

## Immunogenetikai kölcsönhatások szerepe a civilizációs betegségek megelőzésében

**Dr. Réthy Lajos Attila (MD, PhD)**

Főorvos, Vez. egyetemi előadó

**Országos Gyermekegészségügyi Intézet  
Budapest,**



## Témakörök

- Minor anomáliák mint organogenezis-markerek
- BWS és NPD- két eset, egy gyermek
- Ceramidoktól az LPS-ig: jelátvivő lipidek, baktériumok és immunmodulancia,
- Probiotikus baktériumok és allergiaprevenció
- Eredmények, eredeti megállapítások összefoglalása

## Minor anomáliák mint organogenezis-markerek



Dr. Méhes Károly

Hazai gyermekpopuláció adatgyűjtő jellegű vizsgálata-  
alátámasztotta az előzetes megfigyeléseket, miszerint:

- az organogenezisben szerepet játszó gének és fehérjetermékeik
- *minor anomáliák* nagyobb számú kialakulása mellett
- fokozhatják a tumorképződés kockázatát is.

### Saját irodalom:

Méhes, K., Fekete, G., Batta, I. und Réthy, L.A.(1985):  
Dysmorphierate beim Kindern mit Tumorkrankheiten.  
Monatschr. Kinderheilkunde 133.: 646

Fekete, Gy., Réthy, L.A. and Batta I (1987):  
Minor anomalies in children with leukemia and malignant  
tumours. Orvosi Hetilap: 128.: 725-728

3. táblázat.  
Minor anomáliák előfordulása a vizsgált gyermekeken  
B = beteg, K = kontroll, + = a vizsgálatmérésen alapul.

|                                                | Leukoemia |      |      |      | Szolid tumor |      |   |   | Összesen |   |   |   |
|------------------------------------------------|-----------|------|------|------|--------------|------|---|---|----------|---|---|---|
|                                                | B         | K    | B    | K    | B            | K    | B | K | B        | K | B | K |
| n=51                                           | 51        | 49   | 49   | 100  | 100          |      |   |   |          |   |   |   |
| <b>Koponya</b>                                 |           |      |      |      |              |      |   |   |          |   |   |   |
| Kettős hajforgó                                | 3         | 1    | 3    | 2    | 6            | 3    |   |   |          |   |   |   |
| Elülő forgó                                    | 1         | 0    | 3    | 0    | 4            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Kiugró homlokcsont                             | 0         | 1    | 1    | 1    | 2            |      |   |   |          |   |   |   |
| Kiugró occiput                                 | 6         | 1    | 1    | 2    | 7            | 3    |   |   |          |   |   |   |
| Lapos occiput                                  | 0         | 0    | 3    | 1    | 3            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Extra nyaki bőrredő                            | 3         | 0    | 2    | 1    | 5            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Kicsiny mandibula                              | 0         | 1    | 2    | 1    | 2            | 2    |   |   |          |   |   |   |
| <b>Szem</b>                                    |           |      |      |      |              |      |   |   |          |   |   |   |
| Epicanthus redő                                | 3         | 4    | 4    | 3    | 7            | 7    |   |   |          |   |   |   |
| Mongoloid szemrás                              | 12        | 6    | 10   | 4    | 22           | 10   |   |   |          |   |   |   |
| Antimongoloid szemrás                          | 6         | 3    | 6    | 3    | 12           | 6    |   |   |          |   |   |   |
| Rövid szemrás                                  | 0         | 0    | 1    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Hypertelorismus oculi +                        | 0         | 0    | 1    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Positis                                        | 1         | 1    | 2    | 0    | 3            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| <b>Fül</b>                                     |           |      |      |      |              |      |   |   |          |   |   |   |
| Kicsiny fülek                                  | 1         | 1    | 0    | 0    | 1            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Nagy fül*                                      | 1         | 0    | 1    | 0    | 2            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Aszimmetrikus fülek                            | 0         | 0    | 1    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Primitív fül                                   | 1         | 0    | 0    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Alacsony ülő fülek                             | 3         | 1    | 0    | 0    | 3            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Erősen hátrorsólt fül                          | 0         | 0    | 2    | 0    | 2            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Præauricularis gumó                            | 0         | 1    | 2    | 0    | 2            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Fülcsipa redő                                  | 2         | 2    | 2    | 1    | 4            | 3    |   |   |          |   |   |   |
| <b>Száj</b>                                    |           |      |      |      |              |      |   |   |          |   |   |   |
| Hosszú v. rövid philtrum                       | 0         | 0    | 1    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Kis szájnyílás                                 | 6         | 2    | 2    | 3    | 8            | 5    |   |   |          |   |   |   |
| Nagy nyelv                                     | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Gökös szájpad                                  | 5         | 2    | 3    | 3    | 8            | 5    |   |   |          |   |   |   |
| Újva bifida                                    | 0         | 0    | 1    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Rudimentar ajkhasadék                          | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Gingivobuccalis<br>frenulumok                  | 3         | 0    | 0    | 1    | 3            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Szabálytalanul, „össze-<br>vissza” nőző fogak* | 0         | 0    | 1    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Nagy szájnyílás*                               | 0         | 0    | 1    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| <b>Kéz</b>                                     |           |      |      |      |              |      |   |   |          |   |   |   |
| 4 ujjas redő                                   | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Sydney barázdás                                | 1         | 1    | 2    | 0    | 3            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Clinodactylia                                  | 13        | 8    | 14   | 7    | 27           | 15   |   |   |          |   |   |   |
| Egyetlen flexiós redő                          | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| az 5. ujjon                                    | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Kisujjon 3 v. 4 flexiós<br>redő*               | 0         | 1    | 1    | 0    | 1            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| <b>Láb</b>                                     |           |      |      |      |              |      |   |   |          |   |   |   |
| 2. és 3. lábujj részleges<br>syndactylia       | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Tág rés az 1./2. lábujj közt                   | 3         | 1    | 2    | 1    | 5            | 2    |   |   |          |   |   |   |
| Széles öregujj                                 | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Kicsiny hallux                                 | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Hypoplasztás körmök                            | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Kiugró sarok                                   | 0         | 1    | 2    | 2    | 2            | 3    |   |   |          |   |   |   |
| Nagy hallux*                                   | 1         | 0    | 0    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Hosszanti talpredő                             | 7         | 3    | 8    | 4    | 15           | 7    |   |   |          |   |   |   |
| <b>Mellkas, törzs</b>                          |           |      |      |      |              |      |   |   |          |   |   |   |
| Rövid sternum                                  | 3         | 1    | 1    | 0    | 4            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Járvulós emlőbimbó                             | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Távol ülő mamillák                             | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Koldócsér                                      | 0         | 0    | 1    | 0    | 1            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Lágyéksér                                      | 2         | 0    | 1    | 1    | 3            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| Rectus-diastasis                               | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Sacralis vak fistula                           | 3         | 0    | 0    | 1    | 3            | 1    |   |   |          |   |   |   |
| <b>Bőr</b>                                     |           |      |      |      |              |      |   |   |          |   |   |   |
| Hæmangioma                                     | 3         | 0    | 1    | 0    | 4            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Nævus pigmentosus                              | 6         | 1    | 7    | 2    | 13           | 3    |   |   |          |   |   |   |
| Felédnően sok nævus                            | 0         | 0    | 0    | 0    | 0            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| pigm.*                                         | 3         | 0    | 0    | 0    | 3            | 0    |   |   |          |   |   |   |
| Café-au-lait foltok                            | 3         | 2    | 6    | 2    | 9            | 4    |   |   |          |   |   |   |
| Felső scrotalis redő                           | 2         | 2    | 3    | 1    | 5            | 3    |   |   |          |   |   |   |
| <b>Összesen:</b>                               | 107       | 48   | 105  | 47   | 212          | 95   |   |   |          |   |   |   |
| Minor anomalia/személy                         | 2,10      | 0,94 | 2,14 | 0,96 | 2,12         | 0,95 |   |   |          |   |   |   |

## Konklúzió:

minor anomáliák nagyobb számú  
jelenléte gyermekkori tumoros  
esetekben a megzavart  
organogenezis indikátora lehet

