

IV. ÉVFOLYAM 1. SZÁM 2012. ÁPRILIS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

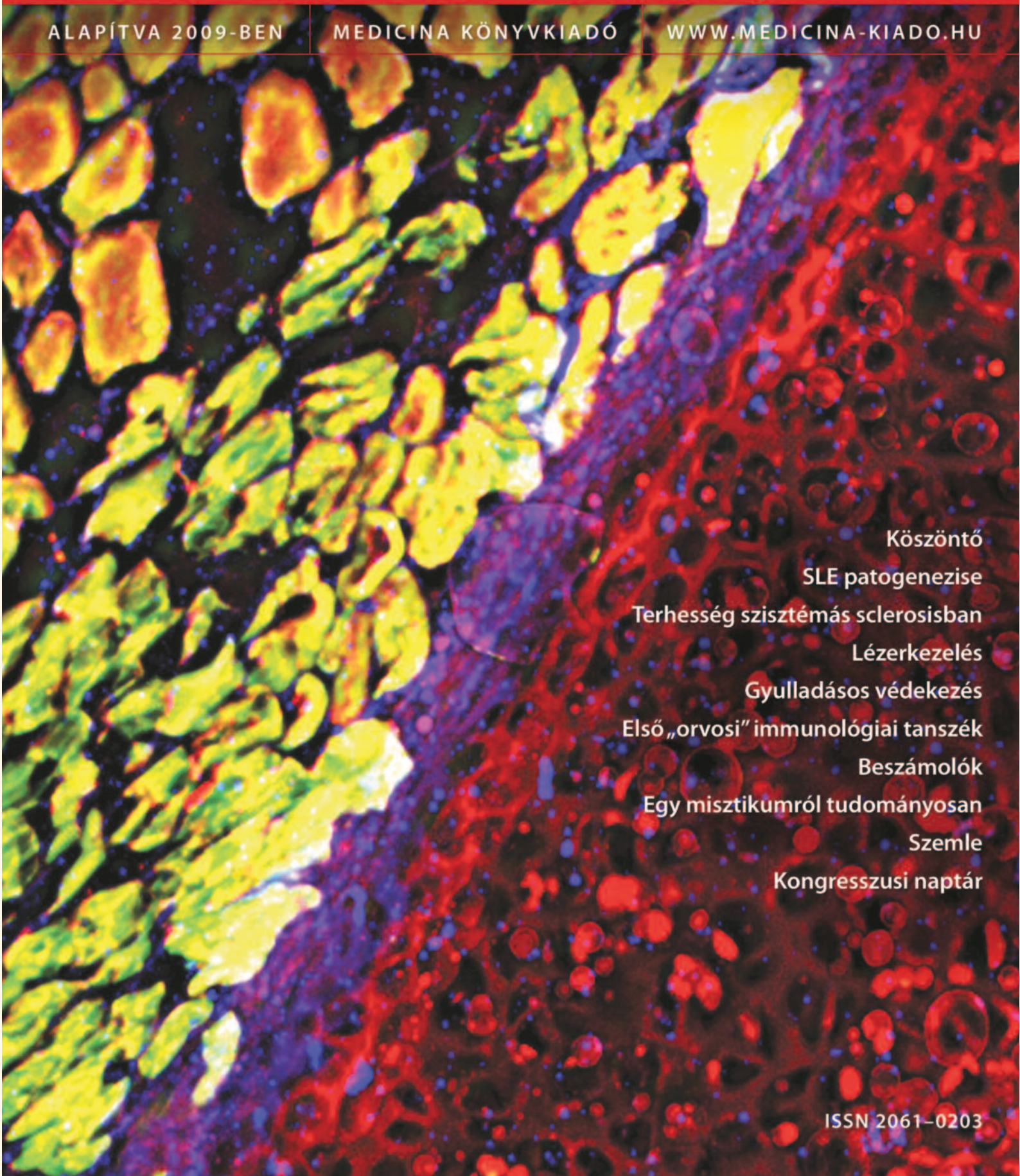
NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU



Köszöntő

SLE patogenezeise

Terhesség szisztémás sclerosisban

Lézerkezelés

Gyulladásos védekezés

Első „orvosi” immunológiai tanszék

Beszámolók

Egy misztikumról tudományosan

Szemle

Kongresszusi naptár

ISSN 2061-0203

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN • KIADJA A MEDICINA KÖNYVKIADÓ ZRT. • WWW.MEDICINAKIADO.HU

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

CZIRJÁK LÁSZLÓ • PROHÁSZKA ZOLTÁN • RAJNAVÖLGYI ÉVA • ZEHER MARGIT

Kiadói szerkesztő

CORNIDES ÁGNES

Szerkesztőbizottság

SZEGEDI GYULA (elnök)

**BÁLINT GÉZA • BERKI TÍMEA • BODOLAY EDIT • BUZÁS EDIT • CSABA BÉLA • CSIKI ZOLTÁN • DOBOZY ATTILA • ERDEI ANNA • FALUS ANDRÁS
FÜST GYÖRGY • GÉHER PÁL • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BÉLA • HODINKA LÁSZLÓ • HUDECZ FERENC • HUNYADI JÁNOS • JÁNOSSY TAMÁS
KACSKOVICS IMRE • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ • MÓCSAI ATTILA • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ
NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • PÉNTÉK MÁRTA • POÓR GYULA • REMENYIK ÉVA • SÁRMAY GABRIELLA • SIPKA SÁNDOR • SURÁNYI PÉTER
SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA • SZÜCS GABRIELLA • TAMÁSI LÁSZLÓ • UHER FERENC**

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

**ANN AGER (Cardiff) • GERGELY PÉTER JR (Basel) • GLANT TIBOR (Chicago) • ALISA E. KOCH (Ann Arbor) • LAKOS GABRIELLA (Chicago)
MIKECZ KATALIN (Chicago) • THOMAS PAP (Münster) • PERL ANDRÁS (Syracuse) • SZODORAY PÉTER (Oslo)
PAUL-PETER TAK (Amsterdam) • JOHN VARGA (Chicago)**

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja

Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

Telefon: (1) 331 0781, (1) 312 2650; fax: (1) 312 2450;

e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi

osztályunk munkatársai adnak: **DURÁN ÁGNES, EKKER GYÖRGY**

e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

Minden jog fenntartva. A folyóiratban megjelent valamennyi eredeti írásos és képi anyag közlési joga a szerkesztőséget illeti. A megjelent anyagnak – vagy egy részének – bármely formában való másolásához, felhasználásához, ismételt megjelentetéséhez a szerkesztőség írásbeli hozzájárulása szükséges.

Nyomdai munkálatok: **Pauker Nyomdaipari Kft., Budapest**

Felelős vezető: **VÉRTEŠ GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUM / REVIEW ARTICLE

Az SLE molekuláris patogenezise / The molecular pathogenesis of SLE 4

Talabér Gergely, Perl András

Terhesség szisztémás sclerosisban / Pregnancy in systemic sclerosis 12

Németh Ágnes, Horváth Ágnes, Szekanecz Zoltán, Szűcs Gabriella, Szamosi Szilva

EREDETI KÖZLEMÉNY / ORIGINAL ARTICLE

Lézerkezelés hatása a citoszolfehérjék kifejeződésére osteoarthritis synoviumban / Expression of cytosol proteins in knee joint synovium at osteoarthritis after laser treatment 16

Barabás Klára, Zeitler Zsuzsanna, Bakos József, Bálint Géza, Pethes Ákos, Nagy Erzsébet, Lakatos Tamás, Böröcz István, Kékesi Adrienna Katalin, Tanos Ervin, Horváth József, Szekanecz Zoltán

MEDITÁLUNK / MEDITATION

A szervezet épségének őrzése, az inflammatio / Custody of the integrity of the organism, the inflammation 25

Jakab Lajos

HORUS

Húsz évvel ezelőtt kezdte el működését az első „orvosi” immunológiai tanszék / The first department of medical immunology started its operation 20 years ago in Hungary 32

Benczúr Miklós, Jánossy György, Petrányi Győző

BESZÁMOLÓK / CONGRESS REPORTS

Májbetegségek és a biológiai terápiák / Liver diseases and biological therapy 39

Kemény Lajos

Tüdőbetegségek és a biológiai terápiák / Lung diseases and biological therapy 42

Kemény Lajos

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

Egy misztikumról tudományosan / On mystics scientifically 44

Szapponas László

SZEMLE / REVIEW

A cryopyrinasszociált szindróma kezelése kanakinumabbal / Inflammation: canakinumab for the cryopyrin-associated periodic syndromes 47

Orbán Ilonka

A Paget kór: mikor kezeljük és mikor ne kezeljük a betegeket / Paget disease: when treat and when not to treat 48

Donáth Judit

A Paget-kór kezelése: „a mikor többet jelent, mint a kezelés módja” / Treating Paget disease. When matters more than how 49

Donáth Judit

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 51

Tisztelt Kolléganők és Kollégák, kedves Olvasók!



A nemzetközi helyzet egyre fokozódik...

A sajtóban az egészségügygel kapcsolatos hírek minden egyebet félrenyomnak. Nagyítóval kell keresni a pletykákat, helyette rezidensek ultimátumáról, bér-emelésekről(?), a gyógyszerkassza megkurtításáról, a gyógyfürdőszolgáltatások befagyasztásáról, a fekvőbeteg-ellátás területi újraelosztásának anomáliáiról olvasni.

Ezen vérzivataros időszakban is fontos a továbbképzés, a legújabb szakmai ismeretek átadása, tehát mi továbbra is a porondon vagyunk, és igyekszünk a szakma erősségeit bemutatni, remélve azt, hogy végül ez győz a politikai megfontolások mellett ...

Minden igyekezetünk azon volt, hogy az újjászületés ünnepe a nyuszi egy színvonalas, színes lapszámot tojjon a kedves olvasó kertjébe.

Az első negyedéves lapszámban a Syracuse-ban (USA) dolgozó Perl András professzor és Talabér Gergely tollából egy kitűnő összefoglalót olvashatunk az SLE molekuláris patogeneziséről. Ez különösen azért vált aktuálissá, mert 50 év szünet után ismét törzskönyveztek egy gyógyszert, ráadásul egy biologikumot a lupus betegség kezelésére. Az autoimmun betegek gondozása során az egyik legnehezebb kérdés a gyermekvállalás. Ezért igen aktuális Németh Ágnes és a debreceni munkacsoport összefoglalója a scleroderma és a terhesség összefüggéseiről. Barabás Klára (Budapest) és munkatársai korábban ugyanezen lap hasábjain magyarul is bemutatták a lézerkezelés molekuláris hatásaira vonatkozó tanulmányukat rheumatoid arthritisben. Ezúttal az osteoarthritis (arthrosis) hasonló vonatkozásairól számolnak be, ami különösképp azért értékes, mert lapunk, továbbképző folyó-

iratként, elsősorban összefoglalókat közöl, és manapság ritkán jutunk színvonalas kísérletes közleményhez. Jakab Lajos professzor (Budapest) több évtizedes szakmai tapasztalatát latba vetve elmélkedik a szervezet védelme és a gyulladás filozófiájáról. Hazánkban két évtizede kezdte el működését az első orvosi immunológiai tanszék Budapesten. A jubileum kapcsán a történetet és a tevékenységet Benczúr Miklós, Járossy György és Petrányi Győző professzor mesélik el. A közelmúltban tartott, a biológiai (célzott) terápiával kapcsolatos interdiszciplináris fórum anyagából Kemény Lajos professzor (Szeged) szemezget. Tavaly ősszel Debrecenben rendeztük a 4. DROP interdiszciplináris kongresszust. Ennek egyik fénypontja volt a jelenleg amerikában élő pszichiáter, volt Color együttes vezető Bokor Gyula és felesége, a NASA mérnöke, Bokor Éva tandem fellépése. Csak ámultunk és bámultunk a szimpatikus házaspár előadásai, a földön kívüli élet, az UFO-k, a tudatalatti úrkutatási és pszichiátriai vonatkozásainak ismertetése és Bokor Gyula „közbevetett” muzsikálása hallatán. A közönség soraiban ülő barát, az ortopéd sebész Szappanos László vetette papírra élményeit a nagyszerű szakmai show-ról. Lapszámunkban három folyóirat-referátumot is olvashatnak CAPS autoinflammatoricus betegség és a Paget-kór kapcsán Orbán Ilonka és Donáth Judit (Budapest) tollából.

Továbbra is várjuk közleményeiket, esetbemutataikat, leveleiket, építő kritikáikat a kiadóba (medkiad@euroweb.hu) vagy a főszerkesztőnek küldve (szekanecz.zoltan@med.unideb.hu).

Minden kedves olvasónknak jó lapozgatást, sok piros tojást, örömteli feltöltődést és áldott tavaszi megújulást kívánok.

Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

Az SLE molekuláris patogenezise

TALABÉR GERGELY ÉS PERL ANDRÁS

Division of Rheumatology, Department of Medicine, State University of New York, Upstate Medical University

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egy multifaktoriális, ismeretlen eredetű betegség, amely tulajdonképpen az összes szervet érinti. Hajlamosító gének, mint genetikai, DNS-metiláció és mikroRNS-ek, mint epigenetikai, számos környezeti faktor, valamint az adaptív immunrendszer sejtjeinek, a T- és B-sejtek jelátviteli útvonalainak és metabolikus szintű szabályozásának aberrációi, illetve a veleszületett immunrendszer sejtjeinek, a dendritikus és NK-sejteknek a molekuláris szintű zavarai szignifikánsan hozzájárulnak a betegség patogeneziséhez, azonban ezek részleteiben még mindig nem ismertek. Az elmúlt évek kutatásai viszont számos új adatot szolgáltatottak az SLE molekuláris patogenezisééről immunsejtekben, kiemelve a T-sejtek fokozott NO-expozícióját, a bennük megjelenő mitokondriális hiperpolarizációt és mTOR fehérjekomplex aktivációját, valamint az endoszomális Rab4 fehérje overexpresszióját. Az előbb említett jellemzők együttesen alakítják ki a patológiás T-sejt fenotípust SLE-ben.

Kulcsszavak: SLE, mitokondriális hiperpolarizáció, mTOR, T-sejt, nitrogén-monoxid, Rab4

The molecular pathogenesis of SLE. Systemic lupus erythematosus (SLE) a multifactorial disease of yet unknown etiology, which affects most internal organs. Susceptibility genes, epigenetic factors including DNA methylation and microRNAs, numerous environmental factors, aberrations of the regulation of T-, B-cells and cells of the adaptive immune system and molecular errors in dendritic cells, NK cells and others are involved in the pathogenesis of SLE. In recent years, new data have been published on the molecular pathogenesis of SLE highlighting increased exposition of T cells to NO, mitochondrial hyperpolarization, activation of the mTOR protein complex and overexpression of endosomal Rab4 protein. omális Rab4 fehérje overexpresszióját. These factors together yield to the pathologic T cell phenotype in SLE.

