

MEDLARS-MEDLINE A második világháború végétől, 1945-től világszerte hatalmas fejlődésnek indult a technika, a tudomány, ezen belül az orvoslás is. A könyvtárak bővültek, raktáraik gyarapodtak. Mérföldkőnek számít, hogy 1956-ban létrejött a National Library of Medicine (NLM). Frank Bradway Rogers³ úgy látta, hogy képtelenség az Index Medicust kézi vezérléssel naprakész állapotban tartani, ezért kutatni kezdte, miképpen lehet gépesíteni az indexelés folyamatát (5).

A Kongresszusi Könyvtárban 1960-ban helyezték üzembe az első könyvtári célú számítógépet, s rövidesen működni kezdett számos nagy gépi adatkereső rendszer, így az orvosi MEDLARS 1964-ben jelent meg⁴ (6-7). Ezt az új rendszert „Medlars for Medical Literature and Retrieval System”-nek nevezték el. Amikor az online elérhetőség is lehetővé vált, 1971-ben „Medlars Online”-ként jegyezték, melynek mai neve a „MEDLINE” (8).

A MEDLINE DIADALÚTJA A National Library of Medicine könyvészeti adattára az orvostudomány, betegápolás, fogászat, állatorvostudomány, egészségügy és klinikai tudományok területéről szolgáltat adatot. Azonban nemcsak az Index Medicus által szemlézett folyóiratokkal foglalkozik, hanem magába olvasztotta az Index to Dental Literature és az International Nursing Index adatait is, egyetlen adatbázisban összegyűjtve. Ma már mindhárom nagy index – az Index Medicus 2004-ben, az Index to Dental Literature 1999-ben, az International Nursing Index pedig 2000-ben – megszűnt. (4, 9)

A közvetlenül a felhasználókhoz először CD-ROM hordozón került a SilverPlatter MEDLINE⁵ (10). A Semmelweis Egyetemen 1989-ben vált elérhetővé az önálló, orvosok által végzett irodalomkeresés a MEDLINE-ban. A számítógép az olvasóteremben volt elhelyezve, nyomtatási lehetőség nem volt – floppyra lehetett menteni a találatokat. Először egyetlen CD anyagában egy évet lehetett keresni, ezt azonban hamarosan felváltották a toronyban elhelyezett, különböző éveket tartalmazó CD-k, majd az egyetem belső – SOTNET – hálózatának egyik legértékesebb szolgáltatása a könyvtári MEDLINE használata lett.

Az Index Medicus-szal szemben óriási előnyök mutatkoztak. A közlemények összefoglalóját is el lehetett olvasni, a használat nem volt időhöz kötve, s hamarosan helyszínhez sem, a találatokat le lehetett menteni, egyszerre többen is használhatták.

Különböző szolgáltatók vásárolták meg az előállítótól a MEDLINE-t, s mindegyik törekedett eltérő szolgáltatásokkal

1. John Shaw Billings (1838-1913, „Library of the Surgeon's General Office” igazgató: 1864-1892)
2. Érdekességként megemlíti, hogy Billings az 1880-as években együtt dolgozott Hermann Hollerith-tel, s az élettartam-táblázatokkal kapcsolatos munkákat Billings készítette (1). További érdekesség, hogy a Semmelweis Egyetem jogelődje, a Budapesti Királyi Magyar Tudomány Egyetem orvoskara az 1896. március 17-i tanártestületi ülésén határozta el, hogy a millenáris egyetemi ünnepségen John Shaw Billings-t díszdoktorává avatja (2). „Billings was unique in the Surgeon General's Library, but then, he was virtually an all-around superman, who has certainly had no equal” (3).
3. Frank Bradway Rogers (1914-1987, igazgató: 1949-1963)
4. Egyidőben a nyomtatott Science Citation Index-szel.
5. Melyet hamarosan követett a Science Citation Index CD-ROM, valamint a Current Contents Life Sciences on floppy.

bővíteni, jobban „fogyaszthatóvá” tenni. Mindenképpen érdemes megjegyeznünk, hogy ugyanarról a MEDLINE-ről volt szó a SilverPlatter MEDLINE, a Cambridge MEDLINE stb. esetében is.