Az egyedfejlődésben szerepet játszó géncsaládok a malignus átalakulásban:

| Gén  | Kromoszóma | Fejlődési<br>rendellenesség | Malignitás                      |
|------|------------|-----------------------------|---------------------------------|
| PAX3 | 2q35       | Waardenburg sy-             | Alveolaris<br>rhabdomyosarcoma  |
| KIT  | 4q12       | Piebaldism                  | Hízósejtes leukémia             |
| PTC  | 9q22       | Gorlin sy                   | Basaloides rák                  |
| RET  | 10q11      | Hirschprung-betegség        | MEN2A, MEN2B,<br>Pajzsmirigyrák |
| WT1  | 11p13      | Denys-Drash sy              | Wilms tumor                     |

(Forrás: Mueller RF, Young ID: Emery's Elements of medical genetics 10<sup>th</sup> Ed. Churchill-Livingstone Edinburgh-London)

## Beckwith-Wiedemann szindróma, savi szfingomielináz hiány és genomikus imprinting:

### Klinikai esettanulmánytól a kromoszómatérképezésig.

BWS, diagn: Exomphalos, macroglossia, gigantism \*



\*ELLIOTT & MAHER kritériumai alapján  
J. Med. Genet '94; 31:560

ASM aktivitás bőr fibroblastokban:  
48 nmol/mg protein/ hr (↓)

PATHOLOGY ONCOLOGY RESEARCH  
10.1053/pocr.2000.0298 available online at <http://www.idealibrary.com on> **104**

Vol 6, No 4, 2000

### CASE REPORT

#### Acid Sphingomyelinase Deficiency in Beckwith – Wiedemann Syndrome

Lajos A RÉTHY\*, Rozália KÁLMÁNCHEY, Valéria KLUBER, Rozália KOÓS, György FEKETE

2<sup>nd</sup> Department of Paediatrics, Semmelweis University, Budapest

\* Present workplace: Bethesda Children's Hospital of the Hungarian Reformed Church, Budapest, Hungary

We report the association of Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) and a residual acid sphingomyelinase (ASM) activity of about 35% in a 23 months old Hungarian boy. Besides the classical triad of exomphalos, macroglossia and gigantism some other BWS-related features: polyhydramnios (known from the prenatal history), hemihypertrophy, craniofacial dysmorphism, a mild mental retardation, bilaterally undescended testes, cardiac anomalies and a terminally developed, fatal embryonal rhabdomyosarcoma were present in the patient. The decreased activity of the ASM was measured in the patient's skin fibroblasts. This result, with hepatomegaly, mental retardation,

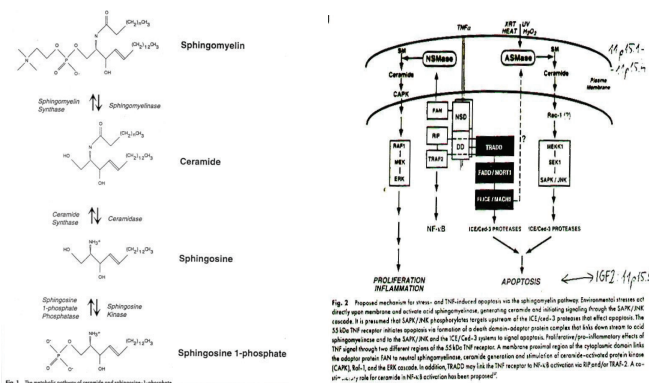
feeding problems, a failure to thrive and muscle hypotony, partially resembled the ASM-deficient forms of Niemann-Pick disease (NPD). Morphological analysis of the bone-marrow cells gave normal results. There was no chromosomal alteration found by conventional karyotyping of the patient's lymphocytes. BWS-associated genes as well as the human ASM gene (SMPD1) are all located at 11p15. DNA studies by region specific markers as well as mutational analysis for the most common NPD-mutations are planned in the future. This is the first report on the simultaneous occurrence of BWS and ASM-deficiency. [Pathology Oncology Research Vol 6, No 4, 295-297, 2000]

**Keywords:** Beckwith-Wiedemann syndrome, acidic sphingomyelinase deficiency, embryonal rhabdomyosarcoma, simultaneous occurrence

### BWS és ASM- genetikai háttér

- BWS:11p15.5: “Imprinting in clusters”  
– (REIK & MAHER:Trends Genet,'97;13:330),
- *imprinting* : expresszió az allél szülői eredetétől függ.
- ASM-gén(SMPD1)-közel! 11p15.1-11p15.4.  
– (DA VEIGA PEREIRA : Genomics. '91,

### ASM , ceramid , apoptózis



Kérdés:  
SMPD- szintén imprinting szabályozás alatt,  
a 11p15 régióban?

**Imprinted genes have few and small introns!**  
L. D. Hurst, G. McVean, T. Moore,  
Nature Genetics, 1996

Table 1. Comparison of some characteristics\* of SMPD1\*\* with other genes\*:

|                       | <i>SMPD1</i> | <i>Averages for imprinted genes</i> | <i>Averages for the control set</i> |
|-----------------------|--------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Total intron size:    | 2105         | 9282 (±7279)                        | 23230 (±3552)                       |
| Total exon size:      | 2342         | 3297 (±1083)                        | 2816 (±232)                         |
| Average intron size:  | 421          | 729 (±220)                          | 2396 (±303)                         |
| Number of introns/kb  | 1            | 1,92 (±0,52)                        | 3,99 (±0,25)                        |
| Total intron          |              |                                     |                                     |
| Size/Total exon size: | 0.8988       | 1,37 (±0,66)                        | 7,64 (±0,88)                        |

\*Hurst LD et al.<sup>9</sup> Nat Gen 1996  
\*\*Derived from the data of Schuchman EH et al<sup>17</sup> McGrawHill 1995

**\*Imprinted genes have few and small introns!**  
L. D. Hurst, G. McVean, T. Moore, Nat Genet, 12,1996

Growth Regulation, Acid Sphingomyelinase Gene and Genomic Imprinting: Lessons from an Experiment of Nature

Lajos A RÉTHY\*

Independent Research Group for Genetics - and Immunology, Budapest

\*Present workplace: Bethesda Children's Hospital of the Hungarian Reformed Church, Budapest, Hungary

The author investigated the possible role of acid sphingomyelinase (ASM) gene (SMPD1) in the regulation of growth, in connection with an experiment of nature: the association of a decreased ASM activity and an overgrowth disorder, Beckwith-Wiedemann Syndrome (BWS) with hemihypertrophy has been described at a 23 months old boy in a recent case report (Réthy et al, in this issue). ASM catalyses the production of ceramide, a key molecule of apoptosis, from sphingomyelin. Based on these data it is suggested that the ASM gene is a growth suppressor counterbalance the anti-apoptotic effects of BWS-related growth-promoters, like IGF-II, under normal circumstances. Recent literary data support this view. ASM deficient lymphoblasts derived from patients with Niemann-Pick disease (NPD) fail to undergo apoptosis in response to external signals and Fas cross-linking. BWS-related genes are considered to be regulated by genomic imprinting. Therefore the author compared some characteristics of both SMPD1 and imprinted genes. The analyzed features of

**Keywords:** acid sphingomyelinase, ceramide, Beckwith-Wiedemann Syndrome, growth regulation, apoptosis, conflict theory, imprinting in clusters

SMPD1 gene (few and small introns, Alu 1 repeat element, GC-rich regulatory region, alternative splicing) are characteristic to imprinted genes. Hemihypertrophy, mentioned in the referred BWS-case, is distinctive to the involvement of the maternal allele of the second BWS chromosomal region (BWSCR2) at 11p15.3. The SMPD1 gene has been localized just distal to the B05 breakpoint of BWSCR2. Furthermore, in BWS-associated tumors, the loss of heterozygosity (LOH) found on 11p15 was always maternal. Thus, in the case referred to with ASM deficiency the maternal allele has certainly been affected. These conclusions are in accordance with the „cluster-model of imprinting“ as well as with the conflict theory of imprinting. Taken together, the above mentioned clinical and experimental data suggest that SMPD1, most likely at 11p15.4, is an imprinted, maternally expressed, BWS- and apoptosis-related growth suppressor gene. Further studies are necessary to prove this hypothesis. (Pediatrics/Oncology Research Vol 6, No 4, 298–300, 2000)