Keywords: SLE, mitochondrial hyperpolarization, mTOR, T-cell, nitrogen-monoxide, Rab4

Bevezetés

Az SLE életet veszélyeztető, több szervet érintő, rendkívül heterogén megjelenésű, szisztémás autoimmun betegség, amely fokozott autoantitest-termeléssel, az immunrendszer sejtjeinek, köztük a T- és B-sejtek, valamint a dendritikus sejtek és a NK-sejtek működési zavarával jár, amelynek

eredménye szervkárosodás és következményes szervi elégtelenség. Az utóbbi években sok adat gyűlt össze a betegség patogenezisének molekuláris hátteréről, a hajlamosító génekről, epigenetikai szabályozási faktorokról, az immunrendszer humorális (autoantitestek) és celluláris (T- és B-sejtek, dendritikus sejtek stb.) alkotóelemeinek intracelluláris jelátviteléről (T- és B-antigénreceptor, valamint a kalciumionok

Rövidítések: BAFF: B cell activating factor; BANK: B-cell scaffold protein with ankyrin repeats; BLK: B lymphoid kinase; Bcl: B-cell lymphoma; BLyS: B lymphocyte stimulator; DC: dendritic cell; ERK: extracelluláris szignál által regulált kináz; FcR: Fc-receptor; HRES1: human retroviral endogenous sequence; ICOS: inducible T-cell costimulator; IFN: interferon; IRF: interferon regulatory factor; IRAK1: interleukin 1 receptor associated kinase; JAZF: juxtaposed with another zinc finger protein; LFA1: lymphocyte function associated antigen-1; LTR: long terminal repeat; mTOR: mammalian target of rapamycin; NK: natural killer cell; NO: nitrogén-monoxid; PKC: proteinkináz C; PDCD: programmed cell death; PRDM1: PR domain containing protein; PTPN: protein tyrosine phosphatase; STAT: signal transducer and activator of transcription; TLR: toll-like receptor; TNIP: TNF interacting protein; TNFSF: tumor necrosis factor superfamily; Trex: Three primer repair exonuclease; UHRF1BP1: ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1 binding protein, ZAP-70: zéta-lánc-asszociált proteinkináz

jelátvitel), valamint az intercelluláris kommunikációról (emelkedett interferon-alfa és IL-17 citokin szekréció) [1, 2], mindezek ellenére a specifikus és integratív patogenezis modellt még mindig nem sikerült felállítani. Ebből következően a kezelés még mindig zömmel a sok mellékhatással járó kortikoszteroidokat és egyéb citotoxikus szereket jelenti. Az egyes molekuláris lépcsők azonosítása (T-sejtekben a mitokondriális működés zavarának paraméterei és az mTOR aktivációja) és terápiás célzása (rapamycin) a későbbiekben újabb fontos diagnosztikus és terápiás eljárások bevezetését eredményezheti.

Hajlamosító gének, endogén retrovírusok, epigenetika

Az SLE patogenezisét jelentősen befolyásolja a genetika, egy poligénes betegségről van szó. Az esetek kis százalékában van szó csak egy gén defektusáról (C1q-deficiencia) [3]. Az utóbbi években teljes genom asszociációs tanulmányok (genome-wide association studies) több hajlamosító génpolimorfizmust hoztak kapcsolatba az SLE-vel [4]. Ezen gének termékei a legkülönbözőbb funkciót látják el, legtöbbjük immunkompetens sejtekhez köthető. Egyesek – *Trex1*, *IRAK1*, *IRF5*, *TLR8* – a veleszületett immunrendszer sejtjeihez, a dendritikus sejtekhez (DC) köthetők, míg mások a T-sejtek (*PTPN22*, *TNFSF4*, *PDCD1*, *BCL6* – ez utóbbi a follicularis helper T-sejtekre specifikus transzkripció faktor, melyről a későbbiekben még lesz szó) és a B-sejtek (*BANK1*, *BLK*, *LYN*) intracelluláris jeltovábbítási rendszerében töltenek be fontos szerepet. Az *IRF5* és a *STAT4* gének additívan emelik az SLE rizikóját [5]. Bizonyos gének más autoimmun betegségekkel is előfordulnak, pl. *STAT4* még a rheumatoid arthritisszel, a *PTPN22* a rheumatoid arthritisszel és az autoimmun diabetes mellitusszal, míg egyes hajlamosító gének specifikusak lehetnek SLE-re. Újabb kockázatot jelentő génlokuszokat találtak (*TNIP1*, *PRDM1*, *JAZF1*, *UHRF1BP1* és *IL10*) [6], melyek az immunsejtek jelátvitelével vannak szoros kapcsolatban. Az utóbbi évek kutatásai tehát több gént azonosítottak, amelyeknek közül lehet a lupus patogenezéséhez, azonban kérdés, hogy egy-egy gén mennyiben járul hozzá a betegség tüneteinek manifesztálódásához.

Nemcsak a nukleáris DNS, hanem a mitokondriális DNS megváltozásai is szerepet játszhatnak a lupus kialakulásában [7], az *F1-F0 ATP-áz* gén bizonyos variációi jelentősen befolyásolhatják az SLE kórélettanát.

Másik fontos genetikai tényező a hajlamosító gének mellett az SLE kialakulásában az úgynevezett endogén retrovírusok csoportja, amelyek strukturális és funkcionális mimikri révén járulnak hozzá az autoimmunitás és így az SLE kialakulásához [8]. Újabban az *HRES1* (human retroviral endogenous sequence) LTR- (long terminal repeat) jének polimorfizmusáról derült ki, hogy fontos SLE-ben, illetve a Rab4 GTP-áz funk-

cióval rendelkező fehérje expresszióját fokozza. A Rab4 immunológiailag fontos fehérjék, a CD4 és a CD3 zéta láncának recirkulációját szabályozza T-sejtekben. Az *HRES1/Rab4* pedig több laboratórium által azonosított hajlamosító genetikai tényező is lupusban (az 1-es kromoszóma hosszú karjának 42. régiójára lokalizálható) [9–11].

Egyre több adat gyűlik össze arról, hogy az SLE patogenezésében fontos szerepe lehet az epigenetikai szabályozási faktoroknak. Ezek a DNS szerkezetét változatlanul hagyva szabályozzák a gének expresszióját a DNS-metiláció és a hisztonmodifikáció (acetiláció és metiláció) révén. Gyógyszerindukált lupus mögött kifejezetten epigenetikai szabályozási zavarok állnak, a procainamid a DNS-metiltransferáz enzimet bénítja, és különböző, T-sejt-aktivációban fontos gének demetilációjához járul hozzá, mint pl. az *LFA-1* (*CD11b*) és a *CD70* [12]. A hidralazin pedig az ERK útvonalba avatkozik bele, közvetve csökkenti a DNS-metiltransferáz aktivitását [1, 12]. A mikro-RNS-ek szintén epigenetikai szabályozási faktorok, kis, nem kódoló RNS-ek, melyek az mRNS-ekhez specifikusan kötődve szabályozzák a gének kifejeződését. Egy legújabb közlemény szerint 11 mikro-RNS szintje változik meg a lupusos CD4+ T-sejtekben [13]. Ezek közül kiemelendő a *miRNS 126*, mely overexpresszálódik lupusban, és amely a DNS-metiltransferáz szintjét szabályozza. Miután ennek az enzimnek a szintje csökken, az előbb említett *LFA-1* és *CD70* gének metiláltsági foka is csökken. Az előbb említett tanulmány egy újabb *miRNS 126* célpontot is azonosított [13], ez pedig az autoimmunitással szintén összefüggő *EGFL7* (epidermal growth factor like gene 7) gén.

Az epigenetikai szabályozási mechanizmusok hozzájárulhatnak az autoantitest-termeléshez is. Ezeknek az ellenanyagoknak a képződése során már megtörtént az izotípusváltás és a szomatikus hipermutáció, melyben fontos szerepe van az aktiváció által indukált citidin-deamináz enzimnek [14].

T-sejt-diszfunkció lupusban

Az SLE patogenezésében kiemelkedő szerepet játszanak a T-sejtek, jelátviteli útvonalaik jelentős megváltozása egy aberráns T-sejt fenotípust eredményez, valamint a gyulladás kialakításához és fenntartásához megváltozott citokinprofiljuk is hozzájárul.

Szignalizációs zavarok

A T-sejt receptor és annak fontos jeltovábbítási funkciót ellátó fehérjéi, melyek normális és zavartalan működése elengedhetetlen az effektor- és a regulatórikus funkciók ellátásához, jelentősen megváltoznak lupusban. Különösen fontos hangsúlyozni, hogy a T-sejtek túlaktiváltak. Az előző részben említett endoszomális Rab4 fehérje expressziója fokozódik a

T-sejtekben, mely így a lizozómába szállítja a CD3 zéta-láncát és a CD4 koreceptort, fokozva ezzel a két fehérje recirkulációját [15], valamint a CD3 zéta-lánca a FcR-gammára cserélődik, így a szignált nem a ZAP-70, hanem a Syk kináz közvetíti tovább [16]. A CD3 zéta-láncának expresszióscsökkenése más mechanizmusok miatt is bekövetkezhet, mint pl. csökkent transzkripció, abnormális mRNS-splicing, csökkent mRNS-stabilitás, a kaszpáz 3 enzim általi fokozott hasítás [17]. Továbbá a sejtmembrán jelátviteli szempontból kitüntetett, koleszterinben gazdag régiói, a lipid raftok aggregálódnak az SLE-s betegek T-sejtjeiben, amely hozzájárulhat az aktivációs állapot megváltozásához [18].

A T-sejt-aktiváció és sejthalál metabolikus szintű szabályozásának zavara lupusban

A kalciumionok intracelluláris eloszlása jelentős mértékben megváltozik, a T-sejteknek magas az alap kalciumszintje és több kalcium szekvesztrálódik a mitokondriumba [19]. A mitokondriális membránpotenciál pedig megemelkedik, a lupusos betegek T-sejtjeire jellemző a mitokondriális hiperpolarizáció (MHP), mely miatt ezen sejtekben a mitokondriumok nagyobbak lesznek (megamitokondriumok). Ennek hátterében az mTOR fehérjekomplex (mammalian target of rapamycin) fokozott aktivációja áll, amely a sejt metabolikus elátottságát szabályozza. Az mTOR az immunrendszer sejtjei közül nemcsak a T-sejtekben expresszálódik, hanem pl. a B- és dendritikus sejtekben is [20]. Az mTOR szerepe különösen komplex ebben a folyamatban, és valószínűleg sejt-specifikus is, mert a regulátoros T-sejtekben az mTOR a Foxp3 transzkripció faktor szintjét szabályozza [21], az SLE-s betegekben pedig a regulátoros T-sejtek depletáltak [22]. Az mTOR szabályozza az előbb már részletezett CD3 zéta-lánc és a CD4 fehérjék lizozomális lebontását [15]. A T-sejtek mitokondriális homeosztázis zavarának hátterében még a nitrogén-monoxid (NO) túltermelődése áll [23], amely fő forrásai a monocyták/makrofágok [19], de a T-sejtek is expresszálják az ehhez szükséges (endothelialis és neuronális) nitrogén-monoxid-szintáz enzimeket, az indukálható izoforma kivételével [24]. A NO fokozza a már említett Rab4 endoszomális fehérje expresszióját, fokozza az mTOR aktivációját és a kalcium bevándorlását a mitokondriumba. A kalciumionok megfelelő eloszlása a sejten belül szükséges a legtöbb alapvető celluláris funkció ellátásához (pl. az IL-2 termelődéséhez és a PKC enzim működéséhez). A megváltozott kalciumhomeosztázis jelentősen hozzájárul továbbá a T-sejtek fokozott aktiváltsági állapotához. A T-sejtekben alacsony a redukált glutation szintje, amely szintén MHP-hoz vezet. Az MHP végeredménye pedig szabadgyök-képzés, a T-sejtek nekrozisa, nem pedig apoptozisa lesz. Az mTOR aktivációját rapamycinnel ellensúlyozni lehet, a rapamycinkezelés hatására a citoplazmatikus és mitokondriális kalciumszint helyreáll, viszont az MHP

továbbra is perzisztál [25]. A rapamycin hatásossága arra hívja fel a figyelmet, hogy az mTOR fehérjekomplexnek központi szerepe lehet az SLE molekuláris patogenezisében.

Különböző T-sejt-alcsoportok (Th17, Treg, Tfh, citotoxikus T-sejtek) homeosztázisának zavara

Az utóbbi évek intenzív kutatásai feltárták, hogy a Th1, Th2 és a Treg irány mellett a CD4+ T-helper sejtek más irányokba is képesek differenciálódni. Különösen fontos a Th17-sejtek, az IL-17 citokincsaladot termelő T-sejtek megemlézése, melyek fiziológias és patológias működéséről egyre több adat gyűlik össze. A Th17 sejtek a legtöbb autoimmun betegségben érintettek, ez alól nem képez kivételt az SLE sem [26]. Az SLE egyik legkritikusabb szervmanifesztációja, a lupus nephritis kialakulásában döntő szerepük van. Nephritis során ezek a sejtek infiltrálják a vesét [27], CD3+CD4-CD8- fenotípusúak, és a CD8+ T-sejtekből származhatnak [28]. Ezek a sejtek IL-17 mellett még IFN α -t és IL-1 β -t is termelnek. Az SLE-s betegek szérumban emelkedett az IL-17-szint, amelyet a CD4+ helper T-sejtek is termelnek [29]. Az IL-17 a csírcentrumok kialakításában, valamint a patológias B-sejt-differenciálódásban és -túlélésben is fontos, elősegítve az autoantitest-termelődést [29].

Lupusos betegekben csökkent a regulátoros T-sejtek előfordulása és funkciója, azonban ennek oka és háttere nem teljesen ismert [30, 31]. Egy frissen leírt helper T-sejt-vonal a follicularis helper T-sejtek (Tfh), amelyek fiziológiásan a B-sejtek másodlagos érése során a nyirokcsomóban segídenek az affinitásérés és izotípusváltás során, szükségesek a lupusos fenotípus kialakulásához és fenntartásához egérben. Egy újabb közlemény szerint a lupusos betegek vérében emelkedett a Tfh-marker ICOS és CXCR5 molekulákat magasan expresszáló sejtek aránya [32].

Feltérképezésre vár a CD8+ citotoxikus T-sejtek jelentősége lupusban, a korábbiakban leírásra került, hogy a citotoxikus aktivitásuk csökkent [33]. Egy friss tanulmány pedig a CD8+ T-sejtekhez kapcsolt, rossz prognózist jelző gének jelentőségét hangsúlyozza SLE-ben és Wegener-granulomatosisban [34]. Neuropszichiátriai lupusban emelkedett továbbá a myelinspecifikus CD8+ T-sejtek aránya [35]. A CD8+ memória T-sejtek aránya a vizeletben is megemelkedik, ez pedig arra utal, hogy ezek a sejtek a gyulladás helyére vándorolnak, és infiltrálják a vesét [36].

B-sejtek működészavara

A B-sejtek – a T-sejtek mellett – az adaptív immunrendszer részét képezik, alapvető szerepet töltenek be nemcsak az ellenanyagok termelésében, de az antigénbemutatásban is. A B-sejtek differenciálódása gátolt lupusban, az effektor- és a

plazmasejtek differenciálódása zavart szenved. Lupusra jellemző a B-sejt lymphopenia, arányaiban a naiv B-sejtek (CD19+IgD+CD27-) jobban depletáltak, mint a memória B-sejtek (CD19+IgD-CD27+) [37]. A lupus egyik fő jellemzője az autoantitest-képzés, amely megelőzi a betegség manifesztációját. A B-sejtek a T-sejtekhez hasonlóan túlaktiváltak, emelkedett a stimulációra adott kalciumjel amplitúdója [38]. Csökkent a gátló funkciójú FcγRIIB expressziója, amely azt jelzi előre, hogy a B-sejt jelátvitel a kostimuláció szintjén is zavart [39]. A B-sejt receptor jelátviteli kaszkád működésében fontos szerepet játszó Lyn protein-tirozinkináz szintje csökkent lupusos betegek B-sejtjeiben [40], amely negatív regulátor szerepet tölt be.

