

Az arzéntól a bélféregig, avagy a tudomány rejtelmei

From Arsenic to Worm or mystery of science

PROF. TAKÁCS SÁNDOR

Összefoglalás: Szerző az elmúlt évtized tudományos közleményeiből válogat. A nyomelemek közül az arzén feltételezhetően rákellenes aktivitású, valamint képes az élőszervezetekben a foszfort helyettesíteni. Az ivóvíz fluorozását változatlanul vitatják, mert sérti a civil szabadságot és daganatot okozhat. Csökkenteni kell az ivóvíz fluorid határértékét (4,0 mg/l-ről 0,7-1,3 mg/l-re). A környezeti ólom lecsökkentése ellenére a kis mennyiségek expozíciójával is számolni kell (kumuláció). A globális változások és a higany. A Minamata betegség története. Vesztségben megbetegedett 15 éves lányt (és további 5 beteget) sikeresen meggyógyítottak a Milwaukee-protokol terápiával. Az USA-ban váratlanul megemelkedett a pertussis esetek száma (2012-ben 50.000). Úgy vélik, az ok a DTPa vakcina, ezért új, módosított előállításával foglalkoznak. A valódi himlő megszűnt 35 éve, de majom és tehénhimlő poxvirusával humán vonatkozásban is számolni kell. Különleges retroterápiák, fekália transzplantáció, sebek nyüvekkel gyógyítása, féregpete használata bélbetegségekben. Microchimerizmus, olyan sejtek hordozása, amelyek egy másik, genetikailag eltérő egyénből származnak.

Kulcsszavak: arzén, víz fluorozás, ólom, Minamata betegség, pertussis, retroterápiák, microchimerizmus

Summary: Scientific publications of late decade was chosen by the Author. From the trace elements the arsenic has a supposed anticancer effect and able to replace the phosphorus in the alive organism. The fluoridation of drinking water up to no is debated because violation of civil liberties and probable causes tumours, therefore have to decrease the limit of fluoride (from 4,0 mg/L to 0,7-1,2 mg/L). In spite of the fact reduced the lead in the environment, the little quantity also may be harmful as deposited in the human body. The Global changes and Mercury. The story of Minamata disease. A 15 years old girl and 5 other persons diseased in rabies, but she was healed by Milwaukee-protocol.

The pertussis cases in US surprisingly increased (in 2012 50000 cases). The supposed source of cause is the vaccine DPaT. Formulating a newer modified vaccine. Smallpox was eradicated 35 years ago, but monkey pox and Cowpox viruses has started to raise possibility endangering on human. Special treatments: fecal transplant, maggots clean wounds, parasite eggs may soothe the bowel disease. Microchimerism: each of us harbors some cells that originated in other, genetically distinct individuals.

Key words: arsenic, drinking water fluoridation, lead, Minamata disease, pertussis, special treatments, microchimerism

***Mottó: „Being well informed about science
is not the same thing as understanding science.”
(A. Moore, 1951)***

EGÉSZSÉGTUDOMÁNY	58/4 36-54 (2014)	Prof. TakácsSándor
HEALTH SCIENCE	58/4 36-54 (2014)	3526 Miskolc)
Közlésre érkezett:	2013. november 5.	Álmos u 10
Submitted:	November 5 2013	Tel: 46-325-165
Elfogadva:	2013. november 26.	e-mail: femagika@uni.miskolc.hu
Accepted:	November 26 2013	

Bevezetés

A XXI. század első 13 éve is bővelkedett tudományos vizsgálatokban. A közlemények egy része a múltbeli eredményeket validálta, megerősítette és/vagy cáfolta, valamint kiegészítette. Más részük új, néha meghökkentő adatokat prezentált vagy szisztematikus oknyomozó módszerekkel bizonyított addig ismeretlen etológiájú kórképeket. Ezeknek a kutatásoknak során sikerült számos összefüggést tisztázni, új diagnosztikai és terápiás lehetőségekre rámutatni. Úgy tűnik, a humán terület egyik sztárirányzata az őssejt kutatás. Ismeretes, már az embrionális (ES), az indukált pluripotens (iPS) stb. őssejt, jelenlegi és főként jövőbeni alkalmazásuk a feltételezések szerint szinte határtalan. Készült már módszer izomsejt-tenyésztés infarktuszos szívizom pótlására, retina előállítására, sertésben készített vesehumán transzplantációra, új idegsejtek szaporítására. További ígéretes lehetőségek szervek, szövetek előkészítése átültetésre azonos tulajdonságú recipiensbe a kilökődés veszélye nélkül. Elveszített idegsejtek pótlása neurodegeneratív betegségekből.

Vannak örökzöld témák, mint az Alzheimer-kór (AD), Parkinson-betegség (PB), HIV/AIDS, malária (mindkettőnél biztató kutatások folynak a védőoltásukról), környezeti szennyezés (NO, por). Megtanultunk új szavakat, mint quark (elemi részecskék, az anyag alapvető részei; amelyek összeállnak a hadronnak nevezett nagyobb részecskéké, utóbbiak legstabilabbjai a protonok és a neutronok), preon (a részecske fizikában „pontoszerű” részecskék, a quarkokszubkomponensei), nanomedicina (az emberi egészség megőrzésének és javításának módszere molekuláris eszközök és az emberi test molekuláris szintű ismerete segítségével), stb. A tudományos viták is szerves tartozékai a kutatásoknak: valóban meggyógyítható a veszettségben megbetegedett ember? Létezik-e rossz HDL, hasznos-e a kénhidrogén, fluorid, arzén? Veszélyes-e a génmódosított (GM) élelmiszer (növény, arany rizs)? A meglepő és szinte hihetetlennek tűnő közlemények: sebgyógyítás légylárvákkal (nyüvek), fekália transzplantáció (?) *C. difficile* fertőzésben. Úgy tűnik, még számos nyitott kérdés maradt, sok a tisztázni való ismeretlen, felderítetlen tényező. Ezen túl nem hagyható figyelmen kívül az idők során felmerült korrekció igénye sem. Diagnosztika, terápia korszerűsödése, technológiai felülvizsgálata.

A következőkben a teljesség igénye nélkül szeretnék bemutatni néhány, a fentieket is tükröző olyan szemelvényt, amelyek érdeklődésre számíthatnak.

Nyomelemek

A) az **arzén** (As) az ősi kínai medicina hagyományos gyógyszere. Az újkori érdeklődést az váltotta ki, hogy kiderült az arzén rákellenes aktivitású az akut promyelocitás leukémiában (APL) szenvedő betegekben. Az arzéntrioxid (As_2O_3) hatást gyakorol az APL sejtekre úgy, hogy elősegíti egy onkogén protein degradációját, amely az APL sejtek szaporodását,

növekedését irányította. Ez az onkogén fehérje egy ún. fúziós protein, amely a PML egy szekvenciáját tartalmazza, benne van egy cink-protein és α -retinolsav receptor (PML-RAR α). Az As_2O_3 indukálta posttranszlációs módosítás mechanizmusa még tisztázatlan. A PML további identifikálása lehetővé teszi az As_2O_3 aktivitás mechanizmusába való betekintést és az APL-re gyakorolt specifikus hatás megismerését.

A Föld minden élőlénye hat elemtől függ: O, C, H, N, P és S. Úgy tűnik, mégis van kivétel, mert találtak egy baktériumot, amely képes a biomolekulájában, beleértve a DNS-ét is, a P-t a legendás méreggel, az As-nal helyettesíteni. A kétkedők meggyőzésére a közismerten magas As-tartalmú tó vizéből (Mono Lake, Kalifornia) mintát vettek. A tenyésztésre használt táptalajhoz sem P-t, sem P-tartalmú vegyületet nem adtak (ami szükséges lenne a mikrobának). A törzseket többször átoltották és az új DNS-be is beépültek az As molekulák, így a mikrobák tovább éltek. Megállapították, hogy az As a baktérium testében van, és nem szennyeződésből származik. Radioaktív arzenáttal bizonyították, hogy jelen van a fehérjékben, lipidokban, nukleinsavban, anyagcsere frakciókban, tehát beépült a molekulákba, arzenát formájában kötésben az O-nel és C-nel, helyettesítve a P-t a DNS-ben és más molekulákban. Az As-t és más fémeket egy fehérje, az aquaglycerolporin viszi át a sejtfalon. Egy másik baktérium enzim, az arsenitS-adenosylmethyl-transzferáz a szerves As-t konvertáljamethylált formává.

