

A korszerű modulátor kezelés hatása A FAGOCITÓZISRA CISZTÁS FIBRÓZIS ESETÉN

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

BEVEZETŐ

A közelmúltban írtam egy összefoglaló cikket a cisztás fibrózisról (CF)¹, melyben többek között az is szerepelt, hogy a betegség oka az anioncsatorna cAMP által szabályozott működéséért felelős CF transzmembran conductance regulator (CFTR) 7-es kromoszómán elhelyezkedő génjének a mutációja.

Ez a CFTR csatorna nemcsak a légutak epitheliális sejtjeinek a felszínén, hanem igen nagy számban az ionocitákon is jelen van. A defektus következtében a megtermelt váladékok a normálisnál sokkal sűrűbbek, nagyobb viszkozitásúak lesznek, ezért lesz sósabb a verejték és ezért lesz nagyon sűrű a hörgő- és a hasnyálmirigy váladéka is. Ennek folyamánként szinte állandó légúti gyulladás jön létre, ami végül a tüdő súlyos károsodásához, fiatal életkorban halálhoz vezet. Arról is megemlékeztem, hogy ez szerencsére már nincs így, mert a betegek igen nagy részét (2022 óta hazánkban is) már eredményesen lehet kezelni a CFTR modulátorok kombinációjával.

Az is közismert tény, hogy a CF-ben szenvedő betegek hörgőiben (a szinte állandó bakteriális fertőzés miatt) rengeteg neutrofil fehérvérsejt van jelen, emellett különböző makrofágjaik is vannak és mégsem tüntetik el az ott található kórokozókat. Nyilván azért nem, mert valami nem „stimmel” e betegek fago-

cita funkciójával. Ahhoz, hogy megérthessük, hogy mi nem „stimmel”, először azt kell tudnunk, hogy milyen a normális fagocitózis.

A NORMÁLIS FAGOCITÓZIS FOLYAMATA

„Aki tudja csinálja, aki nem tudja az tanítja” – rám nézve nagyon igaz ez a mondás. Én ugyanis egyetlen CF-es gyermeket sem kezeltem, ha véletlenül elém kerül egy, azt lelkiismeretesen elküldöm valamelyik budapesti CF központba. Viszont nagyon érdekel minden, amihez nem értek. Ennek következményeként kezdtem (legalább a „művelt” laikus szintjén) foglalkozni a fagocitózissal.

Az első lépés nyilván az, hogy a fagocita felismerje a testidegen anyagot, pl. baktériumot. Ezt az teszi lehetővé, hogy azok felszínén van egy PAMP (pathogen-associated molecular pattern) struktúra. Ezt a szerkezetet a fagocita felszínén lévő PRR (pattern recognition receptor) felismeri. Ilyen PRR pl. a toll-like receptor is. Ha a PAMP összekapcsolódik a PRR-rel, az még nem indítja be a fagocitózist, csak előkészíti a fagocitasejtet. Ahhoz, hogy meginduljon a fagocitózis folyamata, az szükséges, hogy a fagocitán lévő más fajta receptorokra (pl. CD206, CD204, CD14, CD36 stb.) is kapcsolódjon a PAMP.

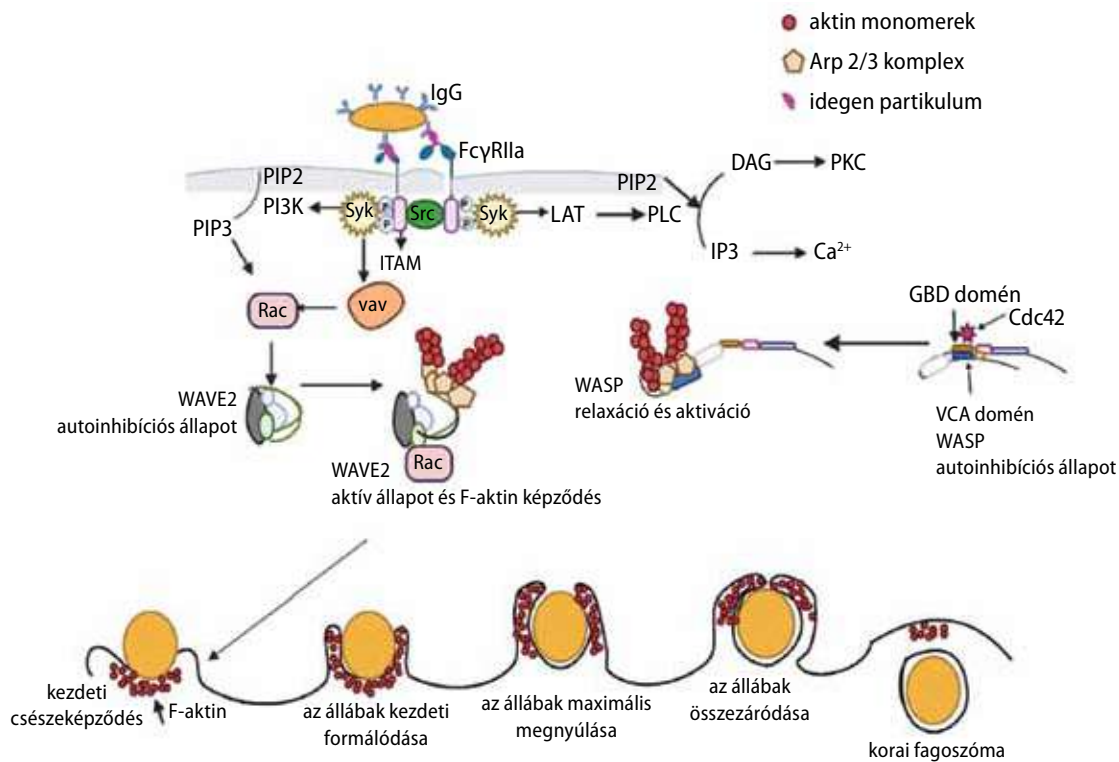
Az is elősegíti a fagocitózist, ha az idegen anyag opszonizálódik. Az opszoninok oldható anyagok (többnyire IgG vagy komplement komponensek), melyek körülveszik a fagocitálendő részecskét. A fagocita felszínén lévő speciális receptorok ezt is felismerik, és ennek hatására gyorsan beindul a fagocitózis.