Az autoreaktív B-sejtek proliferációját és túlélését elősegítő szolúbilis faktorok, így a BLys (vagy BAFF) koncentrációja emelkedik lupusban [41]. Ezt a molekulát főleg a dendritikus sejtek szekretálják, és terápiás célzatú, teljesen humán monoklonális ellenanyagot is fejlesztettek ellene, mely a szolúbilis BLys-hez kötődik, és megakadályozza azt a receptorához való kötődésben. Két 2/3 fázisú multicentrikus, 52 hetes kettős vak, placebokontrollált tanulmány [42, 43] szerint a belimumab biztonságosnak, hatásosnak és kortikoszteroid-spórolónak is bizonyult viszonylag mérsékelten aktív lupusos betegekben. A hatás már nem volt kimutatható 76 hét után [44]. A belimumab hatékonyságát súlyos vesegyulladásos és központi idegrendszeri érintő SLE-s betegekben nem vizsgálták. Mindezek mellett az amerikai gyógyszerhatóság, a Food and Drug Administration (FDA) 2011. március 8-án mérsékelten aktív lupus kezelésére jóváhagyta, elsőként 50 év után specifikus gyógyszerként az SLE kezelésére (részletebben: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisDrugsAdvisoryCommittee/ucm233578.htm>, FDA Briefing Information, Belimumab (BENLYSTA), for the November 16, 2010 Meeting of the Arthritis Advisory Committee).

Egy másik, a legtöbb B-sejt-alcsoportot depletáló kiméra ellenanyag, az anti-CD20 rituximab is használatos lupusban, egy új, kettős vak, fázis 2/3 multicentrikus tanulmány szerint azonban nem volt szignifikáns különbség a placebóval kezelt betegek és a rituximab hatása között az elsődleges és másodlagos végpontoknál [45]. Korábbi tanulmányok alapján viszont a rituximab jelentősen csökkentette a neurológiai tüneteket és bőrlaesiókat SLE-ben [46, 47].

Dendritikus sejtek (DC-k), monocyták, és makrofágok

Ez a sejttípus jelentős szerepet játszik az antigénbemutatásban, valamint a sejtörmelékek eltakarításában nukleinsavérzékelő mintázatfelismerő receptorain keresztül. A DC-k I-es típusú interferont (IFN-alfa) is termelnek, amely fontos a vírusok elleni védekezésben, számos immunsejt, köztük az NK-

sejtek aktivitását is szabályozza [48], ugyanakkor autoimmunításhoz is vezethet. SLE-ben sok I-es típusú IFN-hez köthető gén íródik át, amelyek expressziójának mértéke a betegség aktivitásával korrelál [49]. Az IFN-α elleni terápia jelenleg kipróbálás alatt van monoklonális ellenanyag formájában (sifalimumab), az I-es típusú IFN-ekhez köthető génszignatúra pedig ígéretes SLE-biomarker lehet [50].

A DC-k egy alcsoportja, a myeloid DC-k fenotípusa megváltozik SLE-ben, így monocytákból gyorsabban differenciálódnak DC-kké (csökken a CD14- és nő a CD1a-expresszió), valamint az érési és a T-sejt-válaszhoz szükséges kostimulációs molekulákat (CD80, CD86 és MHC II) is nagyobb arányban expresszálják [51]. Az SLE-s monocyták a csökkent CD14 és MHC II mellett fokozott mértékben termelnek TNFα-t. A monocytákból differenciálódott mDC-k pedig nagyobb mértékben szekretálják az IL-8 gyulladásos citokint, melynek szövétkárosító szerepe lehet [52].

A másik DC-alcsoport, a plazmocitoid dendritikus sejtek (pDC-k) infiltrálják a lupusos bőrlaesiókat, valamint IL-10-et (ezt a citokint lupusban a B-sejtek is jelentős mennyiségben termelik [53]) és IL-6-ot termelnek, amelyek közül az IL-10 a T-sejtek apoptózisát [54] (nem felelős azonban a már említett MHP-ért), az IL-6 pedig a plazmasejtek terminális differenciálódását segíti elő. Mellesleg a DC-k fagocitálják a sejtörmelékeket, azonban apoptotikus sejteket fagocitálva toleráns fenotípus alakul ki, míg nekrotikus sejtek bekebelezése esetén a DC-k aktiválódnak. Egy DNS-kötő protein, a high mobility group box protein 1 (HMGB-1), ha nekrotikus sejtekből szabadul fel, jelentős mértékben aktiválja a DC-eket és a B-sejteket is [55]. Ez a fehérje a nekrotikus sejtek kromatinjáról leszakad, az apoptotikus sejteken viszont rajta marad.

Újabb, egérmodellekben végzett kutatások szerint a DC-k nem elsősorban a T-sejtek aktivációját, hanem főleg azok expanszióját segítik elő, jelentős mértékben hozzájárulva a betegség progressziójához [56]. Legújabb kutatások szerint a pDC-k aktiválódását a Toll-like receptor (TLR) 7 és 9 mintázatfelismerő receptorokon (a TLR7 az endogén RNS-t, a TLR9 pedig az endogén DNS-t ismeri fel) keresztüli aktiváció okozza, egérmodelleken végzett kísérletekben TLR7/9 kettős inhibitorokat alkalmazva az autoimmun bőrlaesiók jelentős csökkenését sikerült elérni [57]. A TLR7 és 9-en keresztüli aktiváció ronthatja továbbá a kortikoszteroidok hatékonyságát lupusos betegekben és lupusos egereken végzett vizsgálatok szerint [58]. Ezek alapján a TLR7 és 9-en keresztüli jelátviteli útvonalak terápiás befolyásolása a későbbiekben hatékony fegyver lehet a lupus terápiájában.

A dendritikus sejtek mellett a monocyták/makrofágok is a veleszületett immunrendszer fagocitáihoz tartoznak és SLE-ben funkciójuk zavart szenved: kapacitásuk csökkent az apoptotikus sejtörmelékek és immunkomplexek eltakarítására (ez nemcsak a makrofágokra, hanem a granulocytákra is jellemző) [59]. Ha az apoptotikus sejtörmelékek eltakarítása nem zajlik megfe-

lelően, a sejtmardványok másodlagos nekrozisa következik be, amely immunválaszt indíthat el. Ebben az előbb részletezett dendritikus sejtek mellett a makrofágoknak is kiemelkedő szerepük van [60]. A másodlagos nekrozison átesett sejtmardványok fagocitózisa SLE-ben autoantitest-függő, és a bekebelezésük után gyulladáshoz vezető citokinek (pl. az IL-1 α) szekrécióját indítja el.

Natural killer (NK-) sejtek

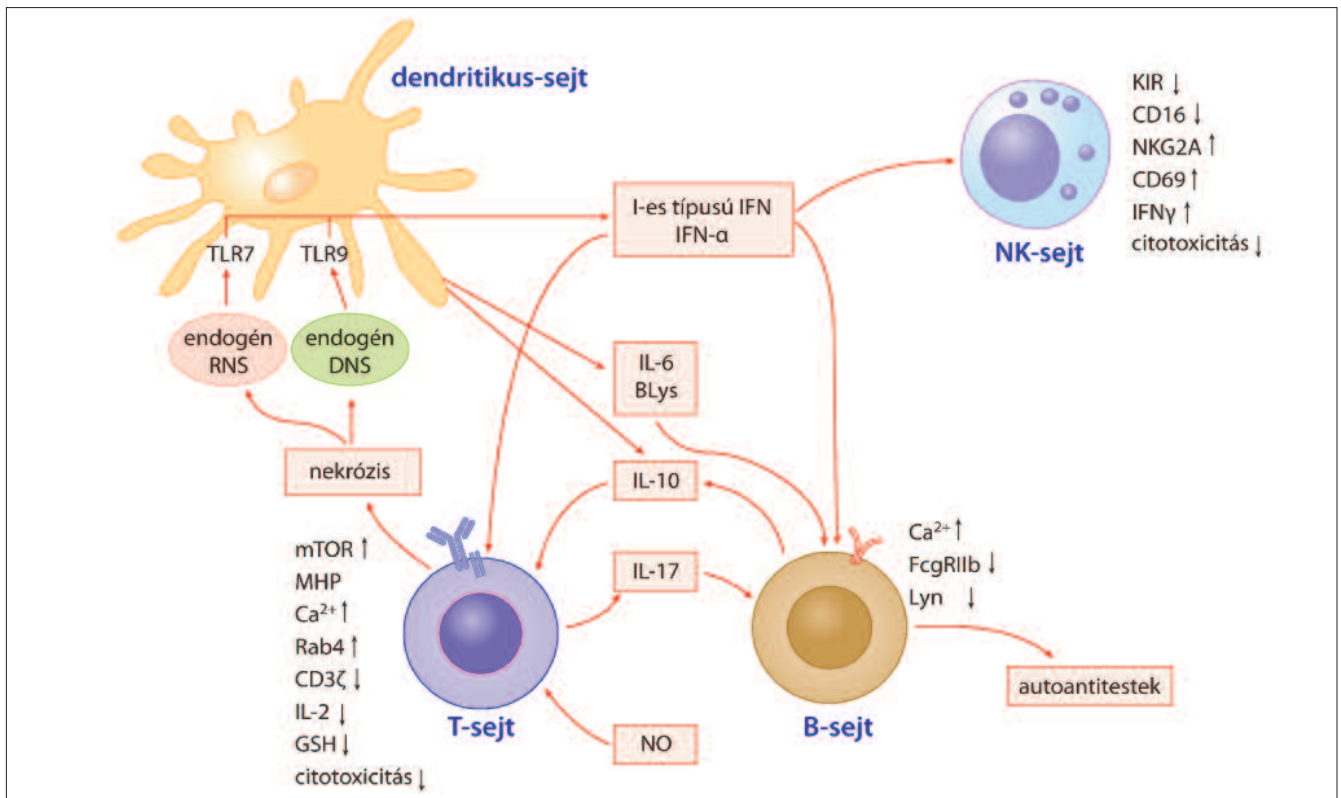
Az NK-sejtek a veleszületett immunrendszer részei, fontosak a megfelelő citotoxikus válasz kialakításában, főleg daganat- és fertőzött sejtek ellen. Újabban az NK-sejtek hozzájárulása is felmerült a lupus patogenezisében, egy új tanulmány szerint a lupusos betegekben az abszolút NK-sejt-szám csökkent, viszont a CD3-CD56⁺ „bright” és a CD3-CD56⁺ „dim” sejtek aránya nem változott meg [60]. Hasonlóan a T- és B-sejtekhez, valamint a DC-khez, az NK-sejtek fenotípusa is megváltozik lupusban. Több CD69 molekulát, valamint NKG2A-t expresszálnak, ezzel szemben a citotoxicitást gátló receptor (KIR), a CD8 alfa-lánca, valamint a CD16 markereket csökkent

szinten mutatták ki. Funkcionálisan csökkent citotoxicitás és normális ellenanyagfüggő citotoxicitás, valamint emelkedett IFN- γ -termelés volt jellemző rájuk. Az aktivált NK-sejtek a vesét is infiltrálják lupusra fogékony egerekben, ez azonban további humán vizsgálatokat igényel [62].

A komplementrendszer működészavarai

A komplementfaktorokról ismert, hogy fontos szerepet játszanak a sejttörmelék eltakarításában azáltal, hogy opsonin-ként működnek, aktiválva ezzel a makrofágokat és a dendritikus sejteket. A komplementfaktorok aktivitása mind előnyös, mind hátrányos lehet lupusban [63]. A hajlamosító gének között említésre került az izolált C1q-deficiencia, mint fő rizikótényező, de további komplementkomponensek hiánya is hajlamosíthat (C1r, C1s, C4, C2). A C1q a klasszikus út egyik fő komponense, melyet az éretlen dendritikus sejtek termelnek, fenntartva ezzel az immuntoleranciát. A dendritikus sejtek érésük során egyre kevesebb C1q-t termelnek, ez is hozzájárulhat lupusban a C1q-deficienciához [64].

Egy másik komplementkomponensről, a C3-ról kiderült



1. ábra

Az SLE molekuláris immunpatogenezisének sematikus összefoglalása. Feltüntetjük a fő sejtes elemeket, amelyek kulcsszerepet játszhatnak az SLE kialakulásában. Egyre inkább előtérbe kerülnek a dendritikus sejtek, amelyek citokineik (IL-6, IL-10 és IFN- γ) révén a B-sejtek, T-sejtek és NK-sejtek differenciálódását szabályozzák. Ábrázoltuk a celluláris szereplőkben megváltozott jelátviteli eseményeket (kiemelendő az MHP- és az mTOR-aktiváció, valamint a CD3 zéta-láncának csökkent expressziója T-sejtekben, nem elhanyagolva az IL-17 fokozott szekrécióját, a fokozott B-sejt-aktivációt, az NK-sejtek megnövekedett IFN- γ -szekrécióját)

továbbá, hogy lupusos egérmodellben különböző nukleáris autoantigénekhez való kötődése a betegség progressziójával korrelál [65].

A komplementreceptorok (CR1/CD35 és CR2/CD21) jelenléte B-sejteken, illetve erythrocytákon fontos az immun-komplexek eltakarításában [66-68], ezek közül SLE-ben mindkét receptor expressziós szintje csökken, feltehetőleg a memória kompartment zavarra és a plazmablasztok magas aránya miatt [69].

Következtetések

Az SLE multifaktoriális betegség, amelynek specifikus terápiája a mai napig nem megoldott. Az előbbieken bemutatott molekuláris összefüggések közül sok már terápiás célzás alatt, illetve kipróbálás alatt van (rapamycin). Leginkább a T- és a B-sejteken bekövetkező jelátviteli zavarok álltak intenzív kutatások alatt, azonosítva számos jelátviteli tényezőt a patogenezis lehetséges okaként, többek között a NO hatására bekövetkező MHP-t és az mTOR fokozott aktivációját T-sejteken. A fentiekben ismertetett aberráns T-sejt fenotípust pedig sok más mellett a Rab4 overexpressziója alakítja ki, a CD3 zéta-lánc fokozott recirkulációjával.

Az SLE patogenezisének főbb celluláris és molekuláris szereplőit az 1. ábrán jelenítettük meg sematikusán. Az elkövetkező években valószínűleg újabb molekulacélpontokat azonosítanak és próbálnak ki, feltehetően nemcsak immun-kompetens sejtekben.

