

A polinukleotidok szerepe az orvoslásban – különös tekintettel az esztétikai orvoslásra

The role of polynucleotides in medicine with emphasis on aesthetic medicine

SCHNEIDER CORINNA DR.¹, LENGYEL ZSUZSANNA DR.¹, BARANYAI FANNI DR.²,
CZIRBESZ KATA DR.², HALLER ÁKOS DR.², PÓNYAI KATINKA DR.²

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Bőr-, Nemikórtani és Onkodermatológiai Klinika, Pécs¹
Dermat Bőrgyógyászati Magánrendelés, Budapest²

ÖSSZEFOGLALÁS

A folyamatosan megújuló esztétikai orvoslás területén egyre nagyobb jelentőséggel bírnak a bőrbe injektálható, biostrukturáló kezelésnek számító, polinukleotid alapú készítmények, amelyeket a gyógyító orvoslásban is számos területen használnak. Cikkünk célja, hogy az összegyűjtött irodalmi adatok alapján áttekinthető összefoglalást adjon a polinukleotidok felhasználási területeiről, különös tekintettel az esztétikai orvoslásban történő felhasználására.

SUMMARY

The importance of polynucleotide based bioconstructive injectable treatments, also used in conventional medicine, is significantly increasing in aesthetic medicine. In our article we aimed to provide a clear and concise summary of the applications of polynucleotides, based on collected literature data, with a particular focus on their use in aesthetic medicine.

Kulcsszavak:

**polinukleotid – mezoterápia – esztétika –
biostrukturáló kezelés**

Key words:

**polynucleotides – mesotherapy – aesthetics –
bioconstructive treatment**

Rövidítések jegyzéke:

ATP	adenozin trifoszfát
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
cAMP	ciklikus adenzin monofoszfát
CD3	Cluster of differentiation 3
CREB	Cyclic AMP-Responsive Element-Binding Protein
DNS	deoxiribonukleinsav
EMA	European Medicines Agency/ Európai Gyógyszer- ügynökség
FGF-7	fibroblast growth factor 7
GMP	Good Manufacturing Practices
HIF- 1	hypoxia indukálta faktor 1
HMGB-1	high-mobility group box 1 protein
IL- 6	interleukin 6
im	intramuscularis
Ki-67	Kiel 67
MIP-1 α	macrophage inflammatory protein 1 alfa
MMP-9	mátrix metalloproteináz 9
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of acti- vated B cells
P2Y2R	P2RY2 purinergic receptor P2Y2
PKA	protein kináz A

RNS	ribonukleinsav
sc	subcutan
TNF α	tumor necrosis factor alfa
VEGF	vasculáris endotheliális növekedési faktor
α SMA	alfa smooth muscle actin

A preventív orvoslás ill. az orvos esztétika legfontosabb célkitűzése a bőr öregedésének megelőzése. A korszerű bőrfiatalító eljárásokban a bőrbe bejuttatott, a fibroblastokat közvetlenül stimuláló anyagok, egyre inkább teret nyernek. Ezeknek a kezeléseknél a célja a dermis különböző komponenseinek megújítása, ezzel hozzájárulva a bőröregedés látható jeleinek, így a megereszkedés, a ráncok, pigmentfoltok és a dehidratáltság csökkentéséhez (1).

Az elmúlt évek egyik új fejlesztése a különböző halfajták csírasejtjeiből előállított polinukleotidok esztétikai felhasználása. A klasszikus hyaluronsavas töltésekkel szemben nem passzív volumenpótló hatásúak, hanem a szövetek regenerációját segítve *biostrukturáló* kezelést adnak (2).

A gyógyító orvoslásban a polinukleotidokat már a 2004-es évektől kezdődően alkalmazzák, a többek között

a sebgyógyulás felgyorsítására, vagy intraartikularisan injektálva az ízületi porc regenerációjára. Az utóbbi években, az orvos esztétika területén az arc bőrének kezelésében, a hajás fejbőr kezelésében, valamint testkezelésekben is jelentős szerepet kaptak (3).

A polinukleotidok előállítása

A polinukleotidok olyan biopolimerek, amelyek 14, vagy több, egymáshoz kovalens kötés segítségével kapcsolódó nukleotid monomer egységekből állnak. A nukleotid monomer egységek egy ribóz, vagy dezoxiribóz cukor molekulából, egy foszfát csoportból és egy nitrogén tartalmú bázisból tevődnek össze, amely bázis lehet adenin, guanin, citozin, timin vagy uracil. Két fő típusuk ismert, a dezoxiribózt tartalmazó DNS (dezoxiribonukleinsav) és a ribózt tartalmazó RNS (ribonukleinsav), amely előbbi dupla-hélix elrendeződésű és a genetikai információ átadásához szükséges, utóbbi pedig egyszerű és a fehérjeszintézishez szükséges információt szállítja a DNS-től a protein szintézis helyéhez: a riboszómákhoz (4, 5).

Az orvoslásban használt polinukleotidokat ketalazac (*Oncorhynchus keta*), szivárványos pisztráng (*Oncorhynchus mykiss*), valamint a tokhal (*Acipenser sturio*) ivarmirigyének extraktumából állítják elő. A DNS frakciókat tartalmazó, alacsony molekulású (kb. 50 és 1500 kDa), 50 és 2000 bázispár lánchosszúságú gél állagú anyagot a kinyerési folyamat során nagy hőmérsékleten tisztítják, majd sterilizálják. A végtermék 95% feletti tisztaságú, magas DNS koncentrációjú, gyógyszerianlag aktív, fehérjék- és peptidok interakciója nélküli gél állagú folyadék (3, 6, 7, 8).