Igazolás, 2006  
Simonaro,  
Schuchman

OMIM-SMPD1, imprinting

Imprinting

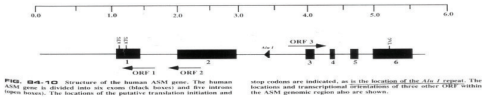
The basis of the variability between type A and type B NPD is poorly understood and does not always correlate with the individual SMPD1 mutations. In addition, some carrier individuals for ASM-deficient NPD have features of the disease (Lee et al., 2003), which is an unusual finding for an autosomal recessive disorder such as this. (Réthy et al. (2000) described a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS, 130650) who had approximately 30% of normal ASM activity in cultured skin fibroblasts. This 23-month-old child had a normal karyotype, which suggested uniparental disomy of paternal chromosome 11p15. Réthy et al. (2000) suggested that the SMPD1 gene might be imprinted, on the basis of the reduced ASM activity in this patient, the possibility of 11p15 uniparental disomy, and the fact that the SMPD1 gene has structural features common to other imprinted genes (Réthy, 2000). To assess imprinting at the SMPD1 locus, Simonaro et al. (2006) studied several heterozygous patients with ASM-deficient NPD. They demonstrated that the SMPD1 gene is paternally imprinted and that differential expression of the mutant alleles in patients with ASM-deficient NPD and in carriers influences the disease phenotype. Comparison of the results of genomic sequencing versus RT-PCR sequencing for several patients with NPD revealed preferential expression of 1 mutant allele. Further analysis of one family showed that the expressed allele was maternally inherited and that the distinct clinical presentations of the individual patients were correlated with the amount of residual ASM activity expressed from the maternal mutation. Treatment of NPD cell lines with 5-aza-2'-deoxycytidine enhanced the expression of the paternal SMPD1 allele, and bisulfite genomic sequencing identified which CpG dinucleotides within the SMPD1 promoter were methylated.

Simonaro et al. (2006) identified a carrier individual who had approximately 15% of normal ASM activity and clinical features of ASM-deficient NPD. DNA sequencing confirmed that this individual carried a single SMPD1 mutation and that this mutant allele was preferentially expressed.

Animal Model

Complete sequencing of the Smpd1 gene in 2 mouse models of Niemann-Pick disease by Hornmouch et al. (1993) revealed no mutation, indicating that these are not models of either type A or type B Niemann-Pick disease. One of the models, smpr1/pm, was thought to be a model of type C Niemann-Pick disease (257220) and the other may be a model for either type C or type D (see 257220).

- Table
- Extra
- Genes
- DNA
- Protei
- Gene
- Clinic
- Variat
- Anim
- Cellul



**SMPD1: Kisszámú, rövid intron**  
**Egyéb jellemzői:**  
**Alu 1 repeat (2. intronban),**  
**GC gazdag szabályozó régió,**  
**alternativ splicing ( Schuchman, 1995)**

**Konklúzió:**  
**Mindezek „imprinted” génekre jellemző**  
**tulajdonságok.**

Imprinting at the SMPD1 Locus: Implications for Acid Sphingomyelinase-Deficient Niemann-Pick Disease

Calogera M. Simonaro,<sup>1</sup> Jac-Ho Park,<sup>2</sup> Eilat Eliyahu, Nataly Shtraizman, Margaret M. McGovern, and Edward H. Schuchman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Human Genetics, Mount Sinai School of Medicine, New York

Acid sphingomyelinase (ASM) is the lipid hydrolase that is deficient in types A and B Niemann-Pick disease (NPD). Here, we demonstrate that the gene encoding ASM (SMPD1) is paternally imprinted and that differential expression of the mutant alleles in patients with ASM-deficient NPD and in carriers influences the disease phenotype. Comparison of the results of genomic sequencing versus reverse-transcriptase polymerase chain reaction sequencing for several patients with NPD revealed preferential expression of one mutant allele. Further analysis of one family showed that the expressed allele was maternally inherited and that the distinct clinical presentations of the individual patients were correlated with the amount of residual ASM activity expressed from the maternal mutation. Treatment of NPD cell lines with 5-aza-2'-deoxycytidine enhanced the expression of the paternal SMPD1 allele, and bisulfite genomic sequencing identified which CpG dinucleotides within the SMPD1 promoter were methylated. In a related set of studies, we identified a carrier individual who had ~15% of normal ASM activity and clinical features of ASM-deficient NPD. DNA sequencing confirmed that this individual carried a single SMPD1 mutation and that this mutant allele was preferentially expressed. These data thus demonstrate, for the first time, imprinting at the SMPD1 gene and reveal the influence of this epigenetic modification on the presentation of ASM-deficient NPD.

Acid sphingomyelinase (ASM) is the lipid hydrolase that is deficient in types A and B Niemann-Pick disease (NPD) (MIMs 277200 and 607616, respectively).<sup>1</sup> Individuals with this disorder inherit two mutations in the SMPD1 gene (MIM 607608), which is located on the short arm of chromosome 11 within a cluster of imprinted genes (Fig. 1).<sup>2</sup> The clinical presentation of ASM-deficient NPD is dependent, in large part, on the amount of residual enzymatic activity expressed in various tissues from the individual mutant alleles.<sup>3</sup> Severe mutations lead to type A NPD, an infantile form of the disease that follows a uniform and rapid neurodegenerative course, leading to death before age 4 years. Type B NPD, on the other hand, is a very heterogeneous disorder that may present in early childhood or adulthood, affects multiple organ systems, and progresses at variable rates in different patients. The basis of this variability is poorly understood and does not always correlate with the individual SMPD1 mutations. In addition, some carrier individuals for ASM-deficient NPD have features of the disease, which is an unusual finding for an autosomal recessive disorder such as this.<sup>4</sup>

In 2000, a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) was described who had ~30% of normal ASM activity in cultured skin fibroblasts.<sup>5</sup> This 23-month-old child had a normal karyotype, which suggested uniparental disomy of paternal chromosome 11p15. Such disomic events are responsible for ~30% of all BWS cases.<sup>6</sup> An accompanying article from the same group suggested that the SMPD1 gene might be imprinted, on the basis of the reduced ASM activity in this patient, the possibility of chromosome 11p15 uniparental disomy, and the fact that the SMPD1 gene had structural features common to other imprinted genes.<sup>7</sup>

To assess imprinting at the SMPD1 locus, we studied several heterozygous patients with ASM-deficient NPD. All patients had a confirmed enzymatic diagnosis of ASM-deficient NPD and voluntarily provided written informed consent before participation in this study. Patient 1 was a 22-year-old white male who had presented

Received December 5, 2005; accepted for publication February 20, 2006; electronically published March 14, 2006.  
Address correspondence and reprint requests to Edward H. Schuchman, Department of Human Genetics, Box 1499, Mount Sinai School of Medicine, 1425 Madison Avenue, Room 14-206, New York, NY 10029. E-mail: edward.h.schuchman@mssm.edu.  
\* These two authors contributed equally to this work.  
Am. J. Hum. Genet. 2006;78:475–479. © 2006 by The American Society of Human Genetics. All rights reserved. 0002-9297/06/7803-0000\$15.00/0

www.ajhg.org The American Journal of Human Genetics Volume 78 May 2006 865

Nyitott kérdések

SMPD1, - tumorgátló szerep?

•11p 15:  
–tumor-szupresszor  
–régio: LOH, LOI !

•Kérdések:  
–csökkent ASM aktivitás-  
–és ceramid-képződés:  
BWS / tumorok?