IRODALOM

- [1] Perl, A.: Pathogenic mechanisms in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 2010; 43(1): 1-6.
- [2] Perl, A.: Systems biology of lupus: mapping the impact of genomic and environmental factors on gene expression signatures, cellular signaling, metabolic pathways, hormonal and cytokine imbalance, and selecting targets for treatment. *Autoimmunity*, 2010; 43(1): 32-47.
- [3] Moser, K. L., Kelly, J. A., Lessard, C. J., Harley, J. B.: Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun*, 2009; 10(5): 373-379.
- [4] Harley, I. T., Kaufman, K. M., Langefeld, C. D., et al.: Genetic susceptibility to SLE: new insights from fine mapping and genome-wide association studies. *Nat. Rev. Genet.*, 2009; 10(5): 285-290.
- [5] Abelson, A. K., Delgado-Vega, A. M., Kozyrev, S. V., et al.: STAT4 associates with systemic lupus erythematosus through two independent effects that correlate with gene expression and act additively with IRF5 to increase risk. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68(11): 1746-1753.
- [6] Gateva, V., Sandling, J. K., Hom, G., et al.: A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat. Genet.*, 2009; 41(11): 1228-1233.
- [7] Vyshkina, T., Sylvester, A., Sadiq, S., et al.: Association of common mitochondrial DNA variants with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Clin. Immunol.*, 2008; 129(1): 31-35.
- [8] Perl, A., Fernandez, D., Telarico, T., Phillips, P. E.: Endogenous retroviral pathogenesis in lupus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010; 22(5): 483-492.
- [9] Tsao, B. P., Cantor, R. M., Kalunian, K. C., et al.: Evidence for linkage of a candidate chromosome 1 region to human systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 1997; 99(4): 725-731.
- [10] Moser, K. L., Neas, B. R., Salmon, J. E., et al.: Genome scan of human systemic lupus erythematosus: evidence for linkage on chromosome 1q in African-American pedigrees. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 1998; 95(25): 14869-14874.
- [11] Shai, R., Quismorio, F. P., Jr., Li, L., et al.: Genome-wide screen for systemic lupus erythematosus susceptibility genes in multiplex families. *Hum. Mol. Genet.*, 1999; 8(4): 639-644.
- [12] Ballestar, E., Esteller, M., Richardson, B. C.: The epigenetic face of systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2006; 176(12): 7143-7147.
- [13] Zhao, S., Wang, Y., Liang, Y., et al.: MicroRNA-126 regulates DNA methylation in CD4(+) T cells and contributes to systemic lupus erythematosus by targeting DNA methyltransferase 1. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63(5): 1378-1386.
- [14] Zan, H., Zhang, J., Ardeschna, S., et al.: Lupus-prone MRL/lpr mice display increased AID expression and extensive DNA lesions, comprising deletions and insertions, in the immunoglobulin locus: concurrent upregulation of somatic hypermutation and class switch DNA recombination. *Autoimmunity*, 2009; 42(2): 89-103.
- [15] Fernandez, D. R., Telarico, T., Bonilla, E., et al.: Activation of mammalian target of rapamycin controls the loss of TCRzeta in lupus T cells through HRES-1/Rab4-regulated lysosomal degradation. *J. Immunol.*, 2009; 182(4): 2063-2073.
- [16] Krishnan, S., Juang, Y. T., Chowdhury, B., et al.: Differential expression and molecular associations of Syk in systemic lupus erythematosus T cells. *J. Immunol.*, 2008; 181(11): 8145-8152.
- [17] Crispin, J. C., Liou, S. N., Kis-Toth, K., et al.: Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol. Med.*, 16(2): 47-57.
- [18] Li, Y., Harada, T., Juang, Y. T., et al.: Phosphorylated ERM is responsible for increased T cell polarization, adhesion, and migration in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2007; 178(3): 1938-1947.
- [19] Nagy, G., Barcza, M., Gonchoroff, N., et al.: Nitric oxide-dependent mitochondrial biogenesis generates Ca²⁺ signaling profile of lupus T cells. *J. Immunol.*, 2004; 173(6): 3676-3683.
- [20] Thomson, A. W., Turnquist, H. R., Raimondi, G.: Immunoregulatory functions of mTOR inhibition. *Nat. Rev. Immunol.*, 2009; 9(5): 324-337.
- [21] Haxhinasto, S., Mathis, D., Benoist, C.: The AKT-mTOR axis regulates de novo differentiation of CD4⁺Foxp3⁺ cells. *J. Exp. Med.*, 2008; 205(3): 565-574.
- [22] Valencia, X., Yarbboro, C., Illei, G., Lipsky, P. E.: Deficient CD4⁺CD25^{high} T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2007; 178(4): 2579-2588.
- [23] Nagy, G., Koncz, A., Telarico, T., et al.: Central role of nitric oxide in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*, 2010; 12(3): 210.
- [24] Nagy, G., Koncz, A., Perl, A.: T cell activation-induced mito-

chondrial hyperpolarization is mediated by Ca^{2+} - and redox-dependent production of nitric oxide. *J. Immunol.*, 2003; 171(10): 5188-5197.

- [25] Fernandez, D., Bonilla, E., Mirza, N., et al.: Rapamycin reduces disease activity and normalizes T cell activation-induced calcium fluxing in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2006; 54(9): 2983-2988.
- [26] Crispin, J. C., Tsokos, G. C.: Interleukin-17-producing T cells in lupus. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2010; 22(5): 499-503.
- [27] Crispin, J. C., Oukka, M., Bayliss, G., et al.: Expanded double negative T cells in patients with systemic lupus erythematosus produce IL-17 and infiltrate the kidneys. *J. Immunol.*, 2008; 181(12): 8761-8766.
- [28] Crispin, J. C., Tsokos, G. C.: Human TCR-alpha beta+ CD4- CD8- T cells can derive from CD8+ T cells and display an inflammatory effector phenotype. *J. Immunol.*, 2009; 183(7): 4675-4681.
- [29] Doreau, A., Belot, A., Bastid, J., et al.: Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus. *Nat. Immunol.*, 2009; 10(7): 778-785.
- [30] Crispin, J. C., Vargas, M. I., Alcocer-Varela, J.: Immunoregulatory T cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev.*, 2004; 3(2): 45-51.
- [31] Barath, S., Aleksza, M., Tarr, T., et al.: Measurement of natural (CD4+CD25high) and inducible (CD4+IL-10+) regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2007; 16(7): 489-496.
- [32] Simpson, N., Gatenby, P. A., Wilson, A., et al.: Expansion of circulating T cells resembling follicular helper T cells is a fixed phenotype that identifies a subset of severe systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62(1): 234-244.
- [33] Stohl, W.: Impaired polyclonal T cell cytolytic activity. A possible risk factor for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 1995; 38(4): 506-516.
- [34] McKinney, E. F., Lyons, P. A., Carr, E. J., et al.: A CD8+ T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nat. Med.*, 2010; 16(5): 586-591, 581p following 591.
- [35] Contin-Bordes, C., Lazaro, E., Richez, C., et al.: Expansion of myelin autoreactive CD8+ T lymphocytes in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, doi:10.1136/ard.2010.140012, 2011; 70(5): 868-871.
- [36] Dolf, S., Abdulahad, W. H., van Dijk, M. C., et al.: Urinary T cells in active lupus nephritis show an effector memory phenotype. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69(11):2034-2041.
- [37] Jenks, S. A., Sanz, I.: Altered B cell receptor signaling in human systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.*, 2009; 8(3): 209-213.
- [38] Liou, S. N., Kovacs, B., Dennis, G., et al.: B cells from patients with systemic lupus erythematosus display abnormal antigen receptor-mediated early signal transduction events. *J. Clin. Invest.*, 1996; 98(11): 2549-2557.
- [39] Su, K., Yang, H., Li, X., et al.: Expression profile of FcγRIIb on leukocytes and its dysregulation in systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.*, 2007; 178(5): 3272-3280.
- [40] Liou, S. N., Solomou, E. E., Dimopoulos, M. A., et al.: B-cell kinase lyn deficiency in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Investig. Med.*, 2001; 49(2): 157-165.
- [41] Cancro, M. P., D'Cruz, D. P., Khamashta, M. A.: The role of B lymphocyte stimulator (BLyS) in systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.*, 2009; 119(5): 1066-1073.
- [42] Navarra, S. V., Guzman, R. M., Gallacher, A. E., et al.: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2010; 377(9767): 721-731.
- [43] Wallace, D. J., Stohl, W., Furie, R. A., et al.: A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 2009; 61(9): 1168-1178.
- [44] Jacobi, A. M., Huang, W., Wang, T., et al.: Effect of long-term belimumab treatment on B cells in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62(1): 201-210.
- [45] Merrill, J. T., Neuwelt, C. M., Wallace, D. J., et al.: Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.*, 2010; 62(1): 222-233.
- [46] Garcia-Carrasco, M., Mendoza-Pinto, C., Sandoval-Cruz, M., et al.: Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus*, 2010; 19(2): 213-219.
- [47] Tew, G. W., Rabbee, N., Wolslegel, K., et al.: Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2010; 19(2): 146-157.
- [48] Marshall, J. D., Heeke, D. S., Abbate, C., et al.: Induction of interferon-gamma from natural killer cells by immunostimulatory CpG DNA is mediated through plasmacytoid-dendritic-cell-produced interferon-alpha and tumour necrosis factor-alpha. *Immunology*, 2006; 117(1): 38-46.
- [49] Baechler, E. C., Batliwalla, F. M., Karypis, G., et al.: Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 2003; 100(5): 2610-2615.
- [50] Yao, Y., Higgs, B. W., Richman, L., et al.: Use of type I interferon-inducible mRNAs as pharmacodynamic markers and potential diagnostic markers in trials with sifalimumab, an anti-IFNα antibody, in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 2010; 12 Suppl 1: S6.
- [51] Kis-Toth, K., Tsokos, G. C.: Dendritic cell function in lupus: Independent contributors or victims of aberrant immune regulation. *Autoimmunity*, 2010; 43(2): 121-130.
- [52] Ding, D., Mehta, H., McCune, W. J., Kaplan, M. J.: Aberrant phenotype and function of myeloid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Journal of Immunology*, 2006; 177(9): 5878-5889.
- [53] Llorente, L., Richaud-Patin, Y., Wijdenes, J., et al.: Spontaneous production of interleukin-10 by B lymphocytes and monocytes in systemic lupus erythematosus. *Eur. Cytokine Netw.*, 1993; 4(6): 421-427.
- [54] Georgescu, L., Vakkalanka, R. K., Elkon, K. B., Crow, M. K.: Interleukin-10 promotes activation-induced cell death of SLE lymphocytes mediated by Fas ligand. *J. Clin. Invest.*, 1997; 100(10): 2622-2633.
- [55] Perl, A., Gergely, P., Jr., Nagy, G., et al.: Mitochondrial hyperpolarization: a checkpoint of T-cell life, death and autoimmunity. *Trends Immunol.* 2004; 25(7): 360-367.
- [56] Teichmann, L. L., Ols, M. L., Kashgarian, M., et al.: Dendritic cells in lupus are not required for activation of T and B cells but promote their expansion, resulting in tissue damage. *Immunity*, 2010; 33(6): 967-978.
- [57] Guiducci, C., Tripodo, C., Gong, M., et al.: Autoimmune skin inflammation is dependent on plasmacytoid dendritic cell activation by nucleic acids via TLR7 and TLR9. *J. Exp. Med.*, 2010; 207(13): 2931-2942.

- [58] Guiducci, C., Gong, M., Xu, Z., et al.: TLR recognition of self nucleic acids hampers glucocorticoid activity in lupus. *Nature*, 2010; 465(7300): 937-941.
- [59] Shao, W. H., Cohen, P. L.: Disturbances of apoptotic cell clearance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*, 2011; 13(1): 202.
- [60] Munoz, L. E., Janko, C., Grossmayer, G. E., et al.: Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*, 2009; 60(6): 1733-1742.
- [61] Hervier, B., Beziat, V., Haroche, J., et al.: Phenotype and function of natural killer cells in systemic lupus erythematosus: Over IFN-gamma production in active patients. *Arthritis Rheum.*, 2011; 63(6): 1698-1706.
- [62] Huang, Z., Fu, B., Zheng, S. G., et al.: Involvement of CD226+ NK Cells in Immunopathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *J. Immunol.*, 2010; 186(6): 3421-3431.
- [63] Manderson, A. P., Botto, M., Walport, M. J.: The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu. Rev. Immunol.*, 2004; 22: 431-456.
- [64] Csomor, E., Bajtay, Z., Sandor, N., et al.: Complement protein C1q induces maturation of human dendritic cells. *Mol. Immunol.* 2007; 44(13): 3389-3397.
- [65] Papp, K., Vegh, P., Tchorbanov, A., et al.: Progression of lupus-like disease drives the appearance of complement-activating IgG antibodies in MRL/lpr mice. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49(12): 2273-2280.
- [66] Gergely, P., Jr., Isaak, A., Szekeres, Z., et al.: Altered expression of Fc gamma and complement receptors on B cells in systemic lupus erythematosus. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2007; 1108: 183-192.
- [67] Kawai, M., Szegedi, G.: Immune complex clearance by monocytes and macrophages in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*, 2007; 6(7): 497-502.
- [68] Isaak, A., Prechl, J., Gergely, J., Erdei, A.: The role of CR2 in autoimmunity. *Autoimmunity*, 2006; 39(5): 357-366.
- [69] Isaak, A., Gergely, P., Jr., Szekeres, Z., et al.: Physiological up-regulation of inhibitory receptors Fc gamma RII and CR1 on memory B cells is lacking in SLE patients. *Int. Immunol.* 2008; 20(2): 185-192.

(Prof. Andras Perl, Department of Medicine, State University of New York, Upstate Medical University, 750 East Adams Street, Syracuse, NY, 13210. e-mail: perla@upstate.edu)



CORA

SEE YOU AT
CORA 2013

APRIL 4-6, 2013

www.kenes.com/cora

**CONTROVERSIES
IN RHEUMATOLOGY
& AUTOIMMUNITY**

**BRIDGING THE DIVIDE
BUDAPEST, HUNGARY**

Terhesség szisztémás sclerosisban

NÉMETH ÁGNES, HORVÁTH ÁGNES, SZÉKANECZ ZOLTÁN, SZÜCS GABRIELLA, SZAMOSI SZILVIA

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék

A szisztémás sclerosisos betegek körében vállalt terhességek kimenetele az utóbbi évek irodalmi adatai alapján kedvező. A terhességvállalás akkor ajánlható, ha a betegség legalább fél évig nyugalomban van. Ugyanakkor súlyos szervi érintettség vagy pulmonalis hypertonia jelenléte, a korai, gyorsan progrediáló diffúz cutan forma esetén mind anyai, mind pedig magzati oldalról nagy rizikójúnak tekinthető a terhesség, így nem javasolható e betegek számára. A sclerodermás terhesek gondozása szoros monitorozással, orvosi csapatmunka eredményeként kell, hogy megvalósuljon.

Kulcsszavak: szisztémás sclerosis, terhesség, komplikáció, orvosi csapatmunka

Pregnancy in systemic sclerosis. Pregnancy in women diagnosed with systemic sclerosis has generally favourable outcome according to most recent studies. Women with systemic sclerosis who wish to become pregnant should achieve a low disease activity at least for a six months period before conception. Severe organ involvement, early diffuse systemic sclerosis with rapid onset and pulmonary hypertension ought to discourage patients from pregnancy, as these situations are at high risk of complications for both mother and fetus during pregnancy. Regular follow-up of pregnant scleroderma patients by a medical team is necessary to control disease activity and avoid possible complications.

Keywords: systemic sclerosis, complication, pregnancy, medical team work

A szisztémás sclerosis (SSc) krónikus, autoimmun kötőszöveti betegség, amelyben a nők kilencszer gyakrabban érintettek, mint a férfiak. Jellegzetesen a harmadik vagy negyedik évtizedben diagnosztizáljuk a betegséget, amikor a betegek döntő hányada már előzőleg vállalt gyermekeket. Ugyanakkor a nőbetegek csaknem felében már 40 éves koruk előtt is fellelhető valamilyen sclerodermához asszociált tünet, amely leggyakrabban Raynaud-szindróma képében jelentkezik. A téma további jelentőségét az adja, hogy napjainkban a későbbi életkorra kitolódott gyermekvállalás miatt egyre több olyan esettel találkozunk, amikor már a terhesség kezdetekor is manifeszt betegség van jelen [1–3].

Korábban hosszú ideig elfogadott gyakorlat volt, hogy az SSc – csakúgy, mint a többi szisztémás autoimmun megbetegedés – terhességvállalás kontraindikációját képezi a magas anyai halálozás és rossz magzati kilátások miatt. Ezek gyakran vezettek a terhesség idő előtti befejezéséhez is [4]. A régi elveket egy-egy esettanulmányra alapozták, és bár mindössze egyetlen prospektív tanulmány jelent meg e témában, az elmúlt évtizedben számos retrospektív adatunk gyűlt össze. Ezek elemzése kapcsán kiderült, hogy bár a koraszülés kockázata és a terminusra született alacsony súlyú újszülöt-

tek előfordulása gyakoribb az SSc-s betegek körében, mégis gondos tervezéssel, szoros monitorozással és megfelelő terápiás stratégia alkalmazásával a nőgyógyász és a reumatológus/immunológus együttműködésével elérhető, hogy a beteg biztonságosan hordja ki a terhességet, csökkentve az anyai és a magzati kockázatot egyaránt [3, 5–6].

