

PÔVODNÁ PRÁCA

ASOCIÁCIA MEDZI SYSTÉMOVÝM LUPUS ERYTHEMATOSUS A INZERČNO/DELEČNÝM POLYMORFIZMOM GÉNU PRE ANGIOTENZÍN KONVERTUJÚCI ENZÝM

R. PULLMANN¹, J. LUKÁČ³, M. ŠKEREŇOVÁ², J. ROVENSKÝ³, J. HYBENOVÁ², V. MELUŠ², S. CELEC², R. PULLMANN², R. HYRDEL¹

ASSOCIATION BETWEEN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND INSERTION/DELETION POLYMORPHISM OF THE GENE FOR THE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME

¹II. interná klinika Martinskej fakultnej nemocnice, Jesseniova LFUK, Martin

Prednosta: doc. MUDr. R. Hyrdel, CSc.

²Oddelenie klinickej biochémie Martinskej fakultnej nemocnice, Jesseniova LFUK, Martin

Prednosta: prof. MUDr. RNDr. R. Pullmann, PhD.

³Výskumný ústav reumatických chorôb, Piešťany

Riaditeľ: prof. MUDr. J. Rovenský, DrSc.

Súhrn

Ciel': ACE je súčasťou systémov renín-angiotenzín-aldosterón a kalikreín-kininogén, pričom jeho hlavnou úlohou je štiepenie angiotenzínu I za vzniku angiotenzínu II a inaktívacia bradykinínu. Tento polymorfizmus úzko súvisí s hladinou cirkulujúceho enzýmu. Jedinci s genotypom DD majú vyššiu hladinu cirkulujúceho enzýmu ako jedinci s genotypom II, pričom majú zároveň tendenciu k porušeniu vaskulárnej funkcie a štruktúry. U pacientov so SLE sa vyskytuje rôzne vyjadrený stupeň cievnej patológie. Pokúsili sme sa určiť, či aktuálny typ polymorfizmu pre ACE-gén môže prispievať k tejto patológii.

Metódy: Vyšetřili sme 101 pacientov so SLE spĺňajúcich ACR kritériá. Inzerčno/delečný polymorfizmus sme určili pomocou PCR, amplifikované fragmenty sme rozdelili pomocou elektroforézy a vizualizovali v UV svetle.

Výsledky: Frekvencia D-alely bola signifikantne vyššia v skupine pacientov so SLE (62,3 %) v porovnaní s kontrolnou skupinou (52,0 %) (χ^2 -test, $p < 0,025$). Distribúcia ACE-genotypov medzi oboma skupinami bola štatisticky signifikantne rozdielna ($p < 0,05$). Pozorovali sme asociáciu medzi D-alelou a viscerálnym poškodením ($p < 0,006$).

Záver: Naše pozorovania naznačujú, že pri multifaktoriálne podmienenej vaskulárnej patológii pri SLE môžu zmeny v spojitosti s inzerčno/delečným polymorfizmom ovplyvniť zápalový proces cievnej steny, prispievať k vaskulárnemu poškodeniu a následne podporovať vznik ischemie. ACE-gén tak môže slúžiť ako indikátor viscerálneho poškodenia pri SLE.

Kľúčové slová: inzerčno/delečný polymorfizmus ACE, SLE, viscerálne postihnutie.

Summary

Objective: ACE constitutes a part of the renin-angiotensin-aldosterone and kallikrein-kininogen systems. Its main task is to convert angiotensin I into angiotensin II and to inactivate bradykinin. This polymorphism is closely related to the level of circulating enzyme. Individuals with DD genotype have higher level of circulating enzyme compared to the individuals with II genotype while in the same time they are prone to have disorders of vascular function and structure. In SLE patients various degree of vessel pathology can be observed. We tried to find out whether actual type of polymorphism for ACE gene contributes to this pathology.

Methods: 101 patients with SLE fulfilling ACR criteria were examined. Insertion deletion polymorphism was determined with the PCR, amplified fragments were separated via electrophoresis and visualised in UV light.

Results: Frequency of D-allele was significantly higher in the group of SLE patients (62.3 %) compared to the control group (52.0 %) (χ^2 test, $p < 0.025$). There was a statistically significant difference in distribution of ACE genotypes between the two groups ($p < 0.05$). Association between D-allele and visceral damage was observed ($p < 0.006$).

Conclusion: Our observations suggest that, in multifactorially determined vascular pathology in SLE the changes related to insertion polymorphism can influence the inflammatory process in walls of vessels, contribute to vascular damage and consequently support the development of ischaemia. ACE gene thus can serve as indicator of visceral damage in SLE.

