

# A polarizált fény epigenetikai tényező a gyulladásgátlásban; teljesgenom-szintű expressziós analízis gyermekkori visszatérő légúti megbetegedésekben

Falus András dr.<sup>1,2</sup> ■ Fenyő Márta<sup>3</sup>  
Éder Katalin dr.<sup>2</sup> ■ Madarasi Anna dr.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

<sup>2</sup>Magyar Tudományos Akadémia-Semmelweis Egyetem, Gyulladásbiológiai és Immungenomikai Kutatócsoport, Budapest

<sup>3</sup>Polárium Kft., Budapest

<sup>4</sup>Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai Koraszülött-, Csecsemő- és Gyermekosztály, Budapest

A teljes testre ható polarizáltfény-terápia gyógyító hatásának lehetőségét eddig elsősorban klinikai megfigyelések, majd *in vitro* modellrendszerekben kapott eredmények valószínűsítették. *Célok:* A szerzők légúti rekurrens betegségben szenvedő gyermekekben a polarizáltfény-terápia klinikai, illetve a teljes genom szintjén a génexpresszióra kifejtett hatását vizsgálták. *Módszerek:* Visszatérő légúti fertőzésben szenvedő gyermekek öt héten keresztül tíz alkalommal részesültek teljes testre irányított polarizáltfény-megvilágításban. A klinikai vizsgálatokban a betegek perifériás lymphocytáinak teljesgenom-szintű génexpressziós mintázatát géncsíp módszerrel vizsgálták önkontrollos vizsgálatban. *Eredmények:* Eredményeik bioinformatikai kiértékelése alapján a polarizáltfény-terápiára klinikailag jól reagáló gyermekek lymphocytáiban olyan génexpressziós változásokat tapasztaltak a teljes test polarizáltfény-megvilágításának hatására, amelyek a gyulladásgátlás irányába hatnak. A változások többek között a legjelentősebb chemokin gének (CXCL1, CXCL2, interleukin-8), illetve a tumornekrózis-faktor-alfa génaktivitásának csökkenését és a leukotrién-B4-et bontó enzim (CYP4F2) szintjének emelkedését mutatták. A polarizáltfény-terápiára klinikailag nem reagáló gyermekek esetében ezeket a változásokat nem tapasztalták a lymphocyták génexpressziós mintázatában. *Következtetések:* A polarizált fény antiinflammatorikus hatását rekurrens légúti betegségben szenvedő gyerekekben klinikai és genomikai adatok bizonyítják. A teljes genom szintjén nyert génexpressziós adatok és ezek bioinformatikai kiértékelése a polarizált fény antiinflammatorikus epigenetikai hatására utalnak. *Orv. Hetil., 2011, 152, 1492–1499.*

**Kulcsszavak:** polarizált fény, légúti betegség, gyulladás, gyulladásgátlás, génexpresszió, genomika, chemokin, leukotrién-B4

## Polarized light acts as epigenetic factor in inhibition of inflammation; a genome wide expression analysis in recurrent respiratory diseases of children

Whole-body polarized light therapy has been primarily investigated in various clinical observations and in a few *in vitro* model systems. *Aims:* In the present study, clinical and molecular effects of whole-body polarized light treatment on children suffering from recurrent respiratory infection were studied. *Methods:* Incidence and duration of respiratory symptoms as well as the length of appropriate antibiotic therapy have been measured. Simultaneously, genome-wide gene expression pattern was examined by whole genome cDNA microarray in peripheral lymphocytes of children. *Results:* Twenty of twenty five children showed a marked clinical improvement, while in five of twenty five had poor or no changes. Gene expression pattern of the peripheral lymphocytes of the patients was compared in

favorable and poor responders. Lymphocytes of the children with a documented improved clinical response to polarized light therapy showed a decrease in the expression of chemokine genes, such as CXCL1, CXCL2, IL-8 and in that of the tumor necrosis alpha (TNF $\alpha$ ) gene. On the contrary, a rapid elevation was found in the expression of gene encoding for CYP4F2, a leukotriene-B(4)-metabolizing enzyme. In children with poor clinical response to polarized light therapy, no similar changes were detected in the gene expression pattern of the lymphocytes. *Conclusions:* Improved clinical symptoms and modified gene expression profile of lymphocytes reveals anti-inflammatory effect upon whole body polarized light irradiation. *Orv. Hetil.*, 2011, 152, 1492–1499.

**Keywords:** polarized light, respiratory symptoms, inflammation, anti-inflammatory effect, gene expression, genomics, chemokine, leukotriene B4

(Beérkezett: 2011. május 17.; elfogadva: 2011. július 27.)