Tartalmát tekintve a MEDLINE nem más, mint egy bibliográfiai adattár, amely a folyóiratokban megjelent közleményeket szemlézi, az élettudományi, orvostudományi szakterületet, beleértve a betegápolás, fogászat, állatorvoslás, egészségügyi rendszerek, klinikai tudományok és annak határterületeinek irodalmát 1950-től kezdve napjainkig. A MEDLINE minden tétele MeSH (Medical Subject Heading⁶) kifejezésekkel ellátott, amely az adattár használatának az erősségét jelenti. Az adatbázisban történő feldolgozáskor, az indexelés során annyi tárgyszót rendelnek egy tételhez, amennyivel annak tartalmát a lehető legpontosabban tudják feltárni. Adott tételnél csillaggal jelzik a világháló változatban azokat a tárgyszavakat, amelyek a legfontosabb információt jelentik a cikkel kapcsolatosan. A többi tárgyszó azokat a fogalmakat jelöli, amelyeket a cikk csak érintőlegesen tárgyal.

A legutóbbi adatok szerint 1950-ig megy vissza és összesen 17 millió tételt tartalmaz (11), amelyek forrása mintegy 4500 folyóirat a világ különböző országaiból. 13 magyar folyóiratot indexel, melyek közül négy (Acta Veterinaria Hungarica, Magyar Onkológia, Pathology Oncology Research, Orvosi Heti-lap) teljes szöveggel is elérhető.

PUBMED – CSAK INTERNET KELL A számítógépes irodalomkutatás feltételeinek megteremtése komoly anyagi ráfordítást igényelt, ráadásul minden évben megújuló költséget jelentett. (Mára ezt megszoktuk, sőt odáig jutottunk, hogy a könyvtári beszerzések jelentős hányadát teszi ki a világhálós szakirodalmi szolgáltatások biztosítása.) 1997-ben szinte mindenki számára hihetetlennek tűnt, de elindult egy ingyenes MEDLINE szolgáltatás: a „Public Medline” – rövidítve a PubMed (8).

PUBMED ÉS MEDLINE Gyakran hangzik el beszélgetésekkor, hogy „egy mozdulat a PubMed-ben”, „nézz utána a PubMed-ben”. Kétség kívül nagyon gyorsan lehet hasznos és pontos találatokhoz jutni. Lehetőség van arra, hogy néhány alkalmazást, célzott keresési lehetőséget, valamint fontos, ingyenes szolgáltatást igénybe lehet venni egy kevés idő egyszeri ráfordításával.

A National Library of Medicine keretén belül 1988-ban létrejött a National Center for Biotechnology Information (NCBI), amely létrehoz s kezel egymással kapcsolatban lévő, ingyenes adatbázisokat az ENTREZ szoftver alkalmazásával (12).

Legelőször érdemes tisztázni a PubMed és a MEDLINE kapcsolatát. A PubMed teljes egészében tartalmazza a MEDLINE bibliográfiai tételeit, azonban kiegészül egyebekkel is. A friss

tételek hosszú hetekig, hónapokig tartó ellenőrzési és indexelési folyamat után kerülnek a MEDLINE-ba, melyet „PubMed – indexed for MEDLINE” megjegyzéssel látnak el. Ez azt jelenti, hogy a találati egység minden formai és szakmai követelményeknek megfelelt, és a MEDLINE adattárában is megtalálható.

Azonban a PubMed-ben további rekordok is vannak: „PubMed – as supplied by publisher” jelzést kapnak azok a tételek, amelyeknek tartalmát közvetlenül a kiadó bocsátotta rendelkezésre, így gyorsan az adatbázisba kerültek. A „PubMed-in process” kifejezés áll minden olyan találat után, melyet még nem láttak el MeSH kulcsszóval, és bibliográfiai pontosság szempontjából sem ellenőriztek. A legfrissebb tételeknél előfordulhat a forrás-adatok után az „Epub ahead of print” jelzés, amely azt jelenti, hogy még nincs meg a papírkidadás. A forrásmegjelölés is változik: például a folyóiratcím, kötet, füzettség, oldalszám mellé járulhat egyéb adat, pl.: Dermatol Surg. 2007 Sep;33(9):1027-36; discussion 1035-6.