Ebben az összefoglalóban a terhesség és SSc összefüggéseit, klinikai és immunológiai aspektusait tekintjük át.

Infertilitás, spontán vetélés

A fertilitás megítélésében az egyes tanulmányok eredményei jelentősen eltérnek. A Steen és Medsger által publikált prospektív tanulmányban [3] infertilitást elenyésző esetben figyeltek meg; Giordano és Valentini eredményei szintén arra engednek következtetni, hogy a betegség nem befolyásolta a fertilitást [7]. Ugyanakkor Silman és mtsai a spontán vetélések és az infertilitás incidenciájának növekedéséről számoltak be már a scleroderma tüneteinek jelentkezése előtti időszakban is [8–9]. Steen és mtsai azonban hangsúlyozzák, hogy az SSc-s nőbetegek esetében is ugyanolyan diagnosztici-

kus algoritmust kell használni az infertilitás okának felderítésére, mint a nem sclerodermás nők esetében, valamint a férfi partner kivizsgálása is ugyanolyan fontos, hiszen az infertilitás előfordulása magas a férfiak és nők körében egyaránt. Kimutatták továbbá, hogy a korai abortusz aránya sclerodermás betegekben 14-15%, ami nem sokkal tér el az átlagpopulációban előforduló 10%-tól. A késői vetélések ritkábbak, és leginkább súlyos diffúz cutan SSc-ben (dcSSc) szenvedőkben következnek be [10].

A betegség befolyása a terhességre

A már manifeszt SSc-ben szenvedő nőbetegeknél a terhesség lefolyása az eddig publikált kisebb betegszámú tanulmányok és esetismertetések alapján általában komplikációmentes volt. A koraszülések előfordulási arányát 8–40% közé teszik, amely leginkább a 34. gesztációs hétben, illetve az után fordul elő. A terminusra született kis súlyú újszülöttek világra jövelele pedig nagy szórást mutat, 0–50% közé esik [5, 10-11].

A súlyos belszervi tünetek, pl. súlyos cardiomyopathia (EF <30%), előrehaladott restriktív tüdőbetegség (forszírozott vitálkapacitás <50%), veseelégtelenség, korai dcSSc, súlyos pulmonalis artériás hypertensio (PAH) fennállása esetén azonban mind az anyai, mind a magzati kockázat megsokszorozódik, így ilyen esetekben a terhességvállalás nem javasolható [12]. A tervezett fogamzást megelőző 6 hónapban észlelt beszűkült vesefunkció vagy nem megfelelően kontrollált hypertensio esetén nagyobb a kockázata a hypertonia és terhességi praeclampsia kialakulásának. Egy 504 sclerodermás terhest magában foglaló amerikai adatbázis alapján a hypertensiv komplikációk megjelenése 22,9%-os volt, ami négyszer nagyobb rizikót jelentett az átlagpopulációhoz képest. Hasonló arányban figyelték meg az intrauterin retardáció előfordulását a beteganyagban [13].

A terhesség befolyása a betegségre

A terhesség során anyai részről számolni kell a gastrooesophagealis reflux súlyosbodásával, de a legsúlyosabb komplikációt a scleroderma renalis krízis fellépése, valamint a PAH súlyosbodása jelenti. A renalis krízis tünetei könnyen összevetészhethetők HELLP-szindrómával vagy praeclampsziával, azonban az utóbbi két kórkép esetében a szülést követően a tünetek megszűnnek, míg renalis krízisnél a hypertonia és a vesefunkció beszűkülése továbbra is fennáll [14]. Taraborelli és mtsai 316 SSc-s beteget követtek 2001–2008 között. Közülük 7 betegben [3 limitált cutan SSc (lcSSc), 4 dcSSc] összesen 10 terhesség következett be. A terhesség során a betegek 77%-a számolt be a Raynaud-szindrómás tünetek javulásáról, amely a második trimeszterben megnövekedett perctérfogattal magyarázható. Egy betegben a módosított

Rodnan skin score (mRSS) szignifikáns javulása (>30%) következett be, ugyanakkor két esetben a szülést követően jelentősen emelkedett a mRSS pontszáma. Egyéb szimptomás esetek közül a palpitáció, dyspnoe fokozódása, székrekedés, gastrooesophagealis reflux érdemel említést, amelyek sorrendben 44%-ban, 55%-ban, 44%-ban, illetve 100%-ban voltak jelen a terhesekben, azonban mindegyik tünet reverzibilisnek bizonyult a szülést követően. A szerzők így ezeket a tüneteket nagyrészt a terhességhez asszociált fiziológiás eltéréseknek vélelmezték. Az izületi és izomérintettség nem változott a gesztációs időszakban a vizsgált populációban [15].

A magzati eltérések közül a praeclampsia vagy koraszülés miatti intrauterin retardáció a leggyakoribb. Ezek hátterében elsősorban az obliteratív vasculopathia áll, részben pedig antifoszfolipid antitestek jelenlétével magyarázhatók. A placenta fejlődése során az angiogenesis és a megfelelő vascularis remodeling alapvető a terhesség kimenetele szempontjából. Manneschi és mtsai 3 SSc-s terhes és 4 egészséges kontroll terhes placentájának szövettani vizsgálatát végezték el. Ennek során a betegek placentájában decidualis vasculopathiára jellemző eltérések, placentalis infarktuszok és villosus hypoplasia volt látható. A vasculopathia mellett súlyos fibroticus eltéréseket, diffúz perivascularis és decidualis stromalis fibrosist és a decidualis erek kiterjedt fibrinoid depozícióját figyelték meg [16].

Van Wyk vezette holland munkacsoport 103 sclerodermás és ugyanennyi kontroll betegen végzett retrospektív felmérése alapján a terhesség alatt létrejött hypertensiv komplikáció és az intrauterin retardáció szignifikánsan gyakoribb volt azoknál a terheseknél, akiknél a későbbiekben scleroderma alakult ki [17]. Ennek magyarázatául szolgál az a megfigyelés, hogy a placenta insufficiens működése miatt megnő a foetalis sejtek átvándorlása az anyai keringésbe. Azoknál a terheseknél, akiknél később SSc alakult ki, a terhes nő és a foetus HLA II-es antigénjeinek kompatibilitása gyakoribb volt, lehetővé téve ily módon a foetalis sejtek évtizedekig történő perzisztálását az anyai keringésben. A mikrokimerizmusnak tehát mindenképpen szerepet tulajdonítanak a betegség patogenezisében [18-19].

Kezelés és gondozási teendők a terhesség során, majd a laktáció időszakában

A tervezett fogamzás előtt minden beteg esetén általános állapotfelmérést kell végezni, ezek alapján meg kell határozni a beteg rizikóját, és kezelési tervet kell felállítani. Általánosságban a sclerodermás terhesek rizikója nem mutatkozik szignifikánsan magasabbnak, azonban a rapidan progrediáló dcSSc-s betegek esetében jóval nagyobb az esély a kompli-

1. táblázat. Magas rizikójú terhességet okozó tényezők szisztémás sclerosisban

Korábbi pozitív terhességi anamnézis, szövődmény
 Veseérintettség
 Szívérítettség
 Pulmonalis artériás hipertensio (PAH)
 Restriktív tüdőbetegség
 Aktív gyulladás bármely szervben
 Társuló antifoszfolipid antitest pozitívítás
 Antinukleáris antitest pozitívítás (SS-A, SS-B)
 In vitro fertilizáció (IVF)/ikerterhesség

kációk kialakulására. A terhesség kimenetelét befolyásoló rizikótényezőket az 1. táblázat tartalmazza.

Amennyiben a betegség aktivitására jellemző tünetek vagy szervi eltérések vannak jelen, a terhességvállalás előtt legalább 3-6 hónappal vissza kell szorítani az aktivitást, a lehetséges maximális kontrollt kell biztosítani a szervi komplikációkat illetően is. Azoknak a gyógyszereknek az adását, amelyek nem kontraindikáltak a terhesség során, folytatni kell, hogy a betegség fellángolását elkerüljük [20]. A chloroquin és hydroxychloroquin szokványos dózisu alkalmazása mellett nem volt magasabb a születési rendellenességek előfordulása, és a gyermekek követése során sem figyeltek meg látás- vagy hallásproblémákat [21]. A nagy dózisu intravenás immunoglobulin (IVIG), bár jelentős részben átjut a placentán, biztonságosan alkalmazható bőr- és ízületi manifesztációk esetén SSc-s terhesekben [22]. A cyclophosphamid adása kontraindikált terhességben. Methotrexat adása terhességben a teratogén hatás miatt kifejezetten ellenjavallt. A tervezett terhesség előtt legalább három hónappal el kell hagyni a szert, illetve szoptatás alatt sem szedhető. Szteroid adása nem kontraindikált, amennyiben erre a betegség aktivitása miatt rákényszerülünk, a lehető legkisebb hatékony dózisban kell alkalmazni. Ugyanakkor e terápia mellett a terhességi diabetes és hypertonia rizikója fokozott, magzati részről a kis súlyú újszülöttek világrajövele gyakoribb. A szupportív szerek közül leggyakrabban a H₂-receptor-blokkoló és protonpumpagátló szerek adására kényszerülünk a reflux súlyosbodása miatt. Multicentrikus, prospektív, kontrollált vizsgálatok eredményei alapján ezeknek a szereknek nincs major teratogén hatása. Feltétlenül ki kell emelni a scleroderma renalis krízis terápiajának kérdését. Rendhagyó módon a vérnyomás csökkentésére itt azonnali és agresszív ACE-gátló kezelést kell bevezetni annak ellenére, hogy ez a nem sclerodermás terhesekben kontraindikált, különösen a harmadik trimeszterben a magzati veseműködést negatívan befolyásoló hatása miatt [20].

A gondozást illetően az alacsony rizikójú betegek esetén is szükséges 3 havonta reumatológiai kontroll vizsgálat, míg a magas rizikójú betegeknél egy jól szervezett, ilyen betegek gondozásában jártas nőgyógyászati-reumatológiai team

munkája szükséges. A terhesség előrehaladtával gyakoribb vizitek szükségesek, az utolsó trimeszterben heti ellenőrzés javasolt az anyai és magzati monitorozás korrekt megvalósítása érdekében. A korai szűrővizsgálatok alapja a rendszeres vérnyomásmérés és vizeletvizsgálat.

Ha azonban minden erőfeszítésünk ellenére a sclerodermás terhes betegnél rapid progresszió jön létre a bőr- vagy egyéb szervi érintettséget illetően, akkor a betöltött gesztációs heteket figyelembe véve kell a döntést meghozni a terhesség további sorsát illetően. Az első trimeszterben így a terhesség korai befejezését kell előnyben részesíteni, hogy teret adhassunk az agresszív kezelés számára. A harmadik trimeszterben az indukált koraszülést követő azonnali agresszív terápia jelentheti a legjobb megoldást. A terhesség második harmadában van a legnehezebb dolgunk; ilyenkor az engedélyezett szerekkel történő tüneti kezelést kell mindaddig folytatni, amíg a koraszülés lehetővé nem válik. Mindenesetre a várható előnyök és a rizikó mérlegelését és ismertetését követően a döntés az anya kezében kell, hogy legyen.

Köszönetnyilvánítás

Ez a munka a Magyar Reumatológusok Egyesülete által meghirdetett tudományos pályázat támogatásával jött létre (dr. Szamosi Szilvia).

IRODALOM

- [1] Ballou, S. P., Morley, J. J., Kushner, I.: Pregnancy and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 1984; 27: 295-298.
- [2] Silman, A. J.: Pregnancy and scleroderma. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 1992; 28: 238-240.
- [3] Steen, V. D.: Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Obstet. Gynecol.*, 1999; 27: 295-298.
- [4] Scarpinato, L., Mackenzie, A. H.: Pregnancy and progressive systemic sclerosis. Case report and review of the literature. *Cleve Clin. Q.*, 1985; 52: 207-211.
- [5] Steen, V. D., Conte, C., Day, N., et al.: Pregnancy in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 1989; 32: 151-157.
- [6] Siamopoulou-Mavridou, A., Manoussakis, M. N., Mavridis, A. K., Moutsopoulos, H. M.: Outcome of pregnancy in patients with autoimmune rheumatic disease before the disease onset. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988; 47: 982-987.
- [7] Giordano, M., Valentini, G., Lupoli, S., Giodano, A.: Pregnancy and systemic sclerosis [letter]. *Arthritis Rheum.*, 1985; 28: 237-238.
- [8] Silman, A. J., Black, C.: Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988; 47: 441-444.
- [9] Englert, H., Brennan, P., McNeil, D., et al.: Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma. *J. Rheumatol.*, 1992; 19: 1575-1579.
- [10] Steen, V. D., Thomas, A., Medsger, J. R.: Fertility and pregnancy outcome in women with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.*, 1999; 42: 763-768.

- [11] Chung, L., Flyckt, R. L. R., Colón, I., et al.: Outcome of pregnancies complicated by systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Lupus*, 2006; 15: 595-599.
- [12] Steen, V. D.: Pregnancy in scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 2007; 33: 345-358.
- [13] Chakravarty, E. F., Khanna, D., Chung, L.: Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension and sickle cell disease. *Obstetrics and Gynecology*, 2008; 11: 927-934.
- [14] Karlen, J. R., Cook, W. A.: Renal scleroderma and pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 1974; 44: 349-354.
- [15] Taraborelli, M., Airó, P., Nuzzo, M., et al.: Pregnancy in systemic sclerosis: a prospective study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009; 68(Suppl 3): 468.
- [16] Ibbá-Manneschi, L., Manetti, M., Milia, A. F., et al.: Severe fibrotic changes and altered expression of angiogenic factors in maternal scleroderma. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 458-461.
- [17] van Wyk, L., van der Marel, J., Schuerwegh, A. J., et al.: Increased incidence of pregnancy complications in women who later develop scleroderma: a case control study. *Arthritis Res. Ther.*, 2011; 13: 183-186.
- [18] Ooki, I., Takakuwa, K., Akashi, M., et al.: Studies on the compatibility of HLA-Class II alleles in patient couples with severe pre-eclampsia using PCR-RFLP methods. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2008; 60: 75-84.
- [19] Nelson, J. L., Furst, D. E., Maloney, S., et al.: Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet*, 1998; 351: 559-562.
- [20] Miniati, I., Guiducci, S., Mecacci, F., et al.: Pregnancy in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2008; 47: 16-18.
- [21] Levy, M., Buskila, D., Gladman, D. D., et al.: Pregnancy outcome following first trimester exposure to chloroquine. *Am. J. Perinatol.*, 1991; 8: 174-178.
- [22] Nacci, F., Righi, A., Contorti, M. L. et al: Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007; 66: 977-979.

(Dr. Szamosi Szilvia, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt. 98., 4032; tel: 52/255-091, e-mail: szamosi.szilvi@freemail.hu)

Immunológiai szótár

B Az alternatív komplementaktiválás komponense (B-faktor).

B-1 lymphocytá A B-lymphocyták szubpopulációja; ezek a sejtek az egyedfejlődés során korán jelennek meg, gyermekkorban a legfőbb B-sejt típust képviselik, majd idővel a hagyományos B-sejtek váltják fel őket. Két csoportjuk van: a B-1a sejtek, amelyek felszínén CD5 molekulák találhatóak; és a B-1b sejtek, amelyekre ez nem jellemző. A CD5⁺ B-1 sejtek autoimmun betegségekben jelentősek, mert autoantitestek termelésére képesek. Krónikus lymphocytás leukaemiában a neoplasztikus B-sejtek leggyakoribb formája.