#### Rövidítések

A20 = antagonist (20); APAF = apoptózis-peptidázaktiváló faktor; BID = BH3 elemmel reagáló haláldomén-agonista; Cdc42 = sejtciklusra ható GTP-kötő fehérje; c-fos = proto-onkogén; cIAP = citoplazmatikus apoptózist gátló fehérje; c-jun = protoonkogén; cytoC = citokróom C; CXCL (1,2,3) = chemokine; CYP4F2 = citokróom p450 4F2; DNS = dezoxiribonukleinsav; ETT TUKEB = Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos Kutatásaitai Bizottság; FADD = Fas fehérjéhez kötődő haláldomén; GCK = glikokináz (hexokináz-4); IL = interleukin; IKK = I $\kappa$ B-val kapcsolódó fehérje; I $\kappa$ B = nukleáris faktor  $\kappa$ B-t gátló fehérje; i-TRAF = intracelluláris TNF-receptorral kapcsolódó fehérje; IPA = Ingenuity pathway analízis; JNK1 = jun kináz 1; MADD = membránnal kapcsolt haláldomén; MEKK = mitogénaktivált proteinkináz-1; MKK4 = mitogénaktivált proteinkináz-4; NF $\kappa$ B = nukleáris faktor  $\kappa$ B; NIKK = kináz; PAK = P21 kináz aktivált kináz; RAIDD = RIPK1 (receptorkapcsolt szerin-treonin kináz 1) doménasszociált haláldomén; RIP = receptorkapcsolt szerin-treonin kináz; RT-PCR = reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció; TNF $\alpha$  = tumornekrozis-faktor-alfa; TNF R1 = tumornekrozis-faktorreceptor-1; TRADD = TNF-receptorral kapcsolt haláldomén; TRAF2 = TNF-receptorkapcsolt faktor-2

A korábbi *in vivo* és *in vitro* sejtbiológiai és immunológiai [1, 2], valamint az ezeket *in vivo* körülmények között is megerősítő eredmények [3] egyértelműen bizonyították, hogy szemben a hasonló energiájú, kontrollként alkalmazott diffúz fényvel, a polarizált fény szelektíven befolyásolja az immunválasz és gyulladásbiológiai szabályozás egyes sejtjeinek működését. A kísérletek [2] azt bizonyították, hogy a polarizált fény jelentősen hat az akut gyulladás központi regulátor molekulájára, az interleukin-6-ra (IL-6). Az a tény, hogy a polarizált fény a keringő vérben található monocyták IL-6-termelését igen jelentősen csökkenti, míg egyidejűleg a B-lymphocyták IL-6-termelését szignifikánsan emeli, egyértelműen az immunválasz fokozódását és egyide-

jűleg az akut, valamint a krónikus gyulladásos reakciók csökkentését előidéző hatásra utal. Ezek az eredmények a polarizált fény hatásának szelektivitását is igazolják, és valószínűsítik, hogy a homeosztázis szempontjából egy előnyös epigenetikai hatásról van szó.

Nemrég közölték [3], hogy polarizált fényvel történő fényterápia esetén az abszolút lymphocytaszám emelkedése mellett a CD3+, CD4+ T („helper”) lymphocyták számának igen jelentős növekedése tapasztalható.

Míndezzen, közvetlenül az immunrendszer stimulációjára vonatkozó eredmények mellett, a korábbi eredményeket [4] megerősítve, számos megfigyelés igazolja a polarizált fénynek a sebgyógyulásra gyakorolt pozitív hatását. Így például bizonyították a polarizált fény hatását az epithelialisio igen jelentős gyorsítására [5, 6], a kollagéntermelés fokozására és az extracelluláris mátrix reorganizációjára is [7]. A keratosis kezelése kapcsán tapasztalt pozitív eredményekről a polarizált fény felhasználása kapcsán ugyancsak nemrég számoltak be [8]. Molekuláris genetikai és immunológiai módszerekkel végzett kutatás során kiderült az is, hogy a polarizált fény szelektíven serkenti a fibroblastok osztódását, továbbá a kollagén bioszintézisét [9]. A polarizált fény jelentős gyógyítóhatását írták le Carpal tunnel neuropathiás szindrómában is, ahol a betegek több mint 90%-ánál jelentős mértékű fájdalom és érzékelési zavarok csökkenését érték el [10]. Közismert a fény antidepresszáns hatása, elsősorban az északi, például a skandináv társadalmakban [11].

Jelen kutatás során gyermekkori recidiváló légúti betegségekben tanulmányozták a teljes test polarizált fényvel történő megvilágításának klinikai és immunológiai hatását a polarizáltfény-terápiára klinikailag jól (20/25), illetve arra nem reagáló (5/25) gyermekek perifériás lymphocytáin. A kísérletek során teljes genomra kiterjedő génextpressziós megközelítést alkalmaztak. Az adatokat bioinformatikailag értékelték, és többek között genetikai útvonal-analízis eljárás felhasználásával értelmezték az eredményeket. A klinikai adatok egyér-

telműen sugallják a rekurrens légúti betegek állapotának markáns javulását.

Genomikai eredményeik továbbá – a klinikai javulással párhuzamosan – arra utalnak, hogy a teljes testre ható polarizált fényel történt megvilágítás 29 gén kifejeződését változtatja meg szignifikáns mértékben. Ez a közlemény azokat a szembeötlő molekuláris hatásokat tárgyalja, amelyek szerint a polarizált fény csökkenti a gyulladási folyamatban kulcsszerepet játszó chemokinek génkifejeződését, ugyanakkor emeli egy leukotrién lebontásáért felelős enzim expresszióját. Mindezen szignifikáns eltérések nem mutathatók ki a polarizáltfényterápiára klinikai tüneteik alapján nem reagáló betegeken.