Élettani hatás

Poláris funkciós csoportjuknak köszönhetően a polinukleotidok nagy vízmegkötő képességgel rendelkeznek. A szövetekben előforduló speciális, endogén DNS bontó enzimek ún. DNázok vagy DNS-nukleázok útján a polinukleotidok fiziológiai degradációja megy végbe, amely folyamat a vízmolekulák lassú és progresszív felszabadulásához, tartós hidratációhoz vezet. Ezen folyamat eredményeképp oligonukleotidok és nukleotidok keletkeznek, amelyek a sejtek intersticiumban degradációs terméként jelentkeznek, majd fokozatosan és teljes mértékben eliminálódnak, biztosítva a termék biokompatibilitását (3).

Terápiás koncentrációban a polinukleotidok igazoltan stimulálják a fibroblastok, chondrociák, osteoblastok és a preadipocyták növekedését. Stimulálják az endotheliális sejtproliferációt és migrációt, a VEGF (vasculáris endotheliális növekedési faktor) szekréciót, javítva a bőr mikrokeringését és csökkentve a gyulladásos folyamatokat (9, 10). A nukleotidok és nukleozidok sejtproliferációra gyakorolt pozitív hatásukat a 7 transzmembrán G-protein kapcsolt, purinerg A_{2A} altípusú receptoron ható adenzin extracelluláris koncentrációjának növelésével érik el, amelynek hatására megnövekedik az intracelluláris ciklikus adenzin monofoszfát (cAMP) szint (6, 11, 12.). A cAMP aktiválja

a sejt növekedésben, a sejt túlélésben és a sejt differenciációban kulcsfontosságú protein kináz A-t (6). A protein kináz A (PKA) számos transzkripciós faktort aktivál, így a nukleáris faktor kappa B-t (NF- κ B), a cAMP-reszponzív elemet kötő-t (CREB) és a hypoxia-indukált faktor 1- et (HIF-1), amelyek szerepe a hypoxiában, illetve a gyulladásos folyamatokban közrejátszó sejtszintű válaszreakciókban jelentős. A PKA aktiválta útvonal utolsó lépése a VEGF és angiopoietin stimuláció, az angiogenesis útján növelve a szövetek vérellátottságát és az oxigénszállítást, ezzel is hozzájárulva a regenerációhoz (13).

Az adenzin, az adenzin trifoszfát (ATP) katabolizmus terméke, ill. fontos irányítója – többek között – a fibroblast sejt működésnek: egyrészt stimulálja az 1-es és 3-as típusú kollagén termelődését, másrészt csökkenti a mátrix metalloproteináz 9 (MMP 9) enzim működését (11, 10, 14).

A dezoxiribonukleotidok és dezoxiribonucleozidok CD3, angiopoietin-1 és transzglutamináz expresszióhoz is vezető purinerg A₂ receptor mediálta mitogén hatása fibroblast sejt kultúrákon is igazolódott (6, 11). Gyulladásgátló szerepük az adenzin A_{2A} típusú receptorokon keresztül, a tumornekrózis faktor alfa (TNF α), illetve a makrofág inflammatós fehérje 1 alfa (MIP-1 α) termelés csökkenésével érvényesül (15).

A polinukleotidok az ún. „salvage útvonal” befolyásolására is képesek, azaz a szöveti nukleáz enzim aktiválása útján DNS-ből, az új DNS szintéziséhez felhasználható nukleotidok keletkeznek (13). A nukleotidok a P2Y_{2R} receptorokon keresztül a fibroblastok myofibroblastokká történő differenciálódását okozzák, nagyobb mennyiségű kollagén szekréciót eredményezve. A myofibroblastok alfa simaizom-actin (α SMA) expresszálása a sebgyógyulásban játszik fontos szerepet (16).

Polinukleotidok a kozmetológiában

A polinukleotidok esztétikai indikációban történő alkalmazásának célja a bőrrejuvenáció, az erythema csökkentése, a bőr hidratálása és a hegek, finom ráncok, striák megjelenésének finomítása, valamint a hajnövekedés serkentése (17).

A bőrminőség javító kezelések terén három fogalom elkülönítése fontos: (i) biostimuláció, (ii) biorevitalizáció, illetve (iii) regeneráció. A biostimuláció a fibroblastok anabolikus funkciójának serkentésére utal, célja a protein és extracelluláris mátrix (ECM) komponensek termelése (11). A biorevitalizáció a bőr szintetikus anyagokkal történő direkt táplálását jelenti, önmagában vagy más hozzáadott molekulákkal együtt. A regeneráció arra a megújulásra, helyreállításra és növekedési folyamatra utal, amely a sejtek, organizmusok és ökoszisztémák károsító tényezők elleni ellenálló képességet növeli. A polinukleotidok mindhárom mechanizmussal rendelkeznek, de a regenerációs hatásuk a legjelentősebb (18).

A magas molekulású polinukleotid láncok, a biostimuláció útján a fibroblastok metabolikus aktivitását növelik, ezzel hatva arra a fő sejt típusra, amely a bőr fiziológiai funkciójának fenntartásához szükséges autológ kompo-

nensek (glikoproteinek, glikozaminoglikánok, proteinek, rostok) megújulását irányítja (18).