Key words: ACE insertion polymorphism, SLE, visceral involvement.

ÚVOD

Vzhľadom na komplexný charakter systémového lupus erythematosus (SLE) sa dosiaľ nepodarilo dopodrobna odhaliť všetky genetické defekty a patogenetické mechanizmy podmieňujúce vznik tohto ochorenia. SLE sa považuje za heterogénne, mnohopočetne podmienené ochorenie zahŕňajúce niekoľko navzájom prekrývajúcich sa autoimunitných odpovedí, z ktorých každá je mediovaná odlišným genetickým profilom (29). Rastúce poznatky o genetike imunitnej odpovede a patogenéze SLE sú sprevádzané objavovaním rôznych potenciálnych asociácií genetických markerov s týmto ochorením. Opísal sa zvýšený výskyt určitých HLA-molekúl kódovaných hlavným histokompatibilným komplexom (MHC) (11, 29, 30). Boli opísané aj spojenia medzi týmto ochorením a rôznymi génmi kódovanými v rámci MHC (tzv. nulová alela C4 zložky komplementu C4A0 alela (8, 13, 19), TNF-alfa (9, 14), Hsp 70-2 (21) a iné). Oblasť MHC však nie je jedinou oblasťou obsahujúcou gény asociované so SLE. Boli opísané aj asociácie napr. s génmi pre IL-6 alebo IL-1RA a inými (2, 16, 19).

Gén pre angiotenzín konvertujúci enzým (ACE) je lokalizovaný na dlhom ramienku chromozómu 17 (18) a má charakteristický inserčno/delečný (I/D) polymorfizmus založený na prítomnosti inzercie (I) alebo delécie (D) 287 bp dlhého tzv. Alu repeatu v rámci intrónu 16, čo vedie k výskytu 3 možných genotypov: DD a II pre homozygotov a ID pre heterozygotov (25). I/D polymorfizmus je asociovaný s hladinou cirkulujúceho enzýmu (4, 24) a má kľúčovú úlohu v systémoch renín-angiotenzín-aldosterón a kalikreín-kininogén tým, že aktivuje angiotenzín I na angiotenzín II a inaktivuje bradykinín. Tieto dva peptidy majú opačný účinok na vaskulárny tonus, proliferáciu hladkého svalstva, adhéziu monocytov, aktiváciu a agregáciu trombocytov. Tieto efekty sú mediované buď priamo, alebo prostredníctvom rôznych pôsobkov, ako je endotelín, oxid dusnatý (NO) a iné. Účasť týchto procesov sa potvrdila v patogenéze aterosklerózy, ale podobne môžu tieto procesy mať úlohu aj v patogenéze vaskulitídy a vaskulárnych zmien pri SLE, ako aj pri iných autoimunitných vaskulárnych postihnutiach. Existuje zaujímavé pozorovanie zvýšenej ACE aktivity a rýchlej degradácie bradykinínu u neliečených pacientov so SLE a reumatoidnou artritídou (26). Pozoruhodné je, že ACE-inhibitor kaptopril viedol nielen k redukcii krvného tlaku, ale aj k zlepšeniu glomerulárnej filtrácie u pacientov so SLE (1). Cieľom našej práce bolo zistiť, či určitý aktuálny typ ACE-polymorfizmu môže byť asociovaný so SLE.

PACIENTI A METÓDY

Pacienti. Vyšetřili sme 101 nepríbuzných pacientov so SLE (95 žien a 6 mužov, vo veku od 17 do 70 rokov, prie-

merný vek $44,01 \pm 13,78$, s priemerným trvaním choroby $32,83 \pm 13,11$ — trvanie v rozmedzí 9—64 rokov) spĺňajúcich kritériá American College of Rheumatology (ACR) pre diagnózu SLE (pri pozitívite viac ako 4 kritérií bola diagnóza istá) (28). Pacienti boli vyšetřovaní v rámci pravidelných ambulantných kontrol alebo počas hospitalizácie vo Výskumnom ústave reumatických chorôb. Od všetkých pacientov sme získali informovaný súhlas v súlade s odporúčaniami Helsinskej deklarácie. Klinická charakteristika SLE pacientov s vyšetřeným I/D polymorfizmom je v tabuľke 1. Ako kontrolný súbor sme vyšetřili 148 náhodne vybraných zdravých jedincov, u ktorých sa ani v osobnej, ani v rodinnej anamnéze nevyskytol SLE alebo iné autoimunitné ochorenie. Okrem uvedených ACR kritérií sme používali aj kritérium viscerálneho postihnutia. Viscerálne postihnutie znamená funkčné a/alebo štruktúrne poškodenie akéhokoľvek viscerálneho orgánu (t.j. akékoľvek neuropsychiatrické, renálne, pľúcne alebo kardiovaskulárne) tak, ako je definované podľa relevantných položiek SLICC/ACR Damage Index (10).