•Még nem igazolt.

| Location | Gene | Gene/Protein product      | Disease     | OMIM   | Cytogenetic |
|----------|------|---------------------------|-------------|--------|-------------|
| 11p15.5  | WT1  | Wilms tumor suppressor 1  | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT2  | Wilms tumor suppressor 2  | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT3  | Wilms tumor suppressor 3  | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT4  | Wilms tumor suppressor 4  | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT5  | Wilms tumor suppressor 5  | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT6  | Wilms tumor suppressor 6  | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT7  | Wilms tumor suppressor 7  | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT8  | Wilms tumor suppressor 8  | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT9  | Wilms tumor suppressor 9  | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT10 | Wilms tumor suppressor 10 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT11 | Wilms tumor suppressor 11 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT12 | Wilms tumor suppressor 12 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT13 | Wilms tumor suppressor 13 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT14 | Wilms tumor suppressor 14 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT15 | Wilms tumor suppressor 15 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT16 | Wilms tumor suppressor 16 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT17 | Wilms tumor suppressor 17 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT18 | Wilms tumor suppressor 18 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT19 | Wilms tumor suppressor 19 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT20 | Wilms tumor suppressor 20 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT21 | Wilms tumor suppressor 21 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT22 | Wilms tumor suppressor 22 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT23 | Wilms tumor suppressor 23 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT24 | Wilms tumor suppressor 24 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT25 | Wilms tumor suppressor 25 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT26 | Wilms tumor suppressor 26 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT27 | Wilms tumor suppressor 27 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT28 | Wilms tumor suppressor 28 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT29 | Wilms tumor suppressor 29 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT30 | Wilms tumor suppressor 30 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT31 | Wilms tumor suppressor 31 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT32 | Wilms tumor suppressor 32 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT33 | Wilms tumor suppressor 33 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT34 | Wilms tumor suppressor 34 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT35 | Wilms tumor suppressor 35 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT36 | Wilms tumor suppressor 36 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT37 | Wilms tumor suppressor 37 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT38 | Wilms tumor suppressor 38 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT39 | Wilms tumor suppressor 39 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT40 | Wilms tumor suppressor 40 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT41 | Wilms tumor suppressor 41 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT42 | Wilms tumor suppressor 42 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT43 | Wilms tumor suppressor 43 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT44 | Wilms tumor suppressor 44 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT45 | Wilms tumor suppressor 45 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT46 | Wilms tumor suppressor 46 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT47 | Wilms tumor suppressor 47 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT48 | Wilms tumor suppressor 48 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT49 | Wilms tumor suppressor 49 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |
| 11p15.5  | WT50 | Wilms tumor suppressor 50 | Wilms tumor | 111700 | 11p15.5     |

•De az SMPD-1 gén lokalizációját e klinikai megfigyelés és vizsgálatok  
alapján sikerült pontosítani, a 11-es kromoszóma addigi legpontosabb  
térképén.

11p15.4. 1998, 11-es kromoszóma térképezési konferencia  
•Gaudray...Réthy... et al., Cytogenet Cell Genet 1999

Cytogenetic and  
Genome Research

Vol. 86, No. 3-4, 1999  
Issue release date: 1999

Cytogenet Cell Genet 86:168-186 (1999)  
(DOI:10.1159/000015336)

Chromosome Workshop

Report of the Sixth International Workshop on Human  
Chromosome 11 Mapping 1998

Gaudray P., Carle G.F., Gerhard D.S., Gessler M., Mannens M.M., Athanasiou M.,  
Blek J., Calender A., Debelenko L.V., Devignes M.-D., Evans G.A., Favier R.,  
Forbes S., Gaudray G., Gawin B., Gordon M., Grimmond S., Grossfeld P.,  
Harris J., Hattori M., Hosoda F., Hummerich H., James M., Kalla J., Katsanis N.,  
Little P., Mattina T., Negrini M., Ohki M., Osborne Lawrence S., Parente F.,  
Quincey D., Raynaud S., Reid L., Rethy L.A., Schuurings E., Sellar G.,  
Stilgenbauer S., Talbot C., Taschner P., Thangarajah T., Tunnaciffe A., Turc-  
Carel C., van Heyningen V., Weber G., Zabel B.

Cytogenet Cell Genet 86:168-186 (1999) (DOI:10.1159/000015336)

Ceramidok és bakteriális  
megfelelőjük, az LPS-  
jelátvivő lipidek

Ceramid és LPS/Lipid A rész

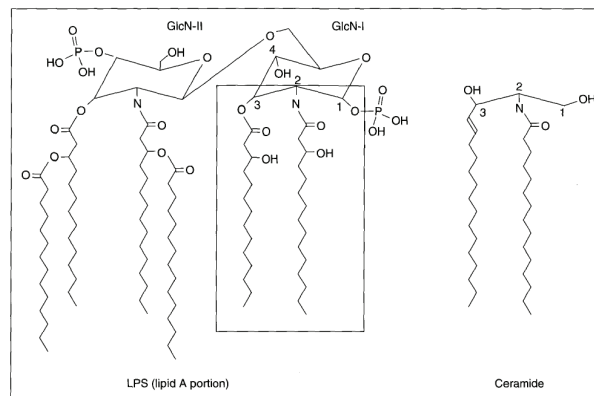


Fig. 1. Structural comparison of ceramide and lipopolysaccharide (LPS). LPS comprises two acylated, phosphorylated, glucosamine

Does endotoxin stimulate cells by mimicking  
ceramide?

Samuel D. Wright and Richard N. Kolesnick

Recent studies indicate that tumor necrosis factor (TNF) and interleukin 1 (IL-1) stimulate cells via the intracellular messenger ceramide. Bacterial endotoxin (lipopolysaccharide; LPS) shows strong structural and functional resemblance to ceramide. Here, Samuel Wright and Richard Kolesnick review data suggesting that LPS may provoke cellular responses by mimicking the action of ceramide.

Bacterial lipopolysaccharide (LPS) is the only lipid present on the outer leaflet of the outer membrane of Gram-negative bacteria. While it is an essential structural component for bacteria, it is also perceived as a 'call to arms' for mammalian cells. Nearly all eukaryotic cells exhibit a change in shape, metabolism or gene expression upon exposure to picogram/ml concentrations of LPS. These changes result in inflammation, a process that brings phagocytic cells to infectious foci. While localized inflammation is beneficial, the generalized inflammatory response caused by LPS in the bloodstream may be fatal. The most exaggerated responses to LPS lead to endotoxic shock, a morbid condition that claims more than 100,000 lives annually in the United States alone. Responses to LPS have been intensely studied for several decades because of their clinical importance. Recent work has identified key extracellular molecules

that participate in responses to LPS, and the functions of these molecules are briefly reviewed in this article. By contrast, the intracellular components of responses to LPS have remained obscure. Here, recent studies are discussed that suggest LPS is recognized by the same intracellular molecules that recognize the second messenger ceramide.

Responses of cells to LPS

Purified LPS forms micelles or membranes in aqueous suspension. Addition of microgram/ml concentrations of these micelles in buffered saline causes stimulation of a wide variety of cells, suggesting that LPS can directly stimulate cellular responses. However, these observations are difficult to reconcile with the finding that cells respond to picogram/ml concentrations of LPS in medium containing serum. Recent work has defined two soluble serum molecules, CD14 and lipopolysaccharide-

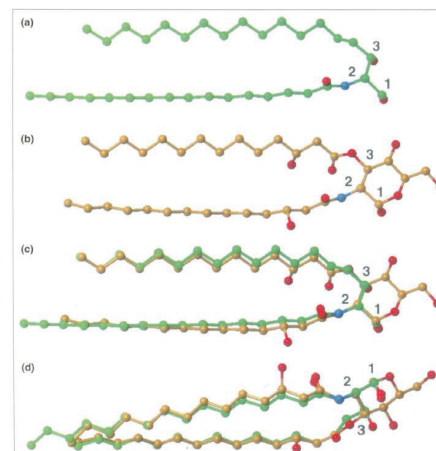


Fig. 2. Preferred conformations of (a) ceramide (green) and (b) the acylated glucosamine 1 (GlcN-I) structures of lipopolysaccharide (LPS) (yellow). These two structures are overlaid in (c) and the overlay is rotated along the long axis in (d). The overlay shows the extremely close structural similarity of nearly all atoms in these two molecules. Reproduced with permission from Ref. 28.