Természetesen nemcsak a kórokozókat, hanem a szervezet saját elhalt sejtjeit is fel kell ismerni és azokat is fagocitálni kell. Ezek az apoptotikus sejtek olyan anyagokat választanak ki a felszínükre, amelyek korábban ott nem voltak jelen és a fagociták ezt is felismerik, mert a felszínükön ezekkel szemben is van specifikus receptoruk (ilyen pl. a TIM-1 és TIM-2 = T cell immunglobulin-1 és -2).

Szerencsés esetben minden rendben zajlik és megkezdődik a fagocitózis művelete. Ez több lépésből áll (1. ábra).

Elsőként (miután a sejt felismerte az idegent és az rákötődött a speciális receptorára) a fagocitában lévő aktin polimerizálódik és átalakul F-aktinná. Ez az F-aktin oda gyülekezik a sejt felszín közelébe, ahol a kórokozó rákapcsolódott a fagocitára. Ezt követően a bekebelezendő anyag körül egy „csésze” képződik a fagocita membránjából. Ennek a csészének a fala egyre magasabb lesz, körbeveszi a céltárgyat. Ezt a folyamatot foszfolipidek irányítják.

Speciális foszfolipidek a foszfoinozitidek (Pi), ezek a Pi-k különböző fehérjéket és enzimeket aktiválnak és deaktiválnak, melyek a



1. ábra: A fagoszómaképződés sematikus ábrázolása. Az FcRIIa keresztükötést hoz létre az idegen részecskékhez kötődött IgG-vel, és ezzel indukálja az Src családba tartozó kinázokat, amelyek foszforilálják az ITAM (Immunoreceptor Tyrosin-based Activation Motif) receptorokban lévő tirozin molekulákat. Ezután a Syk (Spleen tyrosine kinase) és a foszforilált ITAM-ok foszforilálják és aktiválják a LAT (Linker for activation of T cells) molekulákat. A LAT a foszfolipáz C gammával (PLC) együttműködve inozitol-trifoszfátot (IP3) és diacilglicerint (DAG) termel, ami kalcium felszabadulását és a protein kináz C (PKC) aktiválását okozza. A Syk odahívja és aktiválja a foszfátidil-inozitol-3-kináz (PI3K) foszfátidil-inozitol-3,4,5-trifoszfátot (PIP3) a fagocita csészében. A Syk aktiválja a Vav guanin nukleotidcsere faktort is, amely aktiválja a GTPase Rac molekulát. Továbbá az aktivált Rac és a CDC42 autoinhibált állapotból az aktív állapotba hozza a WASP (Wiskott Aldrich Syndrome Protein) és a WAVE (Wiskott–Aldrich syndrome protein family verprolin-homologous protein) fehérjéket. Az aktivált WASP és WAVE elősegíti az aktin monomer és az Arp 2/3 komplex kötődését a VCA (Verprolin, cofilin, acidic) doménhez, ami F-aktin képződéshez vezet. Az F-aktin nukleációs komponenseinek összekapcsolódása és az F-aktin képződése a kezdeti csészéképződéssel, pszeudopodák képződésével vagy záródásával megy végbe, és korai fagoszómaképződést eredményez. (*Jaganathan és munkatársai nyomán*)²

fagoszóma kialakításában vesznek részt. A fagoszóma egy sejtmembránnal körülvett hólyag, amely a bekebelezett részecskét tartalmazza. Az ún. korai fagoszóma pH-ja még alig savas (pH 6,5) és ez lép először kapcsolatba a sejtben már készen meglévő korai endozómával. Az ún. késői fagoszóma a fagocita sejtben a lizoszómában gazdag perinukleáris régióba jut és ott fúzióba lép egy lizoszómával². Az így kialakuló fagolizoszóma belsejében a pH 4,5, ami a vATP-áz enzimnek köszönhető. Ez az enzim nagy mennyiségű hidrogéniont juttat a fagoszóma belsejébe, ami a savanyításért felel.

A klorid anion (ami a hipoklórsav létrejöttéhez nélkülözhetetlen), a CFTR csatornán keresztül jut a lizoszómába. A lizoszómában lévő enzimek (melyek a savas pH mellett, a baktériumok megöléséért felelősek) savas pH mellett tudnak optimálisan működni. Ilyen enzimek pl. a proteázok, nukleázok, lipázok, foszfolipázok és a foszfatázok. A fagolizoszóma membránjába NADPH komplex is beépül, ami reaktív oxigén termékeket, pl. szuperoxid aniont, hidrogén-peroxidot és hidroxil gyököket állít elő.