A humán veszélyeztetés fő forrásai: az ivóvíz és a rizs. A talajvízben az As felszabadulása a Fe-oxidtól függ. Anaerob környezetben a mikrobák egy része a Fe(III)-oxidot redukálja, ezzel felszabadítják és oldatba viszik az As-t. A Fe(III) redukciója az elsődleges faktor, amely a talajvíz magas As-tartalmához hozzájárul. A krónikus, alacsony dózisú As hatása nagyon alattomos. Indiában 1980-ban észlelték, hogy a lakosság nagy tömegénél talált furcsa tünetek az As-nal szennyezett ivóvíz fogyasztásának következményei. Ez az arsenicosis, amely gyengeséggel, fáradtsággal kezdődik, ehhez társul a bőr megvastagodása, amely előjele a súlyosabb elváltozásoknak, mint a bőr vagy húgyhólyagrák. A kutak vize több, 100 $\mu\text{g/L}$ As-t tartalmazott (WHO limit 10 $\mu\text{g/L}$).

A rizs 3 milliárd ember kenyere, kérdés, ez az étel növeli-e a rák kockázatát? Ez azért fontos, mert adatok bizonyítják, hogy a rizs és termékei (korpa, keksz) As-tartalma emelkedett. A probléma azért jelentős, mert a rizs kumulálja az As-t. Szakértők óvatosságra intenek, mert nincsenek adatok a rizs és a rák kapcsolatára, de a rizs As-tartalmának csökkentése feltétlenül szükséges, mert az As nem azonnali veszély. Kínában szabályozták az étel határértéket 700-ról 150 $\mu\text{g/kg}$ szerves As-re. A hal és egyéb tengeri élelmiszerek szerves As-vegyületet (arsenobetain) tartalmaznak, amelynek sokkal kedvezőbb a határértéke. Az USA-ban az élelmiszerekkel felvett szerves As napi tűrhető mennyisége 130 μg . Méregteleníteni kell azt a rizst, amely tízszer több As-t tartalmaz, mint a búza és más

cereália (liszt). A méregtelenítés történhet alacsony As-tartalmú rizzsel való összekeveréssel (hígítás).

B) egy elem a **fluorid** (F), amelynek ivóvízhez való adagolása változatlanul vitát provokál. Tudományos körök és civil szerveződések egyaránt tiltakoznak e felhasználás ellen, mondván, hogy az anyag toxikus, veszélyes és sérti az emberek személyiségi jogát.

A fluorozást ellenzőket bátorítja az NRC (National Research Council) közleménye, miszerint a fluorid a legtöbbet fogyasztott drog az USA-ban és figyelmeztet arra, hogy elindíthat több komoly egészségügyi problémát (csontrák, agyvelő- és pajzsmirigy károsodás).

Ezzel szemben a CDC (CentersforDiseaseControl and Prevention Atlanta, USA). véleménye, hogy a XX. század tíz legnagyobb teljesítménye sorába tartozik a családtervezéssel és a védőoltásokkal egyetemben. Ma az USA lakosságának 60%-a fluorozott ivóvizet fogyaszt, beleértve 46 állam 50 legnagyobb városát. 1950-ben települések százai (USA) vitatták az ivóvíz fluorozás szükségességét, az állam, a tudósok és ipar képviselői bizonygatták a fluorid jótékony hatását a caries megelőzésében, a civilek szerint viszont nincs elegendő adekvát tanulmány, amely ezt igazolná. Így aztán egy szövetség a fluorozást úgy nevezte, hogy az egy kommunista folt Amerika megmérgezésében.

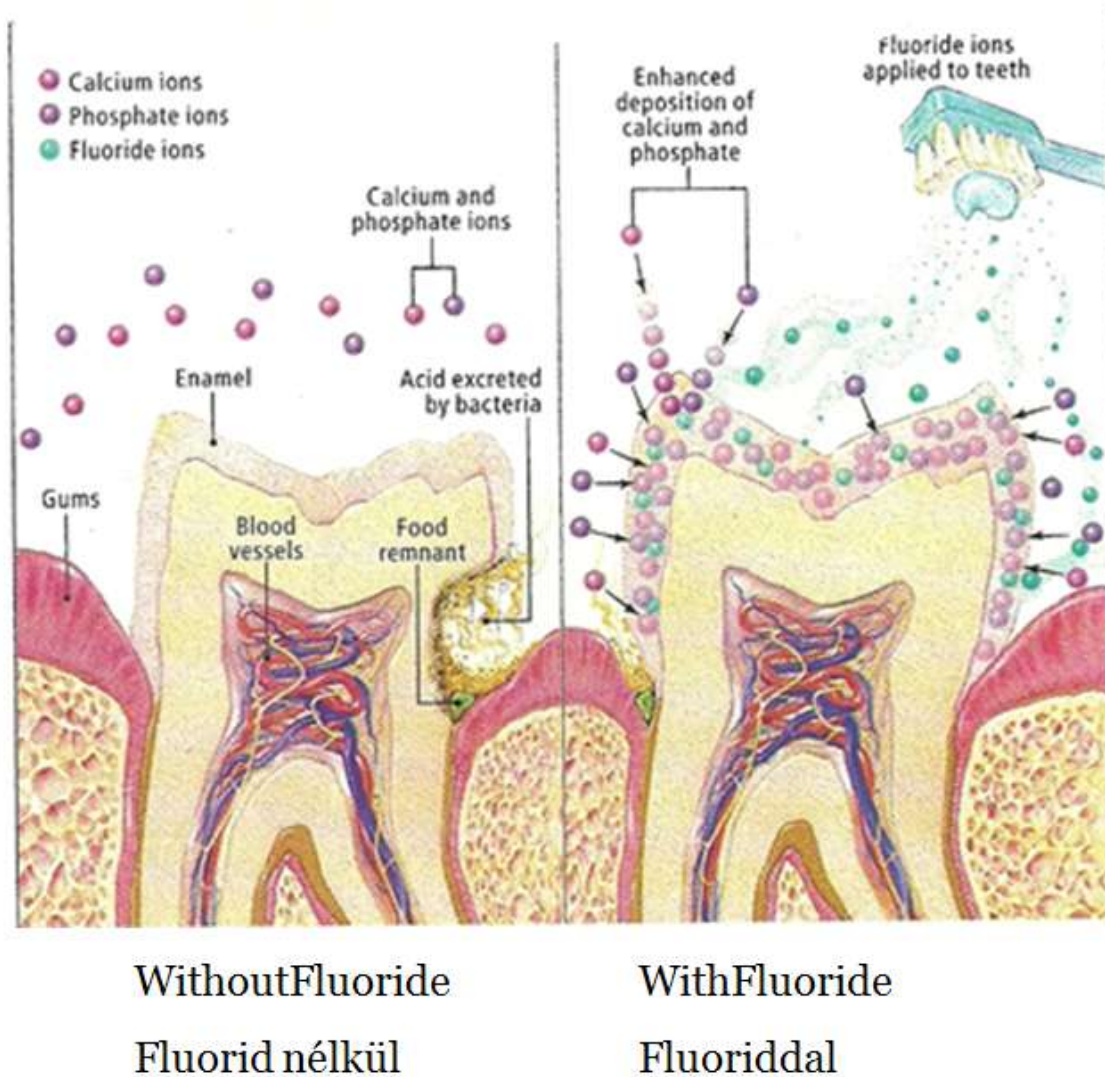
Ezek a viták hazánkat elkerülték, mert az egyszeri próbálkozás kudarca lezárta a további kísérletezést.

A fluorid jótékony és károsító hatását nem részletezve, inkább azok valós és/vagy hipotetikus összefüggéseit szeretném kiemelni.

A cariesgátló hatás két különálló mechanizmusból áll:

A F érintkezik a zománccal és beépül a hidroxilapatit kristály szerkezetébe, egyidejűleg visszahelyez néhány hidroxil csoportot a hidroxilapatit molekulába, így biztosít nagyobb zománcellenállást a savakkal szemben.

A F a fog felszínén mintegy katalizátor elősegíti a Ca és P depozícióját, megkönnyítve a baktériumok által megtámadott zománc folyamatos újraépítését (1. ábra).