**Újszülöttek neonatalis tetanusz elleni biztos védettsége az anyák komplett (háromszori) immunizálásával biztosítható:**

### PROTECTION ACHIEVED BY VARIOUS TETANUS IMMUNISATION REGIMENS

| Immunisation history | Immunisation given during pregnancy | No   | Protection achieved in: |            |
|----------------------|-------------------------------------|------|-------------------------|------------|
|                      |                                     |      | Mother                  | Baby       |
| "Complete"           | 0/1*                                | 130  | 130 (100%)              | 131 (100%) |
| "Incomplete"†        | 1                                   | 1048 | 786 (75%)               | 743 (71%)  |
| "Incomplete"‡        | 2                                   | 964  | 964 (100%)              | 966 (100%) |
| "Unimmunised"        | 1                                   | 1175 | 352 (30%)               | 326 (28%)  |
| "Unimmunised"        | 2                                   | 1190 | 948 (80%)               | 900 (76%)  |
| "Unimmunised"        | 2+1                                 | 235  | 235 (100%)              | 200 (100%) |

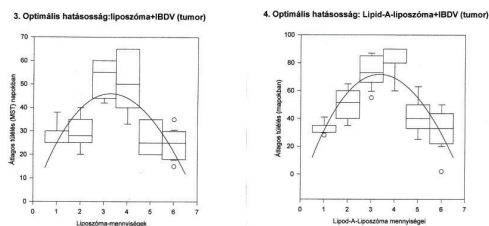
\*Titres of 0.05 IU/ml or more found in 110; the other 20 had titres below protection and were given 1 "booster".

- Embereknél *időskorban* az LPS tartalmú oltóanyag alkalmazása szignifikánsan javította a tetanusz elleni immunizálás hatásfokát.

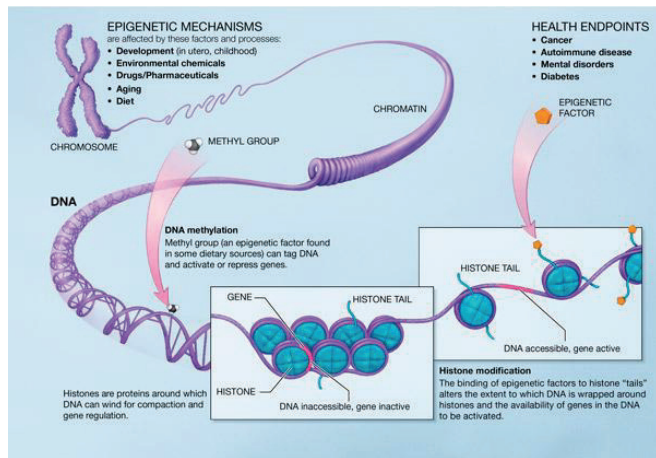
- Embereknél a nemi érést követően a *nők* nyugalmi tetanusz-ellenanyag-titere alapimmunizálást követően alacsonyabb a férfiakénál. Emlékeztető oltás hatására ez a különbség kiegyenlítődik.

[illegible]

Az *optimális adjuvancia* parabolaegyenlettel jellemezhető elve:  
 $y = ax^2 + bx + c$   
 az LPS/Lipoid A-ra illetve a génterápiás vektorként alkalmazott  
*liposzómákra is érvényes*



## LPS és epigenetika



## Bélflóra és immunsejtek kölcsönhatása

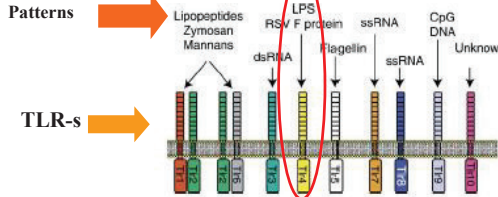
részben epigenetikai hatások révén valósulhat meg.

- **baktérium- immunsejt kölcsönhatások,**
- egyes toll-like receptorok/ TLR4 expressziója epigenetikai szabályozásra utaló jeleket mutatnak.

- II.
- A hasznos probiotikus baktériumok anyagcseréje során termelődő rövid-szénláncú **zsírsavak** és származékai (különösen a **vajsav**)
- szintén képes **epigenetikai módosításokra**, tehát egyfajta genetikai „programozásra” a **mucosális immunsejtekben**

### Pattern Recognition Receptors- I. The Toll-like receptor (TLR) family

**PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns**



**FIG 1.** Ten distinct TLRs exist in human subjects, recognizing many PAMPs. TLRs can associate as heterodimers changing their ligand specificity.

Fiset PO, JACI 2005 Aug

NCBI Resources | PubMed | Search

PubMed.gov | PubMed | Advanced

Display Settings | Abstract

Ref 1- TLR4, epigenetikai szabályozás

Regulation of TLR4, p38 MAPK, and miRNAs by inactivated strains of lactobacilli in human dendritic cells.

Stahl L, Kasperkiewicz S, Eberhard J, Haschke A, G.

Faculty of Life Sciences, Department of Nutritional Science, University of Vienna, Althanstrasse 14, 1090 Vienna, Austria.

**Abstract**

Strain specific properties of probiotics in providing supportive health effects in the immune system and the gastrointestinal tract have been widely investigated in vivo and in vitro. However, the underlying responsible mechanism is poorly described. By unravelling the probiotic-induced responses in a complex network of interacting signalling pathways, we investigated the effect of heat-inactivated *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) and *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* (L. del) on the expression of TLR4 and signalling factors such as p38 MAPK and IRF at transcription level in human monocyte-derived dendritic cells (DCs). Our findings demonstrated that even inactivated probiotic strains can affect TLR4 expression in a down-regulatory direction as with lipopolysaccharides after 12 hours. LGG significantly down-regulated expression of p38 while IRF expression was significantly induced in L. del-treated DCs. Moreover, we found these *Lactobacillus* strains could even modify the immune response at post-transcriptional level by modifying miRNAs expression. Based on our results LGG induced a significant down-regulatory effect on miR-155 expression which is known as a novel fine negative regulator of immune response targeting NF- $\kappa$ B. On the other hand, miR-155 was up-regulated by LGG which is consistent with down-regulation of p38 and in LGG-treated DCs. These findings provide genetic and epigenetic explanations for the responsible underlying mechanisms by which probiotics influence immune response by targeting DCs.

PMD: 22475320 | Published | Indexed to MEDLINE

Publication Types, MeSH Terms, Substances

LinkOut - more resources

You are here: NCBI > Literature > PubMed

| GETTING STARTED      | RESOURCES            | POPULAR           | FEATURED                 | NCBI INFORMATION |
|----------------------|----------------------|-------------------|--------------------------|------------------|
| NCBI Education       | Chemical & Bioassays | Published         | Genetic Testing Registry | About NCBI       |
| NCBI Help Manual     | Data & Software      | Nucleotide        | Published Health         | Research at NCBI |
| NCBI Handbook        | DBA & RNA            | BLAST             | PubMed Health            | NCBI Newscenter  |
| Training & Tutorials | Domains & Structures | Published Central | Reference Sequences      | NCBI FTP Site    |
|                      | Genes & Expression   | Gene              | Map Viewer               | NCBI on Facebook |
|                      | Genetics & Medicine  | Bookshelf         | Human Genome             | NCBI on Twitter  |
|                      | Genomes & Maps       | Protein           | Mouse Genome             | NCBI on YouTube  |

### Ref 2: Probiotikum, vajsav-epigen.hatások

Epigenome targeting by probiotic metabolites

Paul V Licciardi<sup>1\*</sup>, Sook-San Wong<sup>1</sup>, Mimi LK Tang<sup>1,2,3†</sup>, Tom C Karagiannis<sup>4,5†</sup>

**Abstract**

**Background:** The intestinal microbiota plays an important role in immune development and homeostasis. A disturbed microbiota during early infancy is associated with an increased risk of developing inflammatory and allergic diseases later in life. The mechanisms underlying these effects are poorly understood but are likely to involve alterations in microbial production of fermentation-derived metabolites, which have potent immune modulating properties and are required for maintenance of healthy mucosal immune responses. Probiotics are beneficial bacteria that have the capacity to alter the composition of bacterial species in the intestine that can in turn influence the production of fermentation-derived metabolites. Principal among these metabolites are the short-chain fatty acids butyrate and acetate that have potent anti-inflammatory activities important in regulating immune function at the intestinal mucosal surface. Therefore strategies aimed at restoring the microbiota profile may be effective in the prevention or treatment of allergic and inflammatory diseases.