## Betegek és módszerek

### Betegek

Az ETT TUKÉB által engedélyezett eljárás során a vizszoztató légúti fertőzésben szenvedő gyermekek a kezeléseket orvosi beutalóval vették igénybe, a szülő vagy törvényes képviselő minden esetben írásos tájékoztatást kapott az eljárás lényegéről, és a beleegyező nyilatkozat aláírására is sor került. A kutatás nyílt prospektív vizsgálat, amelyben 25 gyermek vett részt (11 lány, 14 fiú), átlagéletkoruk 4, (1–7,8) év. A gyermekek pulmonológiai kivizsgálásra érkeztek a Szent János Kórház Gyermekepulmonológiai Szakrendelésére. Beválasztásuk az anamnézis alapján történt: a vizsgálatot megelőző három hónapban havonta több mint hét napot volt légúti betegségük: nátha, köhögés, bronchitis. Tüneteik a közösségbe kerüléssel egy időben kezdődtek, azt megelőzően nem voltak betegesek. Kivizsgálásuk során vérképükben, vasztatusukban kóros eltérés nem volt, szérumimmunglobulinok (IgA, IgG, IgM) életkoruknak megfelelő tartományban voltak, mellkas-röntgenfelvételen infiltrátum vagy légúti fejlődési rendellenességre utaló kóros eltérés nem volt látható. A szérum-össz-IgE három gyermekben emelkedett, de specifikus IgE és/vagy Prick-bőrteszt-vizsgálattal szenzitivitást nem lehetett igazolni, a gyermekeknek atópiás betegsége nem volt. Kizárási kritériumok: kellő együttműködés hiánya, manifeszt pszichózis, elmebetegség, emocionális labilitás, fényérzékenység vagy fényérzékenységre hajlamosító alapbetegség, illetve fényérzékenységet előidéző gyógyszer szedése.

A vizsgálat menete: A gyermekek öt héten át heti 2×15 perces teljes testre terjedő polarizáltfény-kezelésben részesültek. Vérvételekre közvetlenül a polarizáltfényterápia előtt (0 perc – első minta), az első kezelés után azonnal (20 perc – második minta) és az ötödik héten a tizedik kezelés előtt (harmadik minta) került sor.

A teljes genomra kiterjedő génexpressziós vizsgálat kilenc gyermek izolált perifériás mononukleáris sejtjéből (lymphocytaarány >96%) készült: öt a polarizáltfény-

kezelésre klinikailag legjobban reagáló, négy pedig a nem reagáló gyermek mintájából.

### Fényforrás

A teljes test egyidejű megvilágítására a Sensolite fényágy szolgáltat, amely a Biopton lámpához hasonló elven működő, ám 1000 darab fényforrással rendelkező orvostechnikai eszköz. A polarizált fényt a Sensolite készülékben nagy fényerejű LED-ek (fénykibocsátó diódák) segítségével állítják elő. A látható (fehér és közeli infravörös) tartományban sugárzó LED-ek mindegyike előtt polarizáló szűrő található. A sugárzás során UV-komponens nem keletkezik. A Sensolite fényteljesítmény sűrűsége: 40–60 mW/cm<sup>2</sup>.

### Genomikai vizsgálatok

Öt, a polarizáltfény-besugárzásra igen jól, illetve négy nem reagáló gyermek alvadásigátolt vénás vérből perifériás mononukleáris sejtek izolálása vörösvérttest-depleció után, gradienscentrifugálással történt. A sejtek tisztaságát immunfenotipizálással ellenőrizték. A 2×10<sup>7</sup> fehérvérsejtet tartalmazó sejtszuspenzióból teljes RNS-t izoláltak, Qiagen miRNeasy kittel a gyártó használati utasítása szerint. Az RNS minőség-ellenőrzése Agilent 2100 Bioanalyzerrel történt, majd az egyszínű jelölést Agilent QuickAmp Labeling kit segítségével végezték. A microarray-vizsgálathoz Agilent Whole Human Genom 4×44K lemezt használtak. A lemezek szkennelése Agilent microarray szkenneren történt. Az eredmények validálása RT-PCR eljárással (kereskedelmi forgalomban lévő primerek felhasználásával), ABI kitekkel történt. Az adatok feldolgozása az Agilent Feature Extraction szoftver segítségével történt, a kiértékeléshez a GeneSpring GX 11.0 szoftvert használták. További bioinformatikai analízishez Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) és Ingenuity Pathway Analysis (IPA) szoftvert használtak.