Metódy. DNA sme izolovali z leukocytov štandardnou metodikou fenol-chloroformovej extrakcie. Na detekciu I/D polymorfizmu génu pre ACE pomocou PCR sme použili tieto oligonukleotidy, resp. „primery“ (krátke jednovláknové úseky DNA): začiatkový oligonukleotid 5' CTGGAGACCACTCCCATCCTTT 3' a koncový oligonukleotid 5' GATGTGGCCATCACATTCGT 3' (25). V závislosti od prítomnosti inzercie alebo delécie tzv. „Alu repeatu“ (určitej opakujúcej sa sekvencie DNA) v intróne 16 sme získali buď fragmenty 190 bp (D-alela), buď 490 bp (I-alela) dlhé. Reakčná zmes pre PCR (finálny objem 20 μ l pre jednu vzorku) obsahovala 1 μ l zásobného roztoku DNA, 1 U Taq polymerázy, 5 pmol každého z oligonukleotidov, 0,5 mM každého dNTP, 3 mM $MgCl_2$, 50 mM KCl a amplifikačný tlmivý roztok. Podmienky vlastnej PCR reakcie boli: iniciálna denaturácia 5 min pri teplote 94 °C, potom 30 cyklov tzv. „annealingu“ (hybridizácie oligonukleotidov s komplementárnym vláknom DNA) 1 min pri teplote 58 °C, extenzie (syntetizovania dvojvláknovej DNA Taq polymerázou podľa matrice komplementárneho vlákna) 2 min pri teplote 72 °C a denaturácia 1 min pri teplote 94 °C, nasledovanými finálnou extenziou 10 min pri 72 °C. Namnožené fragmenty sme separovali na 2 % agarózovom géli ofarbenom etídiumbromidom (1 μ l/1 ml agarózy) a vzorky vizualizovali na transiluminátore v UV svetle.

Štatistická analýza. Na testovanie normality distribúcie nameraných hodnôt sme použili χ^2 -test. Pri overovaní asociácie znakov delených do kategórií (alely, genotypy) sme použili kontingenčné tabuľky založené na Pearsonovom χ^2 -teste s použitím Yatesovej korekcie. Za optimálnu hladinu významnosti pre všetky testy sme zvolili $\alpha=0,05$. Získané hodnoty sme štatisticky zhodnotili pomocou programu Statgraphics 2.6 (Statistical Graphics Corporation, USA, 1986).

Tab. 1. Klinická charakteristika študovanej skupiny pacientov so SLE.

Klinický a laboratórny nález (n=101)	Prevalencia	
	Abs. počet	%
Artritída	79	78,2
Motýľovitý exantém	58	57,4
Diskoidný erytém	60	59,4
Sérozitída	13	12,9
Perikarditída	20	19,8
Pleuritída	14	13,9
Pneumonitída	43	42,6
Renálne postihnutie	21	20,8
CNS poškodenie		
Hematologické poruchy		
Leukopénia	56	55,4
Trombocytopénia	24	23,8
Anti dsDNA protilátky	46	45,5
Hypokomplementémia	72	71,3
ANA	101	100
Viscerálne poškodenie	65	64,3

Tab. 2. Alelové a genotypové frekvencie v študovaných skupinách.

	SLE skupina (n=101)		Kontroly (n=148)	
	Abs. počet	%	Abs. počet	%
Alely:				
D-alela	127	62,3	154	52,0
I-alela	75	37,1	142	48,0
Genotypy:				
II	13	12,9	37	25,0
ID	49	48,5	68	45,9
DD	39	38,6	43	29,1