A polinukleotidok biorevitalizációs hatását *Park és mtsai.* vizsgálták 30-50 év közötti koreai női pácienseknél, akiknél kéthetes intervallumban összesen 4 alkalommal alkalmaztak hosszú láncú polinukleotid kezelést. Az orcák területét 40 intracutan (ic.) szűrővel kezelték, majd a végleges klinikai eredmény elérése után biofizikai mérőeszközök segítségével elemezték a páciensek bőrét. Megfigyelésük alapján a páciensek bőrvastagsága, illetve pórusaik mérete javult, a negyven év feletti korosztálynál pedig a bőrtónusban, melanin lerakódásban, ráncokban, valamint a megereszkedésben történt pozitív változás. A bőr hidratáltsága, valamint az elhalt hámsejtek mennyisége, minden korosztályban lényeges javulást mutatott (2). Egy másik, 143 páciensen végzett klinikai vizsgálatban, ic. bejuttatott polinukleotidok hatására a bőr fokozott hidratáltságát és megnövekedett elaszticitását figyelték meg (19).

A biostimuláló hatás mellett a hosszúláncú polinukleotidok vízmolekulákhoz kötődnek és szabadgyökök kötő ágensként funkcionálva teremtik meg a dermális mátrix, fibroblastok metabolizmusának stimulálásához a legkedvezőbb fiziológiás körülményeket (2, 18). Fokozatos degradációjuk az ECM- ban tovább fokozza a szabadgyökök elleni védelmet (2).

Regenerációs hatásukat a kozmetológia területén használhatjuk egyéb kezelések utáni felépülés gyorsítására és az eredmények javítására. Periocularisan alkalmazva, monoterápiaként is javít a szemkörnyék megjelenésén, a természetes szöveti regeneráció, valamint az UVB sugárzással szembeni protektív hatás miatt (18).

A polinukleotidok biorevitalizáló és szinergisztikus hatását egyéb esztétikai kezelésekre, több klinikai tanul-

mány is vizsgálta. *M. Cavallini és mtsai.* 15 női páciensnél vizsgálták a polinukleotidok hatását részleges-, vagy teljes arcplasztika végeredményében. A kezelés protokollja a következő volt: a preoperatív időszakban, a műtétet megelőző 4 hétben heti 1 alkalom ic., ill. a műtét előtti héten naponta 1 alkalommal intramuscularis (im.), a posztoperatív időszakban a műtét utáni 2 hétben napi 1 alkalommal im., és a 15. posztoperatív naptól 4 hétig, heti 1 alkalommal ismét ic. beadás történt. A vizsgált beteganyagban mindenkinél fiziológiás sebgyógyulást tapasztaltak (nem észleltek hegsválást vagy elhúzódó gyógyulást), a bőr tápanyagban gazdag állapotát írták le, és a varratok idő előtti eltávolítására is lehetőség volt. Megállapították, hogy a polinukleotidok trófikus és revitalizáló hatása a bőr esztétikus megjelenésén túl, a bőr stresszel szembeni ellenállását is javította, ill. a gyógyulási időt csökkentette (20).

A polinukleotidok nem-kereszt kötött hialuronsavval kevert kombinált készítményei szinergisztikusan fokozták a szöveti rugalmasságot és javították a sejtek metabolizmusát (17, 18, 21).

Cavallini és mtsai. a kombinált polinukleotid-nem-kereszt kötött hialuronsavas készítmények hatását vizsgálták 40 nőbetegnél, a középarc megereszkedésének kezelésében. A kezelés sorozatban részt vett páciensek bőr minőségében és textúrájában, valamint a ráncok és a bőr érdeségének, rugalmasságának és pigmentációjának jelentős javulásáról számoltak be. Ezenkívül kiváló eredményt értek el az egyéni elégedettség tekintetében is (22).

Araco és mtsai. a hialuronsavas feltöltések eredményét meghosszabbító hatását vizsgálták 40- 65 év közötti kaukázusi pácienseknél. A páciensek jobb oldali nasolabialis redőjét retrográd lineáris technikával 4 ml polinukleotiddal, a bal oldalt 4 ml fiziológiás sóoldattal injektálták, majd