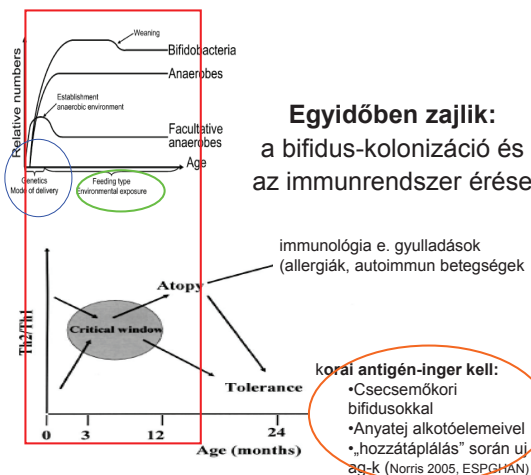
**Presentation of the hypothesis:** Probiotic bacteria have diverse effects including altering microbiota composition, regulating epithelial cell barrier function and modulating of immune responses. The precise molecular mechanisms mediating these probiotic effects are not well understood. Short-chain fatty acids such as butyrate are a class of histone deacetylase inhibitors important in the epigenetic control of host cell responses. It is hypothesized that the biological function of probiotics may be a result of epigenetic modifications that may explain the wide range of effects observed. Studies delineating the effects of probiotics on short-chain fatty acid production and the epigenetic actions of short-chain fatty acids will assist in understanding the association between microbiota and allergic or autoimmune disorders.

**Testing the hypothesis:** We propose that treatment with specific probiotic bacteria under in vivo conditions would offer the ideal conditions to examine the microbiological, immunological and epigenetic mechanisms of action. Advances in epigenetic technology now allow investigators to better understand the complex biological properties of probiotics and their metabolites.

**Implications of the hypothesis:** Determining the precise mechanisms of probiotic action will lead to more specific and efficacious therapeutic strategies in the prevention or treatment of chronic inflammatory conditions.

## Allergiaprevenció,

Vizsgálatok probiotikumokkal



## Probiotics in pregnant women to prevent allergic disease: a randomized, double-blind trial

C.K. Dotterud, O. Storra, R. Johnsen and T. Øien

Department of Public Health and General Practice, Norwegian University of Science and Technology, N-7489 Trondheim, Norway

### Summary

#### Correspondence

Christian Kivle, Dermatol.  
E-mail: dotterud@ntnu.no

#### Accepted for publication

10 May 2010

#### Key words

asthma, atopic dermatitis, pediatrics, prevention, rhinitis

#### Conflicts of interest

T.O. and C.S. participated in seminar sponsored by The R.A. All other authors declare that they have no conflict of interest.

DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09889.x

**Background** Previous reports have suggested that certain probiotics given to mothers and children at risk of atopy halves the incidence of atopic dermatitis (AD) at 2 years of age.

**Objective** To examine if probiotics given to pregnant women in a nonelected population could prevent atopic sensitization or allergic diseases during the child's first 2 years.

**Methods** In a randomized, double-blind trial of children from a nonselected maternal population (ClinicalTrials.gov identifier: NCT00159523), women received probiotic milk or placebo from 36 weeks of gestation to 3 months postnatally during breastfeeding. The probiotic milk contained *Lactobacillus rhamnosus* GG, *L. acidophilus* La-5 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* Bb-12. Children with an itchy rash for more than 4 weeks were assessed for AD. At 2 years of age, all children were assessed for atopic sensitization, AD, asthma and allergic rhinoconjunctivitis. The intention-to-treat (ITT) analysis was enabled by multiple imputations.

**Results** Four hundred and fifteen pregnant women were computer randomized. At 2 years, 138 and 140 children in the probiotic and the placebo groups, respectively, were assessed. In the ITT analysis, the odds ratio (OR) for the cumulative incidence of AD was 0.51 in the probiotic group compared with the placebo [95% confidence interval (CI) 0.30–0.87;  $P = 0.013$ ]. There were no significant effects on asthma (OR 0.68, 95% CI 0.26–1.80;  $P = 0.437$ ) or atopic sensitization (OR 1.52, 95% CI 0.74–3.14;  $P = 0.254$ ).

**Conclusions** Probiotics given to nonselected mothers reduced the cumulative incidence of AD, but had no effect on atopic sensitization.

## Előzmények –II.

- **Primer allergia- prevenció:**
- Szoptatás- mint legfőbb primer allergia-megelőző tényező mellett
- **Várandós -és szoptató kismamák probiotikum fogyasztása-további kockázatsökkentő tényező**  
– (Dotterud, Br J Dermatol 2010).
- **Kérdés: Lehet-e ebben szerepe a anyatej antioxidáns kapacitása előnyös változásának?**
- Hátér:
- Allergiás eredetű gyulladásos betegségekben leírták az oxidatív stressz kóreléttani hatását (ekcéma: Omata, Life Sci 2001,
- asztma: Novák Z, Németh I, Gyurkovits K et al Clin Chim Acta. 1991 Fabian, Pölöskey, Kósa, Elmadfa, Réthy: J Asthma 2011).

Journal of Asthma, Early Online, 1–7, 2011  
Copyright © 2011 Informa Healthcare USA, Inc.  
ISSN: 0277-0903 print / 1532-4303 online  
DOI: 10.3109/02770903.2011.560119

informa  
healthcare

### Activities of Antioxidant Enzymes in Relation to Oxidative and Nitrosative Challenges in Childhood Asthma

ELISABETH FABIAN, PH.D.,<sup>1,4</sup> PETER PÖLÖSKEY, M.D.,<sup>2</sup> LAJOS KÓSA, M.D., PH.D.,<sup>2</sup> IBRAHIM ELMADFA, PH.D.,<sup>1</sup> AND LAJOS ÁTILIA RÉTHY, M.D., PH.D.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutritional Sciences, University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>2</sup>Sydney National Institute for Pediatrics, Budapest, Hungary.

<sup>3</sup>National Institute for Child Health, Budapest, Hungary.

**Background:** This study aimed to investigate the relationship between antioxidant enzyme activities, extent of airway inflammation, and systemic oxidative stress in children suffering from atopic asthma. **Methods:** A total of 55 asthmatic (AG) and 21 healthy children (CG) participated in this study. The volume of fractionated exhaled NO (F<sub>ENO</sub>) was measured with the NIOX test system. The activities of the erythrocyte antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GSH-Px), and the total antioxidant capacity (TAC) were determined photometrically. Plasma interleukin (IL)-6 was measured using ELISA. malondialdehyde (MDA) levels were analyzed using HPLC. **Results:** Compared to healthy controls, asthmatic children exhibited a significantly ( $p < .001$ ) higher mean volume of F<sub>ENO</sub>, had significantly reduced plasma concentrations of TAC ( $p = .006$ ), and significantly enhanced levels of MDA ( $p < .001$ ) and IL-6 ( $p = .012$ ). SOD ( $p = .027$ ), CAT ( $p < .001$ ), and GSH-Px ( $p = .005$ ) were significantly less active in the asthma group and significantly negatively associated with F<sub>ENO</sub> (SOD/F<sub>ENO</sub>:  $p = .017$ ; CAT/F<sub>ENO</sub>:  $p = .008$ ; GSH-Px/F<sub>ENO</sub>:  $p = .001$ ); the oxidative stress marker MDA showed such correlations in both investigated groups (SOD/MDA: AG:  $p = .001$ , CG:  $p = .381$ ; CAT/MDA: AG:  $p = .003$ , CG:  $p = .020$ ; GSH-Px/MDA: AG:  $p = .006$ , CG:  $p = .011$ ). Furthermore, there was a significant ( $p < .01$ ) positive correlation between MDA/F<sub>ENO</sub> and MDA/IL-6 observed in both groups. **Conclusions:** These results indicate that inflammation of the bronchial tree, reflected by increased NO formation in the airways and enhanced systemic oxidative stress, is related to an attenuation of antioxidant enzyme activities in childhood asthma. Modulating the activity of antioxidant enzymes may therefore have beneficial effects on pulmonary and systemic antioxidant defense mechanisms and could reduce airway inflammation and oxidative stress in asthmatics.