MITŐL LESZ BAKTERICID AZ EGÉSZSÉGES EGYÉNTŐL SZÁRMAZÓ FAGOCITA?

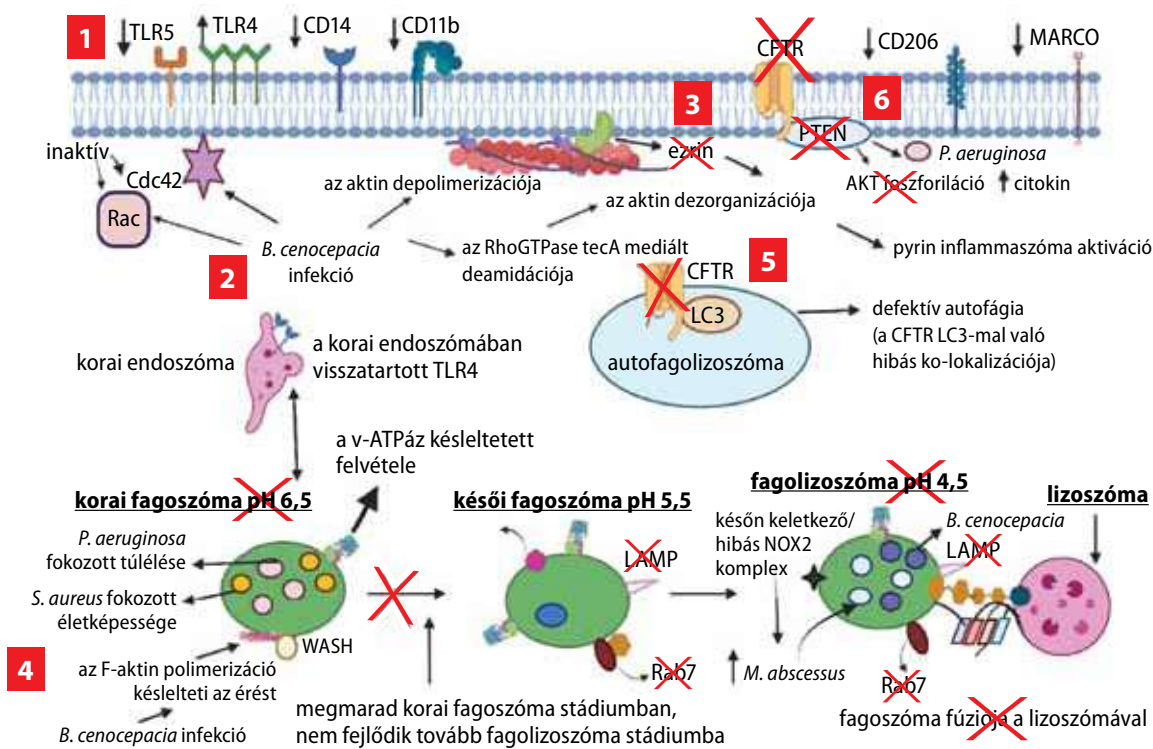
Röviden ismertetem a kémiai folyamatot, ami a baktériumok fagociták általi elpusztítását eredményezi. A NADPH (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate) oxidáz hatására szuperoxid keletkezik. Ez reakcióba lép a protoncsatornán keresztül bejutó H^+ protonokkal és ennek eredményeként hidrogén peroxid (H_2O_2) jön létre. A fagocitában lévő mieloperoxidáz a H_2O_2 -ből, H^+ és Cl^- felhasználásával hipoklórsavat (HOCl) és vizet állít elő. A HOCl nagyon toxikus a kórokozók számára, mert reakcióba lép a baktériumok fehérjével, lipidjeivel és aminosavával. A CF-ben szenvedő betegek fagolizoszómaiban nem termelődik elegendő HOCl (mert kevés klorid jut beléjük), ezért a fagociták baktériumölő képessége erősen limitált³.

2006-ban több olyan közlemény is megjelent, amelyben a szerzők azt írták le, hogy nemcsak az epitheliális sejteken (és az akkor még ismeretlen ionocitákon) van CFTR fehérje, hanem az alveoláris makrofágok⁴, valamint a neutrofil granulociták³ felszínén és sejtorganelleik membránján is. Természetesen a CF-es betegek esetében ez kóros (2. ábra).

Ez persze igaz, de az is igaz, hogy jóval előttük, már 1991-ben az amerikai National Institutes of Health-ben és a francia Transgene cégnél dolgozó kutatók leírták, hogy az epitheliális sejtek mellett az emberi vérből frissen izolált limfociták, neutrofil granulociták, monociták és az alveoláris makrofágok felszínén (sőt, mellettük még néhány daganatsejten is) kimutatható CFTR gén expresszió⁵.

Normális esetben a fagocitákban lévő lizoszómákba a kloridion a CFTR csatornán keresztül, a hidrogénion pedig a vATP-áz segítségével jut be. E két ion egyensúlya szabályozza a pH-t, ami jó esetben 4,4 (CF-ben 5,9). A fagoszómával egyesül a lizoszóma, amiben a korábban említett módon már megtalálható a HOCl is és a H_2O_2 is, és a fagolizoszóma pH-ja 4,7 lesz, ami az enzimjei működéséhez ideális. CF esetében ez a pH 6,5, ami alig savas és a baktériumok nagy része életben marad benne, sőt osztódni is tud^{3,4,6}. CF-ben nem csupán az a gond, hogy nem lesz eléggé savas a lizoszóma és a fagolizoszóma „belseje”, de emellett még csökken a citoszol NADPH oxidáz (protein kináz-C által közvetített) foszforizációja is. Mind ez nemcsak a makrofágokra nézve igaz, hanem a neutrofil granulocitákban is így van².