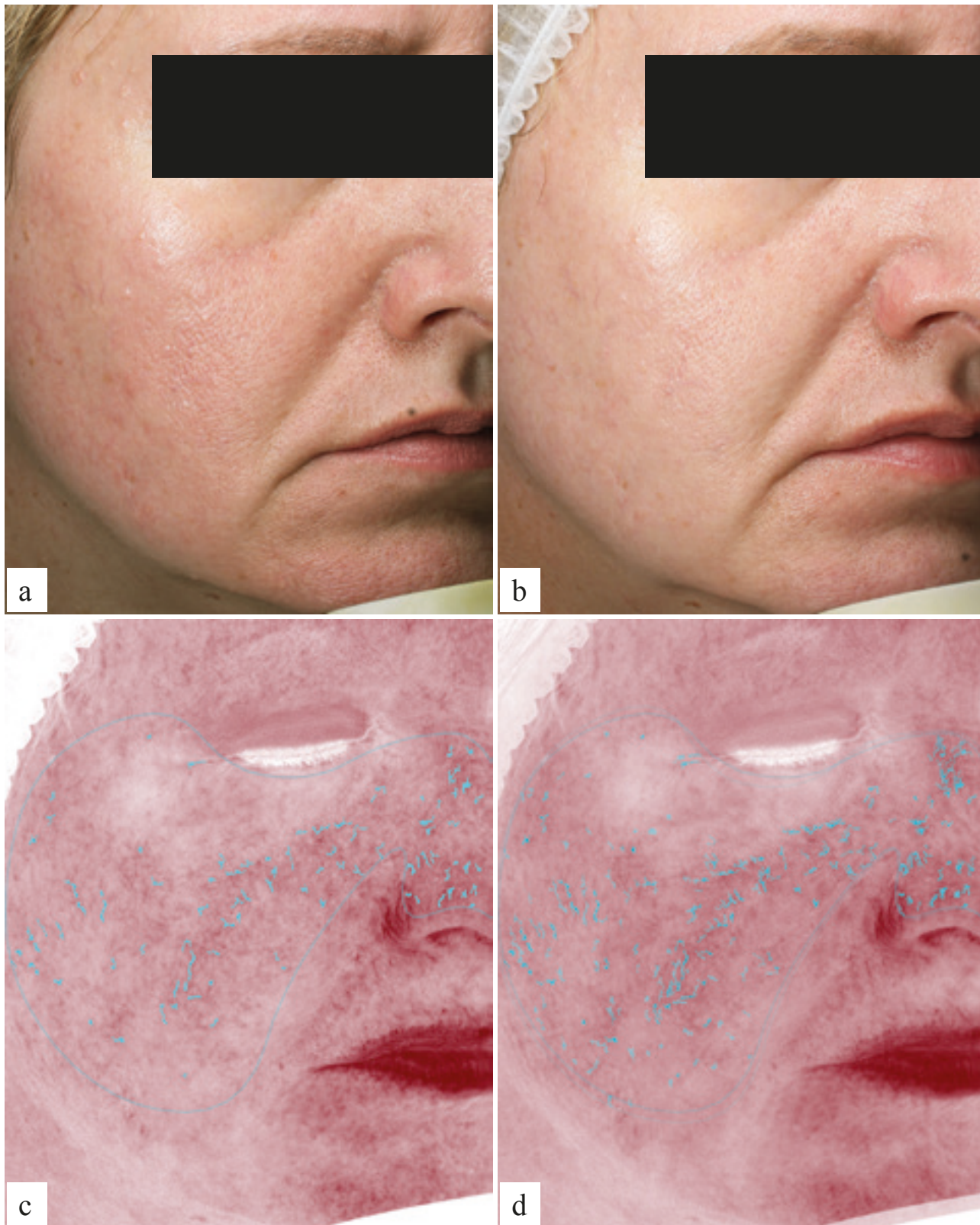


1. ábra

Pigmentációra hajlamos, érett bőr 4 alkalmas intradermalis polinukleotid „priming” kúra ill. triklórecetsavas mélyhámlesztés előtt, majd hámlesztés után 6 héttel. Visia Canfield bőranalízis

ezt követően 3 és 6 hét múlva mindkét oldali nasolabialis redőt 2-2 ml (összesen 4 ml) keresztkötött hyaluronsavval injektálták. Hat héttel a kezelés után a polinukleotiddal kezelt terület bőrminősége, és a nasolabialis redő mélysége jelentősen javult. Ugyanezen az oldalon 3 és 6 hónappal

a hyaluronsavas töltéseket követően, magasabb hyaluronsav szintet észleltek az ellenoldali, nem előkezelt redőhöz képest, bizonyítva ezzel a két kezelés szinergizmusát, és az előkezelés hatékonyságát a hyaluronsavas kezelés végkimenetelének meghosszabbítására (23). Ezt az ún. „pri-



2. a, b, c, d ábra

4 alkalommal intradermalis polinukleotid monoterápiában részesült páciens kezelés előtt (a. ábra), ill. 1 évvel később (b. ábra). Az arci erythema csökkent a kiinduló állapothoz képest, a tágult erek mennyisége csökkent (c. ábra és d. ábra), a bőrfelszín egyenletesebb, a ráncok és a bőrszín egyenetlenség javult. Visia Canfield bőranalízis

ming” vagy előkezelés koncepciót *Cavallini és mtsai.* írták le először. Vizsgálataik alapján megállapították, hogy bármely esztétikai kezelést megelőző (pl. hyaluronsavas töltés, hámlasztó kezelés, mikrotűs kezelés) polinukleotid injekciós kúra előkészíti a szövetet a további bőrrevitalizációs stimulusokra. Az előkezelés hatására a fent említett beavatkozások eredményessége növelhető és összességében jobb esztétikai végeredményhez vezet. Ez a koncepció nem csak az esztétikában, de a polinukleotidok egyéb indikációban történő kezelésekor is felhasználható (17) (1. ábra).

Lee és mtsai. a polinukleotidok arci erythemát regeneráló hatását vizsgálták. Koreai pácienseken végzett felmérések alapján 557 esztétikai orvos közel 90%-a nagyon hatásosnak, vagy hatásosnak ítélte meg a polinukleotidokat erythema kezelésében, függetlenül attól, hogy az gyulladásos bőrbetegségek részjelenségeként, esztétikai kezelések szövődményeként, vagy egyéb iatrogen ártalom miatt (pl. kortikoszteroid externa tartós használata) alakult ki (8). Ez a regenerációs hatás magyarázható a készítmény VEGF stimulációjával, ill. antioxidáns, anti-inflammatorikus és hidratáló hatásával, valamint a bőrbarrier erősítésével (8) (2. a, b, c és d ábra).