A PubMed nagy előnye abban rejlik, hogy naponta frissítik, tehát naprakészen tájékoztatja az orvosokat és kutatókat.

Végeredményben azt mondhatjuk, hogy tartalmilag a PubMed több, frissebb adatot tartalmaz, mint a MEDLINE, melyek később, érvényesítés után kerülnek a MEDLINE-ba, azonban a PubMed-ben már jóval korábban megjelennek, s vannak olyan tételek is, amelyek a MEDLINE-ba soha nem fognak bekerülni. A PubMed-ben is van lehetőség kizárólag a MEDLINE-ban lévő adatokat nyerni, a „Limits”, „Subsets” mezőjéből kijelölve a MEDLINE tartalmat.

A RENDSZERHEZ KAPCSOLÓDÓ ÉRTÉKNÖVELT SZOLGÁLTATÁSOK

1. A TÉTELEK MEGJELENÍTÉSE TÖBBFÉLE FORMÁBAN A „Display” legördülő menüben egy tétel több, különböző formátumban megjeleníthető. Például a „Brief” változatban csak egy szerző s a cikkcím látszik, a „Citation” forma roppant fontos, mert hozza a közleménytípust valamint a MeSH kifejezéseket, amelyekkel az adott közleményt ellátták. Az összefoglalóval együtt, a különböző célokra megfelelően, a „MEDLINE”-forma az összes mezőt bemutatja, a mezők rövidítései a „Search Field Descriptions and Tags” címszó alatt⁷ vannak felolva. Például az AID betűszó mögött a DOI szám látható – ez a Digital Object Identifier, amely a világhálós azonosításra szolgál.

Az adattár egyik újdonsága, hogy bevezette az „AbstractPlus” szolgáltatást. Ez a lehetőség egy bővített összefoglalást kínál, valamint megmutatja az első öt témához kapcsolódó egyéb cikkeket. (Összevetve az ún. citációs adatbázisokkal, ez a szolgáltatás, vagyis a témához tartozó cikkek bemutatása, az idézésekhez hasonló, némileg lazább kapcsolatot mutat be, azonban az olvasót tovább vezeti az irodalmazás során.) (1. ábra)

6. <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/mesh.html>

7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=helppubmed.chapter.pubmedhelp>



1. ábra AbstractPlus szolgáltatás – kapcsolódó cikkek megjelenítése

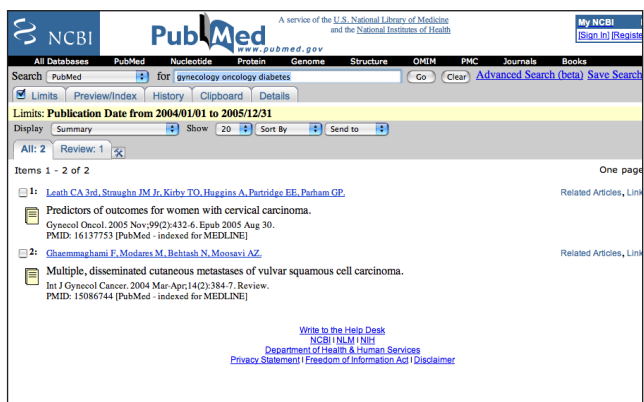
Egyéb, néhány kivételes esetben használható megjelenítési formák is megtalálhatóak a legördülő menüben, melyekben például a különböző összekapcsolódásokat vagy az oldal forráskódját is megtekinthetjük.