## Eredmények

### Klinikai eredmények

Az értékeléshez az egész test polarizáltfény-kezelését megelőző öt hét klinikai adatait hasonlították össze a kezelés öt hetében észlelt adatokkal (1. táblázat). A kezelés előtti öt hétben 17 gyermeknek átlagosan 1,7 alkalommal volt légúti tünete, amely átlagosan 9,4 napig tartott. Nyolc esetben a gyermek folyamatosan tünetes volt. A kezelés öt hete alatt a megbetegedések átlagos száma 1,1 nap, az átlagos időtartam 4,3 nap volt. A nyolc, korábban folyamatos tünetekre panaszkodó gyermekből ötnak változatlanul napi szinten voltak légúti tünete. Antibiotikus terápiát a fénykezelés előtti öt héten 13 gyermek igényelt, (átlagosan 8,6 napig), ez

1. táblázat | Klinikai paraméterek változása rekurrens légúti betegségben szenvedő és a polarizáltfény-terápiára jól reagáló gyermekek esetében

Légúti tünetek				Antibiotikus terápia			
Megelőző öt hét n = 17*		A kezelés öt hete alatt n = 20 <sup>®</sup>		Megelőző öt hét n = 25		A kezelés öt hete alatt n = 3	
Eset	Időtartam (nap)	Eset	Időtartam (nap)	Eset	Időtartam (nap) n = 13	Eset	Időtartam (nap) n = 3
1,7	9,4	1,1	4,3	0,6	8,6	0,12	5,6

\*Nyolc többi gyermek állandó szimptomákkal.

<sup>®</sup>Öt többi gyermek állandó szimptomákkal.

2. táblázat | A polarizáltfény-terápiára klinikailag jól reagáló öt gyermek lymphocytáinak génexpresszió-változása

Legnagyobb mértékben, szignifikánsan változó annotált gének	A gén ismert funkciója	A génexpresszió változásának iránya	A változás mértéke	P<
CXCL2	Chemokin	↓	7,172958	0,01967123
CXCL1	Chemokin	↓	6,4089503	0,014217435
CXCL3	Chemokin	↓	5,45658	0,014487328
IL-8	Chemokin	↓	4,8441067	0,01340556
TNF $\alpha$	Chemokin	↓	3,0569472	0,022524148
IER3	Korai válasz protein	↓	2,585912	0,021121763
SOD2	Szuperoxid diszmutáz	↓	2,074291	0,0045209075
KLF5	Diffúz transzkripció faktor	↓	2,1240547	0,02090914
CYP4F2	Leukotrién B-t bontó enzim	↑	2,5061762	0,014203205
KLK3	Prostata-specifikus antigén	↑	1,8539578*	0,0028666602
LRP3	LDL-receptorszerű prot	↑	1,850638*	0,002812575
CACNA1E	Feszültségfüggő kalciumcsatorna	↑	2,1542764	0,0016306539
KRTAP2-4	Keratinasszociált fehérje	↑	1,7463157*	0,002300698

n = 5

\*A kétszeresnél kisebb, de szignifikáns változások bemutatása a 40 ezer gén expresszióját együttesen mérő microarray-eljárás kiértékelése miatt indokolt és megbízhatóan mutatja a változás hitelességét.

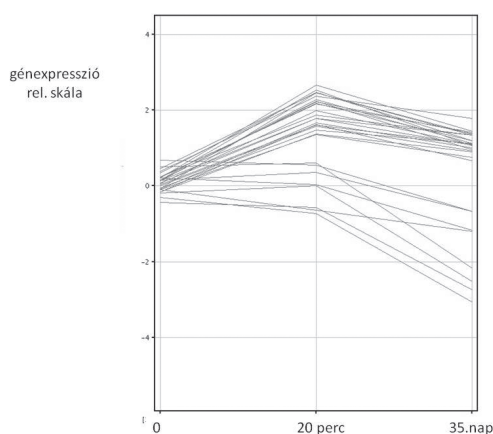
a 25 gyermekre vonatkoztatva átlag 0,6 alkalmat jelent. A fénykezelés alatti öt héten három gyermek igényelt antibiotikus kezelést (átlagosan 5,6 napig), amely a 25 gyermekre vonatkoztatva átlag 0,12 alkalmat jelent. Az egész test polarizáltfény-kezelése mellett a 25 gyermek közül ötnél teljes tünetmentességet lehetett elérni, 15 gyermeknél a klinikai tünetek javulását tapasztalták. Ezt a megbetegedések számának és időtartamának csökkenése, valamint az antibiotikus kezelés alkalmazásának csökkenése jelezte. A huszonötből öt gyermeknél a kezelés előtt fennálló folyamatos tünetek nem javultak a kezelés hatására.

### Teljes genom-expressziós eredmények

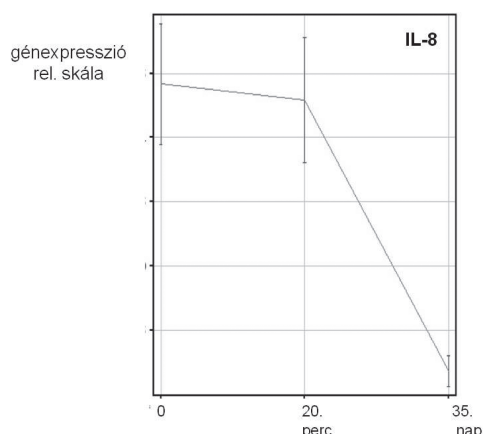
A teljes genomot lefedő Agilent microarray felhasználásával nyert, összesített génexpressziós eredmények alapján érzékelhető, hogy a perifériás vér lymphocytáiban jelentős számú (közel 100) gén változik a polarizált fény hatására. A szignifikanciaszűrés feltételeknek alávetve az eredményeket, 29, szignifikánsan változó