Painter és mtsai. már 2008-ban leírták, hogy a fagociták a hatékony baktériumölést csak úgy tudják megvalósítani, ha a környezetükben (az extracelluláris térben) elegendő klorid van. (Talán ez is szempont lehet a száraz sóbelégzés kedvező légúti hatásának magyarázatához.) Megfigyelték, hogy a CF-es betegek neutrofil sejtjeiben a baktériumok életben maradnak, mert nem történik meg a „klorinációjuk”, vagyis nem jut elegendő klorid a testükbe, hogy elpusztítsa őket⁷.



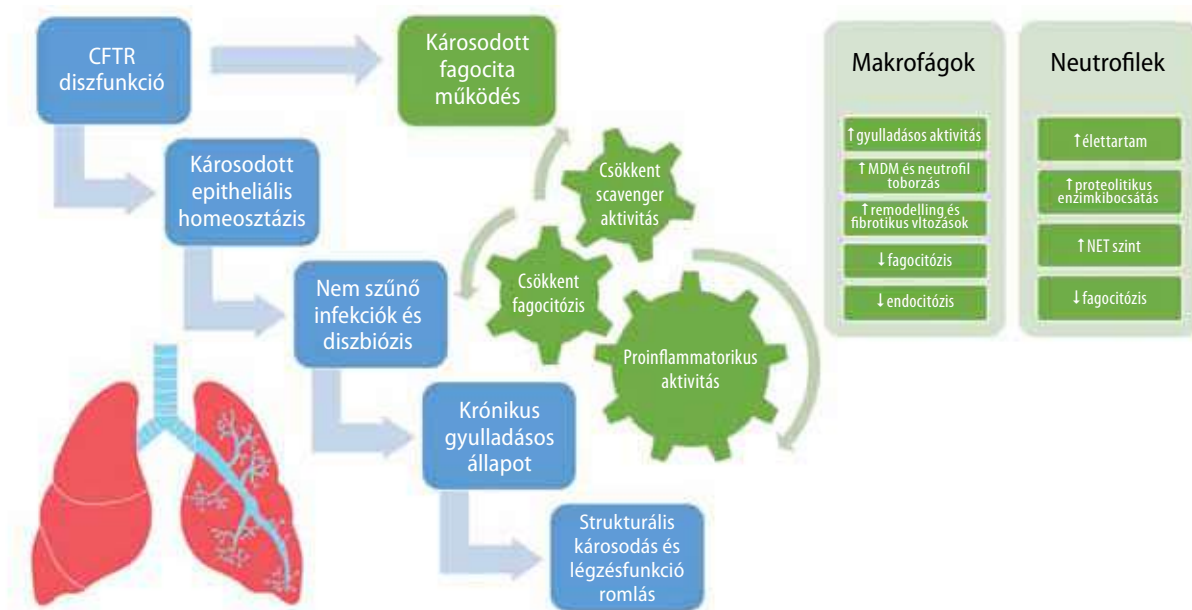
2. ábra: A CF-makrofágokban fellépő fagocitózis hibák sematikus ábrázolása. Az infekció során a felületi receptorok, az aktin citoszkeleton dinamika, a fagoszóma érés és az autofagoszóma képződés szabályozási zavara fordul elő a makrofágokban. (1) A TLR5, CD14, CD11b, CD206 és MARCO receptorok expressziója csökken a CF makrofágok felszínén. (2) A *B. cenocepacia* fertőzés során az aktin citoszkeleton szabályozási zavara alakul ki egyrészt az inaktív Cdc42 és Rac, másrészt pedig a *tecA* által közvetített aktin dezorganizáció miatt. Az ezrin kapcsolja össze az aktin citoszkeletont a plazmamembránnal. (3) A CF makrofágokban a gyenge ezrin expresszió csökkent AKT foszforilációhoz és fokozott citokin expresszióhoz vezet. Megnövekedett TLR4 expressziót és megmaradt TLR4-et mutattak ki a korai endoszómákban. (4) A CF makrofágokban a fagoszómaérés diszregulációja figyelhető meg. A V-ATPáz késleltetett felvétele, a fagoszóma fokozott savasodása és a fagoszóma F-aktin polimerizációja gátolja a fagoszóma érését. A *B. cenocepacia* fertőzés során a fagoszóma a korai fagoszóma stádiumba lép, de nem jut el a fagolizoszóma stádiumba, a baktériumok túlélnek a fagolizoszóma belsejében, és megakadályozzák a fagolizoszóma fúziót. (5) Az autofagoszóma képződésében a CFTR LC3-mal való hibás ko-lokalizációja figyelhető meg, ami hibás autofágiához vezet. A *P. aeruginosa*, a *S. aureus* és a *B. cenocepacia* megnövekedett túlélése a CF-makrofágokban a hibás autofágia következménye. (6) A CFTR-PTEN komplex hiánya csökkenti az Akt foszforilációt, és ezáltal növeli a proinflammatorikus citokinek mennyiségét. Ezenkívül az aktív PTEN csökkent szintje hozzájárul az intracelluláris *P. aeruginosa* elégtelen klírenséhez. (Jaganathan és munkatársai nyomán)²

