

VÁLASZOK

PROF. DR. BALÁZS MARGIT EGYETEMI TANÁR, AZ MTA DOKTORA BÍRÁLATÁBAN FELTETT KÉRDÉSEIRE

Hálásan köszönöm Balázs Professzor Asszony részletes bírálatát, és a felmerült kérdésekre az alábbiakban igyekszem válaszolni:

Professzor Asszony elsőként a szájüregi daganatok kialakulásában a gombák okozta fertőzések mellett a baktériumok szerepére kérdez rá.

Ahogy arra már a disszertációmban is utaltam, az 1990-es évek elején (egyébként meglehetősen későn) a daganatok etiopatogenezisét illető elméletek terén jelentős fordulat következett be, mely felveti, hogy a daganatok – köztük a szájüregi daganatok – keletkezésében a mikroorganizmusoknak (így a baktériumoknak is) döntő szerepe lehet. Ezeket az alábbiakban foglalnám össze:

Elsőként említtem meg, hogy bár a szájüreg több, mint 700 baktériumfajnak ad otthont (1), a legerősebb bizonyítékaink két parodontopatogénnel, a *Porphyromonas gingivalisszal* és a *Fusobacterium nucleatum*mal kapcsolatosak (ezek a kórokozók saját, a daganatos felszín érintő kutatásainkban is rendre felmerültek). Hosszú ideje ismert volt, hogy a (krónikus) parodontitis növeli a szájüregi daganat kialakulásának kockázatát, és egyre bizonyosabbá válik, hogy ennek a két kórokozónak a jelenléte kapcsot jelent a két kórállapot között. Ez a két baktériumfaj egyébként a tüdő és a hasnyálmirigy daganatos megbetegedésével is összefüggésbe hozható, tehát onkogén potenciáljuk nem korlátozódik csupán a szájüregre (2). Majdhogynem kizártnak tekinthetjük, hogy a 700 feletti fajból mindössze kettő rendelkezne daganatkeltő potenciállal, de figyelembe kell venni, hogy ezen fajoknak 32%-át még soha nem tanulmányozták, 14%-ukat pedig még el sem nevezték (3), tehát a kutatásnak még bőségesen van tere. Mindezeket figyelembe véve a továbbiakban olyan mechanizmusokról lesz szó, amelyeket a *P.gingivalis* és a *F.nucleatum* esetében már igazoltak. Ezek közös nevezője, hogy a daganatos fenotípus felé mozdítják el az egészséges sejtet. Az irodalom jelenleg is számos ilyen mechanizmust ismer, ezeket jellemzően gingivalis epithelsejtekben írták le: Ilyen pl.az apoptózis gátlása. A programozott sejthalál, mint védekezőmechanizmus gátoltsága a daganatképződés alapjelensége. Ez vagy a mitokondriális úton vagy az ún. „halálreceptor” úton valósul meg. Ebben a vonatkozásban a bizonyítékok nagyobb része a *P. gingivalis*ra vonatkozik, és úgy tűnik, a kórokozó mindkét útvonalat képes olyan módon befolyásolni, hogy az apoptózis ezáltal lehetetlenné váljon.

Az említett kórokozók szerepet játszanak a sejtproliferáció serkentésében. A *P. gingivalis* pl. felgyorsítja a sejtek áthaladását a sejtciklus egyes (S és G2) fázisain.

A malignus fenotípusnak további jellemzője, hogy invazív. Mind a *P. gingivalis*, mind a *F. nucleatum* rendelkezik az invazivitást elősegítő képességgel, és ezt kimondottan szájüregi laphámrákos sejtvonalakban is sikerült igazolni (4-6).

Mára általánosan elfogadott, hogy a krónikus gyulladás karcinogén potenciállal rendelkezik (7), olyannyira, hogy szerepét a karcinogenezis minden stádiumában leírták, az iniciációtól az áttétképződésig (8). A bakteriális fertőzés nyomán előálló krónikus gyulladás tehát olyan mikrokozonyet hoz létre, ami kedvez a malignizálódásnak, az invazivitásnak és végső soron az áttétképződésnek is.