és legalább kétszeres emelkedést vagy csökkenést mutató gén azonosítható (1. A ábra), ezek közül az annotáltakat, a változás irányát, mértékét és a szignifikanciaértékeket a 2. táblázat tartalmazza. A táblázatokban a tendenciák bemutatása érdekében a kétszeresnél kisebb, de amúgy szignifikáns eltérések is láthatóak. Az 1. ábra többi szegmensén ezek közül egyenként három chemokin (1. B ábra), a TNF- $\alpha$  (1. C ábra) és egy leukotriénbontó enzim (CYP4F2) (1. D ábra) lymphocytá-génexpressziója látható a három időpontban (0. perc, 20. perc és az ötödik héten) vett vérmintákban. Az 1. E ábrán bemutatott eredmény ugyanezen mintákból a TNF- $\alpha$  génexpresszióját mutatja a microarray validálására használt RT-PCR eljárással. Mint látható, a polarizált fényre jól reagáló gyermekek lymphocytáiban jelentősen csökken a TNF- $\alpha$  génexpressziója, ugyanakkor a „jól válaszoló” gyermekek kiindulási TNF- $\alpha$  -szintje eleve magasabb, mint a nem vagy rosszul reagálóké.

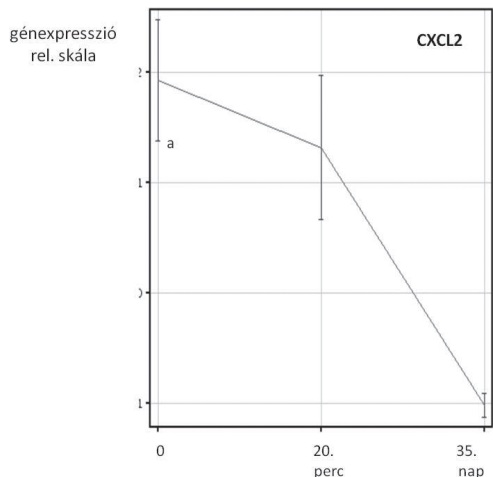
Az útvonal-analízis során nem egyes géneket, hanem egy-egy funkcióban érintett génútval együttes repre-