**A CFTR MODULÁTOROK HATÁSA
A FAGOCITÓZISRA CISZTÁS FIBRÓZIS ESETÉN**

2020-ban már létezett ez egyik CFTR modulátor, az ivacaftor. Hayes és ír munkatársai azt találták, hogy a CF-ben szenvedő betegek neutrofil sejtjeinek fagolizoszómaiban a pH szignifikánsan magasabb ($p=0,0001$) volt (azaz nem volt elég savanyú), mint az egészséges egyénektől származókban és a fagocitált baktériumok túlélési aránya is magasabb ($p=0,002$) volt. Viszont ha a Gly551Asp mutációban szenvedő CF-es betegeknek (ez a mutáció a CF-es betegek 3-4%-át érinti) ivacaftort adtak, akkor nemcsak a klinikai állapotuk javult nagyon lényegesen és a verej-

tékük NaCl koncentrációja normalizálódott, hanem a fagocitáik belsejében a korábbihoz képest savanyodott a pH és ennek megfelelően csökkent a fagocitált baktériumok viabilitása⁸.

Nagyon lényeges felismerés, hogy nem minden modulátor jó minden CF-es beteg fagocita működésének a helyreállítására. A világon (így hazánkban is) a leggyakoribb, betegséget okozó CFTR mutáns az F508del variáns. Ha ilyen betegeknek adtak lumacaftor/ivacaftor kezelést, akkor nemcsak hogy nem javult, de egyenesen csökkent a fagocitózisuk, sőt, ha egészséges egyének leukocitáikhoz adták *in vitro*, akkor azoknál is csökkent a fagocitózis⁹.



3. ábra: A fagociták és a neutrofil sejtek részvétele a tüdőbetegség progressiójában cisztás fibrózis esetén (CFTR: CF transmembran conductance regulator; MDM: monocita eredetű makrofág; NET: neutrofil extracelluláris csapda) (Meoli és munkatársai nyomán)¹²

Ugyanez az amerikai munkacsoport (sokkal több szerző részvételével, mint 2018-ban) 56 homozigóta vagy heterozigóta F508del génmutációban szenvedő (ez a leggyakoribb, a betegek kb. 90%-át érintő variáns) CF-es beteget kezelt legalább egy évig a jelenleg is legmodernebb és legsikeresebb hármas kombinációval (elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor; rövidítve: ETI).

(Mellékesen jegyzem meg, hogy érdekelt, miért végződik a CF modulátorok mindegyikének neve a „caftor” betűcsoporttal. Az európai forgalmazó levélben megválaszolta a kérdésemet. A végződést a „cystic fibrosis transmembrane conductance regulator” elnevezés kiemelt betűiből képezték.)

Azt tapasztalták, hogy a kezelés hatására nemcsak a betegek klinikai állapota javult, hanem *in vitro* vizsgálattal azt is igazolni tudták, hogy a perifériás vérből izolált monocitákból származó makrofágok felszínén megnőtt a CFTR fehérje gyakorisága és a működése is megjavult. Számszerűen nőtt a fagocitózis aránya és sikeresebb lett a kórokozók e sejtek általi intracelluláris elpusztítása, viszont a fagociták által termelt gyulladásos citokinek szintje gyakorlatilag változatlan maradt¹⁰.

Egyébként a klinikai javulás jobban korrelált a fagocita funkció javulásának mértékével, mint a verejtékklorid koncentráció csökkenésének mértékével.

Az előbbi munkacsoporttól függetlenül olasz orvosok is azt tapasztalták, hogy az ETI kombináció hatására a CF-es betegek klinikai állapota és légzésfunkciója javult, és emellett *in vitro* igazolták azt is, hogy a makrofágok *Pseudomonas aeruginosa* elleni fagocita aktivitása és baktériumölő képessége is szignifikánsan jobb lett, ami a reaktív oxigéngyökök baktericid aktivitásfokozódásának köszönhető¹¹.

Pármai és frankfurti szerzők egy 2022-ben megjelent referátumban a szakirodalom alapján összefoglalták a CF-ben észlelhető károsodott fagocita funkció okait és a hármas kombináció (ETI) ezekre kifejtett hatásait és eredményeit (3. ábra)¹². Leírták, hogy a tüdőben található makrofágoknak legkevesebb két nagy csoportjuk van: a monocitákból eredő makrofágok és az állandóan a szövetben „lakók”. Az utóbbiak tovább oszthatók alveoláris és intersticiális makrofágokra. Egy másik (anyagcseréjükön és további hatásukon) alapuló felosztás szerint léteznek M1 („ölő”) és M2 („építő”) makrofágok. Az M1-esek az arginint nitrogén-oxidá alakít-

ják (ez gátolja a proliferációt), míg az M2-esek ornitint termelnek, ami segíti a proliferációt. Az M1-es sejtek a Th1-es, míg az M2-esek a Th2 választ (pl. az ellenanyag termelést) stimulálják. Normális esetben az M1 és M2 makrofágok át tudnak alakulni egymásba. CF-ben szenvedőkön az M1-es makrofágoknak csökkent a fagocita aktivitása és nem tudnak átalakulni M2-vé.