2. KERESÉST SEGÍTŐ, PONTOSÍTÓ LEHETŐSÉGEK A keresést végre lehet hajtani úgy is, hogy beírjuk egymás mellé a legfontosabbnak tartott kulcsszavakat, s minden bizonnyal rengeteg találatot kapunk. Két egyszerű kereső kifejezés egymás után írásával közel 1000 találatot kapunk, azonban a „Limits” gomb használatával több szempontból is lehet szűkíteni a keresést (szerző, folyóiratcím, időszak, dátum, nyelv, teljes szöveg, közleménytípus, életkor, akár a MEDLINE-ra korlátozott tételekre vonatkoztatva).

A „Preview/Index” további keresési finomításokat tesz lehetővé: beállítható az első szerzőre, utolsó szerzőre, címben előforduló szóra, oldalszámra, MeSH kifejezésre, anyag névre történő keresés, s ezen a felületen lehet használni az „AND”, „OR”, „NOT” Boole operátorokat.

Nem tudom az összes PubMed lehetőséget részletesen tárgyalni, azonban a „History” mindenképpen kiemelkedő, mivel az egy munkafolyamat során végzett keresések történetét őrzi meg, s a találatok újból felidézhetők. (2. ábra)

Az irodalomkutatási munka fontos részét segíti a My NCBI. Egyszeri és ingyenes feliratkozás után több dologra nyílik lehetőség. Beállítható olyan osztályozó szolgáltatás, hogy a keresésre érkező válaszok azonnal szortírozva legyenek előre megadott választás szerint. Beállítható az az időrendi szűrő, hogy az utolsó öt évben készült közlemények elkülönítve jelenjenek meg. Ugyanígy a „review” típusú közlemények, a „full text” és a „free full text” szintén beállítható, s minden válasz eszerint osztályozva jelenik meg. Ez roppant hasznos, mivel nem ömlesztett találatthalmazt kapunk, hanem mindjárt fontos szempontok szerinti válogatást. A My NCBI másik feladata a keresési kérdések megőrzése, sőt azt is be lehet állítani, hogy



2. ábra Találatok megjelenítése – témát tovább szűkítve 2004-ben és 2005-ben megjelent közleményekre

elektronikus levelet (e-mailt) küldjön, ha adott tárgyban újabb tétel jelenik meg. Ezt a „save search” működés biztosítja. A harmadik szerepe a My NCBI-nak a hasznos tételek megőrzése az ún. „Collections” alatt. Számítalan gyűjtemény alakítható ki, formálható, s kiválóan alkalmas a tartós megőrzésre, s mindig „kéznél van”.

3. AZ RSS (REALLY SIMPLE SYNDICATION) Az RSS-t általában a gyakran frissülő weboldalak használják az újonnan megjelent adatok, közlendők rövid tartalmának leírására. Az RSS az új tájékoztatás rövid leírását, valamint magára a hivatkozott adatra vezető URL-címet tartalmazza. Ez különleges XML-file-ként áll rendelkezésre.

A My NCBI-ban is lehetőség nyílik RSS-hírcsatornát beállítani különböző kifejezésekre, tárgykörökre. Ez a működés néhány egyszerű lépés elvégzése után lehetővé teszi, hogy az adott témakörökben megjelenő új közleményekről a lehető leggyorsabban szerezzünk tudomást. A hírcsatorna olvasásához világhálós RSS-olvasót vagy a számítógépre telepített asztali alkalmazást használhatunk, amelyek különböző figyelmeztető jelzésekkel hívják fel a felhasználó figyelmét az új tartalom megjelenésére.

4. TELJES SZÖVEG HASZNÁLAT A PubMed tételei között egyaránt megtalálhatók a teljes szövegű, illetve a csupán kivonatot felkínáló változatok. Az alap, természetesen az összefoglalóval kiegészített bibliográfiai rekord, azonban számos tételhez tartozik teljes szöveg is. Például az „open access” kiadók által biztosított teljes szöveghasználat (BMC⁸-, PLOS⁹-lapok), amely ingyenes s bárholonnan elérhető. A PubMed megkeresi a rekordokhoz tartozó teljes szöveget is, és amennyiben szeretnénk, egy egyszerű kattintással elvezet minket az adott folyóirat kiadói honlapjához. Mivel a nagyobb intézetek folyóirat-előfizetés érvényességének legegyszerűbb és legbiztosabb ellenőrzési módja az IP azonosítása, a kiadók általában ezt a módszert alkalmazzák. Ez azt jelenti, hogy az intézet előfizet egy folyóíratra, és megadja