A sebgyógyulásra gyakorolt pozitív hatás egyrészt az anti-inflammatorikus tulajdonságuknak, másrészt a fibroblastokon keresztül a kollagén és egyéb ECM protein szintézis stimulációnak köszönhető (24). *Araco és mtsai.* prospektív randomizált vizsgálat keretein belül, 30-50 év közötti női páciensek középsúlyos- és súlyos aknés hegek gyógyhajlamát vizsgálták. A vizsgálatban résztvevők fele polinukleotid monoterápiában részesült, a kontroll csoport fiziológiás sóoldatot kapott. A kezelést követő 1 ill. 3 hónappal később végzett kontroll során kizárólag a polinukleotidokkal kezelt aknés hegek megjelenésében tapasztaltak szignifikáns javulást (25).

A polinukleotidok a folliculáris aktivitás normalizálása és fibroblast parakrin faktorok révén a hajnövekedés serkentésére is felhasználhatóak. A dermális papilla sejtek purinerg A2 receptorainak aktivitásától függ a fibroblast növekedési faktor 7 (FGF-7) upregulációjában elengedhetetlen intracelluláris cAMP szint, amely a hajhagymák fejlődésében, növekedésében, valamint azok metabolizmusában és differenciálódásában fontos szerepet játszik (7). *Samadi és mtsai.* sikeresen kezeltek 20 beteget androgén alopecia diagnózissal, ic. hajas fejbőrbe adott polinukleotid injekciókkal (4 hónap alatt összesen 10 alkalommal). A kezelés hatására a hajhullás mértéke csökkent, az anagén/telogen arány javult, a hajsűrűség és haj vastagság pedig nőtt (26). A hajas fejbőr kezelésénél fontos megemlíteni, hogy legfontosabb a betegek teljes körű kivizsgálása és célzott bőrgyógyászati terápiája, és csak kizáró okok hiányában kezdhető meg a polinukleotid kezelés (27).

Egyéb, nem esztétikai indikációkban történő felhasználás

A bőr sérülését követően kialakuló sebgyógyulási folyamat utolsó lépéseként bekövetkezik az extracelluláris mátrixban az ún. „remodelling”, amelyben a fibroblastok

is kiemelt szerepet játszanak. Az újonnan képződő ECM nem csak a seb strukturális integritása szempontjából fontos, hanem növekedési faktorokat és cytokineket is képes tárolni (28). In vitro vizsgálatok igazolták, hogy a polinukleotidok a fibroblastok növekedésére és életképességére pozitív hatást gyakorolnak, valamint a kollagén 1a1 és a kollagén 3a1 izoformák termelését jelentősen stimulálják, fibrózis kialakulása nélkül (3). A polinukleotidok képesek továbbá a fibroblastok myofibroblastokká történő differenciálódását elősegíteni, fokozott kollagén- és alfa SMA expresszáldódáshoz és sebkontrakcióhoz vezetve (16). A polinukleotidok ezen hatását -amelyet antiinflammatorikus- és az angiogenezisre gyakorolt pozitív hatásuk is kiegészít- rossz sebgyógyulási hajlammal járó kórállapotok (diabetes, ischémia vagy hőkérosodás) esetén is alkalmazzzák (6). Krónikus vénás elégtelenség talaján kialakuló lábszárfekélyes betegekben a helyileg alkalmazott hyaluronsav és polinukleotid gél kombináció hatására gyorsabban csökkent a fekély mérete, összehasonlítva a kizárólag helyileg hyaluronsavval kezelt betegekkel (9).

A polinukleotidok által aktivált adenosin A_{2A} receptorokon keresztül csökken a TNF alfa, az IL-6, valamint a késői high-mobility group box 1 protein (HMGB-1) gyulladásos citokinek expressziója is, melyek fontos szerepet játszanak az arthritis pathogenezisében. A korai és késői cytokinek gátlása mellett hatásukra megnő a proinflammatorikus cytokinek termelését gátló IL-10 szint mind a plazmában, mind a porcban (15). Ízületi részbe történő injektálás során nő az ízfelszín hidratáltsága, javul a chondrocyták tápláltsága és -az anyag viszkoelaszticitásának köszönhetően- helyreáll az ízület mikrokozonyete (29). Hyaluronsavval együtt intraarticularisan injektálva hatásosnak mutatkozott mind a fájdalom, mind pedig az ízületi mozgástartomány javulásának tekintetében, valamint a processus condylaris mandibulae osteoarthrosisának és osteoarthritisének kezelésében is (30). Elmondható, hogy a polinukleotidok egy új és biztonságos kezelési alternatívát jelenthetnek a jövőben az arthritis kezelésében is (15).

A menopauza tüneteként kialakuló vulváris és vaginális atrophia kezeléseként *Palmieri és mtsai.* „priming” terápiát alkalmaztak a labia majora területén polinukleotid infiltrációval, amelyet pár héttel később hyaluronsavas mezoterápiával egészítettek ki. A vizsgált páciensekben már az előkezelés során megfigyelték a tünetek javulását, amely jelenséget a polinukleotidok epidermális és dermális dystrophia helyreállításával magyaráztak. Ezt az eredményt a hyaluronsavas kezelés hidratáló szerepe szinergisztikusan tovább javította (21).

Alkalmazási protokoll

A polinukleotidok esztétikai indikációban történő felhasználásának első protokollját *Cavallini és mtsai.* több olaszországi esztétikai társaság konszenzusa alapján állították fel. A protokoll tartalmazza az indikációkat, a polinukleotidok koncentrációját, mennyiségét, az indukciós kúra gyakoriságát és a beadási technikát, célja az egységes és biztonságos esztétikai felhasználás (17) (1. táblázat).