A CF betegé tett egerek hörgőmosó folyadékának alacsony az IL-10 szintje (ez egy gyulladásátló citokin). A CFTR mutáció miatt csökken az alveoláris makrofágokban a lizoszómák acidifikációja, és emiatt csökken a baktericid aktivitásuk. Az acidifikáció károsodása mellett a CF-ben szenvedő betegek makrofágjaiban csökken a citoszol NADPH oxidáz aktivitása is, aminek következtében csökken a reaktív oxigén-gyökök termelése, ami szintén hozzájárul a baktériumölő képesség csökkenéséhez.

A tüdő másik fontos fagocita sejtfeleségét a neutrofil sejtek jelentik, melyeknek központi szerepük van a mikrobák elleni védekezésben. Ezek is fagocitálnak, *de novo* reaktív oxigén-gyököket termelnek és a degranulációs folyamatuk során antimikrobás peptideket szabadítanak fel. A granulumaikban szerin-proteázokat (ezeknek komoly szerepük van a CF-ben észlelhető tüdő-károsodás létrejöttében), mieloperoxidázt, defenzinokat és laktoferrint tárolnak. Emellett proinflammatorikus citokineket (IL-1, IL-6, IL-7, IL-17, IFN-gamma, TNF-alfa) is termelnek. Mivel a CF-ben szenvedő betegek neutrofil fehérvérsejtjei nem tudják hatékonyan elpusztítani a kórokozókat, a fehérvérsejtek folytatni fogják a destruktív enzimek kibocsátását, és ezzel tüdőkárosodást okoznak.

A CF-ben észlelhető emelkedett IL-8 szint a neutrofil sejtek tüdőbe történő „gyülekezését” váltja ki. Ezt a fokozott IL-8 szintézist a diszfunkcionális CFTR okozza. A „rossz” CFTR miatt nem jut elég kloridion a fagocitákba, emiatt ott nem tud elegendő HOCl képződni, és jelentősen csökken a baktériumölő képességük. Nem hatékony a bekebelezett kórokozók „klorinációja”, azaz nem jut beléjük elegendő klorid ahhoz, hogy el tudja pusztítani őket.

CF-ben szignifikánsan megnő a CD3+CD4+ T-helper sejtek által termelt IL-17 szint, ami a neutrofil sejtek termelődését és a tüdőbe történő „gyülekezésüket” segíti elő¹².

Szergejev és mtsai. 2020-ban már arról számolhattak be, hogy a legmodernebb CFTR modulátor kezelés nemcsak a CF-es betegek epitheliális sejtjein javítja meg a CFTR működését, hanem kedvező hatással van a betegek magassági és súlynövekedésére, a hasnyálmirigy működésére, a hepatobiliáris rendszerre, az orrmelléküreg gyulladásokra, a csontbetegségekre, a fertilitásra, mentális egészségre és az immunitásra, emellett a betegek jobban bírják a fizikai terheléseket is¹³.

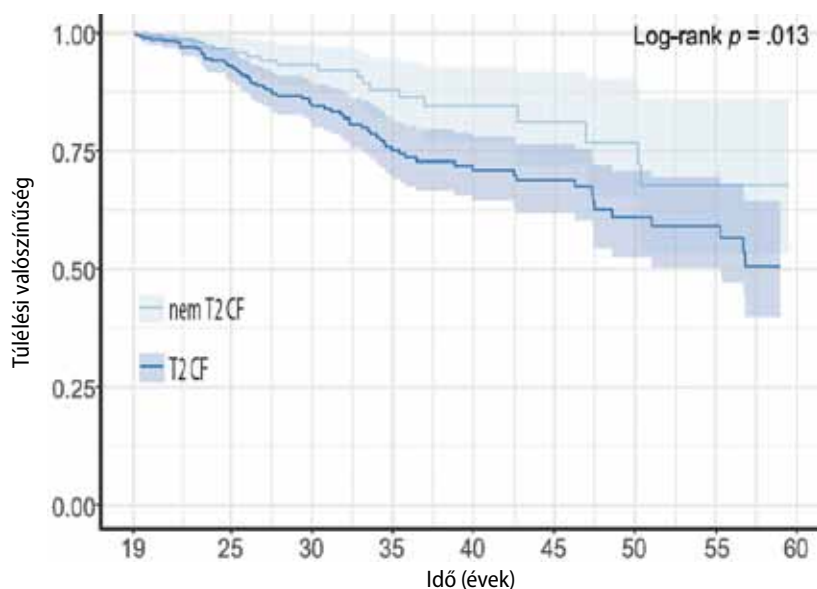
A már többször idézett^{9,10} *Shrestha és mtsai.* 2020 decemberében arról írtak, hogyan lehet a jót még jobbá tenni. Homozigóta F508del CFTR mutációban szenvedő CF-es betegek véréből monocitákat izoláltak és azokból makrofágokat állítottak elő. Azt tapasztalták, hogy ha a sejtenyészetet a tezacaftor/ivacaftor modulátor kombináció mellett még egy speciális gyógyszerrel (R-roscovitine) is kezelték, akkor hatékonyabban tudták elpusztítani a multirezisztens baktériumokat (pl. *Burkholderia cenocepacia*, *Pseudomonas aeruginosa*) mintha csak az egyik fajta kezelést alkalmazták volna¹⁴.