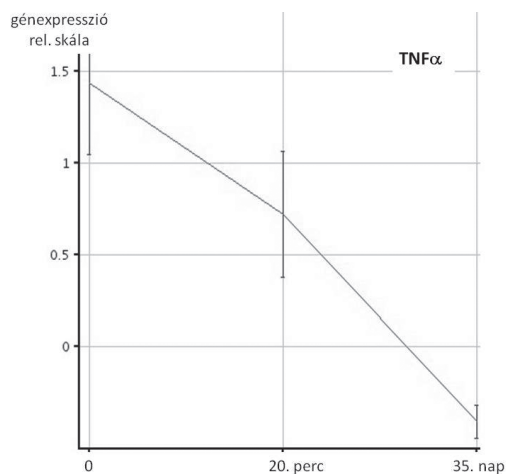
1A



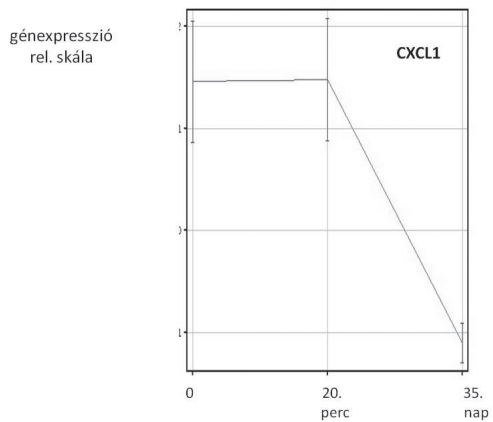
1B-3



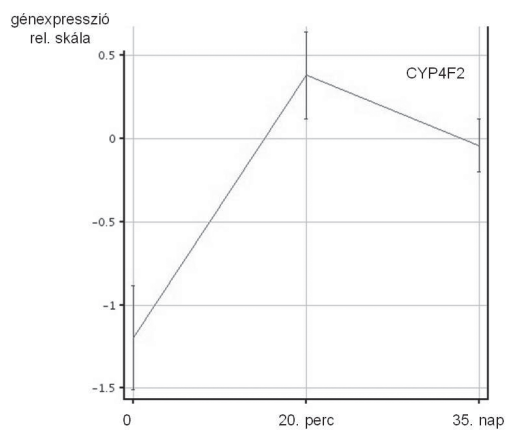
1B-1



1C



1B-2

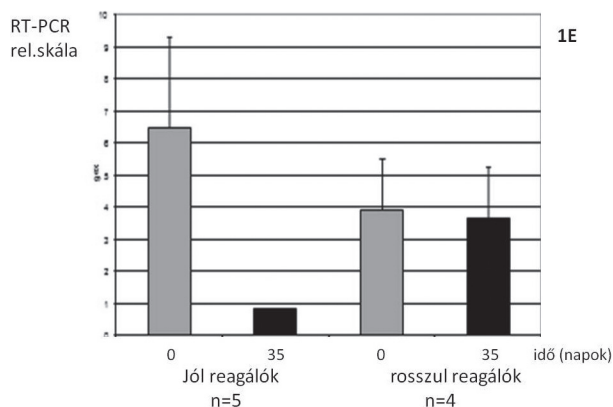


1D

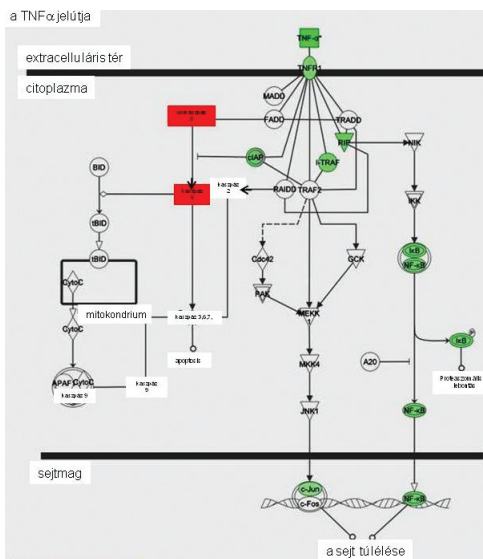
1. ábra

A teljes test polarizációsfény-kezelésére klinikailag jól reagáló gyermekek lymphocytáinak génexpressziós változásai (relatív érték) a polarizáltfény-megvilágítás előtt, az első kezelés után 20 perccel és az ötletes kezelés utolsó alkalmával, a 35. napon (27 ezer emberi gén, 40 ezer próba, Agilent40K). Részleteket lásd: Módszerek)

1. A Az összes (29) szignifikánsan változó gén bemutatása; 1. B Három chemokín (CXCL1, CXCL2 és interleukin-8) génexpressziós változása; 1. C A tumornekrózis-faktor-alfa (TNF- $\alpha$ ) génexpressziós változása; 1. D A CYP4F2 (leukotrién-B4-bontó enzim) génexpressziós változása; 1. E A TNF $\alpha$  génexpressziós eredmények validálása (RT-PCR) során nyert mRNS-értékek a jól (n = 5) és a rosszul (n = 4) reagáló gyermekek lymphocytáiban



1E



2. ábra TNF- $\alpha$ -jelútvittel kapcsolatos génhálózati útvonal-analízis (IPA-analízis) polarizáltfény-terápia hatására (A kiindulási értékhez képest gátlás: zöld szín), illetve számos kaszpáz kifejeződésének emelkedését (piros szín) mutatja (2. ábra) a polarizáltfény-terápiára klinikailag jól válaszoló gyermekek génexpressziós mintázatának IPA-elemzése alapján.

zentációját vizsgálják az adott hatás (ezúttal polarizáltfény-besugárzás) eredményeképpen. A TNF- $\alpha$ -útvonalat kiemelve, annak teljes elemzése egyértelműen az NF $\kappa$ B szignalizációs út gátlását (zöld szín), illetve számos kaszpáz kifejeződésének emelkedését (piros szín) mutatja (2. ábra) a polarizáltfény-terápiára klinikailag jól válaszoló gyermekek génexpressziós mintázatának IPA-elemzése alapján.

Szemben a fentiekkel, azon jelentősen csekélyebb számú gyermekeknél (5/25), akiknek klinikai állapota a teljes testre terjedő polarizáltfény-terápia hatására nem javul, a chemokín, TNF- $\alpha$  és a CYP4F2 gének kifejeződése nem változik. A teljes genom szintjén ezen betegeknél szignifikánsan két gén expressziójának csökkenését és négy emelkedését észlelték (3. táblázat).

### Megbeszélés

Az őszi-téli időszakban a gyermek-háziorvosi munka jelentős hányadát azon gyermekek kezelése, gondozása

jelenti, akik a közösségbe járás ideje alatt egyik légúti megbetegedésből a másikba esnek [12]. Ezek a gyermekek sokszor kerülnek kivizsgálásra gyermekpulmonológiai szakrendeléseken, ahol a klinikai gyakorlatban alkalmazott vizsgálatokkal a tüneteket magyarázó organikus kóros eltérés, immunhiány nem igazolódik. Mivel ezek a gyermekek alapvetően egészségesek, ha kiveszik őket a közösségből, tünetmentessé válnak, de a mai társadalmi viszonyok között ezt a szülők csak a legtrikább esetben tudják vállalni [13]. Ezért tartható jelentősnek egy olyan gyógymód alkalmazása, amely mellékhatások nélkül segít a betegség kialakulásának kivédésében, illetve hatásainak csökkentésében.

Korábbi eredmények [2] arra utaltak, hogy az *in vitro* alkalmazott polarizált fény (szemben a hasonlóan alkalmazott diffúz fényvel) a B-sejtek IL-6-termelésének emelésén át autokrin módon a sejtek immunglobulin M (IgM) szintézisét is fokozta. Ezzel egyidejűleg a számos proinflammatorikus mediátort termelő monocyták IL-6-termelését ugyanez a hatás nagymértékben gátolta. A polarizált fény sejt-specifikus hatásának igazolása kettős közvetetést tett lehetővé: a polarizált fény akkor, amikor fokozza az adaptív immunválaszt, ezzel párhuzamosan gátolja a gyulladásos folyamatokat.