1. ábra: Leküzdvé a cariest

Fig. 1: Fighting cavities

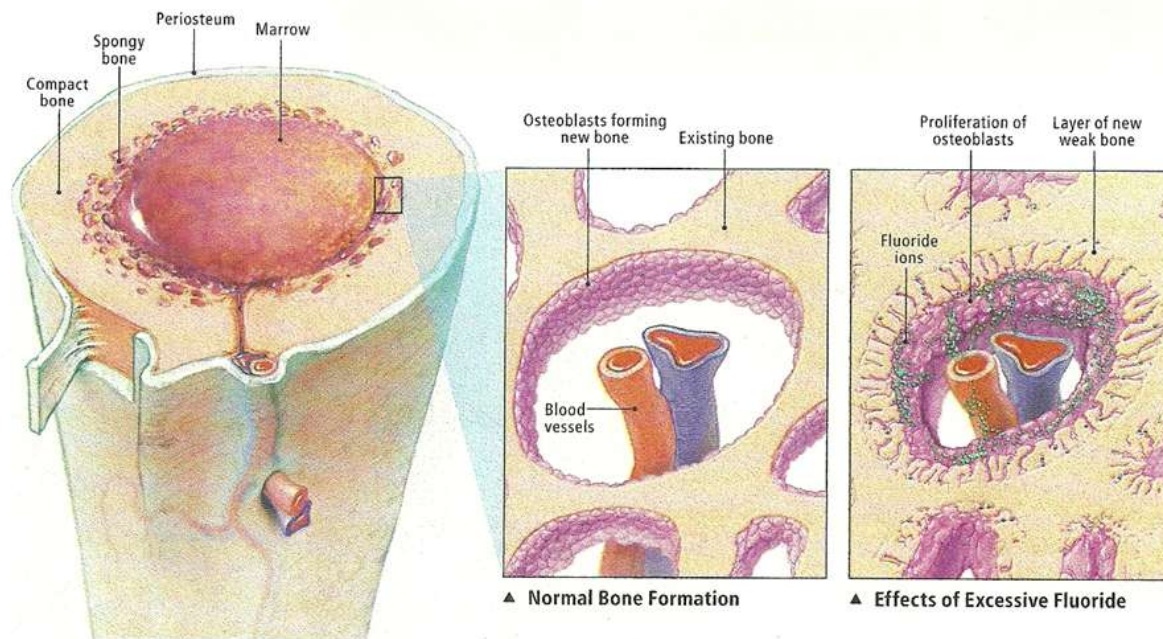
(cit. Fagin D., 2008)

Hatása a csontokra: a csontokban raktározódik, nagy dózis osteoporosist okoz. A csontépítő osteoblastokproliferációját stimulálja, még az idősebb korban is. Úgy vélik, hogy a F fokozza a tyrosin-foszforiláló fehérje koncentrációját, amely biokémiai jelző az osteoblastok felé (2. ábra).

A F megváltoztatja a csont kristályszerkezetét, növelheti a csont tömegét, a szilárdsága viszont csökken (nő a csonttörés kockázata öregeknél, diabeteseseknél).

A legnagyobb vita az osteosarcoma kapcsán van. Az a feltételezés, hogy a F osteoblast stimuláló hatása indukálhat malignus tumort a megszorodott sejtpopulációban. Humán epidemiológiai vizsgálatokban nyert adatok szerint ez a hipotézis bizonytalan (kétes).

A F rákkockázati faktor óvatosan ítéendő meg, mert számos, még nem publikált adat ennek ellentmond.



Normál csontszerkezet

Túlzott fluorid hatás

2. ábra: A fluorid gyengíti a csontot?

Fig. 2: Is Fluoride weakening bone?

(cit. Fagin D., 2008)

1990-ben végzett állatkísérletben (patkány) NaF adagolása után agyi kumulációt észleltek, ha prenatálisan adták, a fiatal patkányok hiperaktívak lettek. Más kísérletek ezt is cáfolták.

Sorozatos epidemiológiai vizsgálatban (Kína) azt találták, hogy a F expozícióhoz alacsonyabb IQ társul. A lehetséges mechanizmus: az AlFkomplex kapcsán kis szeretlen molekulák utánozzák a foszfát molekulát, és így az agyban az enzim aktivitást befolyásolják.

Azt evidensnek tartják, hogy a szilikofluorid (ezt használják az ivóvíz fluorozására) megnöveli az ólom felvételét az agyban.

A F egy másik területe az endokrin rendszer. Az NRC szerint a F finoman (gyengén) megváltoztatja a pajzsmirigy endokrin funkcióját, de hogy hogyan, azt a kutatók sem tudják. Az ivóvíz F határértéke az EPA (Environmental Protection Agency) szerint 4 mg/l. Ezt csökkenteni kell. Javaslat szerint 0,7-1,2 mg/l-re, mert kockázatos mind a gyermekeknél, mind a felnőtteknél.

Sok kutató szerint még az 1,0 mg/l is túl sok, mert a táplálékkal, itallal is fogyasztanak F-t. Az NRC szerint még az alacsonyabb F is felvethet kockázatot.

A vita tart, de a bizonyító erejű kutatások remélhetően tovább folynak.

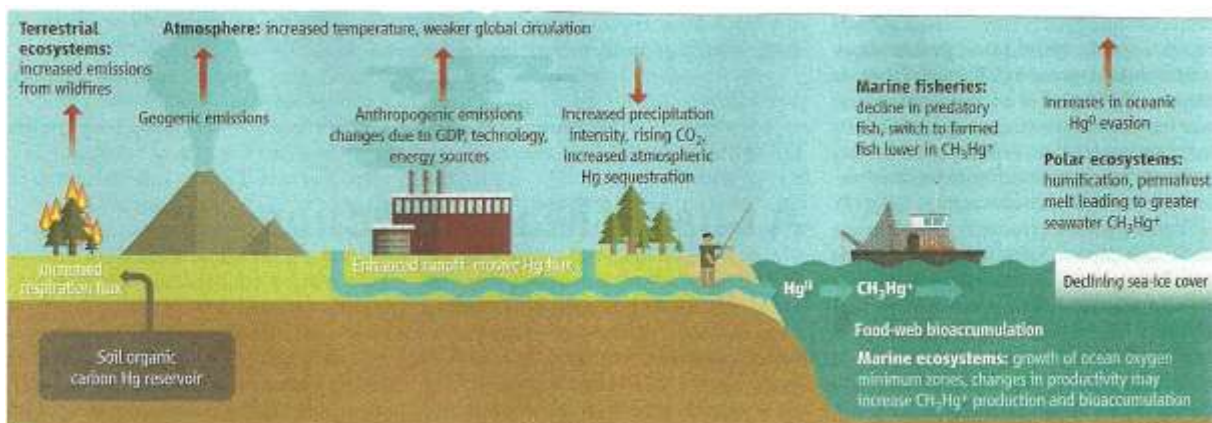
C) **Higany** (Hg), a szépséges gyilkos! Két kiemelkedő környezetszennyezés okozója: az arany-ezüst láz (boom) idején (1890) Észak-Amerikában a bányászásból eredően évente 2600 t Hg került a levegőbe, 1932-től egy vegyi üzem folyamatosan bocsátott ki szenny- és

hulladékvizével Hg-t, amelyet a közeli tengeröbölbe juttattak (Minamata). Az aranybányászok között gyakorivá vált az agykárosodásra utaló, végtagi elváltozásokkal és fejlődési rendellenességgel járó tünetcsoport. A halászok és családjaik körében egy „idegen betegség” tüneteit: végtagok zsibbadását, nehéz járást és beszédet, progrediáló görcsöket és halált észleltek. A később verifikált és a Hg-nyal ok-okozati összefüggést mutató megbetegedést eredeti helyéről Minamata-betegségnek nevezték el.

Rövid története: a ShinNipponChissoHyrio vegyi üzemet létesített 1908-ban, ahol műtrágyát gyártottak. 1932-ben szintetikus (mű)anyaggyártáshoz acetaldehydet használtak és katalizátorként higany-szulfátot. A termelés mellékterméke metilhigany, amely szenny- és hulladékvízzel a Minamata öböl vizébe került és beépült a vízi szervezetekbe (halak, kagylók stb.). 1950-ben a város lakossága kb. felének megélhetése direkt vagy indirekt úton az üzemtől függött. 1956-ban észlelték a betegség tüneteit (l. előbb), 54 súlyos beteg, 17-en meghaltak. 1959-ben szennyvíztisztító épült, de alkalmatlan volt a higany eltávolítására, ezért 1968-ban leállították az acetaldehyd felhasználását.