**Keywords:** asthma, antioxidant enzymes, lipid peroxidation, nitrosative stress, oxidative stress

## Módszerek, I.

- **Vizsgálati csoport:**
- **Családilag magas allergiakockázattal születendő kisbaba váró 50 kismama**
- 26 édesanya, átl. 29 (24-35) év, probiotikum kezelésben részesült az utolsó 4 terhességi héttől a szoptatás 4. hónapja végéig, napi 1 adagolókanál (1 gr) probiotikum
- **Kontroll csoport:** 24 kismama átl. 28 (22-36)év, ugyanilyen családi kritériumok alapján random kiválasztva, probiotikus kezelés nélkül.
- Kizáró okok: gyógyszereszedés, kísérő betegség, láz

## Alkalmazott probiotikum:

- Összetétel:
- **Baktérium kultúra keverék** 0,027 g  $1,0 \times 10^9$  cfu/g
- *Bifidobacterium longum* BB536: 36,0%,
- *Bifidobacterium breve* M16V: 36,0% ,
- *Bifidobacterium lactis* BB-12: 13,6% ,
- *Lactobacillus rhamnosus* GG: 8,2%
- *Streptococcus thermophilus* TH4: 5,4%

## Módszerek II.

Anyatejminta (15 ml) vétel időpontja:

- A szoptatás első hónapja után.
- Tárolás: -80°C, vizsgálatig

Anyatejben mért paraméterek:

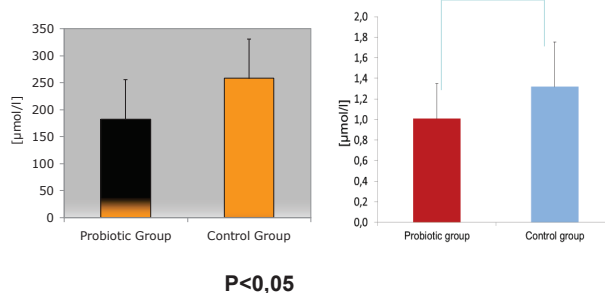
- az oxidatív stressz-markerek :
    - TAC (teljes antioxidáns kapacitás)
    - AOPP (advanced oxidation protein products)
    - MDA (Malondialdehyd /lipidperox.termék)
  - Immunológiai paraméterek:
    - szekretoros IgA,
    - lizozim,
    - $\beta$ -defenzin 2
- automata analizátorral és ELISA módszerrel mérve.

**Ox.stressz  
indikátorok**

## Oxidatív stressz-indikátorok

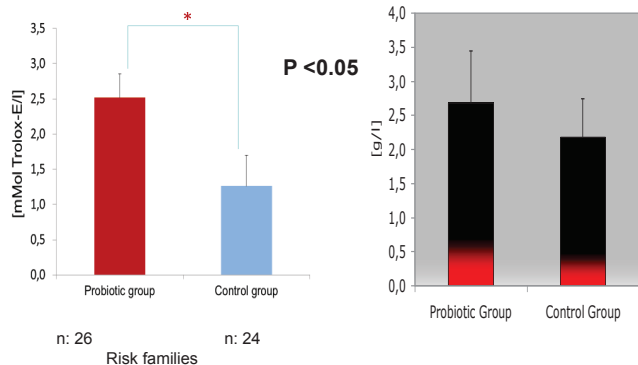
AOPPs (advanced oxidation protein products)  $\mu\text{mol/L}$

MDA (Malondialdehyde)



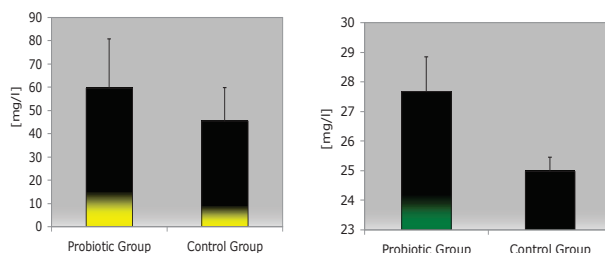
**Teljes antioxidáns kapacitás (TAC)**

Szekretoros IgA (g/L)



Lizozim mg/L,  $p < 0,05$

Beta-Defenzin 2, mg/L,  $p < 0,001$



## Lizozim:

- **Lizozim**mal dúsított tej- kísérleti malacokban:
- A **Treg** aktivitással (immuntolerancia!) összefüggő **citokin-mintázat** lesz jellemző (TGFbeta)
- **Bifidusflóra** kialakulását elősegíti (clostridiumokkal szemben)
  - Cooper CA, Transgen Res 2011,
  - Maga E, Applied Envir. Microbiol 2012

## Human 2-Beta defenzin

- Bactericid hatás mellett immunmoduláns
- **T-reg kapcsolt IL-10 hatást fokoz**, TNF alfa hatást csökkent
- **IBD- kezelés? (biol terápia részeként)**
- 2012 dec- dán kezelési patent
- Tumorigenesis elleni hatás Jin-Jang/, Weinberg: Frontiers in Immunology 2012
- Hipotézis: szerep neuroblastoma és embrional tumorok elleni védelemben?
- Anyatej-összejtek modulálása?



## Reguláló T sejtek az allergiás (és más) gyulladásos immunválasz ellenében...

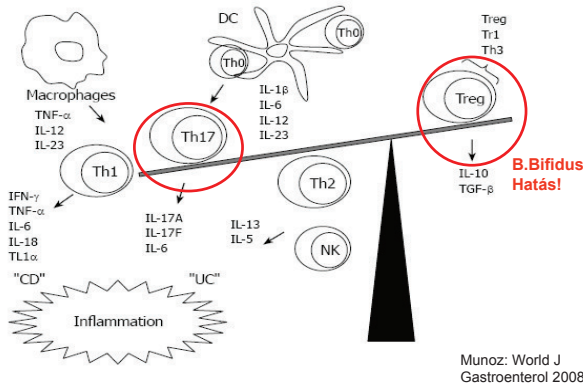


Figure 1 Cytokines imbalance between effector and T regulatory cells in IBD. Munoz: World J Gastroenterol 2008

## Következtetés:

- A kismamák atopia-prevenációs célú probiotikum-fogyasztása jelen vizsgálatunk során
- az előzetes vizsgálataink alapján már ismert, oxidatív stressz csökkentő hatás nagyobb esetszámon történő **megerősítése mellett**
- összefüggést mutatott az anyatej egyes bioaktív alkotóelemeinek előnyös változásával is
- (se IgA, lizozim, beta-2 defenzin)
- Mindez a probiotikumok atopia-prevenációs hatásának eddig nem ismert hátterére utalhat.

### A LEGFONTOSABB EREDMÉNYEK, EREDETI MEGÁLLAPÍTÁSOK ÖSSZEFOGLALÁSA.

Hazánkban és nemzetközi összehasonlításban is az elsők között vizsgáltuk nagy populáción a megzavart organogenezis indikátorának tartott minor anomáliák előfordulási gyakoriságát egészséges és malignus betegségben szenvedő gyermekeknél. Az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy az organogenezisben szerepet játszó gének és fehérjetermékek káros esetben minor anomáliák nagyobb számú kialakulása mellett fokozhatják a tumorképződés kockázatát is.

Hazánkban és nemzetközi összehasonlításban is az elsők között vezettük be egyes immundeficiens állapotokban (CF, egyes malignus hematológiai betegségek) megváltozott gének molekuláris genetikai vizsgálatát.

Anyák tetanusz elleni aktív immunizálásával kapcsolatos nagyszámú vizsgálatunk eredményeinek közlése bizonyító erejű volt a neonatális tetanusz megelőzésének lehetőségével kapcsolatban.

Eldöntő jellegű vizsgálati eredményeket szolgáltatunk az anyai passzív ellanyagok és az aktív immunizálás egymásra hatásáról, melynek a csecsemők aktív immunizálásában van döntő jelentősége.

Elsőként közzétettük emberen és tengerimalacon végzett aktív tetanusz-immunizálási vizsgálatok alapján az immunológiai válaszadó képesség és az immunológiai memória életkortól és a nemi hovatartozástól függő sajátosságait, különbségeit.

Elsőként mutattunk rá arra, hogy az LPS/Lipid A az immunológiai memóriára és válaszadó képességre gyakorolt hatásánál fogva képes a kortól -és nemi hovatartozástól függő "hátrányosabb helyzet" kiküszöbölésére.

Elsőként mutattunk rá arra, hogy LPS/Lipid-A fokozza az onkolitikus vírusok hatását.

Elsőként terjesztettük ki az optimális adjuvancia elvét biológiai eredetű immunmodulánsok mellett a génterápiás vektorként is alkalmazott liposzómákra, amelyek a génterápia hatásának javításában lehet jelentősége.