De és mtsai. 2024 januárjában megjelent cikkükben abból a tényből indultak ki, hogy a CF hármaskombinációval (ETI) történő kezelése a betegek kb. 90%-ánál látványosan kedvező klinikai állapotjavulást és a fagociták működésének jelentős javulását idézi elő, azonban a fagociták gyulladásos mediátor termelésére semmilyen hatással nincs¹⁵. Ennek következtében a CF-es betegek tüdejében továbbra is rengeteg fehérvérsejt van jelen, amelyek a proteolitikus enzimeikkel erősen hozzájárulnak a tüdőszövet károsításához.

Ők állatkísérletben és emberi makrofágok szövetenyészetében egy olyan új szert próbáltak ki, amely nagymértékben csökkenti a makrofágok proinflammatorikus citokintermelését, viszont nem rontja a fagocita és baktériumölő képességüket. Ez a szer egy MEK1/2

inhibitor. Erről a számomra ismeretlen MEK1/2-ről annyit sikerült kiderítenem, hogy a MEK1 és a MEK2 (szerin/treonin) proteinkinázok, melyek a ERK1/2 foszforilálását végzik el. Hogy mit rövidítenek az ERK-val, azt egy Clevelandban élő magyar (származású) hölgytől tudtam meg: extracellular signal-related kinase. (Erről később még részletesen írok, mert fontos a fagocitózis szempontjából.)

Az Egyesült Államokban jelenleg négy ilyen MEK1/2 inhibitorot hagyott jóvá az FDA, ezek közül ebben a vizsgálatban hármát használtak. Ha CF-es betegekből származó makrofág sejtenyészetet ilyen MEK1/2 inhibitorral kezeltek, akkor abban csökkent a TLR (TLR = toll like receptor) által indukált IL-1béta és IL-8 termelés (ez a két gyulladásos mediátor felelős a neutrofil fehérvérsejtek TLR-4 által kiváltott, tüdőbe történő „gyülekezéséért” és a szövetkárosodásért), viszont nem romlott a makrofágok és neutrofil sejtek fagocita funkciója.



4. ábra: A T2 gyulladás a CF endotípusa, ami csökkent tüdőfunkcióval, a CF jellegzetes kórokozóival való gyakoribb fertőzésekkel, a CF szövődmények és a komorbiditások megnövekedett gyakoriságával, valamint a túlélés csökkenésével jár. Az ábra a túlélési valószínűségekre vonatkozó Kaplan–Meier görbék mutatja, összehasonlítva a T2 CF betegeket (sötétkék) nem T2 CF (világoskék) betegekkkel. Az összes 18 éves korig túlélő felnőtt között a teljes túlélés szignifikánsan alacsonyabb volt (61%; 95% CI: 53% és 71%) T2 CF státusz esetén, szemben ($p=0,013$; Logrank teszt szerint) az 50 éves kort is elérő nem T2 CF betegek 77%-ával (95% CI: 65% és 90%). (Cook és munkatársai nyomán)¹⁸

Mesterségesen F508del (a CF-et okozó leggyakoribb génmutációt) hordozóvá tett és előzetesen MEK1/2 inhibitorral kezelt egereket multirezisztens *Staphylococcus* fertőzésnek kitéve, a túlélésük semmivel sem lett kisebb fokú, és nem maradt több életképes *Staphylococcus* bennük, mint a MEK1/2 inhibitorral nem kapókban. Viszont a hörgőmosó folyadékukban jóval kevesebb neutrofil sejt és jóval kevesebb neutrofil eredetű elasztáz enzim volt kimutatható, mint a kontrollokban. Mindezek alapján megállapították, hogy MEK1/2 inhibitoroknak úgy van gyulladáscsökkentő hatásuk, hogy közben nem csökkentik a szervezet védekezőképességét¹⁵. E szerek a jövőben a gyulladáscsillapítás hatékony eszközei lehetnek.

Korábban megígértem, hogy részletesen bemutatom az ERK-t. Ha már szóba került a magyar származású clevelandi kutató (*Nancy Nagy*), azt is el kell mondanom, hogy az Egyesült Államokban élő magyarok véleménye szerint Cleveland a második legnagyobb magyar város (Budapest elsőjét elismerik...). 2021 januárjában clevelandi kutatók tollából jelent meg egy nagyon jelentős közlemény. Ebben azt írták le, hogy a TLR-2 által irányított ERK a humán makrofágok felszínén jelentősen csökkenti az IL-12/23p40 marker expresszióját, ezzel megelőzi a TLR-2 hatására a makrofágok által kiváltott excesszív gyulladást és ehhez társuló szövetkárosodást, továbbá a dendritikus sejteken az ERK az IL-12/23p40 indukcióját idézi elő, amivel segíti a T helper 1 (Th1) választ¹⁶.

Ugyancsak büszkén hivatkozhatok két olyan magyar kutatóra, akik a világraszóló eredményüket Magyarországon (Budapesten) érték el, és közleményüket nemcsak hogy elfogadta az eLife, hanem még szerkesztőségi kommentárt is fűzött hozzá. *Simon Márton* és *Csanády László* azt állapították meg, hogy egy igen gyakori mutációban, az R117H-ban azért nem tud ki nyílni a CFTR csatorna, mert az oldalláncon a 117. helyen lévő arginin és a főláncon az 1124. helyen lévő glutamát karbonilcsoportja között hiányzik egy hidrogénkötés. Mivel az érintett CFTR régió extracellulárisan helyezkedik el, a

szerzők szerint ebben a mutációban lehetőség lenne a potenciátor anyag inhalációs úton történő bevitelére is¹⁷. Csak melleleg jegyzem meg, hogy a CFTR molekula szerkezetét érintett eltérésekről látványosan szép, színes, háromdimenziós ábrákat szerkesztettek.