B-faktor (C3-proaktivátor) A komplementaktiválás alternatív útjának komponense. C3b-vel való komplexképzés után a **D-faktor** lehasítja, így jön létre az alternatív C3-konvertáz (C3bBb). Ezáltal a C3b, amely akár a klasszikus, akár az alternatív komplementaktiválási úton jött létre, az alternatív út lefolyását és pozitív feedbacket fokozó mechanizmust kezdeményezhet.

B-lymphocytá (B-sejt; a két elnevezés azonos jelentésű) A csontvelőben levő prekurzorból származó lymphocytá, amely különbözik a thymusban fejlődő T-lymphocytáktól. A B-lymphocyták a humorális immunitás közvetítői; antigénstimulus hatására antitesttermelő plazmasejttekké és memória-B-sejttekké (lásd immunológiai memória) differenciálódnak. Thy-

musdependens antigének esetén ehhez a folyamathoz a T-lymphocyták kooperációjára van szükség (v. ö. thymusindependens antigén). Madarakban a B-lymphocyták érését a bursa Fabricii határozza meg.

B-lymphocytá receptor (B-lymphocytá antigénreceptor, B-sejt receptor) A membrán-immunglobulin (mIg) kifejezés szinonimja; a B-lymphocytáknak a membránban levő, antigénfelismerő egysége.

B-lymphocytá-repertoár Az immunrendszer által termelhető lehetséges V_H-régió/V_L-régió kombinációk (vagyis antigénkötő helyek) összessége. Ez sokkal nagyobb szám, mint azoknak a különféle B-lymphocytá receptoroknak a száma, amelyek egy adott személy B-sejtjein egy adott időben megtalálhatók.

B/B rat Beltenyésztett patkánytörzs, amelyben a Langerhans-sziget sejtjeinek gyulladását követő spontán autoimmun diabetes előfordulási aránya igen magas, és az inzulintermelő β-sejtek szelektív pusztulása figyelhető meg.

bakteriolízis A baktériumok elpusztítása a sejt rupturája által, amelynek következtében a sejtartalom kiszabadul. A membránkárosító komplex bakteriolitikus hatású. Phagocytosis és a phagocytán belüli sejtőlő működést követően a phagocytá emésztőenzimeit a baktériumok lízisét okozzák.

Lézerkezelés hatása a citoszolfehérjék kifejeződésére osteoarthritis synoviumban

BARABÁS KLÁRA^{1, 3}, ZEITLER ZSUZSANNA², BAKOS JÓZSEF², BÁLINT GÉZA³, PETHES ÁKOS⁴, NAGY ERZSÉBET⁴, LAKATOS TAMÁS⁴, BÖRÖCZ ISTVÁN⁵, KÉKESI ADRIENNA KATALIN^{6, 7}, TANOS ERVIN⁸, HORVÁTH JÓZSEF⁹, SZEKANECS ZOLTÁN¹⁰

¹Budavári Önkormányzat Szakrendelő, Reumatológia, Budapest

²Országos „Frédéric Joliot-Curie” Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, Budapest

³Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

⁴Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

⁵Állami Egészségügyi Központ, Budapest

⁶Eötvös Loránd Tudományegyetem, Biológiai Intézet, Proteomikai Laboratórium, Budapest

⁷Eötvös Loránd Tudományegyetem, Élettani és Neurobiológiai Tanszék, Budapest

⁸Laseuropa Kft., Budapest

⁹Szent András Reumakórház Kht., Hévíz

¹⁰Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

CÉLKITŰZÉS: A kis teljesítményű lágy lézersugár (soft-laser) terápiát (low level laser therapy, LLLT) közel 30 éve alkalmazták – nem invazív kezelésként – a mozgásszervi megbetegedések kezelésében. Korábbi vizsgálatainkban kimutattuk, hogy a rheumatoid arthritis (RA) synovium fehérjeexpressziója befolyásolható a szövet ex vivo lézerbesugárzásával, valamint hogy mely fehérjék expressziójára van hatással. Jelen munkánk célja annak vizsgálata volt, hogy a fehérjeexpresszió miként alakul az osteoarthritis (OA) synoviumban, és mely fehérjék expressziója változik a lézerbesugárzás hatására. **BETEGEK ÉS MÓDSZEREK:** Hat OA-s, az ACR klasszifikációs kritériumoknak megfelelő térdarthrosisos beteg térdízületi műtétje során eltávolított synovialis membrán mintáját közeli infravörös tartományban működő diódlézerrel (25 J/cm²) sugaraztuk be. A dióda lézer és a dózis megválasztásánál a klinikai gyakorlatban használt percutan lézerkezelést igyekeztünk szimulálni. Az egyes kezelt mintákhoz ugyanazon beteg ugyanazon alkalommal vett synovialis membrán mintái szolgáltattak kontrollként. A synovialis membránok fehérjeinek elválasztása kétdimenziós poliakrilamid gél elektroforézissel (2D PAGE) történt, majd a szignifikáns eltérést mutató fehérjék azonosítását tömegspektrometriás analízis segítségével végeztük. **EREDMÉNYEK:** A lézerbesugárzás hatására megváltozott expressziót mutató fehérjék közül tizenegyet sikerült azonosítani. Három beteg szövetmintájában a mitokondriális hősokkfehérje (1 típus, 60 kD) fokozódott szignifikánsan ($p < 0,05$). A többi fehérje [calpain (1. kis alegység), tubulin- α és - β 2, vimentin variáns 3, annexin 1, annexin V, cofilin 1, transgelin, VI típusú kollagén] expressziója szignifikánsan csökkent ($p < 0,05$). **KÖVETKEZTETÉSEK:** Az osteoarthritis betegek synovialis membránjának diódlézerrel történt egyszeri besugárzás hatására a porcdestrukcióval korreláló calpain és annexin V fehérjék expressziója szignifikánsan csökkent. Vizsgálatunk során egyetlen fehérje: a mitokondriális hősokkfehérje (1 típus, 60kD) emelkedését találtuk szignifikánsnak, amely az OA-s synovialis membrán, illetve a porcállomány anabolikus folyamatait kedvezően befolyásolhatja. A fentiek alapján úgy gondoljuk, újabb bizonyítékokat nyertünk az eddig kevésbé tisztázott hatásmechanizmusú lágy lézersugár kezelés molekuláris hatását illetően.

Kulcsszavak: osteoarthritis, lézerterápia, proteomika

EXPRESSION OF CYTOSOL PROTEINS IN KNEE JOINT SYNOVIUM AT OSTEOARTHRITIS AFTER LASER TREATMENT

INTRODUCTION: The Low Level Laser Therapy (LLLT) have been used for non invasive treatment of joint diseases in the last 30 years. In our earlier study we have found that through the ex vivo laser therapy of a synovium sample from rheumatoid arthritis (RA) patient, the protein expression could be influenced. The aim of the study was to clarify the effects of la-

ser irradiation on protein in synovium from patients suffering from osteoarthritis(OA). **MATERIALS AND METHODS:** Six synovial membrane samples from OA patients gathered by knee joint surgery (according to ACR criteria) were irradiated by near infrared diode laser with dose of 25 J/cm². The control samples were taken from the same patients as irradiated ones. The proteins were separated by two dimensional polyacril-amid gel-electrophoresis (2D PAGE), and the differentially expressed proteins were identified by mass spectrometry. **RESULTS:** Among proteins that showed altered expression due to the exposure to laser radiation, eleven were successfully identified. The laser irradiation resulted in statistically significant ($p < 0,05$) increase of mitochondrial heat shock 60 kD protein 1 in case of three patients. The expression of other proteins (calpain (small subunit 1), tubulin α and β 2, vimentin variant 3, annexin I, annexin V, cofilin 1, transgelin, collagen type VI) significantly decreased ($p < 0,05$). **CONCLUSIONS:** Single diode laser irradiation of synovium of osteoarthritis patients resulted in significant decrease of calpain and annexin 5 proteins which are correlated with joint destruction. Only the mitochondrial heat shock 60 kD protein 1 showed statistically significant ($p < 0,05$) increase, which we considered important, because this protein may improve the anabolic processes of the synovium and the cartilage. This finding may provide a new evidence for the molecular effects of LLLT.

Keywords: osteoarthritis, laser therapy, proteomics

A fehérjék expressziójának vizsgálata (proteomika) egyre nagyobb szerepet kap a különféle kórképek vizsgálatában [1]. A módszert sikerrel alkalmazták reumatológiai kórképekben, ezekben a synovialis membrán citoszolikus fehérjéinek kifejeződését vizsgálták három betegség, a rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA) és spondyloarthritis (SpA) összehasonlítására. Különbséget találtak a synovialis membránban a fehérjék kifejeződésében az OA-hoz képest RA-ban (calgranulin A) és SpA-ban (vimentin, α -enoláz, fruktóz-bifoszfát-aldoláz A stb.) szenvedő betegek esetén [2]. A gyulladós reumás betegségek (RA, SpA, ill. SNSA) új biológiai és klinikai markereinek azonosításával, illetve prognosztikai szerepével új lehetőség nyílt a LLLT hatásának objektívizálására [3]. Bjorndal és mtsai randomizált placebokontrollált vizsgálattal igazolták Achilles-tendinitisben az infravörös hullámhossz tartományú LLLT gyulladá- és fájdalomcsökkentő hatását, valamint a PGE2-szint csökkenését [4]. Számos szerző beszámolt a kis teljesítményű lágy lézersugár (soft-laser) terápia (low level laser therapy, LLLT) kedvező klinikai eredményeiről OA-ban és tendinopathiában [5], valamint sejtkultúrákon is történtek in vitro vizsgálatok. Az LLLT csökkentette a gyulladást a PGE2 koncentrációjának csökkentése és a ciklooxygenáz 2 gátlása révén [6–13]. Rizzi és mtsai [14] az LLLT hatásának vizsgálata során azt találták, hogy az LLLT redukálja kísérleti állatokban a trauma által kiváltott gyulladós választ azáltal, hogy blokkolja a reaktív oxigénintermedierek (ROS) hatását és az NF κ B aktivációját. Bo és mtsai [15] szintén a differenciál-proteinanalízis jelentőségére mutatnak rá, mivel jelentős előrelépés nemcsak az arthritisek molekuláris biológiájának megértésében, de terápiás célpontok (annexin, SOD, PRX) megtalálásában is. Korábbi vizsgálatainkban [16] kimutattuk, hogy a rheumatoid arthritises (RA) synovialis membrán bizonyos fehérjéinek expressziója megváltozott lézerbesugárzás hatására.

Vizsgálatainkban arra a kérdésre kerestünk választ, hogy vajon az osteoarthritis synovium fehérjeexpressziós mintája-

ta befolyásolható-e a synovialis membrán ex vivo lézerbesugárzásával.

Betegek és módszerek

Betegek

Hat, az ACR klasszifikációs kritériumoknak [17] megfelelő OA-s beteg ortopédiai műtét során eltávolított térdízületi synovialis mintáit vizsgáltuk. Mind a hat beteg térdízületi protézis műtéten esett át. Betegeink klinikai és laboratóriumi jellemzőit az 1. táblázatban tüntettük fel.

1. táblázat. Betegeink klinikai és laboratóriumi jellemzői

Beteg sorszáma	Beteg kora	Betegség fennállása (év)	NSAID-kezelés	Chondro-protectiv kezelés
1	76	5	+	-
2	54	4	+	-
3	74	5	+	+
4	73	20	+	+
5	57	3	-	-
6	79	5	+	-

Synovialis minták feldolgozása, fehérjék kivonása

Az OA-s synovialis membrán mintákat a műtétet követően azonnal 4 °C-os Médiium 199 (Sigma Aldrich) oldatba helyeztük. A minták feldolgozása során először a zsír- és kötőszövetes maradványokat távolítottuk el, majd betegenként két-két 0,5 cm²-es darabot vágunk ki a letisztított membrán mak-

roszkóposan azonos részeiből, egymás mellől. A minták egyik részét 25 J/cm² energiájú lézernyalábbal sugaraztuk be Petri-csészében, M199 közegben, ami alatt a kontroll mintákat a besugárzástól eltekintve azonos körülmények között tartottuk. A lézerbesugárzást a Laseuropa Kft. által gyártott KLS-500 típusú diódlézerrel végeztük, vagyis ugyanazon típusú és gyógyhatású lézerrel, amelyet a klinikai gyakorlatban is alkalmazunk. A lézer paraméterei a következők voltak: hullámhossz 809 nm; teljesítmény 448 mW; kilépő nyaláb mérete 2 × 4,5 mm; nyalábdivergencia 5°. A besugárzás után a mintákat 21 órán keresztül 37 °C-on, M199 közegben inkubáltuk 5%-os CO₂-termosztátban (Heto-Holten). A mintákat felhasználásig -70 °C-on tároltuk. A fehérjék kinyerése érdekében a lefagyasztott mintákat késes homogenizátorral (Janke&Kunkel Ika-Werk Ultra Turrax) jégen homogenizáltuk, 300–300 µl lizáló pufferben (7 M urea, 2 M tiourea, 30 mM Tris, 4% CHAPS, pH 8,5). Az így kapott oldatot 1 percre ultrahangos kezelésnek vetettük alá (Bandelin Sonorex TK52), majd centrifugáltuk (12 000 g, 1 óra, 4 °C – Sigma 3K12). A felülúszóban lévő fehérjéket acetonnal kicsaptuk (1 : 4 v/v), majd centrifugáltuk (3000 g, 10 perc, 4 °C). A fehérjemintákat az analitikai feldolgozásig a lizáló pufferben tároltuk -20 °C-on.

Fehérjék elválasztása kétdimenziós differenciál-gélelektroforézissel (2D-DIGE)

A fehérjeminták pH-ját 8,0-ra állítottuk be, majd meghatároztuk a minták fehérjekoncentrációját PlusOne Quant Kit (GE Healthcare) segítségével a gyári protokoll szerint. Mindegyik mintából 5 µg fehérjét tartalmazó mintát jelöltünk CyDye DIGE Fluor Labelling kit for Scarce Samples (GE Healthcare) festékkel (4 nmol festék/5 µg fehérje) a protokoll szerint. A poolozott (belső standard) mintába 2,5 µg-nyi fehérjét tartalmazó minta került mindegyik kontroll, illetve mindegyik lézerrel kezelt mintából. Ezt a poolozott mintát Cy3-mal jelöltük, míg a kontroll, illetve a kezelt mintákat Cy5-tel. Ezután a két különbözően jelölt mintát (5 µg Cy5-tel jelölt és 5 µg Cy3-mal jelölt poolozott) elegyítettük. Ezután 2 mg/ml ditio-treitol (DTT) és 5 µl/ml IPG puffert adtunk frissen a pufferünkhöz (8 M urea, 4% CHAPS, 15% glicerin), amivel a kevert mintákat 450 µl-re egészítettük ki, majd szobahőmérsékleten, 14 órán keresztül rehidratáltuk 24 cm-es, IPG stripekre (pH 3–10 NL, GE Healthcare). Rehidratáció után a fehérjék izoelektromos fókuszálása következett 23,5 órán keresztül Multiphore II (GE Healthcare) készülékkel. A futtatás paraméterei azonosak voltak az előző cikkünkben közöltekével [19]. Ezután a fókuszált fehérjéket redukáltuk egyensúlyoló oldattal 20 percre (1,5 M Tris, 6 M urea, 30% glicerin, 20% SDS, 0,1% brómfenolkék, 1 µl/ml merkaptóetanol), majd a stripeket 10%-os poliakrilamid SDS PAGE gélekre helyeztük és 0,5%-os agaróz-oldattal rögzítettük. A géleket futtató pufferrel feltöltött fut-

tatókádban (Ettan Dalt Six, GE Healthcare) a következő paraméterekkel futtattuk: 60 perc, 18 °C, 2 W/gél, majd 6 óra, 18 °C, 12 W/gél. A futás végén a géleket Typhoon TRIO+ készülékkel szkenneltük, a használt CyDye festékeknek megfelelő hullámhosszon (PMT 600V). A szkennelt képeket a DIA (DeCyderDifferential Image Analysis) és a BVA (DeCyder Biological Variation Analysis) programokkal értékeltük. Ennek során azonosítottuk azokat a fehérjefoltokat, amelyeknél szignifikánsan különbözött a fehérje mennyisége a kezelt mintában a kontrollhoz képest.