- 1977 – bizonyítottan súlyos betegek kártalanítása (160-180 ezer USD/fő).
- 1995 – az enyhébb tünetekkel érintett 11.000 ember kártalanítása (26.000 USD/fő).

A Hg globális körforgalma: természetes körülmények között a talajban, kötött formában, a nehézfémekben gazdag geológiai összletekben és a szénekben található. Ebből a hosszú életű stabil állapotból az ember szabadítja fel a bányászat során és fosszilis tüzelőanyagok elégetésével. A kisebb méretű aranybányászat mellett a globális antropogén emisszió nagyobb részben a széntüzelésű erőművekből származik (3. ábra).



3. ábra: Globális változás és a higany (értelmezés a szöveges részben)

Fig. 3: Global Change and Mercury

(cit. Krabbenhoft D.P., 2013)

A levegőbe jutott higany (Hg^0) élettartama hosszú (6-12 hónap) és a légmozgással transzportálódik a fél vagy egész glóbuszra kiterjedően. A légkörben oxidáló anyagokkal,

mint a bróm reakcióba lép és vízben kiválóan oldódó Hg^{2+} -vé alakul, majd kiülepszik a talaj felszínére és a vizekbe. Egy része visszaredukálódik Hg^0 -vá és újra a levegőbe jut (re-emisszió), a vízben, talajban évtizedekig-évszázadokig marad és beépül a litoszférába.

A szervetlen Hg metilálása nedves közegben (tavak, folyók, óceánok) következik be (CH_3Hg^+), amely potenciális idegméreg. Ez a Hg-vegyületkoncentrálódik az élelmiszerláncban, feldúsul a ragadozó halakban (bennük a tengervízhez képest milliószor több a Hg). Így az ember számára a metilhiganyexpozíció fő forrása a hal.

Epidemiológiai tanulmányok szerint a tartós CH_3Hg^+ expozíció gyermekeknél neurokognitív hiányt, míg felnőtteknél cardiovascularis ártalmat okoz.

A Hg globális biokémiai ciklusát befolyásolja a gyors klímaváltozás. A globális cirkuláció gyengülése, az emelkedő hőmérséklet érinti az atmoszférikus oxidációt és a globális ülepedés szóróterületét, direkt vagy indirekt módon. Extrém viharok fokozott kiülepedéshez vezetnek.

A Hg legnagyobb rezervoárja a talaj. A gyakori erdő(bozót)tüzek mobilizálják a talajban levő Hg-t. A metilhigany képződésre hat az óceán mozgásának változása, produktivitása és az oxigénszegény zóna növekedése.

A magasabb hőmérséklet következtében olvadó sarki jég fokozza a tengervíz Hg-veszteségét, mert emelkedik a Hg^0 párolgása.

A Hg ciklus és bioakkumuláció egyéb humánfüggő változás eredménye is lehet, ugyanis az atmoszféra ózon (O_3) koncentrációjának növekedése emeli a Hg tartózkodási idejét 66%-kal. Vulkanitörésekből és erdőtüzekből 10% az emisszió.

A táplálékban gazdag tengerparti ökoszisztémában is több a Hg-tartalom. Mai ismeretek szerint a Hg-emisszió fő forrásai: az aranybányászat (mechanikus és kézi) évi 727 t, és a széntüzelésű erőművek 475 t.

A globális kibocsátás becsült értéke mintegy 2000 t/év. Az UNEP (United Nations Environment Program) szerint ez lehet akár kisebb (1010 t/év) vagy nagyobb (4070 t/év) is.

Ajánlás: alkotni kellene egy hatékony globális monitoring rendszert, mérőműszereket, amelyek képesek pontosan detektálni a Hg változásait, koordinált adatbázis kiépítése, haj- és vizeletminták gyűjtése és analizálása (kérdés, milyen populációt érintően).

D) Az Amerikai Egyesült Államok a XX. század egyik meghatározó teljesítményének tartja, hogy megállították a környezet **ólom** (Pb) szennyezését. Megoldották a benzin, a különböző festékek Pb-mentesítését, kiváltották a Pb-tartalmú ivóvízvezetéseket és szerelvényeket, valamint a fém konzervek lezárásához használt ónt. Ma közvetlen expozíció az Pb ipari feldolgozása, felhasználása során lehetséges. Az Pb toxikus hatásai, mint idegrendszer

(központi és perifériás), szív-keringési-, vérképzőrendszer, vese, csontok, stb. jól ismertek a szakirodalomban.

Az OSHA (Occupational Safety and Health Administration) a veszélyeztetett munkahelyen dolgozók vérének Pb-tartalmát 40-60 µg/dl-ben engedélyezte (1978). Ez a határérték 35 éve nem változott. „Ez felháborító.” (I. Chen, 2013). Egy 2007. évi döntés szerint azokat a munkásokat, akik vérében az Pb 20 és 30 µg/dl, a munkahelyről el kell tiltani mindaddig, amíg az 15 µg/dl alá nem csökken. Az újabb adatok szerint az Pb expozícióban dolgozók vérében még mindig túl magas az Pb (tízezrek vérében meghaladja a 10 µg/dl-t). Ezért sürgetik a határérték felülvizsgálatát.

A kérdés, hogy akkor a környezeti Pb „eltemetett örökség”-ként (I. Chen) maradt-e ránk? Az a vélemény, hogy az Pb még mais megmaradt gyakori és veszélyes környezetszennyezőnek. A festékekből, az ipari és benzin emisszióból származó, talajra (tárgyakra, növényekre) leülepedett Pb-tartalmú por a levegőmozgással (szelek, viharok) képes eljutni (transzmisszió) kisebb-nagyobb távolságokra és az immiszió révén az embert veszélyeztetni. Természetesen e másodlagos expozíciójú Pb-koncentrációja lényegesen kisebb, de annak csontokban való kumulációja mégis bekövetkezik, és elérheti a csontszövetre számított 10-20 µg/g-t. A csontokban deponált Pb a szervezetet érő súlyos károsodások (betegségek, traumák, stb.) hatására mobilizálódik és a keringésbe kerülve akár krónikus toxikus hatást is kifejthet. Egyes adatok szerint a mobilizáció bekövetkezhet az életkorral is (az idős emberek még a benzin és festék érában exponálódtak), ami kismértékű vérólomszint-emelkedést és csontsűrűség-csökkenést okoz.

A tartós kis mennyiségű vérólom közvetlen veszélyezteti az erek endothel sejtjeit, inaktiválja a NO molekulákat és gyengíti a veseműködést, emeli a vérnyomást 1%-kal.

Egy 12 éves felmérés szerint akiknek kezdetben 3,63 µg/dl volt a vérólomszintje, 1,5-szer nagyobb volt a szív-roham eredetű halálozás, a stroke és egyéb szíveredetű problémák azokkal szemben, akik vérében az Pb 1,93 µg/dl volt. Emelkedett CVS halálozás még a 2,0 µg/dl esetében is tapasztalható volt. Az nem világos, hogy az ilyen egészségkockázat a tartós Pb expozíció következménye, vagy szerepet játszott benne, hogy idős felnőttek is a vizsgálat körébe tartoztak.

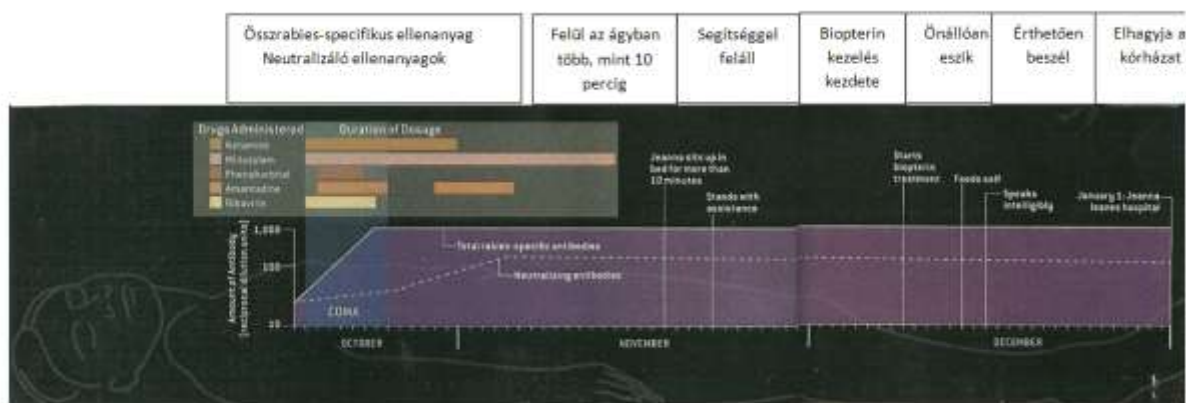
A legtöbb kutató ismeri az Pb okozta veszélyeket, mégis alábecsülik a kis mennyiségek felnőttekre gyakorolt hatását.