VÝSLEDKY

Inzerčno/delečný polymorfizmus génu pre angiotenzín konvertujúci enzým sme vyšetrili u 148 zdravých kontrol a 101 nepříbuzných pacientov so SLE. Získané alelové a genotypové frekvencie v skupine SLE pacientov a kontrol sú v tabuľke 2. Nepozorovala sa žiadna štatisticky významná odchýlka od Hardy-Weinbergovej rovnováhy v distribúcii ACE-genotypov ani v jednej skupine. Frekvencia D-alely sa našla v štatisticky významne vyššej frekvencii v skupine SLE pacientov (62,3 %) v porovnaní s kontrolami (52,0 %) ($\chi^2=5,303$, $p<0,025$). Rozloženie ACE-genotypov v skupine pacientov so SLE bolo významne rozdielne v porovnaní s jeho rozložením v kontrolnej skupine ($\chi^2=6,15$, $p<0,05$). Počet pacientov s DD-genotypom v skupine pacientov so SLE rozdelený podľa jednotlivých klasifikačných kritérií je v tabuľke 3. Okrem parametrov viscerálneho postihnutia a CNS poškodenia neexistuje také kritérium, ktoré by rozdeľovalo SLE skupinu pacientov do podskupín so štatisticky významnou rozdielnou genotypovou distribúciou (tab. 3). Frekvencia genotypov ACE v podskupinách chorých so SLE s prítomným a chýbajúcim viscerálnym postihnutím je v tabuľke 4. Rozdiely v distribúcii

Tab. 3. Frekvencia genotypov DD v jednotlivých podskupinách pacientov so SLE s výsledkami štatistickej analýzy (χ^2 , p).

Klinický a laboratórny nález (n=39)	Frekvencia DD genotypov (%)		χ^2	p
	nález prítomný	nález neprítomný		
	artritída	72		
motýľovitý exantém	54	46	1,828	>0,05
diskoidný erytém	67	33	0,687	>0,05
perikarditída	10	90	1,013	>0,05
pneumonitída	18	82	1,056	>0,05
pleuritída	26	74	1,735	>0,05
CNS postihnutie	36	64	6,874	0,011
hypokomplementémia	72	28	1,952	>0,05
anti dsDNA protilátky	59	41	2,02	>0,05
viscerálne postihnutie	82	18	10,235	0,006
renálne poškodenie	51	49	1,754	>0,05
leukopénia	51	49	1,556	>0,05
trombocytopénia	33	67	0,932	>0,05

Tab. 4. Frekvencia genotypov ACE pri SLE s viscerálnym a bez viscerálneho postihnutia.

Genotyp ACE	Frekvencia genotypu	
	bez visc. postihnutia n=36	s visc. postihnutím n=65
II	22,2 (8)	7,7 (5)
ID	58,3 (21)	43,1 (28)
DD	19,5 (7)	49,2 (32)

genotypov v týchto dvoch podskupinách boli štatisticky významné ($\chi^2=10,235$, $p<0,006$).

DISKUSIA

Naše výsledky poukazujú na vzťah medzi D-alelou ACE-génu a SLE (62,3 % v porovnaní s 52,0 % u kontrol). Štatistická analýza naznačila možnú asociáciu medzi D-alelou a viscerálnym poškodením pri SLE, čo poukazuje na skutočnosť, že I/D-polymorfizmus ACE-génu môže slúžiť ako indikátor orgánového poškodenia.

Endotelová dysfunkcia je pri SLE veľmi bežná. Angiotenzín konvertujúci enzým je súčasťou regulačného systému endotelovej kontroly vaskulárneho tonu. I/D-polymorfizmus je v silnej väzbovej nerovnováhe s hladinou cirkulujúceho enzýmu (24). Nositelia DD-genotypu majú približne dvakrát vyššie hladiny cirkulujúceho enzýmu ako nositelia II genotypu (4, 24). Arterie a arterioly u nositeľov D-alely sú menej senzitivné na metacholín a majú zníženú endotelovú kapacitu pre uvoľnenie NO ako odpovede na stimuláciu, pričom títo jedinci majú aj vyššiu hladinu cirkulujúceho enzýmu (3).