TERÜLET		MENNYISÉG	KEZELÉSI PROTOKOLL
ARC	normál	2 ml	3 kezelés 14 vagy 21 naponta
	érzékeny		4 kezelés 14 vagy 21 naponta
	öregedő		
SZEMKÖRNYÉK		1 vagy 2 ml	3- 4 kezelés 14 vagy 21 naponta
NYAK		1 vagy 2 ml	
DEKOLTÁZS		2 ml	
KÉZHÁT		2 ml	
FEJBŐR		2 ml	kezdeti kezelési ciklus: 4 kezelés 7 vagy 14 naponta, majd további 4 kezelés 21 vagy 30 naponta
STRIA		1-4 ml	

1. táblázat

Polinukleotidok régiónkénti alkalmazási protokollja

A polinukleotidok injekciózása során microdroplet-, lineáris retrográd- vagy legyező technika segítségével intradermálisan juttatjuk be az anyagot. A lineáris retrográd- és a microdroplet technika a két leggyakrabban alkalmazott beadási módszer. A választott technikát befolyásolja a kezelt terület lokalizációja, illetve a beadni kívánt anyag mennyisége (17).

A beadás történhet vékony, 30-32 G-s tű, vagy 22-25G-s kanül segítségével is. A beadáshoz használt eszköz függ egyrésztől az injektáló orvos személyes preferenciájától, valamint a páciens egyedi igényeitől. A tű segítségével történő beadás az anyag célzott, intradermálisan történő bejuttatását teszi lehetővé, azonban a kezelés során létrehozott papulák pár óra alatt történő eloszlása miatt a páciensek kevésbé tolerálják, ill. a számos szúrás miatt a kezelés fájdalmasabb és a bevérzés rizikója is magasabb (17). Kanül alkalmazásakor a kevesebb szúrás miatt csökkenhet a trauma ill. a bevérzések lehetősége, valamint nagyobb területek kezelése egyszerűbben kivitelezhető, azonban ez a technika inkább a mély dermisbe és hypodermisbe történő anyag bejuttatására alkalmas (31). A szemkörnyék kezelése során – a terület fokozott érzékenységére való tekintettel – a kanülos technika ideálisabb választás lehet (17).

Mellékhatások, szövődmények

A leggyakrabban előforduló mellékhatás a posztintervencionális helyi reakció, az átmeneti erythema, égő érzet, oedema, valamint a haematoma. A bevérzés lehetőségét befolyásolja a tű mérete, az injektálás helye, a választott technika ill. az injektálás sebessége (17). Súlyos mellékhatásokat az eddig közölt irodalmi adatok alapján, nagyobb vizsgálatok során sem tapasztaltak (19). A potenciális mellékhatások kialakulásának megelőzésében segíthet, ha a páciens a kezelést követő 48 órában kerüli a napsugárzást, a kezelt területet jegeli vagy nyugtató krémet használ (17).

A kezelés kontraindikációi

Polinukleotidok alkalmazása- hasonlóan egyéb mezoterápiás kezelésekhöz- kontraindikált graviditás, lactatio esetén, aktív gyulladásos vagy fertőzőes folyamat fennállásakor, immunszuprimált betegekben, valamint, az injektált készítmény valamelyik összetevőjére kialakult allergia esetében (32).

Növényi alternatívák

A növényi eredetű polinukleotidok az állati eredetű polinukleotidok helyettesítésére ígéretes alternatívát jelenthetnek állatjóléti, valamint környezeti fenntarthatóság szempontjából. *Lee és mtsai.* által koreai ginsengből (*Panax Ginseng*) előállított panax polydeoxiribonukleotid hatására szintetikus bőr modellen megfigyelhető volt a fibronectin, fillagrin, Ki-67, Bcl-2, inhibin beta A és cyclin D1 expresszió növekedés, ill. keratinocita és fibroblast proliferáció. Az adenzin A2 receptorokon kifejtett agonista hatás és a következetes fokális adhéziós protein foszforilizáció miatt a szer hatékonyan bizonyult bőrsérülések gyógyulásában és a bőrbarrier regenerálásában. A növényi alapú megoldások biztatónak tűnnek, de további vizsgálatok szükségesek teljes terápiás potenciáljuk és hatásmechanizmusaik megismeréséhez (33).

Az injektálható polinukleotidok előállításának regulációja

Az injektálható polinukleotidok gyártásának szabályozása az Európai Unióban szigorú előírások alapján történik, amelyek célja a termék minőségének, biztonságának és sterilitásának biztosítása. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) központi szerepet játszik a gyógyszerészeti termékek, így az esztétikai felhasználású injektálandó

készítményekhez felhasznált alapanyagok felügyeletében is, különös tekintettel a *Good Manufacturing Practices* (GMP) irányelvekre. Ezen kívül a 2001/83 EK irányelv is meghatározó szerepet játszik a biológiai gyógyszer alapanyagok előállításának szabályozásában. Ezek a szabályozások alapot biztosítanak az injektálható polinukleotid tartalmú késztermékek biztonságos, CE megfelelőségi jelöléssel ellátott orvostechnikai eszközként tanúsított előállításához majd felhasználáshoz, különös hangsúlyt fektetve a szennyeződés elleni védelemre, a minőségbiztosításra és a gyártási folyamatok kockázatkezelésére. (34, 35)

Összefoglalás

A polinukleotid gél alapú injektálható készítmények egyre növekvő népszerűséggel bírnak már az esztétikai orvoslás területén is, a számos indikációs területen történő felhasználási lehetőségüknek köszönhetően. A kezelés előnyei közé tartozik, hogy rövid idő alatt elvégezhető, jól kombinálható ill. szinergisztikusan működik egyéb esztétikai kezelésekkel. A kezelés nem jár felépülési idővel és az irodalmi adatok alapján súlyos mellékhatás nem várható. A klasszikus mezoterápiás anyagokkal szemben a polinukleotidok nem csak hidratáló hatásúak, hanem javítják a szövet regenerációs közegét és biostimuláló hatást is gyakorolnak a bőrre. A puringerg A2a típusú receptorokon keresztül aktiválja a PKA-t ezáltal befolyásolja a sejtnövekedést, a sejttúlélést és a sejt differenciációt. Ezen molekuláris mechanizmus útján a fibroblastok, a preadipocyták, a chondrocyták és osteoblastok differenciációját segítik, továbbá endotheliális setproliferációt és migrációt, a VEGF szekréciót is stimulálják és csökkentik a gyulladási folyamatokat.