Kéziratomban befejezettek gondolt változata után jutottam hozzá az *Allergy*-ben 2024. június 16-án megjelent igen nagy klinikai jelentőségű levél teljes szövegéhez¹⁸. Ebben a nashville-i szerzők (mellettük egy bostoni és egy baltimore-i szerzővel) azt figyelték meg, hogy a kórházukban (Vanderbilt University Hospital) gondozott, 18 évesnél idősebb, CF-ben szenvedő betegeket az abszolút eozinofil sejt szám és a szérumban lévő IgE szint alapján két nagy csoportra lehet osztani. Azoknál, akiknél mindkét érték magas (316 fő), sokkal súlyosabb a betegség lefolyása és rövidebb a várható élettartam, mint a másik csoportba tartozóknál (167 fő). A legkorszerűbb ETI kezeléstől nemcsak a betegek klinikai állapota javult, hanem az IgE szintjük is csökkent. Számomra furcsa volt, hogy a betegek 37%-a egyáltalán nem kapott CFTR modulátort, a hármas kombinációhoz (ETI) pedig csupán 55%-uk jutott hozzá.

ÖSSZEFOGLALÓ

A most ismert adatok alapján igazoltnak vehetjük azt a megfigyelést, hogy a mai (hármas kombinációval történő) kezelés mellett a cisztás fibrózisban szenvedő betegek legnagyobb részének klinikai állapota jelentősen javul, és ez nem csupán annak köszönhető, hogy csaknem normálisra „hígul” valamennyi váladékuk, hanem emellett a fagocita működésük is (megközelítőleg) normalizálódik. ■

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Gyergyák Edinának és dr. Feketéné Babolcs Csillának, az MHEK Tudományos Könyvtára könyvtárosainak, akik a szakirodalmat számomra hozzáférhetővé tették.

IRODALOM

- Endre L. A cisztás fibrózis kezelési lehetőségei napjainkban. *Amega* 2024; 31(3): 9-17.
- Jaganathan D, Bruscia EM, Kopp BT. Emerging concepts in defective macrophage phagocytosis in cystic fibrosis. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 7750. <https://doi.org/10.3390/ijms23147750>
- Painter RG, Valentine VG, Lanson Jr NA, et al. CFTR expression in human neutrophils and the phagolysosomal chlorination defect in cystic fibrosis. *Biochemistry* 2006; 45: 10260-10269.
- Di A, Brown ME, Feriy LV, et al. CFTR regulates phagosome acidification in macrophages and alters bactericidal activity. *Nature Cell Biol* 2006; 8: 933-944.
- Yoshimura K, Nakamura H, Trapnell BC, et al. Expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in cells of non-epithelial origin. *Nucl Acid Res* 1991; 19(19): 5417-5423.
- Swanson J. CFTR: helping to acidify macrophage lysosomes. *Nature Cell Biol* 2006; 8: 908-909.
- Painter RG, Bonvillain RW, Valentine VG, et al. The role of chloride anion and CFTR in killing of *Pseudomonas aeruginosa* by normal and CF neutrophils. *J Leukocyte Biol* 2008; 83: 1345-1353.
- Hayes E, Murphy MP, Pohl K, et al. Altered degranulation and pH of neutrophil phagosomes impacts antimicrobial efficiency in cystic fibrosis. *Frontiers Immunol* 2020; 11: 600033
- Zhang S, Shrestha CL, Kopp BT. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (cftr) modulators have differential effects on cystic fibrosis macrophage function. *Sci Rep* 2018; 8: 17066.
- Zhang S, Shrestha CL, Robledo-Avila F, et al. Cystic fibrosis macrophage function and clinical outcomes after elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. *Eur Respir J* 2023; 61(4): doi 10.1183
- Cavinato L, Lully FR, Pastore V, et al. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor corrects monocyte microbicidal deficiency in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2023; 61(4): 2200725
- Meoli A, Eickmeier O, Pisi G, et al. Impact of CFTR modulators in the impaired function of phagocytes in cystic fibrosis lung disease. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 12421.
- Sergeev V, Chou FY, Lam GY, et al. The extrapulmonary effects of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17: 147-154.
- Shrestha CL, Zhang S, Wisniewski B, et al. (R)-Roscovitine and CFTR modulators enhance killing of multi-drug resistant *Burkholderia cenocepacia* by cystic fibrosis macrophages. *Sci Rep* 2020; 10(1): 21700.
- De M, Serpa G, Zuiker E, et al. MEK1/2 inhibition decreases pro-inflammatory responses in macrophages from people with cystic fibrosis and mitigates severity of illness in experimental murine methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Front Cell Infect Microbiol* 2024; 14: 1275940.
- Groft SG, Nagy N, Boom WH, et al. Toll-like receptor 2-Tpl2-dependent ERK signaling drives inverse interleukin 12 regulation in dendritic cells and macrophages. *Infect Immun* 2021; 89: e00323-20
- Simon MA, Csanády L. Molecular pathology of the R117H cystic fibrosis mutation is explained by loss of a hydrogen bond. *eLife* 2021; 0: e74693.
- Cook DP, Wu AY, Thomas CM, et al. Type 2 inflammation in cystic fibrosis is a predictor of mortality and targeted with CFTR modulator therapy. *Allergy* 2024.06.16. <https://doi.org/10.1111/all.16198>