Ez a hatás éppen a kisgyermekkorban, a folyamatosan növekedésben lévő szövetrendszerek, szervek fejlődése miatt vélhető alapvető, kritikus tényezőnek. Mindez azt is sugallja, hogy az egyes gyerekkori megbetegedések (például légúti gyulladások) kezelése, gyulladáscsökkentése (lásd monocytagátlás), másrészt az aktív immunválasz emelése (lásd B- és T-lymphocyták – ezen belül a CD4+ helper T-sejtek – serkentése-2,3) a sikeres stratégiák közé tartozik. Közvetve (a polarizált fény igazolt, közismert közérzetjavító) fotopszichológiai, antidepresszáns hatása mellett [14] ezen kellemetlen, elhúzódó gyermekkori kórképek gyorsabb gyógyulása nyilvánvalóan jótékony hatással van a gyermekek lelkiállapotára is.

Mínt hogy a polarizált fény markáns hatással van a bőr felszíni szövetrétegeinek hajszávereiben keringő immunológiailag aktív sejtekre is, amely hatás nyilvánvalóan a vér- és nyirokkeringés révén az egész szervezetben érvényesül, nem alaptalan az a következtetés, hogy a polari-

3. táblázat | A polarizáltfény-terápiára klinikailag nem reagáló gyermekek lymphocytáinak génexpresszió-változása

Szignifikánsan változó gének	A gén ismert funkciója	A génexpresszió változásának iránya	A változás mértéke	P<
GCC2	GRIP domén tartalmú fehérje	↓	2,663475	0,041326478
LCE2D	Felszíni fehérje 2D	↓	2,0522418	0,046579644
TGFBR3	Transzformáló növekedési faktor, béta-receptor III	↑	1,036171*	0,011919587
KLRK1	Killer sejt lektinreceptor	↑	1,1386769*	0,0124993585
PRKAG1	Proteinkináz, AMP-aktivált, gamma-1-alegység	↑	1,0633482*	0,040061973
C19orf31	19 krom ORF 31	↑	1,3365605*	0,013962908

n = 4

\*Lásd 2. táblázat!

zált fény hatással van a szervezet szisztémás immunválaszára is.

Az első eredményekből kiemelve néhány feltűnő gén-expressziós változást, a gyulladásos válaszban kulcsfontosságú chemokinek (CXCL1, CXCL2, CXCL3 és IL-8) [15] és a TNF- $\alpha$  gén kifejeződésének csökkenését, míg a gyulladásos hatású leukotrién B (4) ómega-hidroxiáz enzim (CYP4F2) génjének fokozott expresszióját tapasztalták. A TNF- $\alpha$  és a CYP4F2 gén esetén a polarizált fény által előidézett változás (előbbinél csökkenés, utóbbi esetében fokozódás) igen gyors volt, azokat már 20 perc után lehetett tapasztalni. Számos útvonal-analízisből kiindulva 384, ismert funkciót reprezentáló génontológiai útvonalból 31-et találtak szignifikánsan érintettnek (részletes eredmények itt nem szerepelnek). A TNF- $\alpha$  egy reprezentatív biológiai útvonalát bemutatva is igazolódik az a következtetés, hogy a teljes test polarizáltfény-terápiája az NF $\kappa$ B jelátviteli rendszert gátolja [16]. Az a tény, miszerint a polarizált fényre jól válaszoló gyermekek kiindulási TNF- $\alpha$ -szintje eleve magasabb, mint a nem válaszolóké, prediktív következtetésre utalnak és további genetikai, valamint epigenetikai analízisre (például telomeráz, mikro-RNS, metiláció és acetiláció) sarkallnak.

Mindez jól indokolja a klinikai javulásról beszámoló eredményeket. Izgalmas és további analízist igénylő megfigyelés a baktériumok elleni védekezés, a természetes immunitás fokozódására mutató tényezők aktiválódása, ami ugyancsak összecseng a gyorsabb gyógyulás klinikai képével.

Mindezzel ellentétben, azon jelentősen csekélyebb számú gyermeknél (5/25), akiknek klinikai állapota a teljes testre irányított polarizáltfény-terápia hatására nem javul, e gének aktivitása nem módosul. Itt a teljes genom szintjén a vizsgált nem válaszoló négy gyermek lymphocytáiban szignifikánsan két gén (GCC2, egy brefeldin A szenzitív membránfehérje a Golgi-rendszerben és egy felszíni fehérje, LCE2D) expressziójának csökkenését és négy, még nem annotált gén csekély, de szignifikáns emelkedését észlelték a microarray-vizsgálat során. A *de novo*, idült gyulladás nélküli, a humorális (B-sejtes) és a sejtközvetített (T-sejtes) immunválasz stimulációja (ami egyébként minden mai biológiai immunterápia kívánatos célja is) révén a polarizált fény által pozitív hatással van a betegségek legyőzésének kinetikájára, azaz lerövidítheti a felépülésig eltelt időtartamot. Mindez azt jelenti, hogy a polarizált fény eredményesen fokozhatja a legkülönbözőbb sejtes, immun- és farmakoterápiák eredményességét, elsősorban a patológias gyulladásgátlásán keresztül [17].