Az esztétikai orvoslásban történő, kúraszerű felhasználásuk célja a bőrrejuvenáció, a bőrpír csökkentése, a hidratálás, a hegek és striák megjelenésének finomítása, a hajas fejbőr, a szemöldök, illetve a szakáll területén a folliculáris aktivitás normalizálása, valamint a bőr előkészítése egyéb non-invazív, vagy invazív kezelésre. Esztétikai beavatkozást megelőzően végzett polinukleotid kezelés sorozat előkészíti a szövetet a további stimulusokra, így a további esztétikai beavatkozások eredményessége növelhető és összességében jobb betegelégedettséget tesz lehetővé. Ez a koncepció nem csak az esztétikában, de a sebkezelésben és a polinukleotidok egyéb indikációiban történő felhasználásában is alkalmazható.

Mindezek alapján a polinukleotidok az esztétikai beavatkozások elő- és utókezelésében, kombinációs terápiában ill. monoterápiában is biztonságosan, széles indikációs körben alkalmazható kezelésnek számítanak. Megfelelő alkalmazásukkal, minimálisan invazív módon, a bőr fiatalítása és regenerálása érhető el.

Köszönetnyilvánítás:

A szerzők köszönetet szeretnének mondani a Dermart Buda Rendelőnek az értékes és látványos képanyag rendelkezésre bocsátásáért.

IRODALOM

1. *Swift A, Liew S, Weinkle S és mtsai.*: The Facial Aging Process From the “Inside Out.” *Aesthet Surg J.* (2021) *41(10)*, 1107-1119. doi:10.1093/asj/sjaa339
2. *Park KY, Seok J, Rho NK és mtsai.*: Long-chain polynucleotide filler for skin rejuvenation: efficacy and complications in five patients. *Dermatol Ther.* (2016) *29(1)*, 37-40. doi:10.1111/dth.12299
3. *Colangelo MT, Govoni P, Belletti S és mtsai.*: Polynucleotide biogel enhances tissue repair, matrix deposition and organization. *J Biol Regul Homeost Agents.* (2021) *35(1)*, 355-362.
4. *Noreen A, Sultana S, Sultana T és mtsai.*: Natural polymers as constituents of bionanocomposites. In: *Bionanocomposites.* Elsevier; (2020) 55-85. doi:10.1016/B978-0-12-816751-9.00003-9
5. *Watson JD, Crick FHC.*: THE STRUCTURE OF DNA. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* (1953) *18(0)*, 123-131. doi:10.1101/SQB.1953.018.01.020
6. *Galeano M, Pallio G, Irrera N és mtsai.*: Polydeoxyribonucleotide: A Promising Biological Platform to Accelerate Impaired Skin Wound Healing. *Pharmaceuticals.* (2021) *14(11)*, 1103. doi:10.3390/ph14111103
7. *Lotti T, Gianfaldoni R, Gianfaldoni S és mtsai.*: A polynucleotide-based product to treat female hormonal hair loss. *Prime.* Published online (2014).
8. *Lee D, Kim MJ, Park HJ és mtsai.*: Current practices and perceived effectiveness of polynucleotides for treatment of facial erythema by cosmetic physicians. *Skin Research and Technology.* (2023) *29(9)*. doi:10.1111/srt.13466
9. *De Caridi G, Massara M, Acri I és mtsai.*: Trophic effects of polynucleotides and hyaluronic acid in the healing of venous ulcers of the lower limbs: a clinical study. *Int Wound J.* (2016) *13(5)*, 754-758. doi:10.1111/iwj.12368
10. *Montesinos MC, Desai A, Chen JF és mtsai.*: Adenosine Promotes Wound Healing and Mediates Angiogenesis in Response to Tissue Injury Via Occupancy of A2A Receptors. *Am J Pathol.* (2002) *160(6)*, 2009-2018. doi:10.1016/S0002-9440(10)61151-0
11. *Avantaggiato A, Palmieri A, Carinci F és mtsai.*: Biostimulation and biorevitalization: effects on human skin fibroblasts. *Annals of Oral and Maxillofacial Surgery.* (2013) *1(2)*. doi:10.13172/2052-7837-1-2-482
12. *Thellung S, Florio T, Maragliano A és mtsai.*: Polydeoxyribonucleotides enhance the proliferation of human skin fibroblasts: Involvement of A2 purinergic receptor subtypes. *Life Sci.* (1999) *64(18)*, 1661-1674. doi:10.1016/S0024-3205(99)00104-6
13. *Lee KWA, Chan KWL, Lee A és mtsai.*: Polynucleotides in Aesthetic Medicine: A Review of Current Practices and Perceived Effectiveness. *Int J Mol Sci.* (2024) *25(15)*, 8224. doi:10.3390/ijms25158224
14. *Feoktistov I, Biaggioni I, Cronstein BN.*: Adenosine Receptors in Wound Healing, Fibrosis and Angiogenesis. (2009) 383-397. doi:10.1007/978-3-540-89615-9_13
15. *Bitto A, Polito F, Irrera N és mtsai.*: Polydeoxyribonucleotide reduces cytokine production and the severity of collagen-induced arthritis by stimulation of adenosine A2A receptor. *Arthritis Rheum.* (2011) *63(11)*, 3364-3371. doi:10.1002/art.30538
16. *Jin H, Seo J, Eun SY és mtsai.*: P2Y2 R activation by nucleotides promotes skin wound-healing process. *Exp Dermatol.* (2014) *23(7)*, 480-485. doi:10.1111/exd.12440
17. *Cavallini M, Bartoletti E, Maioli L és mtsai.*: Consensus report on the use of PN-HPTM (polynucleotides highly purified technology) in aesthetic medicine. *J Cosmet Dermatol.* (2021) *20(3)*, 922-928. doi:10.1111/jocd.13679
18. *Pak CS, Lee J, Lee H és mtsai.*: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Matched-Pairs, Active-Controlled Clinical Trial and Preclinical Animal Study to Compare the Durability, Efficacy