Endotelové bunky človeka majú konštitutívnu aj indukovateľnú ACE-aktivitu (15). Produkt enzýmovej aktivity, angiotenzín II stimuluje syntézu proteínov, rast myocytov, expresiu kolagénu. Aktivuje endotelové receptory pre angiotenzín II, ktorých stimulácia vedie k tvorbe veľmi silného konštrikčného faktora endotelínu a pravdepodobne aj iných mediátorov, ako je napr. PAI (plazminogén aktivátor inhibítor) (22, 23). Bradykinín, ktorý je v prípade vyššej enzymatickej aktivity ACE rýchlejšie odbúraný, pôsobí na B2-kinínové receptory a stimuluje syntézu prostacyklínov a syntézu oxidu dusnatého NO endotelovou NO syntázou (27). NO a prostacyklín inhibujú adhéziu trombocytov k cievnnej stene. Navyše NO inhibuje adhéziu monocytov, ktoré sú dôležitým komponentom zapálenej cievnnej steny a ktoré uvoľňujú rastové faktory a cytokíny. Tieto fakty sú v súlade s nálezom, že NO vykazuje potentný inhibičný účinok na proliferáciu a migráciu vaskulárneho hladkého svalstva a je endogénnym modulátorom adhézie leukocytov (5, 17). Modifikácia lokálnej hormonálnej rovnováhy môže vyústiť k zvýšenej neointimálnej proliferácii, zvýšenej novotvorbe intercelulárneho matrixu, monocytovej adhézii a bunkovej aktivácii spolu s následným uvoľnením rastových faktorov, prozápalovo pôsobiacich cytokínov, adhézii trombocytov, aktivácie hemokoagulačnej kaskády a chronického a akútneho vazospazmu.

Mikrozomálna frakcia T-lymfocytov obsahuje väčšie množstvo angiotenzín konvertujúceho enzýmu, kde pôsobí ako rozhodujúci membránovo viazaný bradykinín inaktivujúci enzým. Podobne, ako je to v prípade plazmatických hladín, aj v mikrozomálnej frakcii sú hladiny enzýmu signifikantne vyššie u nositeľov DD-genotypu v porovnaní s inými genotypmi (6). Rôzna ACE-aktivita môže ovplyvňovať metabolizmus T-lymfocytov a hypoteticky aj ich funkciu, čo môže mať istú úlohu v imunitne sprostredkovaných procesoch.

Vaskulitída je častým nálezom pri SLE, či už vo forme mukokutánnej vaskulitídy, alebo vaskulitídy spojenej s poškodením viscerálnych orgánov (retinálne, renálne, cerebrálne, gastrointestinálne alebo iné), pričom najčastejšie dochádza k poškodeniu malých artérií a arteriol. Mukokutánna vaskulitída sa najčastejšie klinicky manifestuje ako purpura, urtikariálne lézie a ulcerácie (histologicky v kožných léziách sa nachádzajú známky leukocytoklastickej vaskulitídy). Histologický obraz viscerálnej vaskulitídy zahŕňa celé spektrum nálezov od nekrotizujúcej vaskulitídy typu polyarteriitís nodosa až k obrazu intimálnej hyperplázie typu endarteriitís obliterans. Vaskulitída koronárnych ciev je pomerne zriedkavá a je najčastejšie spojená s aktívnym priebehom ochorenia. Vaskulitída mezenterálnych artérií je najvýznamnejším prejavom gastrointestinálneho postihnutia SLE, pričom pri jej výskyte hrozí vysoké riziko intestinálnych perforácií. Zriedkavejšie poškodenie veľkých artérií je typu vaskulitídy histopatologicky podobnej polyarteritis

nodosa a panikulitíde prejavujúcej sa modročervenými podkožnými uzlami, s eventuálnou tendenciou k ulcerácii. Maximum jej zmien je na tvári, ramenách a stehnách. V patogenéze lupusovej vaskulitídy sa uplatňuje tvorba imunokomplexov a ich depozícia do cievnych stien. Ukladanie komplexov vedie k aktivácii komplementu, najmä zložky C5a, ktorá je silný chemotaktický pôsobok pre neutrofile. Neutrofile potom infiltrujú cievnú stenu, fagocytujú imunokomplexy a uvoľňujú svoje intracytoplazmatické enzýmy, ktoré túto stenu poškodzujú. Jej permeabilita je navyše ovplyvnená pôsobením vazoaktívnych amínov, ako je histamín, bradykinín a leukotriénov uvoľňovaných z trombocytov alebo žírnych buniek. Ako tento proces prechádza do chronicity, dochádza k infiltrácii cievnnej steny mononukleárnymi. Výsledkom celého procesu je zúženie cievného lúmenu s ischemickými zmenami v tkanivách zásobených postihnutou cievnou (7).

Mnohostupňový proces vaskulitídy a rozvoja patologických vaskulárnych zmien pri SLE teda zahŕňa veľa imunologických a vaskulárnych dejov, preto sa predpokladá, že svoju úlohu má množstvo rôznych génov. Domnievame sa, že v prípade postihnutia SLE u nosičov D-alely s dokázanou tendenciou k rozvoju vaskulárnej patológie dochádza skôr k rozvoju vaskulárnych komplikácií s nepriaznivými dôsledkami (ischémia) ako u nosičov I-alely. (Podľa klinického pozorovania prítomnosť vaskulitídy pozitívne koreluje s prítomnosťou viscerálneho poškodenia.) Nemôžeme však vylúčiť ani možné pôsobenie ACE na iné peptidy v rámci jeho širokej substrátovej špecificity. Nemôžeme ani vylúčiť, že uvedená asociácia len odráža väzbovú nerovnováhu s iným génom.