Fertőző betegségek

A) A **rabies** egyike a legrégebbi és legfélelmetesebb betegségeknek. 2004-ben a Wisconsin Gyermekkorházba Milwaukee-ban egy 15 éves lányt vittek be veszettség tüneteivel (denevér harapta meg) és sikeresen meggyógyították, hasonlóan másik öt beteghez, akik immunizálás

ellenére betegedtek meg. Az itt alkalmazott új terápiás eljárást nevezték el „Milwaukee-protokol”-nak (4. ábra).

- Olyan gyógyszert használtak, amely a neurotranszmitterekre hat és neuroprotektív. Ketamin: neuroprotektív és gátolja az ún. NMDA (N-metil-D-aszpartat) receptor-glutamát receptorok (a glutamát receptorok elsősorban az idegsejtek membránján lokalizálódnak) membrán proteinjeit, amelyek képesek a neuronokat elpusztítani a stroke vagy egyéb agysérülés után, amikor túl aktívvá válnak.
- Midazolam: nyugtató a benzodiazepin csoportból, a phenobarbiturallal együtt segítették az agyi aktivitásszuppresszióját.
- Amantadin: szintén az NMDA receptorok gátlásában segít, csak egy másik oldali kötésben.
- Biopterin: kémiaiilag hasonlít a folsavhoz, limitált mennyiségben jelen van az agyban, ahol kritikus szerepe van a neurotranszmitterek, mint a dopamin, epi- és noradrenalin, szerotonin, melatonin elkészítésében. Kontrollálja az agyi enzimeket, pl. a NO-szintáz, fenntartja az erek tónusát és az agy táplálkozását.



4.ábra: A Jeanna-t megmentő kezelés a Milwaukee-protokol

Fig. 4: The treatment that saved Jeanna – the Milwaukee-protocol

(cit. McKenna M. 2013)

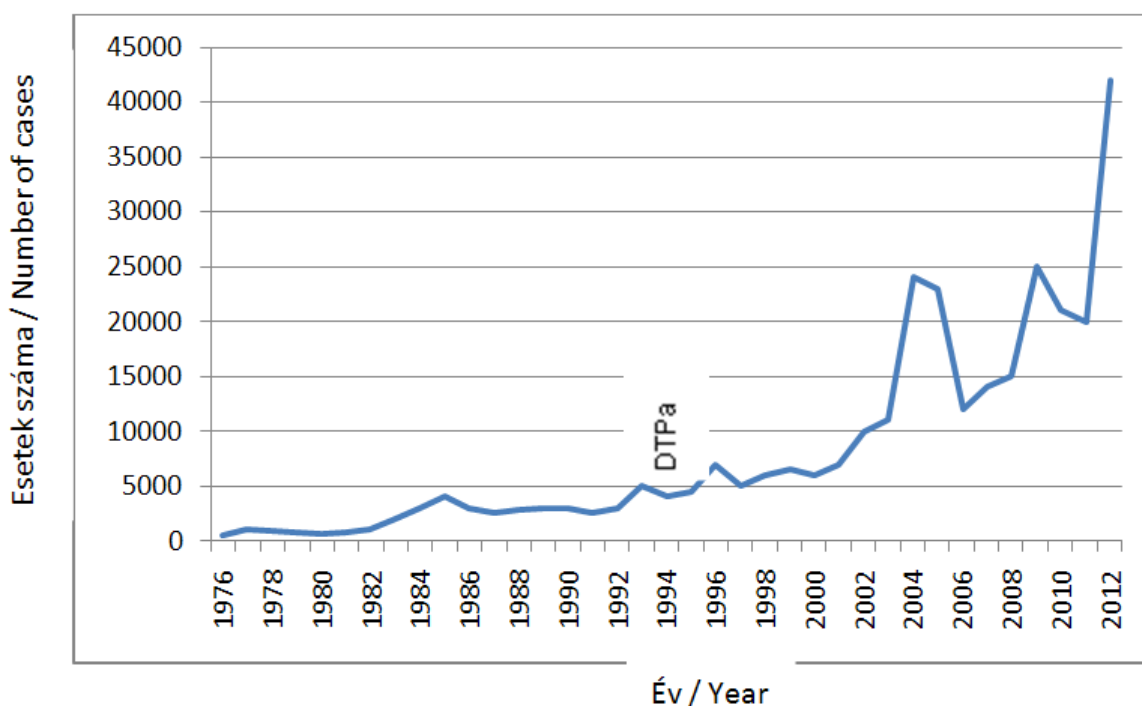
Tény, a biopterin alacsony szintje megmagyarázza a rabies legtöbb tünetét és más, késői hatását (perifériás idegek tünetei). A gyógyulás időtartama: 2004. október 19 – 2005. január 1. volt, ára: 800.000 USD. Az eredményt vitatják, mondván, nem védi meg más (a denevéren kívüli) veszett állat marásától a megbetegedett ember életét. A kutatók remélik, hogy állatkísérletekkel bizonyíthatják az eredményeket.

A protokolt a közlés utáni két évben (2005-2007) hat esetben kipróbálták (Németország, India, USA, Thaiföld) eredménytelenül. Feltételezés: nem adtak elegendő gyógyszert.

Egy 2012-es tanulmány szerint felismerték, hogy nem minden rabies egyenlő vagy általános a halálos kimenetellel. Úgy vélik azért, mert a denevér és róka gyengébb vírust hordoz, valamint az emberek egy részének immunrendszere képes legyőzni a vírust védőoltás nélkül. A kutyák több virulens vírust hordoznak, ezért világszerte a legveszélyesebbek az emberre. A WHO adatai szerint a világon évente 55.000 ember hal meg rabiesben.

Az orvosok azon vitatkoznak, jó-e a protokoll, a közegészségügyi szakértők viszont megegyeznek abban, hogy leghatásosabb az, ha a betegség forrását kezelik. A kutyák védőoltása az alap a humán rabies csökkentésére, ráadásul a kutya vakcina a legkevésbé költséges. A 375 millióra becsült kóbor kutyát megpróbálják vakcinálni (Afrika, Ázsia). A humán exponáltak közül évente 15 millió embert részesítenek védőoltásban.

B) A **pertussis** paradoxon. A biztonságos vakcina bevezetése eredményezte a súlyos, sokszor halálos betegség megszűnését és/vagy csökkenését. Ám a szerencse megfordult, mert 1995 után az USA-ban folyamatosan emelkedtek a pertussis esetek. Ez az időszak megfelel az új, a DTPa vakcina alkalmazásának. 2010-ben Kaliforniában már 9.000 esetet regisztráltak. 2012-ben a betegek száma 50.000 (1955 óta a legmagasabb), 18 a halottaké és sok a kórházi kezelésre szoruló aránya (CDC) (5. ábra).



5. ábra: Pertussis esetek száma az USA-ban 1976-2012 (2012-re előzetes adatok)

Fig. 5: Pertussis cases by Year 1976-2012 in the USA (2012 data are provisional)