8. <http://www.biomedcentral.com/inst/22150>

9. <http://www.plosgenetics.org/home.action>

a kiadónak azt az IP-tartományt, ahol szeretné elérhetővé tenni a folyóiratot. Ezek után a folyóirat mindenféle egyéb azonosítás nélkül olvasható, ha a számítógép, melyről éppen dolgozunk a „befizetett” IP-tartományon belül van. Ezért történhet meg az, hogy az intézet területéről még hozzáfértünk a teljes szöveghez, ám más helyről – amely nem tartozik az intézmény IP-tartományába (pl. az otthoni számítógép) – nem fogjuk tudni olvasni a teljes szöveget.

5. LINKOUT FUNKCIÓ A www.pubmed.com honlapon elérhető PubMed adattár további szolgáltatásai közé tartozik a „LinkOut” feladat, amellyel elérhetők egy adott cikk témaköréhez kapcsolódó külső források is.

A National Library of Medicine engedélyezi, hogy újabb kiadók csatlakozzanak, amennyiben a közlemények illenek a PubMed tárgykörébe. A világháló használata egyre szélesebb körben terjedt el, ami a PubMed tartalmának egyre elterjedtebb felhasználásában is meghatározó. A lakosság egyre több ismeretet szerezhet bármely betegséggel kapcsolatban.

A NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION (NCBI)

EGYÉB ADATTÁRAI Az NCBI a PubMed mellett gondoz mintegy 20 különböző adattárat, ezek közül mindegyik ingyenes, s nemcsak amerikai, hanem átfogja az egész világot. A legfontosabbak talán:

- az NLM (National Library of Medicine) Catalogue, amely a világ legnagyobb orvosi és élettudományi könyvkatalógusa,
- a PubMed Central (PMC) jelentősége egyrészt abban rejlik, hogy szakmailag elbíralt (peer-reviewed) teljes szövegű közleményeket tartalmaz, amelyek ingyenesen hozzáférhetők, másrészt a lapkiadóktól függően – megjelenésükkel azonnal, de legkésőbb egy éves késéssel – elérhetővé válnak. Ezek között szerepelnek nagy hatásmutatójú (impact factorú) szakmai folyóiratok is. Bár számos kiadó már eleve biztosít ingyenes hozzáférést bizonyos régebbi közleményekhez, a PubMed Central azonban nemcsak archívumként betöltött szerepe miatt kiemelkedő, hanem azért is, mert a különböző forrásokból begyűjtött és tárolt adatokhoz egy-egy rendszerben juthatunk hozzá. A PubMed Centralnál a My NCBI-t újra be kell állítani, s lehetőség nyílik a „free”, „open access”, „PubMed links” valamint a „scanned” beállításokat elvégezni.
- a Medical Subject Headings (MeSH) adattár, amely előállítója és kezdetektől építi, rendszeresen fejleszti az Index Medicusból már ismert, alá-felé rendelt felépítésű Medical Subject Headings (MeSH) tezaurszt. Tárgyszó alatt a MeSH-kifejezéseket értjük. Ebben a kifejezéstárban nemcsak felsorolják az általuk használt tárgyszavakat, hanem ezek összefüggéseit is megmutatják; kiolvashatjuk belőle azt is, hogy melyek a leginkább használt keresőszavak, mikor került az adott tárgyszó az adattárba.

Érdemes az irodalomkeresést a MeSH adattárból indítani, majd a MeSH-ből nyert kereső kifejezésekkel folytatni a PubMed-ben a keresést.

MINDIG ÉS MINDENHOL A PubMed MEDLINE a legnépszerűbb orvostudományi adatbázis, amely a szakemberek és a lakosság tájékoztatását is szolgálja. Honlapján aki HON kódot¹⁰ (Health On the Net) feltünteti, jogosult annak használatára. Ez biztosítja a használókat arról, hogy az általa nyújtott összes tájékoztatás hiteles, megbízható. A PubMed használata egyszerű, s a szoftver által nyújtott szolgáltatások lehetővé teszik a szakirodalom áttekintését, a legfrissebb kutatási eredményekről való tájékozódást.