### A LEGFONTOSABB EREDMÉNYEK, EREDETI MEGÁLLAPÍTÁSOK ÖSSZEFOGLALÁSA II.

Elsők között mutattuk ki melanoma sejtvonalakon a tumorok immunrendszerrel szembeni aktív védekezését biztosító "FasL-counterattack" mechanizmus létét és az apoptózisban szerepet játszó Fas, a FasL és Bcl-2 molekulák együttes előfordulását a HMC sejtvonalon. Ezzel kapcsolatban elsőként publikáltuk azt a felfedést, hogy a melanoma túlélését a neuroblastomához hasonló módon egy autocrin loop biztosíthatja

Elsőként közzétettük, hogy melanoma sejtvonalakon többszöri passzással a FasL expresszió csökkenhet, megszűnhet,

Elsőként közzétettük a fokozott tumorhajlammal járó Beckwith-Wiedemann szindróma (BWS) és savi szfingomielináz (ASM) defektus együttes előfordulásának esetét.

Mindez segítséget jelentett az ASM gén (SMPD1) helyének pontosabb lokalizálásához a 11-es kromoszóma rövid karján. (11p15.4)

Megalkottuk és publikáltuk a gyermekkori tumorokban és az apoptózis szabályozásában kiemelkedő jelentőségű emberi 11-es kromoszóma eddig ismert legrészletesebb térképét.

Elsőként vetettük föl annak lehetőségét, és szolgáltatott adatokat azzal kapcsolatban, hogy az ASM defektusnak a gátló apoptózis révén szerepe lehet a BWS és a társuló malignus daganatok kialakulásában és az apoptózisban szerepet játszó ASM gén imprinting szabályozás alatt állhat.

Az ASM gén imprinting szabályozását közlelményemből kiindulva további vizsgálatok 2006-ban igazolták. Az OMIM (online Mendelian inheritance in men) 2008 óta mindkét közlelményt alapközlelményként referálja a témakörben.

### A LEGFONTOSABB EREDMÉNYEK, EREDETI MEGÁLLAPÍTÁSOK ÖSSZEFOGLALÁSA III

Elsők között izoláltunk további genomikai vizsgálatok alkalmas DNS-t egy allergológiai-epidemiológiai felmérése 10 éve lefolyasztott, archivált szérumintákból. A minták további genomikai analízise az allergiás asztmára hajlamosító GPRA gén új haplotípusát (H8) is azonosította.

Újabb hazai adatokat szolgáltatunk a gyermekkori asztma, az oxidatív stressz és nitrozatív folyamatok összefüggéséről nemzetközi lapban.

Elsőként publikáltuk, hogy várandós és szoptató kismamák csecsemőkor-specifikus probiotikum-fogyasztása az anyatej oxidatív kapacitását és a reguláló T sejtekre ható természetes immunfaktorait előnyösen növeli.

Elsőként vetettük fel, hogy mindennek szerepe lehet a kismamák probiotikum-fogyasztásával összefüggésben észlelt, kedvező allergia- prevenációs hatásnak.

A coelika és T1 diabetes megelőzését szolgáló, korszerű, európai (ESPGHAN) ajánlásoknak megfelelő csecsemőkorú glutén bevezetés gyakorlati lépéseit kidolgozó hazai konszenzus ajánlás megszervezésében és kidolgozásában vezető szerepet vállaltam.

A fenti, korszerű primer prevenációs elvek széles körű megismertetésének keretében számos szakmai továbbképzést, akkreditált tanfolyamokat szerveztem, 2 szakmai könyvet írtam, publikáltam.

Megírtam a Csecsemő és Gyermekgyógyász Szakmai Kollégium részére szerzőtársakkal összeállított „gyermekkori lázcsillapítás” korszerű, evidenciákon alapuló ajánlás szülői felvilágosító fejezetét.

2013 márciusában publikáltuk szerzőtársakkal a legújabb, evidencián alapuló európai (EAACI), allergia-diagnosztikai Ajánlást (Ped. Allergy Immunology, 2013 március).

### Kollaborációk és köszönet (időrend és témakör szerint):

Phylaxia-Human, SOTE II. Gyermekklinika, I.Élettani Intézet, MTA Állatorvostudományi Intézet, PTE/- biológiai adjuvansok, LPS, immunmodulálás (id. Réthy F., Péterfy F., Báthori Gy, Magyar T, Bácskai L, Géresi M, id. Kontrohr T, Schuler D, Koós R, Fekete Gy)

Győr, Gyermekosztály (Méhés Károly)

SZBK: Szeged / Budapest, Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet (molekuláris genetikai módszerek, CF-diagnosztika, (Alföldi L Raskó I, Földi J, Váradi A

University South Florida, Tampa, St. Petersburg: apoptózis, melanoma/ Fas-counterattack Sinkovics J., Good R):

Nizzai Egyetem, 11es Kromoszóma Munkacsoport (11. kromoszóma térképezése, HUGO-programon belül)- publikáció) Gaudray P.

MRE-Bethesda Gyermekkorház, Budapest, PTE Mikrobiológiai Intézet, Klinikai Kémiai Intézet, Pécs (PhD felkészülés (Dizseri T és mtsai, Emődy L és mtsai, id. Kellermayer M)

PTE-Gyermekklinika és MTA-PTE Klinika Genetikai Kutatócsoport Békásy ösztöndíjas status (Méhés Károly, Kosztolányi György)-

Vizsgálatok gyógyszerallergiákban- SOTE Bőrclinika és Közp. Honvédt Kh Bőrgyógyászati osztály: Baló M.

Karolinska Institutet Center for Biosciences és Univ. Helsinki, Department of Medical Genetics, MAKIT, Gyermekosztály, Mosdós, PTE (genetikai-genomikai vizsgálatok allergiás asztmában- (Publ. és könyvfejezet)-Kere J, Laitinen T, Nagy B, Nékám K, Andrásófszky Zs, Balogh K, Augusztnovicz M, Koppány J, Czirájk L.

Svábhgyei Állami Gyermekgyógyintézet hazai közlelmények ill. szakmai tanácsadás- (allergológia.asztma, pr. prevenció) (Kósa L, Polóskey P, Uherezky G, Tóth G Á)

### Kollaborációk és köszönet (időrend és témakör szerint):

- Bécsi Egyetem, Élettudományi Kar, Táplálkozástud. Tanszék: oxidatív stressz, allergiaprevenció
- I. Elmadfa, E. Fabian
- SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ Bőrgyógyászati és Allergológiai
- Klinika, Fül-Orr-Gégészeti Klinika (EU-FP VI. „ComplexDis project”- és doktori iskola – publikációk, előadások - Kemény L. és mtsai, Kadocsa E. és mtsai
- DEOEC- III. Belklinika és Bőrgyógyászati Klinika: Doktori iskola, előadó (Szegeci A, Sipka S)
- EAACI - ET Committe, Ped. Section-(Paprica-symposiumok, 2013-as gyermekallergológiai diagnosztikai módszertani ajánlás) P.Eigenmann, A.Host, A. Muraro és mtsaik
- Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium, módszertani ajánlások (lázcsillapítás/PTEGyermekeklinika- Molnár D és mtsai,
- coelikaiprevenációs konszenzus: Arató A. Csordás A, Decsi T, Holló Rózsa, Korponay Szabó I., Ódor A, Szabó László, Várkonyi A. és mások,
- Horvát-német magyar gyermekorvostársasági továbbképzések: Szabó L.
- OGYEI- Budapest: allergia-prevenció- ambulancia és kutatás, könyvkiadás: Mészner Zs. Mramurácz É. és a munkatársak, Budai J., Cholinoky P. Békefi D. lektoraim,
- Köszönet a Házigazdáknak és a Bíráló Bizottságnak: PTE-ETK, Bódis József, Sulyok E és mtsaik.
- Külön köszönet: Családomnak és Közeli Munkatársaimnak,
- segítségükért, támogatásukért!

### Köszönet mindenkinek!



- Dr. Mészner Zsófia,
- Dr. Mramurácz Éva
- Kiss Éva
- Dr. Szabó László
- † Dudás Marietta



- Henter Izabella
- Terényi Ágnes
- Valkóné Kakuk Viktória
- & I. Elmadfa, Elisabeth Fabian
- és sokan mások....