Disszertációmban részletesen szoltam, elsősorban az etil-alkohol – acetaldehid átalakulás kapcsán létrejövő - prokarcinogének karcinogénné alakításáról, amit ezen a helyen is fontosnak tartok megemlíteni.

Mindezek a hatások, nyilvánvalóan együttesen, egyszerre lépnek fel, és szinergisztikusan hatnak a karcinogenezis irányába. Krónikus bakteriális fertőzés (mint pl. a krónikus fogágygyulladás) tehát az egészséges fenotípust premalignus irányba tolhatja el, a premalignus állapotot pedig a malignus felé mozdíthatja. Az elmondottak alapján könnyű belátni, hogy ha már meglévő daganat fertőzése következik be, a fertőzés fokozott szöveti destrukcióhoz, ez által az elfajult sejtek (és további kórokozók) fokozott infiltrációjához vezet. Általában elmondható tehát, hogy a krónikus parodontitis megelőzése, ill. hatékony kezelése a szájüregi daganat szempontjából is preventív szereppel bír, míg a már meglévő tumoros lézió antimikrobiális kezelése a beteg állapotának súlyosbodását védi ki és a progresszió lassítását célozza. Arra a kérdésre, hogy a baktériumok és gombák együttesen milyen hatással vannak a betegség lefolyására, szintén azt tudom mondani, hogy a már meglévő rákos elfajulás esetén a hatás szinergisztikus. Szemléletes példa erre az, amit már a disszertációban is említettem, hogy az ép epitheliumot kolonizálva a *Candidák* hypháikkal roncsolni képesek, ami által fertőzési kaput nyitnak más kórokozónak is. Hasonlóképpen: bakteriális fertőzés esetében az extracellularis mátrix fokozott enzimatikus roncsolása következik be, ami a szövet invázióját megkönnyíti a gombák (és más kórokozók) számára is. A gombák és baktériumok részben átfedő mechanizmusokkal hatnak karcinogén irányba, így együttes jelenlétük ezen mechanizmusok fokozott érvényesüléséhez vezet.

Bár azt már néhány éve bizonyítottnak tekinthetjük, hogy a daganatos szövet és az egészséges területek mikrobiális kolonizációja különböző, az ok-okozati összefüggések sok esetben továbbra is kérdések. Disszertációm benyújtása óta megjelent további közleményünkben arra a kérdésre fókuszáltunk, hogy a WHO 2014-es ajánlása szerint **Oral Potentially Malignant Disorders (OPMD)** névvel illetett, malignizálódásra hajlamos szövetekben tapasztalhatóak-e már a mikrobiális kolonizáció változásai.

Munkánk során bebizonyítottuk, hogy a premalignus léziókban megváltozik a bakteriális flóra összetétele: megnő a fajok diverzitása és eltolódik a hangsúly a normál flóra tagjai felől a patogén fajok irányába (9). Összehasonlítva az egészséges és OPMD-s szövetek baktérium összetételét, megfigyelhető a megnövekedett diverzitás és a normál flóra alkotójának tartott streptococcusok arányának jelentős csökkenése, különös tekintettel a *Streptococcus mitis*-re. Mivel a bakteriális DNS szekvenáláson alapuló vizsgálatok arra utaltak, hogy az OPMD-s léziókban nagyobb arányban fordulhatnak elő a *Fusobacterium* speciesek, ezért a szájnyálkahártyáról vett kenetekből telepszámlálást végeztünk. A *F. nucleatum* CFU (colony forming unit) milliliterenkénti száma szignifikánsan magasabbnak találtuk, amely a léziós területek intenzív kolonizáltságát mutatja.

Az imént bemutatott eredmények sajnos nem adnak választ arra, hogy a bakteriális flóra megváltozása oka vagy következménye a daganatos elfajulásnak, azt egyértelműen ki tudtuk mutatni, hogy a malignizálódásra hajlamos OPMD szövetek mikrobiális kolonizáltsága jelentősen különbözik az egészséges nyálkahártya területektől.

2. Professzor Asszony következő kérdése azokra a Magyarországon is alkalmazható ajánlásokra irányul, melyekkel a szájüregi daganatok gyakorisága a morbiditás, és a súlyosabb következmények jelentősen csökkenthetők lennének.