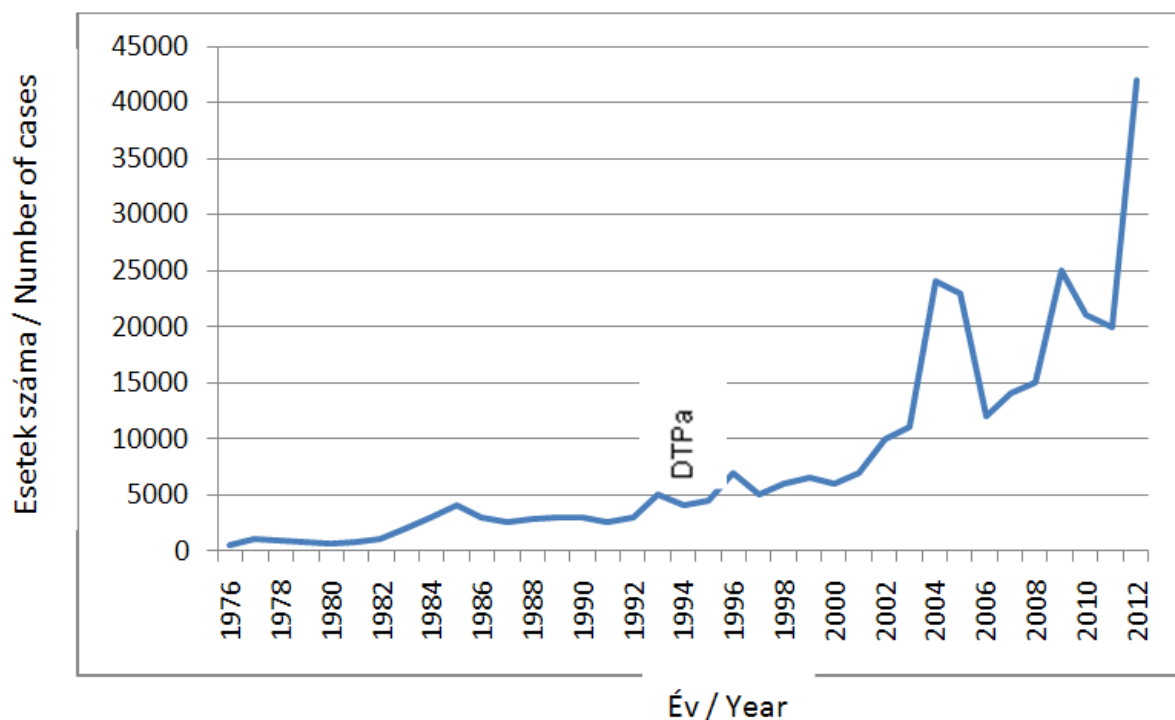
(cit. Allen, 2013)

Az okokat keresve a Nashville-i Egyetem kutatói a védőoltásra gyanakodtak, mert a vakcinához való hozzájutás a túlzott ára miatt nehézkes, valamint nem végeztek olyan hosszú

ideig immunitásvizsgálatot, mint amennyit a vakcina megkívánt. Viszont 1990-ben a DTPa bevezetésekor az Egyetem is ajánlotta a vakcina bevezetését, mert biztonságosnak tartották. A régi DTP vakcina elölt pertussis baktériumot tartalmazott, az új (acellularis) annak csak egy tisztított darabját. Intenzív kutatás folyik, hogy miért jobb a DTPa, amelynek védőhatása nem olyan tartós (hosszú).

A DTP-t 1940-ben vezették be, de gyakori volt a mellékhatás, magas láz, görcsös rohamok. Előbb gyártási hibára gondoltak, de kiderült, hogy a baktérium sejtmembránjában levő endotoxin a felelős. Ezt távolították el a DTPa-ból. A járvány kitörése megosztotta az egészségügyi szakembereket. A CDC utatíói úgy találták, hogy a DTPa vakcina az első évben mérsékelten hatásos, az immunitás pedig 5 éven túl meredeken csökken.

Weiss szerint a vakcinával van a baj. A teljes sejt vakcina több, mint egy tucat antigént tartalmaz, az acelluláris csupán 1-4 közöttit, beleértve a pertussis toxint. Az USA-ban most mind a két vakcinát használják, azt amely tartalmazza a baktérium felszíni fehérjéjét a filamentosushaemagglutinin antigént (FHA) és a pertactint. Ezekre a proteinekre az acellularisvakcina magas, emelkedett szintű antitesteket produkál, de úgy tűnik, ezek nem mindegyike bír döntő jelentőséggel az immunitásban. Javasolják, hogy a terhesek kapjanak egy booster (erősítő, növelő) változatot a DTPa-ból. Ez segíthet a csecsemő első fertőzésének megelőzésében. Javasolják továbbá, hogy a serdülők is kapjanak egy második boostert és legyen hét oltás a születéstől 16 éves korig.



6. ábra: Pertussis esetek Magyarországon, 1990-2012 (Előzetes adatok, 2013. 1-41. hét)

Fig. 6: Pertussis cases in Hungary, 1990-2012 (2013 data are provisional)

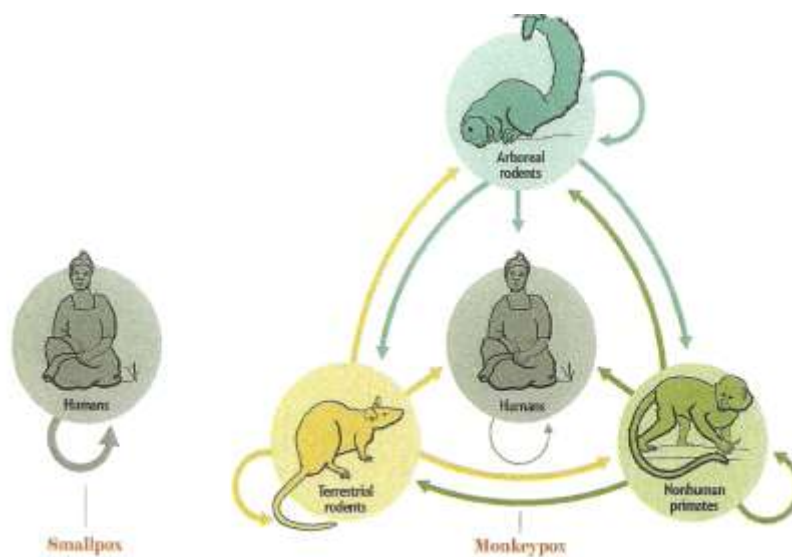
A CDC szakértője, Clark és más epidemiológusok szerint azokban az országokban, ahol a DTPa-t használják, folytatódni fog a pertussis esetek számának emelkedése.

A hazai adatokat (1990-2012) a 6. ábrán tüntettük fel.

C) A **poxvírus** új fenyegetése. A valódi (humán) himlőt sikerült eradikálni, de a vírus „unokatestvére”, a majom- és tehénhimlő itt maradt és kész a visszatérésre.

A himlő korszakában ez a betegség megölte a fertőzöttek egyharmadát, csak a XX. században több mint 300 millió áldozata volt. 35 éve a himlő eradikációja után megszüntették a védőoltást, így az ezt követően születettek nem szereztek immunitást.

A majom- és tehénhimlő elkezdett szaporodni, amely járványként robbanhat a himlőveszélyes területeken. 1996-1997-ben 511 eset Nigériában, 2006-2007-ben 760 eset a Közép-Afrikai Köztársaságban. A majomhimlő a nem várt mértékben emelkedett, a legtöbb olyan országban, ahol nem vakcináltak (Kongóban 1980 óta). A majomhimlő azért veszélyesebb, mert sok más állatot, rágcsálót, emlőst fertőzhet és az emberhez jobban adaptálódott (7. ábra). A mai vírus néhány jellemzőjének változása lehetővé teszi, hogy egy jóval patogénebb vírussá váljon. A házimacska is fertőződhet a vírus hordozó és/vagy beteg kis rágcsálóval (egér, pocok, patkány, stb.) való kontaktus útján. A tehénhimlő okozta fertőzés enyhébb lefolyású.



7. ábra: Miért nehezebb a majomhimlőt ellenőrizni, mint a valódi himlőt?

Fig. 7: Why Monkeypox is harder to control than Smallpox

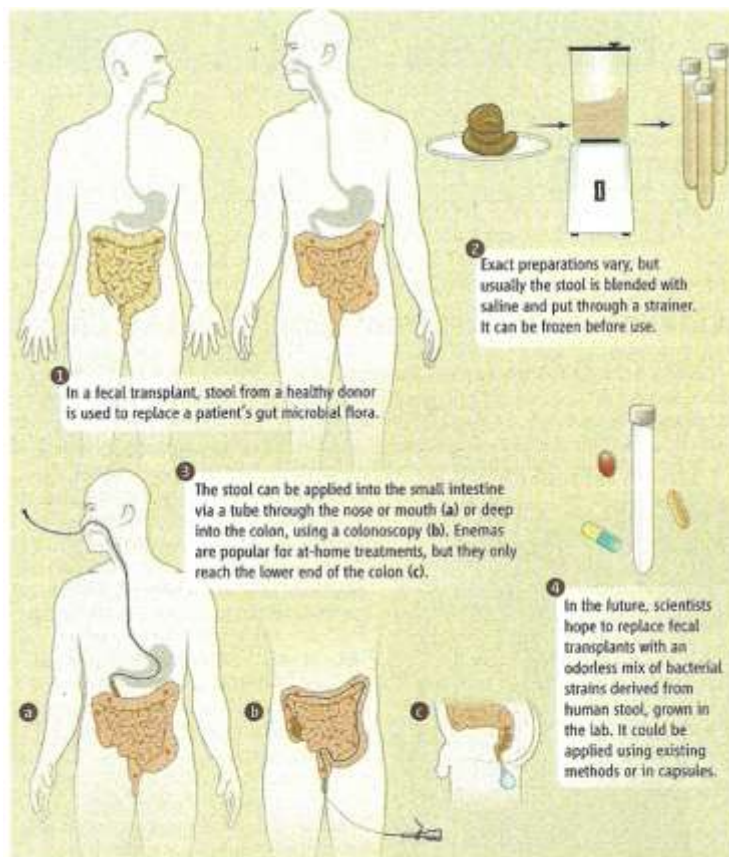
Mivel a nem vakcináltak tömege növekszik, a himlőszakértők azt várják, hogy a majom- és tehénhimlő okozta humán fertőzések incidenciája folyamatosan emelkedik.