IRODALOM

1. A számítástechnika kultúrtörténete (18. fejezet) In: Tamás F. A számítástechnika alapjai. Könyv a kezdő informatikusok számára. [monograph online]. Megtalálható: <http://www.tferi.hu/konyv5/FEJ18.html> [megnézve: 2008.05.29.].
2. Ülési jegyzőkönyv a Budapesti Királyi Magyar Tudomány Egyetem orvoskara az 1896. március 17-i VII. rendes üléséről [kézirat]. Budapest; 1896:55.
3. The Library-Museum Building on the Mall (ch 10). In: A History of the National Library of Medicine. [monograph online]. Megtalálható: http://www.nlm.nih.gov/hmd/manuscripts/miles/miles_10.pdf [megnézve: 2008.05.29.].
4. United States National Library of Medicine and National Institutes of Health [homepage]. FAQ. Index Medicus Chronology. Megtalálható: <http://www.nlm.nih.gov/services/indexmedicus.html> [megnézve: 2008.05.29.].
5. Modernizing the Library. Frank Bradway Rogers (Ch 18). In: A History of the National Library of Medicine. [monograph online]. Megtalálható: http://www.nlm.nih.gov/hmd/manuscripts/miles/miles_18.pdf [megnézve: 2008.05.29.].
6. Eseménytörténet. Kempelen Farkas digitális tankönyvtár (10.2 fejezet) In: Ungváry R, Vajda E. A könyvtári információkeresés. [monograph online]. Megtalálható: <http://www.hik.hu/tankonyvtar/site/books/b153/sec-10.2.html> [megnézve: 2008.05.29.].
7. Az online adatbázispar kronológiája. In: Drótos L. Informatikai jegyzetek [monograph online]. Megtalálható: <http://www.bibl.u-szeged.hu/~drotos/informatikai-jegyzetek/1st/1st11.html> [megnézve: 2008.05.29.].
8. An Introductory Guide to PubMed. United States National Library of Medicine [electronic document]. Megtalálható: <http://www.idi.ntnu.no/emner/tdt46/docs/Introduction%20to%20PubMed2.pdf> [megnézve: 2008.05.29.].
9. United States National Library of Medicine and National Institutes of Health [homepage]. Abstracting and Indexing Tools in the NLM Main Reading Room. (I). Megtalálható: http://www.nlm.nih.gov/services/onsite/abstracts_index.html#I [megnézve: 2008.05.29.].
10. Rózsa Gy. Le attività ed i servizi della biblioteca centrale dell'Università de Medicina Semmelweis. Acta Bio-medica de L'Ateneo Parmense 1989-90;60 Suppl:63-67.
11. PubMed. A service of the U.S. National Library of Medicine (NLM) and the National Institutes of Health (NIH) [homepage]. Megtalálható: <http://www.pubmed.gov/sites/entrez> [megnézve: 2008.05.29.].
12. National Center for Biotechnology Information. United States [homepage]. Megtalálható: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/> [megnézve: 2008.05.29.].

10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/overview.html>

Nőgyógyászati onkológia tanfolyam szakorvosok részére

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társaságának képezítő tanfolyama

A Magyar Nőgyógyász Onkológusok Társasága képezítő tanfolyamot tart 2008. október 16-18. között Budapesten.

A TANFOLYAM HELYE Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika tanterme Budapest, Baross utca 27.

JELENTKEZÉS Dr. Szántó András, Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Baross utca 27.