Ostáva potvrdiť získané pozorovania aj v iných populáciách. Je zaujímavé, že nedávno sa skutočne opísala podobná asociácia medzi DD-genotypom a SLE (12).

Je potrebné ozrejmiť vzťah medzi CNS poškodením a I/D-polymorfizmom ACE. Tento vzťah je však potrebné potvrdiť vo väčšom súbore pacientov s týmto nálezom.

V prípade potvrdenia môže mať pozorovaná asociácia medzi I/D-polymorfizmom ACE a SLE vplyv na terapiu ochorenia. V súčasnosti možno účinne inhibovať renín-angiotenzínovú cestu buď pomocou ACE-inhibítorov, a/alebo blokátorov receptorov pre angiotenzín II. Protektívny efekt supresie ACE bol už dokázaný u pacientov po IM (4, 23). Podobne aj u pacientov so SLE vedie úspešná inhibícia ACE-aktivity ku klinickému zlepšeniu u pacientov s viscerálnym poškodením (1). U potkanov ACE-inhibítor cizalapril pôsobí preventívne proti subendotelovej akumulácii monocytov (5). Protizápalové pôsobenie ACE-inhibítorov je dnes už akceptované a v súčasnosti sa pozná časť tohto mechanizmu aj na subcelulárnej úrovni, kde dochádza k inhibícii aktivácie transkripčného faktora NF- κ B, ktorý spolukontroluje transkripciu génov zodpovedných za vznik tkanivového zápalu (20).