Preparatív gél készítése a fehérjeazonosításhoz

A preparatív gélen az analitikai gél mintáival megegyező mintákat vizsgáltuk, azzal a különbséggel, hogy ebben az esetben 800 µg fehérje került egy-egy géltre. Az első dimenziós (IEF) futtatásnál az analitikai géllal megegyező protokollt használtunk. Eltérés csak a második dimenziós futtatásnál (SDS PAGE) volt: a gél készítéséhez használt üveglapokat a gélek kiöntése előtt Blind Silane oldattal kezeltük (etanol 80%, jégecetsav 0,02%, blind-silane 0,001%, ddw 18%). A futtatás után egy órán keresztül fixáltuk a gélt (20% metanol, 1% foszforsav), majd 48 órán át festettük metanol : A : B = 2 : 8 : 1 oldattal (A oldat: 0,3 M ammónium-szulfát, 2,4% foszforsav; B oldat: 5% Coomassie Blue G-250). Ezután a géleket 3 percre neutralizáltuk 0,05 M Tris-oldattal (pH 6,5), majd 25%-os metanollal mostuk, végül 0,75 M-os ammónium-szulfáttal stabilizáltuk 8 órán át. Az analitikai gél eredményei alapján a preparatív gél fontosnak ítélt fehérjefoltjait kivágtuk. Ezeket a Szegedi Tudományegyetem Kémiai Tanszékén értékelték LC-MS/MS analízissel. A fehérjék azonosításánál a következő kritériumot használtuk: fehérjepontszám >66 (lásd: 2. táblázat), illetve p <0,05 szintet tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Összesen 11 olyan fehérjét sikerült azonosítanunk, amelyek expressziója az LLLT-kezelés hatására szignifikánsan megváltozott (2. táblázat).

A közeli infravörös lézerkezelés hatására egyedül a mitokondriális hősokkfehérje (1. típus, 60 kD, a továbbiakban mhs) mutatott jelentős emelkedést (p <0,05) a kontroll mintákhoz képest 3 beteg esetében.

Hat beteg esetében az alfa-tubulin, 5 betegnél az annexin I és a VI típusú kollagén α2-láncának prekuzora, 4 betegnél az annexin V, 3 betegnél a calpain 1 kis alegysége és a vimentinvariáns 3, míg két betegnél a cofilin 1 és a transgelin fehérje kifejeződése csökkent szignifikánsan (p <0,05) a lézerkezelés után.

A 3. táblázat tartalmazza, hogy az egyes azonosított fe-

2. táblázat. A kezelt és kezeletlen mintákban szignifikánsan eltérő mennyiségben kimutatott fehérjék adatai

Folt azonosító száma	Fehérjetalalat pontszáma	Fehérje molekulatömege (kDa)	NCBI ID*	Azonosított fehérje
1830	144	28	4502565	calpain, small subunit 1
1100	132	61	189502784	mitokondriális hősokkfehérje (1 típus, 60 kD)
1486	124	34	194373515	alfa-tubulin
	94	37	21619816	TUBA1C protein (tubulin-alfa-1C)
1599	192	50	5174735	tubulin-béta-2
	150	50	167887751	vimentin variáns 3
1803	92	39	4502101	annexin I
1655	106	36	49168528	annexin V
1923	92	19	5031635	cofilin 1 (nem izomeredetű)
	94	23	48255905	transgelin
581	94	110	13603394	VI. típusú kollagén alfa-2-lánc prekurzor

[*National Center for Biotechnology Information, a fehérje azonosítószáma a biotechnológiai információk nemzeti központjában (USA)]

héjéknél mekkora volt a változás az expresszióban az egyes betegek esetében, illetve azokat átlagolva.

Megbeszélés

A fehérjék kifejeződésének vizsgálata egyre nagyobb szerepet kap az OA-s porc vizsgálatában. Különböző munkacsoportok alkalmazzák az egészséges és OA-s porc összehasonlítására a 2DE és MS módszert [18–23].

Jelen vizsgálatunk során csak azokat a fehérjéket azonosítottuk, amelyek mennyisége a lézersugárzás hatására szignifikánsan növekedett vagy csökkent az OA-s synoviumban.

A mitokondriális hősokkfehérje (1 típus, 60 kD) esetében 3 betegnél találtunk szignifikáns emelkedést. Az mhsp az emlős hsp60 (chaperonin) családba tartozik, amely a mitokondriális hsp60-ból (mt-hsp60) és a citoszolikus hsp60-ból (T-komplex-polipeptid-1) áll [24–26]. Az utóbbi években a hsp család (a hsp60 és a hsp70) az immunológusok érdeklődését is felkeltette, mivel szerepet játszanak számos autoimmun betegségben [27], az antigénprezentációban, a keresztprezentációban és a tumorimmunitásban [28, 29], potenciális aktivátorai a természetes immunitásnak [30, 31], valamint részt vesznek gyulladásos állapot, az 1-es típusú diabetes mellitus [32, 33], a Crohn-betegség [34], az atherosclerosis [35, 36] és a juvenilis krónikus arthritis [37, 38]) patogenezisében. Stressz hatására fokozott mértékben expresszálódnak, így ősi veszélyjelző molekulaként is működhetnek. Deocaris és mtsai [39] a mhsp70 és a hsp60 „szövetségeről” számolnak be, melyek megtalálhatók számos szubcelluláris területen, és sok fehérje hajtogatásában és intracellu-

láris szállításában vesznek részt. Mindkét chaperon szerepet játszik a tumorgenezisben és a sejtöregedésben. Yokota és mtsai [40] vizsgálták a humán mitokondriális hsp60 antitest titerét különböző autoimmun betegségekben, így pl. RA-ban, lupusban, Sjögren-szindrómában és kevert kötőszöveti betegségben (MCTD). A reumás autoimmun betegségekben szenvedők szérumban az antitest titeréje jelentősen magasabb volt, mint az egészséges kontrollokéban.

Vercoulen és mtsai [41] a hsp60 reaktív T-sejtek juvenilis idiopathiás arthritisben (JIA) betöltött szerepéről számolnak be. A JIA-s betegekben a hősokkfehérjék fokozottan expresszálódnak a gyulladt ízületek synovialis bélelő szöveteiben. Megállapították, hogy a hsp-k endogén proteinek, amelyek celluláris stresszre expresszálódnak, és képesek az immunválasz szabályozására. A szerzők a hsp60 immunválaszmodulációban betöltött szerepét emelik ki, mind kísérletes, mind humán arthritisben. Diszkutálják a hsp-k indukálta tolerogén immunválaszokat, amelyeknek kedvező hatásuk lehet a JIA-ban. Quintana és mtsai [42] a hsp60 T-sejtes immunválaszban játszott szabályozó szerepét emelik ki.

Az aktin és a tubulin citoskeletális fehérjék. Az alfa-tubulin szignifikáns csökkenése mind a hat betegben megfigyelhető volt a lézerkezelés hatására. Llorca és munkatársai arról számolnak be, hogy az eukariotikus chaperonin CCT az aktin és tubulin védő intermediereket stabilizálja nyitott, „kvázinatív” konformációban [43]. Rollin és mtsai [44] OA-s betegek ízületi chondrocytáinak differenciálproteomikai vizsgálatát végezték. Azt találták, hogy az OA-s chondrocytákban szignifikánsan megváltozott a citoskeletális kötő fehérjék (pl. destriin, cofilin, gelsolin, LIM és SH+ protein 1, ILASP1, annexin A2) expressziója. A megváltozott expresszióinak megfelelően

3. táblázat. A lézerbesugárzás hatására bekövetkezett mennyiségi változás az azonosított fehérjék esetében a kezeletlen kontrollhoz képest

Folt azonosító száma	Fehérje neve	Beteg azonosító száma*	Kezelt/Kontroll arány	Arányok átlaga
1830	calpain, small subunit 1	4	0,78	0,75
		2	0,79	
		1	0,67	
1100	mitokondriális hősokkfehérje (1 típus, 60 kD)	2	6,31	3,77
		3	2,00	
		5	2,99	
1486	alfa-tubulin TUBA1C protein (tubulin alfa-1C)	6	0,92	0,88
		5	0,87	
		4	1,02	
		3	0,94	
		2	0,84	
		1	0,72	
1599	tubulin-béta-2 vimentin variáns 3	5	0,58	0,26
		3	0,11	
		2	0,09	
1803	annexin 1	5	0,89	0,85
		2	0,90	
		6	0,78	
		3	0,81	
		1	0,87	
1655	annexin V	2	0,85	0,74
		3	0,58	
		1	0,75	
		4	0,76	
1923	cofilin 1 (nem izomeredetű) transgelin	2	0,74	0,76
		3	0,78	
581	VI. típusú kollagén α 2-láncának prekuzora	1	0,82	0,72
		5	0,71	
		3	0,77	
		2	0,60	
		6	0,72	

* Csak azokat a betegeket tüntettük fel, akiknél szignifikáns változás ($p < 0,05$) volt a lézerbesugárzás hatására

megváltozott a citoskeleton kötés, a proteindiszrupció, az apoptózis és a glikolízis. Ramos-Ruiz és mtsai [45] a tubulinszintézis csökkenését találták adjuváns arthritises patkányok synoviocytáiban. Úgy tartják, hogy a tubulinszintézis gátlása a kezdeti lépés lehet a betegség megindításában. A cofilin és izoformja, a destin mechanikai terhelés hatására szignifikánsan felülreguláltak a chondrocytáiban [46]. Az aktin remodelling proteinek (pl. destrin, cofilin, gelsolin) a normál emberi ízületi porc proteomikai térképében azonosíthatók [47]. Ezeknek az aktinotróf fehérjéknek a tanulmányozása új irányt adhat az OA patogenezisének kutatásában. Ruiz-Romero és

mtsai [48] a humán OA-s chondrocyták proteomikai elemzése révén feltárták a steresszben és glikolízisben bekövetkező proteinváltozásokat. Proteomikai eljárással azonosították az annexinokat, vimentint, transgelint, destint, katapszint, hsp47-et és a mitokondriális szuperoxid dizmutázt OA-s és egyéb reumás megbetegedésekben.

Öt betegnél csökkent szignifikánsan az annexin I (Anx-1, 37 kD) kifejeződése lézerkezelés hatására. Az annexin I a kalcium- és foszfolipidkötő fehérjék, az annexin szupercsalád tagjai, melyről felvetették, hogy a glükokortikoidok (GCs) gyulladásgátló hatásának celluláris mediátora [49]. Jelenleg

evidenciának tűnik, hogy az adjuvánsindukált arthritises synoviumban az Anx-1 gyulladáscsökkentő hatással rendelkezik a citokin génexpressziójának regulációja által. Az endogén Anx-1 képes alulregulálni a proinflammatoricus citokinek, úgymint az IL-1 β , TNF α , IL-6 és a MIF expresszióját [50]. A szerzők hangsúlyozzák az oxidatív stressz fontos szerepét a krónikus és destruktív gyulladásban mind OA, mind RA esetén [51]. A reaktív oxigéngyökök (ROS) túlermelődése hozzájárul a porcmátrix degradációjához [52]. Az antioxidáns enzimek [pl. SOD, glutation-peroxidáz, peroxiredoxinon (PRX)] jelentőségét hangsúlyozza Wang [53] is, aki OA esetén a PRX5 és a SOD növekvő aktivitását írja le. Tagoe és munkatársai RA-s synovialis fibroblastok annexin 1 által közvetített mátrix metalloproteináz szekrécióját vizsgálták [54]. Az annexinek intracelluláris molekulák, amelyeknek szerepük van a gyulladás lefelé szabályozásában (csökkentésében). Ezen munkacsoport az annexin 1 eddig általánosan elfogadott gyulladáscsökkentő szerepével szemben azt találta, hogy az annexin 1-et az RA-s synovialis fibroblastok is termelik.

Szintén öt betegnél csökkent szignifikánsan a VI. típusú kollagén kifejeződése lézerkezelés hatására. Trüeb és munkatársai [55] sikerrel izolálták ezt a kollagént, amely az extracelluláris mátrix egyik transzformációra érzékeny glikoproteinje, és ép diszulfidkötéssel rendelkezik. A fehérje egy 200 kD-os és két különböző 140 kD-os alegységből áll, amelyek sztöchiometrikus arányban vannak egymással. A bakteriális kollagenázok érzékenysége és a pepszin extrakciós típusú kollagén VI. antitestekre való keresztreaktivitása a hidroxiprolin és hiroxilizin mennyiségén alapszik. A szerzőknek sikerült a 200 kD-os alegységet $\alpha 3$ (VI) láncként, a két 140 kD-os alegységet pedig $\alpha 1$ (VI) és $\alpha 2$ (VI) láncként azonosítani. Az $\alpha 3$ (VI) láncot a sejtek 260 kD-os prekursoraként, kultúrában szintetizálják, ezzel ellentétben a másik két láncszerkezet prekursor formáit nem tudták megfigyelni. Hambach és munkatársai [56] az osteoarthritiszes ízületi porcot mRNS technikával vizsgálva a nagy pericelluláris VI. típusú kollagén eloszlásában és expressziójában súlyos zavart találtak. Egészséges és OA-s porcot összehasonlítva azt találták, hogy míg az előbbinél a VI. típusú kollagének mind a 3 lánc egyforma mértékben expresszálódott a porc 3 rétegében, az utóbbinál a középső-alsó és a felső-mély zónákban emelkedett, a felső zónában pedig szignifikánsan csökkent a VI. típusú kollagén expressziója. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy a VI. típusú kollagén vesztese a felső zónában inkább a protein növekvő degradációjának köszönhető, mint a szintézis aktivációs csökkenésének.

Négy betegnél csökkent szignifikánsan az annexin V (ANV). Az annexin V kalciumfüggő glükoprotein, amely a foszfatidil-szerin molekulához kötődve gátolja az elhaló sejtek prokoaguláns és proinflammatoricus hatásait. Viszont az extracelluláris ANV és a foszfatidil-szerin molekulához kötődve az antiannexin V antitest (aANVA) képződését váltja ki. Ezen antitesteket RA-ban, szisztémás lupus erythemato-

susban (SLE), antifoszfolipid szindrómában, szisztémás sclerosisban és cerebrovascularis betegségekben mutatták ki [57]. Az annexin V expressziója növeli az ízületi chondrocyták apoptózisát a bázikus kalcium-foszfát (BCP) kristályok indukciója által. Ea és mtsai [58] összegzik az annexin V szerepét OA-ban. A BCP kristályok és a hidroxipapatit (HA) az OA súlyos formájával asszociálnak. Előrehaladott OA-ban a porc chondrocytáinak apoptózisát, az annexin V fokozott expresszióját és BCP kristály depozitumokat lehet kimutatni a mátrixveikulákon belül. A szerzők *in vitro* körülmények között azt mérték, hogy a BCP kristályok és az annexin V overexpressziója növelték-e a chondrocyták apoptózisát. Valamennyi BCP kristály, TNF α és Fas ligand által indukált chondrocyta-apoptózis a sejt életképességének csökkenésével, valamint a caspase 3 aktivitásának és a DNS-fragmentációnak a növekedésével jár együtt [59]. A BCP kristályok dóziszfüggően növelték a caspase 3 aktivitását. A BCP által indukált chondrocyta-apoptózis független volt a TNF α -tól és az interleukin-1 β -tól, de szükséges volt a sejt-kristály kapcsolat és az intralysosomal kristály oldása. Az ammónium-kloriddal történő perinkubáció – mely a BCP kristály feloldásának lysosomal inhibitora – szignifikánsan csökkentette a BCP kristály által indukált caspase 3 aktivitást. Összefoglalva: az annexin V túlzott expressziója növelte a BCP kristály és a TNF α által indukált chondrocyta-apoptózist.