Bírálom jogosan említi meg, hogy értekezésem jelentős részét a pacienseken végzett terciér prevenciók tevékenység teszi ki, amire talán fogorvosi szakképesítem és évtizedes maxillofaciális protetikai gyakorlatom szolgálhat magyarázatul. Messzemenően egyetértek Bírálómmal abban, hogy az eredményesebb szekunder prevenció megvalósítása elkerülhetővé tenné a rehabilitáció túlsúlyát, ami a paciensek szempontjából is kisebb beavatkozást és kevesebb morbiditással járó terápiás lehetőségeket kínálna fel, illetve az Egészségügyi ellátó rendszer terhelése is csökkenhetne. A primér prevenció (tehát az oki tényezők kiküszöbölése),

mint elsődleges cél mellett, nagy hangsúlyt kell fektetnünk a korai felismerésre, azaz a szekundér prevenciók modalitásaira is. Ebben a körben a magam részéről 2 fő irányt figyelembe véve, és első sorban a fogorvosi szakma szemszögéből fogalmazom meg a következő ajánlásokat:

Ad 1. Az oktatás területén

- Szükséges lenne megfelelő színvonalú és mennyiségű, akár a lakosság rizikóviselkedéseinek regionális eltéréseit is figyelembe vevő primer prevenciók tájékoztató anyagok készítése és széles körű terjesztése. Ez mindenképpen interdiszciplináris munkát feltételez, és nem merülhet ki szórólapok vagy rendelői szóróanyagok készítésében, a tömegkommunikáció minél több formáját szükséges bevonni.

- A fogorvosképzésnek szerves részévé kell azt a szemléletet tenni, hogy a fogorvosnak feladata a betegek oktatása a szájüreget érintő rizikóviselkedésekkel kapcsolatban; ezzel párhuzamosan a felnövekvő fogorvosgenerációkat képessé kell tenni arra, hogy kompetens módon lássanak el primer prevenciók tevékenységet, képesek legyenek pácienseiket hatékony módon instruálni és motiválni pl. a dohányzásról való leszokásban. A Szegedi Tudományegyetemen kutatócsoportunk által bevezetett graduális kurzusról ld. közleményünket (10).

Az utóbbi idők nem elhanyagolható fejleménye, amiről nem tudjuk, milyen hatással lesz a szájüregi daganat mutatóinak alakulására, az e-cigaretta kérdése. Ennek az eszköznek jelentős divatja alakult ki (és ismét csak a fiatalok körében), főként, hogy a dohányzás veszélytelen alternatívájaként propagálják. Az ugyan bizonyos, hogy itt egész sor olyan rákkeltő anyag nem szabadul fel, mint a hagyományos dohányégetés esetében, de más anyagok igen, amelyeknek sokszor nem ismerjük a rákkeltő potenciálját. Ebben a pillanatban kevés bizonyítékkal rendelkezünk ahhoz, hogy erős állításokat tegyünk, de az bizonyos, hogy máris vannak olyan kutatási eredmények, amik DNS-károsító hatásra és karcinogén potenciálra utalnak (11). A magam részéről az eszköz sajtóságos kockázatának tekintem, hogy az egyéni felhasználó a benne elpárologtatott keverék összetételét maga határozza meg, így egységesen még csak meg sem becsülhető, hogy a felhasználók mit lélegeznek be, és annak végső soron milyen hosszú távú egészségügyi hatása lesz. Ennek az eszköznek a felhasználóira a szűrés szempontjából legalább akkora figyelmet kell fordítani, mint a valódi dohányosokra, hiszen ebben az esetben még azt sem tudjuk, mire számítsunk.

- Az oktatás másik fő pilléréként tartom számon az immár egyetemi szintű dentálhigiénikus-képzésben részesülők szerepét. A dentálhigiénikusnak mintegy „a száj védőnőjévé” kell válnia, aki a fogorvos mellett végzett munkáján túlmenően közoktatási intézményekben is végez felvilágosítást, instruálást, motiválást, egészen az óvodától kezdődően. Ilyen módon a fogorvos rendelői munkája és a dentálhigiénikus külső helyszíneken végzett tevékenysége kiegészítik egymást.