LITERATÚRA

1. Asher, J.P., Murray, K.M.: Use of angiotensin converting enzyme inhibitors in the management of renal disease. *Clin Pharm*, 10, 1991, s. 25—31.
2. Blakemore, A., Tarlow, J.K., Cork, M.J., Gordon, C., Emery, P., Duff, G.: Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in SLE. *Arthritis Rheum*, 37, 1994, s. 1380—1385.
3. Buikema, H., Pinto, Y.M., Rooks, G., Schunkert, H., van Gilst, W.H.: The deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene is related to phenotypic differentiation in human arteries. *Europ Heart J*, 17, 1996, s. 787—794.
4. Cambien, F., Poirier, O., Lecerf, L. et al.: Deletion polymorphism in the gene for ACE is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, 359, 1992, s. 641—644.
5. Clozel, M., Kahn, H., Baumgartner, H.R.: ACE inhibition and the vascular intima in hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 22, 1993, Suppl. 4, s. 15—18.
6. Costerousse, O., Allegrini, J., Lopez, M., Alhenc-Gelas, F.: Angiotensin I converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *J Biochem*, 290, 1993, s. 33—40.
7. Fauci, A.S.: The vasculitis syndrome. In: Isselbacher, K., Braunwald, E., Wilson, J.D., Martin, J.B., Fauci, A.S., Kasper, D.L.: *Harrison's principles of Internal Medicine*, 13. vydanie, McGraw Hill, Health Profession Division, 1994, s. 1670.
8. Fielder, A.H., Walport, M.J., Batchelor, J.R. et al.: Family study of the major histocompatibility complex in patients with systemic lupus erythematosus: importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility. *Br Med J*, 286, 1983, s. 425—428.
9. Fugger, L., Morling, N., Ryder, I.P. et al.: NcoI restriction fragment length polymorphism of the tumour necrosis factor alpha gene region in four autoimmune diseases. *Tissue Antigens*, 34, 1989, s. 17—22.
10. Gladman, D., Ginzler, E., Goldsmith, C. et al.: Workshop report. Systemic Lupus International Collaborative Clinics: Development of a damage index in SLE. *J Rheumatol*, 19, 1992, s. 1820—1821.
11. Grumet, F.C., Coukell, A., Bodmer, J.G., Bodmer, W.F., McDevitt, H.O.: Histocompatibility (HLA) antigens associations with SLE. A possible genetic predisposition to disease. *N Engl J Med*, 285, 1971, s. 193—196.
12. Harjacek, M., Anic, B., Bosnic, D. et al.: The role of genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme in lupus nephritis. *J Autoim*, 1999, Suppl., s. 112.
13. Howard, P.F., Hochberg, M.C., Bias, W.B., Arnett, F.C. Jr., McLean, R.H.: Relationship between C4 null genes, HLA D region antigens and genetic susceptibility to SLE in Caucasians and black Americans. *Amer J Med*, 8, 1986, s. 187—193.
14. Jacob, C.O., Fronek, Z., Lewis, G.D., Koo, M., Hansen, J.A., McDevitt, H.O.: Heritable MHC class II association differences in production of TNF: relevance to genetic predisposition to SLE. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, 1990, s. 1233—1237.
15. Lanyillo, J.J., Kong Xue-Jun, Fanburg, B.L.: A competitive quantitative PCR assay for detection intracellular ACE mRNA in smooth muscle cell: *PCR Methods Appl*, 4, 1994, s. 167—171.
16. Linker, I.M., Prehn, J., Wallace, D.J., Li, L., Klinenberg, J.R.: Study of an IL6 gene XbaI restriction fragments associated with SLE. *Arthritis Rheum*, 36, 1994, Suppl., s. 111.
17. Lüscher, T.F., Noll, G.: The endothelium in coronary vascular control. S. 1—10. In: Braunwald, E. (Eds.): *Heart disease: Update 3*. W.B. Saunders Company, 1995.
18. Mattei, M.G., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Roeckel, N., Corvol, P., Soubrier, F.: Angiotensin I converting enzyme gene is on chromosome 17. *Cytogenet Cell Genet*, 51, 1989, s. 1041.
19. Mohan, C., Datta, S.K.: Short analytical review: Lupus: Key pathogenic mechanisms and contributing factors. *Clin Immunol Immunopathol*, 77, 1995, s. 209—220.
20. Morrissey, J.J., Klahr, S.: Rapid communication. Enalapril decreases nuclear factor kappa B activation in the kidney with ureteral obstruction. *Kidney Int*, 52, 1997, č. 4, s. 926—933.
21. Pablos, J., Carreira, P., Martin-Villa, J., Montalvo, G., Arnaiz-Villena, A., Gomez-Reino, J.: Polymorphism of the heat shock protein gene Hsp 70-2 in systemic lupus erythematosus. *Brit J Rheumatol*, 34, 1995, s. 721—723.
22. Panahloo, A., Andres, C., Mohamed Ali, V. et al.: The insertion allele of the ACE gene I/D polymorphism. A candidate gene for insulin resistance? *Circulation*, 92, 1995, s. 3390—3393.
23. Pfeffer, M.A., Braunwald, E., Mové, L.A.: Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *New Engl J Med*, 327, 1992, s. 669—677.
24. Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., Soubrier, F.: An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, 86, 1990, s. 1343—1346.
25. Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P., Soubrier, F.: PCR detection of the I/D polymorphisms of the human angiotensin converting enzyme gene (DCP1) (dipeptidyl carboxypeptidase1). *Nc Acid Res*, 20, 1992, s. 1433.
26. Sheikh, I.A., Kalpan, A.P.: Assessment of kininases in rheumatic diseases and the effect of therapeutic agents. *Arthritis Rheum*, 30, 1987, s. 138—45.
27. Soubrier, F., Nadaud, S., Williams, T.: Angiotensin I converting enzyme gene: regulation, polymorphism and implications in cardiovascular diseases. *Europ Heart J*, 15, 1994, Suppl. D, s. 24—29.
28. Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F. et al.: The 1982 revised criteria for the classification of SLE. *Arthritis Rheum*, 25, 1982, s. 1271—1277.
29. Wallace, D.J., Hahn, B.H.: *Dubois' lupus erythematosus*. 4. vydanie, Philadelphia—London, Lea and Febiger 1993, s. 841.
30. Waters, H., Konrad, P., Walford, R.L.: The distribution of HLA histocompatibility factors and genes in patients with SLE. *Tissue Antigens*, 1, 1971, s. 68—73.

Do redakcie došlo 15.11.1999.

Adresa autora: R. Pullmann, II. interná klinika MFN a JLF UK, Kollárova 2, 036 59 Martin, Slovensko.

RECENZIA

GAVORNÍK, P.: OTRAVY HUBAMI.

1. vydanie. Bratislava, Vydavateľstvo UK 2000, 100 strán. ISBN 80-223-1491-9.