PROGRAM

OKTÓBER 16. CSÜTÖRTÖK

- 9.00–9.20 *Prof. Dr. Rigó János, Dr. Pálfalvy László*
Megnyitó
- 9.20–9.50 *Dr. Nagy Gyöngyi*
A képalkotó eljárások szerepe
- 9.50–10.20 *Dr. Arany Antal*
A color doppler ultrahangvizsgálat
- 10.20–10.50 *Prof. Dr. Oláh Edit*
Nőgyógyászati daganatok genetikai vonatkozásai
- 10.50–11.20 *Prof. Dr. Bősze Péter*
A HPV és a rákképződés: molekuláris vonatkozások
- 11.20–11.50 *Dr. Budai András*
A méhnyakrákszűrés helyzete Magyarországon
- 11.50–13.00 **Ebédidő**
- 13.00–13.25 *Dr. Vass László*
A méhnyak citológiájának leírása (Bethesda rendszer) és klinikai értelmezése
- 13.30–13.55 *Dr. Szalay László*
Kórképek citológiája és kolposzkópiája (esetismertetések)
- 14.00–14.25 *Dr. Kalmár László*
Méhnyakrák diagnózisa és kezelése
- 14.30–14.55 *Prof. Dr. Krommer Károly*
A conisatio (kúpkimetszés) indikációi
- 15.00–15.25 *Dr. Póka Róbert*
Méhnyakrák műtétet megelőző bevezető kemoterápia
- 15.30–15.55 *Dr. Siklós Pál*
Várandóság és a méhnyakrák
- 16.00–16.25 *Dr. Bánhidyi Ferenc*
A fertilitás megőrzése korai méhnyakrák esetén
- 16.30–16.55 *Dr. Fülöp Vilmos*
Gesztációs trofoblaszt daganatok

OKTÓBER 17. PÉNTEK

- 9.00–9.25 *Dr. Kiss Csitári István*
Endometriumhiperpláziák, mint lehetséges rákelőző állapotok

- 9.30–9.55 *Dr. Pete Imre*
A méhtestrák ellátása
- 10.00–10.25 *Prof. Dr. Thurzó László*
A preoperatív sugárkezelés
- 10.30–10.55 *Dr. Polgár István*
A sugárkezelés lehetőségei a nőgyógyászati daganatok esetében
- 11.00–11.25 *Prof. Dr. Bódis József*
Petefészekrák és a kettős daganatok kapcsolata
- 11.30–11.55 *Prof. Dr. Göcze Péter*
Profilacticus oophorectomia helye
- 11.55–13.00 **Ebédidő**
- 13.00–13.25 *Dr. Dancsó János*
Az ovariumtumorok ellátása
- 13.30–13.55 *Dr. Ungár László*
A petefészekrák sebészete
- 14.00–14.25 *Prof. Dr. Hernádi Zoltán*
A petefészekrák első vonalbeli kemoterápiája
- 14.30–14.55 *Dr. Pulay Tamás*
Inoperabilis és recidív tumorok gyógyszeres kezelése
- 15.00–15.25 *Dr. Szánthó András*
A célzott kemoterápia lehetőségei
- 15.30–15.55 *Dr. Kazacsay László*
A terminális állapotú beteg ellátása

OKTÓBER 18. SZOMBAT

- 9.00–9.30 *Dr. Péntek Zoltán*
Az emlőrák szűrése
- 9.30–9.55 *Dr. Járny Balázs*
Az emlő citológiai vizsgálata
- 10.00–10.25 *Dr. Kulka Janina*
Az emlőrák szövettani vizsgálata
- 10.30–10.55 *Dr. Kalmár László*
Az emlőrák sebészeti kezelése
- 11.00–11.25 *Dr. Dank Magdolna*
Az emlőrák gyógyszeres kezelése
- 11.30–11.55 *Prof. Dr. Besznay István*
Minőség biztosítása az emlőrák sebészetében
- 12.00–12.30 **Tesztvizsga a tanfolyam anyagából**
- 12.30–12.55 *Dr. Pálfalvi László*
Nőgyógyászati határterületek sebészete
- 13.00–13.25 *Dr. Adorján Gusztáv*
Új sebészeti technikák alkalmazása
- 13.30–13.55 *Dr. Novák Zoltán*
A „DaVinci robot” alkalmazása
- 14.00 *A tanfolyam értékelése, zárása*