Ad 2. A szűrés területén

- Szükséges, hogy a fogorvosok tudatosan és rendszeresen végezzenek és szervezzenek szűrést, kimondottan az ajak- és szájüregi rákra hajlamosító állapotokra (erre egyébként kötelezettség is fennáll az 51/1997. (XII. 18.) NM rendelet a kötelező egészségbiztosítás keretében igénybe vehető betegségek megelőzését és korai felismerését szolgáló egészségügyi szolgáltatásokról alapján, fontosságát mégsem lehet eléggé hangsúlyozni).

- A szűrésben kiemelt figyelmet kell fordítani a (már ismert) rizikópopulációkra: az erősen dohányzó, alkoholizáló, alacsony életszínvonalon élő és rossz szájhygiéjával rendelkező populáció korai szűrése bizonyosan jelentős kihívást jelent, ugyanakkor az is bizonyos, hogy ilyen módon jelentősen csökkenthető lenne a súlyosabb stádiumok prevalenciája, a mortalitás, és ezzel együtt az egészségügyi ellátórendszer terhelése is.

- Szükséges lenne végül egy olyan országos szűrőprogram megszervezése, amely a megbetegedés (vagy rákelőző állapot) megállapításán és a beteg megfelelő irányításán túl a kiszűrt esetek bio-pszicho-szociális hátterét is feltárná, éppen annak érdekében, hogy világos képet kapjunk az aktuális rizikófaktorokról (visszaülve itt arra, hogy a klasszikus rizikófaktorok magyarázó ereje kevésnek bizonyul), ezek regionális variációjáról, és, hogy az így szerzett ismeretek célzott prevenciós programokba legyenek beépíthetők.

3. Bírálóm harmadik kérdése kapcsán igen nagy jelentőségű megfigyelésre hívta fel figyelmem . A fej-nyaki daganatok kialakulásában ugyan a dohányzás és az alkohol is fontos tényezők, de a daganatos betegségek egy bizonyos részében nem ez játszik szerepet. Milyen más tényezőkkel hozható összefüggésbe az emelkedett incidencia és halálozás? Van-e szerepe az egyes népcsoportokra jellemző genetikai polimorfizmusoknak a daganatok kialakulásában?

Ad 1. A szájüregi daganatok incidenciájának növekedése a hagyományosan nem veszélyeztetettnek vélt populációkban valóban a modern rákkutatás egyik nagy dilemmája, és egyre több bizonyíték gyűlik össze azzal kapcsolatban, hogy a magyarázat (legalább részben) itt is mikrobiológiai természetű lehet. Több vizsgálat igazolja ugyanis (köztük saját magyar vonatkozású tanulmányunk), hogy a humán papillomavírus- fertőzés (HPV) a fej-nyak régióban a karcinogenezis igen jelentős rizikótényezője (12, 13). A legújabb kutatások szerint az alkoholt nem abúzus-szerűen fogyasztó, nem dohányzó fiatalok körében is egyre jelentősebb a szájüregi daganat előfordulása, aminek a hátterében a szexuális úton átvihető HPV-fertőzés állhat (14). A HPV 16-os genotípusának fertőzése akár hatszorosára is emelheti a szájüregi daganatok kialakulásának esélyét, növeli a szájüregi laphámrák recidívájának kockázatát (15), ráadásul úgy tűnik, a dohányzással szinergisztikus módon hat mint karcinogén (16). Jelen pillanatban tehát a humán papillomavírust (illetve ennek más tényezőkkel szinergizmusban való fellépését) tekintjük egy olyan oki tényezőnek, ami bizonyítékokkal alátámaszthatóan magyarázza a hagyományos rizikófaktorokkal nem magyarázható esetszám-növekedést.