Az ősi háborúskodás ember és poxvírus között nem fejeződhet be, de új eszközökkel, éberséggel és surveillance-szal jobban kézben tartható.

Különleges furcsaságok

A) Számos betegség kezelésére ajánlják a **fekália transzplantációt!** Bár több tudományos tanulmányt tartanak még szükségesnek a kezelés úttörői.

2006-ban egy 81 éves idős nő kórházi húgyúti fertőzés után fellépő komplikáció miatt úgy tűnt, nem éli túl a betegséget. Felfekvései, magas láza volt és nem bírt enni. Antibiotikum kezelés után kipusztult a colon mikroba populációja, de egy opportunista baktérium, a *Clostridium difficile* túlélte félelmetes hasmenést bélgyulladást okozva. A *C. difficile* notórius patogén, amely az USA-ban évente 14.000 ember halálát okozza, és sokan szenvednek a mikroba okozta visszatérő fertőzéstől. Az ilyenkor szokásos terápia a vancomycin, de gyakran vele szemben kialakul a rezisztencia. A kezelőorvos (*M. Nieuwdorp*) régebbi tapasztalatokat tanulmányozva talált egy 1958. évi publikációt, amely a fekália transzplantációról szólt. Ezt nem tekintették tréfának, ezért döntöttek: a idős nő vastagbél tartalmát kimosták, remélve, hogy a *C. difficile* is benne van, majd a donortól (jelen esetben a fia) vett széklet egészséges bélflóráját visszahelyezték a betegbe. A fiú székletét egy keverőgépben sóval elegyítették, majd fecskendővel egyenesen a duodeumba juttatták egy vékony orrszondán keresztül (8. ábra). Három nap múlva az idős nő elhagyta a kórházat.



1. A fekália transzplantációra egészséges donor székletét használják a beteg bél flóra helyreállítására.
2. A pontos preparáció változó, de általában a székletet sóval elegyítik, majd szűrik. Használat előtt lefagyasztják.
3. A széklet bélbe juttatása történhet: száj- vagy orrszondán át a vékonybélbe (a), kolonoszkópon keresztül mélyen a vastagbélbe (b), vagy otthon elvégezhető beöntéssel a vastagbél alsó szakaszába (c)
4. A kutatók remélik, hogy a jövőben a fekália transzplantáció szagtalanított tenyésztéssel, melyet az emberi székletből laboratóriumban készítenek, a már ismert kapszulás módszerrel megoldható lesz.

8. ábra: Hogyan oldják meg a fekália transzplantációt?

Fig. 8: How fecal transplantation works?

A kezelőorvosok elhatározták, hogy a következő hónapokban a *C. difficile*-s betegeket hasonlóan gyógyítják. A hat beteg közül négy azonnal meggyógyult, a másik kettő a második donor után szintén. A transzplantált baktériumok azonnal helyreállították az egészséges bélflórát. A kezeléssel szembeni szkepticizmus elmúlt, és már sok orvos egyetért azzal, hogy a *C. difficile* fertőzés kezelhető egészséges széklet-transzplantációval. A kutatók pozitív hatásról számolnak be több mint 15 különböző betegség esetén is, bár legtöbbször a bizonyítás még gyenge.

A publikált betegcsoportok a gyakoriság és megerősítés szerint:

- randomizált, kontrollált vizsgálat: visszatérő *C. difficile* fertőzés, anyagcsere szindróma
- sorozatosan közölt esetek: IBS (IrritableBowelSyndrome), chr. obstipatio, colitisulcerosa, Crohn-betegség
- szórványos esetközlések: chr. fáradtság szindróma, sclerosis multiplex, idiopathiasthrombocytopaenia , autismus

A transzplantáció történhet duodenális orrszondán át, kolonoszkóponkeresztül mélyen a colonba, beöntéssel a vastagbél alsó szakaszába.

Felvetették, hogy a transzplantációval esetleg átvihető veszélyes vírus, baktérium és parazita. Ezt elkerülendő, fontos a donor kivizsgálása.

B) Középkori és modern sebgyógyítás

A tanulmány bemutatja, hogy a nyüvek hogyan tisztítják a sebet és segítik annak gyógyulását. Az antibiotikum korszak előtt az orvosok a sérülések gyógyítására és a fertőzés megelőzésére használták a nyüveket, mert azok kizárólag az elpusztult szöveteket fogyasztották. Erről már megfeledkeztek, de az antibiotikum rezisztencia miatt újra előtérbe került a használata és az FDA (Food and DrugAdministration) 2004-ben jóváhagyta, mint értékes „orvosi eszköz”-t. Napjainkban az egészségügyi ellátás részévé vált (9. ábra).



9. ábra: Középkori és modern terápia

Fig. 9: Medieval and modern therapy

(cit. Arnold C, 2013)

A sterilizált légytetéből kelt lárvákat egy tea filterhez hasonló csomagban direkt a sebbe helyezik. A filter megelőzi (gátolja) a nyüvek elmászkálását és komplettálja az érési folyamatukat a teljes légykifejlődésig.

A sebészi incisiókat a nyüvek megtisztítják, a sebgyógyulást segítik, az elhalt és fertőzött szöveteket (sebzáródást gátlók) eltávolítják.

Egy közlemény szerint a nyüvek szekrécija szabályozza a komplement választ, amely megtámadja a patogén mikrobákat, védve a sebet a fertőzéstől. A túl sok komplement viszont krónikus gyulladáshoz vezethet (nyitva maradhat a seb, fertőzésveszély).

A sebek 50-80%-a gyógyulhat a nyüves kezelésre. A kutatók tovább vizsgálják azt a folyamatot, amellyel a nyüvek ezt a „csodát” művelik.

C) A féreg csodaszer

Makákó majmok súlyos krónikusdiarrhoeját féreggel gyógyították. Emberi bélgyulladásra (IBD – Inflammatory Bowel Disease) adott sertés orsóféreg peték a tüneteket csökkentették. A fejlődő országokban az IBD sokkal ritkább, mert a helminthiasis gyakran endémiás, így a kettő némi jóindulattal összevethető.

A kutatók öt fiatal, idiopathiás krónikusdiarrhoeában szenvedő makákó mindegyikének adtak 1000 *Trichuris trichiura* petét. Négy állapota javult, visszanyerte súlyát. A vizsgálat indulásakor a majmokban abnormálisan magas volt a colon mucosa sejtmembránját károsító baktérium. A kezelés után a colon baktérium közössége lényegesen megváltozott, a féreg expozíció helyreállította a bél mikroba egyensúlyát, segítette az epitheliás sejtek megújulását, csökkentette a baktériumok mennyiségét.

A kutatók egy része most kezdett sertés orsóféreg-petékkal humán vizsgálatokat – colitisulcerosában szenvedő betegeknél. Ha sikeres lesz, akár probiotikumként is szolgálhat.

Microchimerizmus

Az emberiség genetikailag különböző egyedekből áll, mégis pl. a terhes nő és magzata – bár kis számban – egymás sejtjeit hordozza. Az újabb kutatások szerint mindannyian hordozunk olyan sejteket, amelyek egy másik, genetikailag eltérő egyénből származnak. Ez az állapot a microchimerizmus (MC). Azért mikro, mert relatíve kevés sejtet foglal magában (chimera = mitológiai állat, amely oroslán, kecske és kígyó kombinációja). A magzat a terhesség alatt kap és megőriz anyai sejteket, viszont magzati sejtek jutnak az anyába. A szerzett sejtek évtizedekig megmaradnak, integrálódnak a szövetekbe és részei lesznek a szervezetnek. Ezeknek a hatása felhasználható a terápiában, pl. az autoimmunitás megfékezésére vagy a sérült szövetek regenerálására. Anyai sejtek az anyatejjel is átjuthatnak. A kölcsönösen átjutott sejtfrakciók a befogadóban perzisztálnak (10. ábra).