Na knižný trh sa v letných mesiacoch roku 2000 dostala odborná publikácia *Otravy hubami*, ktorej autorom je doc. MUDr. Peter Gavorník, PhD., renomovaný slovenský lekár internista-angiológ, ale aj odborník v oblasti lekárskej mykológie (mykotoxikológie).

Knihu *Otravy hubami* vydala Univerzita Komenského vo Vydavateľstve UK v rozsahu 100 strán. Monografia sa člení v podstate okrem predslovu a úvodu na štyri hlavné časti.

V predslove autor opisuje niektoré charakteristiky ríše húb a definuje jedlé, nejedlé a jedovaté huby.

V úvode opisuje originálnu etiopatogenetickú klasifikáciu otráv hubami, ktoré rozdeľuje na tri hlavné skupiny: pravé otravy hubami (*intoxicatio fungina vera*), nepravé otravy hubami (*intoxicatio fungina spuria*) a pseudootravy hubami (*pseudointoxicatio fungina*).

V prvej časti venovanej pravým otravám hubami sa tieto otravy rozdeľujú na viacero podskupín: primárne a sekundárne. Primárne pravé otravy sa ďalej rozdeľujú na podskupinu, ktorá je vyvolaná termolabilnými toxínmi (otravy z nedodržania technológie kuchynskej tepelnej prípravy húb), a podskupinu, ktorá je vyvolaná termolabilnými toxínmi, pričom sa rozlišuje osem typov týchto otráv: I. typ – cyklopeptidový, cytotoxický, II. typ – gyromitrínový, mono,etylhydrazínový, III. typ – muskarínový, IV. typ – koprínový, V. typ – izoxazolový, neurotoxický, VI. typ – indolový psychotropno-neurotoxický, VII. typ – gastrointestinálny, VIII. typ – orelanínový, nefrotoxický. Sekundárne pravé otravy hubami môžu vzniknúť po konzumácii jedlých húb pri autolytických procesoch v hubách alebo pri kontaminácii niektorými mikroorganizmami.

V druhej časti venovanej nepravým otravám hubami sa tieto otravy rozdeľujú na dve podskupiny. V etiopatogenéze primárnych nepravých otráv hubami sa uplatňuje najmä intolerancia a imunitné reakcie. V etiopatogenéze sekundárnych nepravých otráv hubami sa uplatňuje najmä poškodenie

organizmu kovmi a ich zlúčeninami, ionizujúcim žiarením (rádionuklidmi), pesticídmi, kontaminácia mikroorganizmami a karcinogénny a mutagénny účinok.

V tretej časti autor upozorňuje aj na zdanlivé otravy hubami, pseudootravy hubami, čo sú chorobné stavy, ktoré vzniknú v časovej súvislosti, nie však v príčinnej súvislosti s požitím húb.

V štvrtej časti autor podrobne opisuje zásady primárnej, sekundárnej a terciárnej prevencie otráv hubami.

Text monografie je prehľadne členený, doplnený 10 tabuľkami a 16 obrázkami, ktorých zoznamy sú aj zvlášť uvedené, čím sa zrozumiteľnosť zvyšuje.

Knihu *Otravy hubami* predstavuje vedecko-odborné aj praktické, dlho chýbajúce dielo, užitočné predovšetkým v pregraduálnej a postgraduálnej výučbe študentov medicíny a lekárov, v akútnej medicíne, ale zároveň pútavé a zrozumiteľné dielo pre všetkých milovníkov prírody. Publikácia je veľmi prehľadne štruktúrovaná, na výbornej jazykovej úrovni v časti čisto mykologickej aj internisticko-toxicologickej, čo ocenia hlavne lekári pri riešení akútnych situácií v klinickej praxi. Osobitne treba vyzdvihnúť originálnu etiopatogenetickú klasifikáciu otráv hubami, ktorá je diferenciálnodiagnostickým algoritmom správnej a rýchlej diagnostiky a adekvátnej liečby. Slovenské a latinské zoznamy jedovatých húb umožňujú jednoducho zistiť, aký druh a typ otravy spôsobuje konkrétna huba. Docent Gavorník úspešne zúročil svoju dlhoročnú mykotoxikologickú konzultačnú činnosť a potvrdil, že je mimoriadne všestranným klinickým lekárom a vynikajúcim vysokoškolským pedagógom.

Knihu *Otravy hubami* je unikátnym dielom v oblasti našej lekárskej mykologickej a internisticko-toxicologickej literatúry. Svojou rozsiahlosťou a koncíznosťou nemá obdobu ani v dostupnej zahraničnej literatúre.

I. BÁTORA