Ad 2. a genetikai polimorfizmust illetően: Professzor Asszony kérdésére a következő választ adom:

Az egyes népcsoportokon belül megfigyelhető polimorfizmusok esetében az összefüggés egyértelmű. Egy nemrég publikált tanulmány taiwani betegpopulációban vizsgálta a polimorfizmus hatását a szájüregi laphámrák kialakulására, környezeti tényezők figyelembe vételével (17). A karcinogén bételdió-rágcsálás szokása (ami Taiwanon igen népszerű) csak akkor járt a laphámrák megnövekedett veszélyével, ha a kérdéses személy az adott gén által kódolt haplotípust hordozta, egyébként nem. Közép-európai vonatkozásban talán mégis említést érdemel a szerb Brocic és munkatársainak tanulmánya, akik 123 szájüregi laphámrákos beteg és 177 kontroll bevonásával mutattak ki összefüggést az alkohol-dehidrogenáz fenotípusa és a megnövekedett daganat-rizikó között (18).

Irodalom

1. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005;43(11):5721-32.
2. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiologic Reviews*. 2017;39(1):49-58.
3. Perera M, Al-Hebshi NN, Speicher DJ, Perera I, Johnson NW. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *Journal of Oral Microbiology*. 2016;8:32762.
4. Uitto VJ, Baillie D, Wu Q, Gendron R, Grenier D, Putnins EE, et al. Fusobacterium nucleatum increases collagenase 3 production and migration of epithelial cells. *Infection and Immunity*. 2005;73(2):1171-9.
5. Inaba H, Amano A, Lamont RJ, Murakami Y. Involvement of protease-activated receptor 4 in over-expression of matrix metalloproteinase 9 induced by Porphyromonas gingivalis. *Medical Microbiology and Immunology*. 2015;204(5):605-12.
6. Inaba H, Sugita H, Kuboniwa M, Iwai S, Hamada M, Noda T, et al. Porphyromonas gingivalis promotes invasion of oral squamous cell carcinoma through induction of proMMP9 and its activation. *Cellular Microbiology*. 2014;16(1):131-45.
7. Multhoff G, Molls M, Radons J. Chronic inflammation in cancer development. *Frontiers in Immunology*. 2011;2:98.
8. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-99.
9. Decsi G, Soki J, Pap B, Dobra G, Harmati M, Kormondi S, Pankotai T, Braunitzer G, Minarovits J, Sonkodi I, Urban E, Nemeth IB, Nagy K, Buzas K. Chicken or the Egg: Microbial Alterations in Biopsy Samples of Patients with Oral Potentially Malignant Disorders. *Pathol Oncol Res*. 2018 Jul 27.
10. Antal M, Forster A, Zalai Z, Barabas K, Spangler J, Braunitzer G, Nagy K. A video feedback-based tobacco cessation counselling course for undergraduates-preliminary results. *European Journal of Dental Education*. 2013;17(1):e166-72.
11. Canistro D, Vivarelli F, Cirillo S, Babot Marquillas C, Buschini A, Lazzaretti M, et al. E-cigarettes induce toxicological effects that can raise the cancer risk. *Scientific Reports*. 2017;7(1):2028.
12. Kim SM. Human papilloma virus in oral cancer. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2016;42(6):327-36.
13. Hettmann A, Demcsak A, Bach A, Decsi G, Dencs A, Palinko D, et al. Prevalence and genotypes of human papillomavirus in saliva and tumor samples of head and neck cancer patients in Hungary. *Infection, Genetics and Evolution*. 2018;59:99-106.
14. Rettig E, Kiess AP, Fakhry C. The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2015;15(1):35-49.
15. Huang CG, Lee LA, Liao CT, Yen TC, Yang SL, Liu YC, et al. Molecular and serologic markers of HPV 16 infection are associated with local recurrence in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(21):34820-35.
16. Pena N, Carrillo D, Munoz JP, Chnaiderman J, Urzua U, Leon O, et al. Tobacco smoke activates human papillomavirus 16 p97 promoter and cooperates with high-risk E6/E7 for oxidative DNA damage in lung cells. *PloS One*. 2015;10(4):
17. Chou CH, Chou YE, Chuang CY, Yang SF, Lin CW. Combined effect of genetic polymorphisms of AURKA and environmental factors on oral cancer development in Taiwan. *PloS One*. 2017;12(2):e0171583.
18. Brocic M, Supic G, Zeljic K, Jovic N, Kozomara R, Zagorac S, et al. Genetic polymorphisms of ADH1C and CYP2E1 and risk of oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngology--head and neck surgery*. 2011;145(4):586-93.