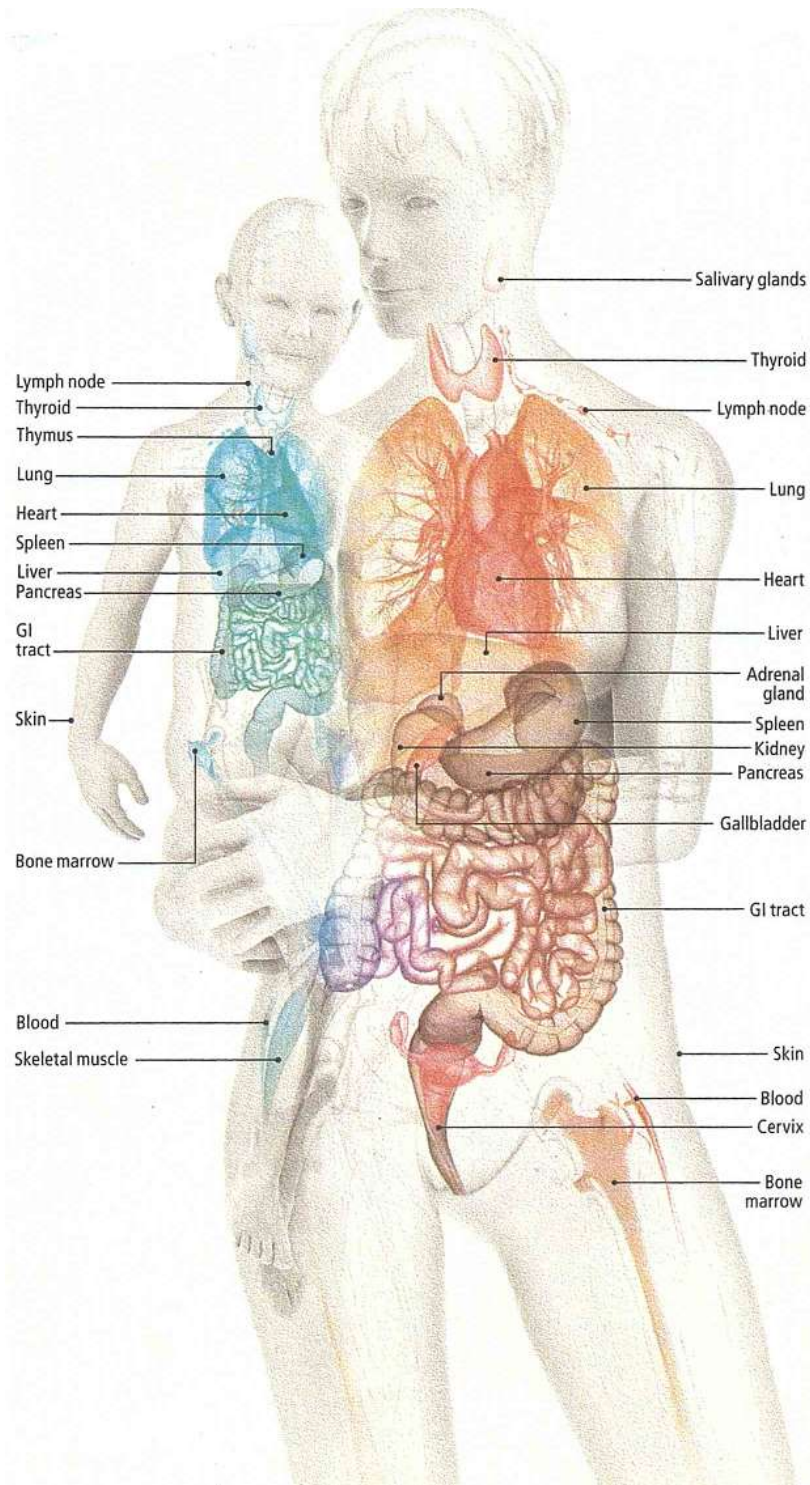
A microchimerizmus és a betegségek

- anyai transzfer a magzatba: biliarisatresia (májkárosodás), juvenildermatomyositis (immun attack bőrre és izomra), lupusneonatalis (immuntámadás a magzati szövetekre), scleroderma, inzulinfüggő 1-es diabetes (pancreas károsodás), pityriasislichenoides
- magzati transzfer az anyába: emlő-, cervix rák, sclerosis multiplex, preeclampsia, rheumatoidarthritis, scleroderma, systemaslupuserythematosus, pajzsmirigybetegség.

Bárki (férfi, nő, gyerek) hordoz anyai sejteket. Férfi sejt a nőben magzati transzfer révén, sejtazonosításkor derül ki, hogy van egy Y és egy X chromosoma.

A magzati immunsejtek a patogén mikrobákkal szemben erős reakciót mutatnak, segítve ezzel a gyenge anyai immunitást, viszont súlyosbítják az anya rheumatoidarthritisét (RA). Ez a magyarázata, hogy a terhesség alatt és szülés után néhány hónappal visszatér az RA.

Valószínű, hogy az MC velünk van az élet legkorábbi szakaszától jóval a felnőtt korig.



10. ábra: Ahol a sejtek letelepednek

Fig. 10: Where the cells settle

IRODALOM

REFERENCES

1. *Willoughby E.*: A cure for rabies, *Scientific American*, 2007.Vol. 296.No. 4. pp. 71-77.
2. *Stone R.*: Arsenic and paddy rice.A neglected cancer risk.*Science*, 2008.Vol. 321.Issue 5886. pp. 184-185.
3. *FaginD.*: Second thoughts about Fluoride.*Scientific American*, 2008.Vol. 298.No. 1.pp. 58.
4. *Neelson L.*: Your cells are my cells. *Scientific American*, 2008.Vol. 298.No. 2. pp. 64-71.
5. *Zhang X.W. et al.*: Arsenic trioxide controls the fate of PML-RAR α oncoprotein by directly binding PML. *Science*, 2010.Vol. 328.Issue 5975. pp. 240-243.
6. *FendorfS. et al.*: Spatial and temporal variations of groundwater arsenic.*Science*, 2010, Vol. 328.Issu5982., pp. 1123-1127.
7. *Pennis E.*: What poison? Bacterium uses Arsenic to build DNA and other molecules. *Science*, 2010.Vol. 330. Issue 6009., pp. 1302.
8. *McKenna M.*: Rethinking Rabies. *Scientific American*, 2013.Vol. 309.No. 2. pp. 22-24.
9. *Chen I.*: Lead's buried legacy. *Scientific American*, 2013.Vol. 309. No. 3., pp. 21.22.
10. *Shah S.*: New treat from poxviruses. *Scientific American*, 2013.Vol. 308.No. 3. pp. 53-57.
11. *AllenA.*: The Pertussis paradox. *Science*, 2013.Vol. 341.Issue 6145. pp. 454-455.
12. *Harmon K.*: Worm elixir. *Scientific American*, 2013.Vol. 308. No. 2., pp.10.
13. *ArnoldC.*: Medievaland modern. *Scientific American*, 2013.Vol. 308.No. 4.pp. 9.
14. *De Vrieze J.*: The Promise of poop. *Science*, 2013.Vol. 341.Issue 6149. pp. 954-957.
15. *McKenna M.*: The Pertussisparable. *Scientific American*, 2013.Vol. 309.No. 4. pp. 23-24.
16. *Lubick N., N. Malakoff N.*: With Pact's completion, the real work begins. *Science*, 2013.Vol. 341.Issue 6153. pp. 1443-1445.
17. *Normile D.*: In Minamata, Mercury still divides. *Science*, 2013.Vol. 341.Issue 6153. pp. 1445-1447.
18. *Wade L.*: Gold's dark side. *Science*, 2013.Vol. 341. Issue 6153, pp. 1448-1449.
19. *Krabbenhoft D. P., SunderlandE.M.*: Global change and mercury, *Science*, 2013.Vol. 341.Issue 6153. pp. 1457-1458.
20. EPINFOEpidemiológiaiInformációsHeti lap, Budapest, OEK, 1990-2012.