- and Safety between Polynucleotide Filler and Hyaluronic Acid Filler in the Correction of Crow's Feet: A New Concept of Regenerative Filler. *J Korean Med Sci.* (2014) *29(Suppl 3)*, S201. doi:10.3346/jkms.2014.29.S3.S201
19. *Cavallini M, Papagni M*: Long chain polynucleotides gel and skin biorevitalization. *Journal of Plastic Dermatology.* (2007) *3(3)*, 27-32.
 20. *Cavallini M*: Biorevitalization and cosmetic surgery of the face: Synergies of action. *Journal of Applied Cosmetology.* (2004) *22(3)*, 125-132.
 21. *Pia Palmieri I, Raichi M.*: Biorevitalization of postmenopausal labia majora, the polynucleotide/hyaluronic acid option. *Obstetrics and Gynecology Reports.* (2019) *3(2)*. doi:10.15761/OGR.1000135
 22. *Cavallini M, De Luca C, Prussia G és mtsai.: M.*: Retracted: PN-HPT® (Polynucleotides Highly Purified Technology) in facial middle third rejuvenation. Exploring the potential. *J Cosmet Dermatol.* (2022) *21(2)*, 615-624. doi:10.1111/jocd.14578
 23. *Araco A, Araco F, Raichi M.*: Clinical efficacy and safety of polynucleotides highly purified technology (PN-HPT®) and cross-linked hyaluronic acid for moderate to severe nasolabial folds: A prospective, randomized, exploratory study. *J Cosmet Dermatol.* (2023) *22(1)*, 146-155. doi:10.1111/jocd.15064
 24. *Connolly D, Linh H, Mariwalla K és mtsai.*: Acne Scarring-Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology.* (2017) *10(9)*, 12-23.
 25. *Araco A, Araco F.*: Preliminary Prospective and Randomized Study of Highly Purified Polynucleotide vs Placebo in Treatment of Moderate to Severe Acne Scars. *Aesthet Surg J.* (2021) *41(7)*, NP866-NP874. doi:10.1093/asj/sjab125
 26. *Samadi A, Ayatollahi A, Kashani MN és mtsai.*: Efficacy and tolerability assessment of a polynucleotide-based gel for improvement of pattern hair loss. *Arch Dermatol Res.* (2024) *316(6)*, 331. doi:10.1007/s00403-024-03088-9
 27. *Kárpáti S, Gyulai R, Kemény L és mtsai.*: *Bőrgyógyászat és Venerológia.* 2nd ed.; (2020).
 28. *Xue M, Jackson C.J.*: Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring. *Adv Wound Care (New Rochelle).* (2015) *4(3)*, 119-136. doi:10.1089/wound.2013.0485
 29. *Mun JU, Cho HR, Choi YS és mtsai.*: Effect of multiple intra-articular injections of polynucleotides on treatment of intractable knee osteoarthritis. *Medicine.* (2017) *96(49)*, e9127. doi:10.1097/MD.00000000000009127
 30. *Cenzato N, Crispino R, Russillo A és mtsai.*: Clinical effectiveness of polynucleotide TMJ injection compared with physiotherapy: a 3-month randomised clinical trial. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* (2024) *62(9)*, 807-812. doi:10.1016/j.bjoms.2024.07.002
 31. *Pavicic T, Frank K, Erlbacher K és mtsai.*: Precision in Dermal Filling: A Comparison Between Needle and Cannula When Using Soft Tissue Fillers. *J Drugs Dermatol.* (2017) *16(9)*, 866-872.
 32. *Sivagnanam G.*: Mesotherapy – The french connection. *J Pharmacol Pharmacother.* (2010) *1(1)*, 4-8. doi:10.4103/0976-500X.64529
 33. *Lee KS, Lee S, Wang H és mtsai.*: Analysis of Skin Regeneration and Barrier-Improvement Efficacy of Polydeoxyribonucleotide Isolated from Panax Ginseng (C.A. Mey.) Adventitious Root. *Molecules.* (2023) *28(21)*, 7240. doi:10.3390/molecules28217240
 34. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HU/TXT/?uri=celex%3A32001L0083>
 35. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-ema-experience-mdr-implementation-cbouygues-pvenuegues-ema_en.pdf

Érkezett: 2024.12.23.

Közlésre elfogadva: 2025.01.10.