A közösségbe járó gyermekek visszatérő légúti betegsége kisdud- és óvodáskorban a házi orvosi munka jelentős részét teszi ki az őszi-téli hónapokban. A betegségek lefolyása szövődménymentes, maradandó károsodást nem okoz, mégis a nagyszámú beteg miatt komoly terhet ró a családokra és az egészségügyi ellátórendszerre. Szociális problémákat is felvet, nevezetesen, hogy

a szülők egzisztenciális okokból nem tudják, nem akarják a gyermekeket a közösségből kivenni. Ez magyarázza a témával való foglalkozás szükségességét. Az egész test polarizáltfény-kezelése mellékhatást nem okoz, a gyermekek szívesen vettek részt a kezeléseken, a heti 2 $\times$ 15 perces beavatkozást a szülők is tudják vállalni. Ezzel a kezelési eljárással egy olyan eszköz áll rendelkezésre, amellyel mellékhatás nélkül, jó együttműködést (*compliance*) elérve csökkenthető a betegségek és a tünetes napok száma.

A polarizált fény egyike a napjainkban egyre nagyobb figyelmet érdemlő epigenetikai tényezőknek, amelyek befolyásolják az örökölt genetikai hajlamok kifejeződését. A most közölt eredmények arra utalnak, hogy a teljes test polarizáltfény-terápiája hatékony kiegészítő eszköznek tekinthető lesz a gyulladásos betegségek kezelésében, a tünetek csökkentésében, illetve megelőzésében.

## Irodalom

- [1] Kubasova, T., Fenyő, M., Somosy, Z. és mtsai: Investigations on biological effect of polarized light. *Photochem. Photobiol.*, 1988, 48, 505–509.
- [2] Fenyő, M., Mandl, J., Falus, A.: Opposite effect of linearly polarized light on biosynthesis of interleukin-6 in a human B lymphoid cell line and peripheral human monocytes. *Cell. Biol. Int.*, 2002, 26, 265–269.
- [3] Lim, J. H., Lee, J., Lee, I. S. és mtsai: The effects of daily irradiation with polychromatic visible polarized light on human lymphocyte populations. *Photomed. Laser Surg.*, 2008, 26, 361–366.
- [4] Fenyő, M.: Theoretical and experimental basis of biostimulation. *Optics and Laser technology*, 1984, 16, 209–215.
- [5] Medenica, L., Lens, M.: The use of polarised polychromatic non-coherent light alone as a therapy for venous leg ulceration. *J. Wound Care*, 2003, 12, 37–40.
- [6] Iordanou, P., Lykoudis, E. G., Athanasiou, A. és mtsai: Effect of visible and infrared polarized light on the healing process of full-thickness skin wounds: an experimental study. *Photomed. Laser Surg.*, 2009, 27, 261–267.
- [7] Medeiros, J. L., Nicolau, R. A., Nicola, E. M. és mtsai: Healing of surgical wounds made with lambda970 nm diode laser associated or not with laser phototherapy (lambda655 nm) or polarized light (lambda400–2000 nm). *Photomed. Laser Surg.*, 2010, 28, 489–496.
- [8] Ortonne, J. P., Gupta, G., Ortonne, N. és mtsai: Effectiveness of cross polarized light and fluorescence diagnosis for detection of sub-clinical and clinical actinic keratosis during imiquimod treatment. *Exp. Dermatol.*, 2010, 19, 641–647.
- [9] Tada, K., Ikeda, K., Tomita, K.: Effect of polarized light emitting diode irradiation on wound healing. *J. Trauma*, 2009, 67, 1073–1079.
- [10] Stasinopoulos, D., Stasinopoulos, I., Johnson, M. I.: Treatment of carpal tunnel syndrome with polarized polychromatic noncoherent light (Bioptron light): a preliminary, prospective, open clinical trial. *Photomed. Laser Surg.*, 2005, 23, 225–228.
- [11] Boyce, P., Barriball, E.: Circadian rhythms and depression. *Aust. Fam. Physician.*, 2010, 39, 307–310.
- [12] *Diagnosis and management of bronchiolitis. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis: Pediatrics*, 2006, 118, 1774–1793.
- [13] Williams, J. V., Harris, P. A., Tollefson, S. J. és mtsai: Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in other-



## EREDETI KÖZLEMÉNYEK

- wise healthy infants and children. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 350, 443–450.
- [14] *Covington, H. E. 3rd, Lobo, M. K., Maze, I. és mtsai*: Antidepressant effect of optogenetic stimulation of the medial prefrontal cortex. *J. Neurosci.*, 2010, 30, 16082–16090.
- [15] *Fan, J., Ishmael, F. T., Fang, X. és mtsai*: Chemokine transcripts as targets of the RNA-binding protein HuR in human airway epithelium. *J. Immunol.*, 2011, 186, 2482–2494.
- [16] *Doherty, T. A., Soroosh, P., Khorram, N. és mtsai*: The tumor necrosis factor family member LIGHT is a target for asthmatic airway remodeling. *Nat. Med.*, 2011, 17, 596–603.
- [17] *Dominguez-Rodriguez, A., Abreu-Gonzalez, P., Sanchez-Sanchez, J. J. és mtsai*: Melatonin and circadian biology in human cardiovascular disease. *J. Pineal Res.*, 2010, 49, 14–22.

(Falus András dr.,  
Budapest, Pf. 370., 1445  
e-mail: faland@dgci.sote.hu)