A calpain, small subunit 1 három betegnél szignifikánsan csökkent. A calpain a Cys-proteázok közé tartozó Ca-függő cisztein-proteáz, amely a porcban és a synoviumban képződik [60]. Whiteman és mtsai [61, 62] a calpain aktivációja révén bekövetkező peroxinitrit- (ONOO $^-$) mediált kalciumfüggő mitokondriális diszfunkcióról és sejthalálról számolnak be, melyet az intracelluláris Ca-szint gyors emelkedésével hoznak összefüggésbe [63, 64].

Az OA-s és RA-s porc chondrocyták tartalmaznak és szekretálnak aktív calpaint [65], és az aktív calpainok az RA-s és OA-s synovialis folyadékban emelkedett számban jelennek meg [66]. Szomor és mtsai [67] beszámolnak arról, hogy az egerek kollagénindukált ízületi gyulladásában (CIA) a calpain jelenléte korrelál az arthritisszel és a porcdestrukcióval. Kiemelik, hogy az m-calpain a CIA korai fázisában hat, mint mátrix proteináz, és szerepet játszik az ízületi porc destruktív folyamatában vagy más enzimek aktiválásában. A calpaint intracelluláris enzimnek tartják, de újabban detektálták növekvő porcban [68], fracturát követő callusban [69], valamint OA-s betegek synovialis folyadékában [70–72].

Az OA-s synovialis membrán, synovialis folyadék és synovialis fibroblast (SF) proteomikai analízise

Gan-Ping-Bo és munkatársai az arthritises synovialis fibroblastok (SF) differenciált proteómaanalíziséről számolnak be

[73]. RA-s, OA-s és egészséges – kontroll – egyének SF-jének differenciált expressziós vizsgálatát végezték el. A proteinek között szerepeltek enzimatis és strukturális fehérjék, szignáltranszdukciós és Ca-kötő fehérjék. Valamennyi érintett fehérje szerepet játszott az egészséges vagy patológiás SF-funkcióban (S100A4, S100A10, cathepsin D), vagy potenciális diagnosztikus vagy prognosztikus értéke volt RA-ban (α -enoláz és TJP), vagy új terápiás célpontként szerepelhet [annexin, SOD (szuperoxid-dizmutáz), PRX (peroxiredoxin)]. Chang és munkatársai [74] proteomikai megközelítéssel RA-s, OA-s és SpA-s betegekből származó synovialis membránok fehérjéinek expressziós profilját hasonlították össze nemből és korban azonos egészséges kontrollal. Azt találták, hogy az Ig kappa-könnyűlánc régió fehérjék; a peroxiredoxin (PRDX4), a szuperoxid-dizmutáz (SOD), a triózfoszfátáz-izomeráz (TPI) és a thioredoxin domain containing protein 5 (TXNDC5) kifejezett expressziót mutatott az RA-s betegek synovialis membránjában. A PRDX4, SOD, TPI és TXNDC5 kétszer nagyobb mértékben expresszáldott a korai RA-ban szenvedő betegek vérplazmamintáiban, mint a korai OA-s, illetve kontroll mintákban. A hosszabb ideje fennálló RA-ban szenvedő betegekből származó vérmintákban talált TXNDC5 mennyisége fokozott az OA-s és AS-es betegekből vett mintákkal összehasonlítva. OA-s betegek synovialis folyadékát Yamagiva és munkatársai [75] vizsgálták. A haptoglobin – mint akut fázis protein – mennyiségének növekedését találták RA-ban, OA-val összehasonlítva, hasonlóan Willumsen és Friis [76] eredményéhez; a haptoglobinszint növekszik gyulladásban, fertőzésben és traumát követően. Osteoporosisban predilekciós faktorként szerepel a haptoglobin genotípus [77]. Gobezie és munkatársai [78] synovialis folyadék proteomikai analizisének vizsgálatkor eltérő profilt találtak az egészséges és OA-s betegek mintáiban.

Különösen érdekes, hogy a cisztein-proteázokat (pl. katepszin) gátló cystatin-A kifejezetten magas volt az egészséges synovialis folyadékban, míg a szerin-proteáz-gátlók – melyek mind az egészséges, mind a beteg synovialis folyadékban bőségesen jelen voltak – az egyébként fokozott mértékben expresszáldó fehérjék között nem voltak jelen. Ez alapján megállapíthatjuk, hogy az OA patogeneziséhez a proteázgátlóknak mind a két osztálya (cisztein, szerin) hozzájárul.

Lorentz és munkatársai [79] proteomikai eljárás segítségével, RA-s és OA-s synovialis szöveteket identifikálva azt találták, hogy az RA-s synovialis membránban a stat1, p47phox és a magnézium-szuperoxid-dizmutáz fehérjék fokozott expressziót mutatnak az OA-s synovialis szövethez képest.

Tillemann és munkatársai [80] szintén proteomikai eljárás segítségével identifikálták a szérumban amyloid A proteint. Megállapították, hogy a fehérje jelen van az RA-s betegek synovialis folyadékában és a vérplazmában, de nem tudták kimutatni az OA-s betegeknél. A calgranulin kimutatható mind RA-s, mind OA-s synovialis folyadékban.

Összegzés

Az osteoarthritis (OA) legfontosabb patológiai elváltozása a porcállomány degenerációja. Mint ismeretes, a betegség során az anabolikus és katabolikus folyamatok egyensúlya felborul; és elsősorban a proteolitikus enzimek aktivitásának emelkedése révén a hialinporc destrukciója következik be; a chondrocyták IL-1 és TNF α hatására bekövetkező fokozott MMP-termelése kísérletes körülmények között is igazolható. A porcban deponálódott hidroxipatit (HA) kristályok a chondrocyták károsodását és a metalloproteinázok (kollagenázok, stromalizin, gelatináz stb.), valamint a prosztaglandinok aktiválása révén az alapállomány lebontását indíthatják el. A BCP kristályok dóziszfüggően növelik a kaszpáz 3 aktivitását; de a BCP-indukált chondrocyta-apoptózis független a TNF α és interleukin-1 β úttól. Ezt az apoptózist az annexin V fokozott expressziója a BCP kristályok indukciója által fokozza.

Munkacsoportunk hazánkban először végzett proteomikai vizsgálatot osteoarthritis betegek synovialis membránjából származó szövetmintákon. Lézerbesugárzás hatására 11 fehérje mutatott megváltozott expressziót. A porcdestrukcióval korreláló calpain és annexin V synovialis expressziója szignifikánsan csökkent a diódalézerrel történt egyszeri besugárzás hatására. Vizsgálatunk során egyetlen fehérje: a mitokondriális hőszokkfehérje (60kD, 1 típus) emelkedését találtuk szignifikánsnak. A hőszokkfehérjék (hsp) intracelluláris proteinek, az alapvető sejt folyamatokban és azok szabályozásában vesznek részt. Ezt lényegesnek tartjuk, mivel az OA-s synovialis membrán, illetve a porcállomány anabolikus folyamatait kedvezően befolyásolja. A fentiek alapján úgy gondoljuk, hogy újabb információt nyertünk az eddig kevésbé tisztázott hatásmechanizmusú szoftlézer kezelés molekuláris hatását illetően.

IRODALOM

- [1] Anderson, N. L., Anderson, N.G.: The human plasma proteome. *Molecular and Cellular Proteomics*, 2002; 1: 845-267.
- [2] Sinz, A., Bantscheff, M., Mikkat, S., et al.: Mass spectrometric proteome analyses of synovial fluids and plasmas from patients suffering from rheumatoid arthritis and comparison to reactive arthritis or osteoarthritis. *Electrophoresis*, 2002; 23: 3445-3456.
- [3] Smolen, J. S., Aletaha, D., Grisar, J., et al.: The need for prognosticators in rheumatoid arthritis. *Biological and clinical markers: where are we now?* *Arthritis Res. Ther.*, 2008; 10:208.
- [4] Bjordal, J. M., Lopes-Martins, R. A., Iversen, V. V.: A randomized, placebo controlled trial of low level laser therapy for activated Achilles tendinitis with microdialysis measurement of peritendinous prostaglandin E2 concentrations. *Br. J. Sports Med.*, 2006; 40: 76-80.
- [5] Bjordal, J., Couppé, C., Ljunggreen, A.: Low level laser therapy for tendinopathy. Evidence of a dose response pattern. *Phys. Ther. Rev.* 2001; 6: 91-99.
- [6] Bjordal, J. M., Couppé, C., Chow, R. T., et al.: A systematic review of low level laser therapy with location-specific doses for

- pain from chronic joint disorders. *Aust. J. Physiother.*, 2003; 49: 107-116.
- [7] Loevschall, H., Arenholt-Bindslev, D.: Effect of low level diode laser irradiation of human oral mucosa fibroblasts in vitro. *Lasers Surg. Med.*, 1994; 14: 347-354.
- [8] Pereira, A. N., Eduardo, C. P., Matson, E., et al.: Effect of low power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg. Med.*, 2002; 31: 263-267.
- [9] Almeida-Lopes, L., Rigau, J., Amaro, Z. R., et al.: Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg. Med.*, 2001; 29: 179-184.
- [10] Reddy, G. K., Stehno, B. L., Enwemeka, C.S.: Laser photostimulation of collagen production in healing rabbit achilles tendon. *Lasers Surg. Med.*, 1998; 22: 281-287.
- [11] Yu, W., Naim, J. O., Lanzafame, R. J.: Effects of photostimulation on wound healing in diabetic mice. *Lasers Surg. Med.*, 1997; 20: 56-63.
- [12] Honmura, A., Ishii, A., Yanase, M., et al.: Analgesic effect of GaAlAs diode laser irradiation on hyperalgesia in carrageenin induced inflammation. *Lasers Surg. Med.*, 1993; 13: 463-469.
- [13] Sakurai, Y., Yamaguchi, M., Abiko, Y.: Inhibitory effect of low level laser irradiation on LPS stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase2 in human gingival fibroblasts. *Eur. J. Oral Sci.*, 2000; 108: 29-34.
- [14] Rizzi, C. F., Mauriz, J. L., Freitas-Correa, D. S., et al.: Effects of low level laser therapy (LLLT) on the nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway in traumatized muscle. *Laser Surg. Med.*, 2006; 38: 704-713.
- [15] Singh, R., Shasany, A. K., Aggarwal, A., et al.: Low molecular weight proteins of outer membrane of *Salmonella typhimurium* are immunogenic in *Salmonella* induced reactive arthritis revealed by proteomics. *Clin. Exp. Immunol.*, 2007; 148: 486-493.
- [16] Bresnihan, B.: Synovial biomarkers in the spondylarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2006; 18: 359-363.
- [17] Liu, W., Li, X., Ding, F., Li, Y.: Using SELDI-TOF MS to identify serum biomarkers of rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2008; 37: 94-102.
- [18] Bo, G. P., Zhou, L. N., He, W. F., et al.: Analyses of differential proteome of human synovial fibroblasts obtained from arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2009; 28: 191-199.
- [19] Bálint, G., Barabás, K., Zeitler, Zs., et al.: Lézerkezelés hatása a citoszolfehérjék expressziójára rheumatoid arthritises synoviumban. *Immunológiai Szemle*, 2009; 1: 1-2.
- [20] Altman, R., Asch, E., Bloch, D., et al.: Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.*, 1986; 29: 1039-1049.
- [21] Garcia, B. A., Platt, M. D., Born, T.L., et al.: Protein profile of osteoarthritic human articular cartilage using tandem mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2006; 20: 2999-3006.
- [22] Hermansson, M., Sawaji, Y., Bolton, M., et al.: Proteomic analysis of articular cartilage shows increased type II collagen synthesis in osteoarthritis and expression of inhibin betaA (activin A), a regulatory molecule for chondrocytes. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 43514-43521.
- [23] Kirsch, T., Swoboda, B., Nah, H. D.: Activation of annexin II and V expression, terminal differentiation, mineralization and apoptosis in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000; 8: 294-302.
- [24] Lambrecht, S., Verbruggen, G., Verdonk, P. C., et al.: Differential proteome analysis of normal and osteoarthritic chondrocytes reveals distortion of vimentin network in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008; 16: 163-173.
- [25] Ruiz, R.C., Carreira, V., Rego, I., et al.: Proteomic analysis of human osteoarthritic chondrocytes reveals protein changes in stress and glycolysis. *Proteomics*, 2008; 8: 495-507.
- [26] Ruiz, R.C., Lopez-Armada, M. J., Blanco, F.J.: Proteomic characterization of human normal articular chondrocytes: a novel tool for the study of osteoarthritis and other rheumatic diseases. *Proteomics*, 2005; 5: 3048-3059.
- [24] Fink, A.L.: Chaperone-mediated protein folding. *Physiol. Rev.*, 1999; 79: 425-449.
- [25] Hartl, F. U., Hayer-Hartl, M.: Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science*, 2002; 295: 1852-1858.
- [26] Lindquist, S., Craig, E. A.: The heat-shock proteins. *Annu. Rev. Genet.*, 1988; 22: 631-677.
- [27] Pockley, A. G.: Heat shock proteins as regulators of the immune response. *Lancet*, 2003; 362: 469-476.
- [28] Li, Z., Menoret, A., Srivastava, P.: Roles of heat-shock proteins in antigen presentation and cross-presentation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002; 14: 45-51.
- [29] Srivastava, P. K.: Role of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.*, 2002; 2: 185-194.
- [30] Wallin, R. P., Lundqvist, A., More, S.H., et al.: Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol.*, 2002; 23: 130-135.
- [31] Tsan, M.F., Gao, B.: Cytokine function of heat shock proteins. *Am. J. Physiol.*, 2004; 286: C739-C744.
- [32] Abulafia-Lapid, R., Elias, D., Raz, L., et al.: T cell proliferative responses of type 1 diabetes patients and healthy individuals to human hsp60 and its peptides. *J. Autoimmun.*, 1999; 12: 121-129.
- [33] Elias, D., Reshef, T., Birk, O. S., et al.: Vaccination against autoimmune mouse diabetes with a T-cell epitope of the human 65-kDa heat shock protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 3088-3091.
- [34] Szewezuk, M. R., Depew, W.T.: Evidence for T lymphocyte reactivity to the 65 kilodalton heat-shock protein of mycobacteria in active Crohn's disease. *Clin. Invest. Med.*, 1992; 15: 494-505.
- [35] Xu, Q.: Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1547-1559.
- [36] Pockley, A.G.: Heat shock proteins, inflammation, and cardiovascular disease. *Circulation*, 2002; 105: 1012-1017.
- [37] Pope, R. M., Lovis, R. M., Gupta, R. S.: Activation of synovial fluid T lymphocytes by 60-kd heat shock proteins in patients with inflammatory synovitis. *Arthritis Rheum.*, 1992; 35: 43-48.
- [38] Res, P. C., Schear, C. G., Breedveld, F. C., et al.: Synovial fluid T cell reactivity against 65 kD heat shock protein of mycobacteria in early chronic arthritis. *Lancet*, 1988; 2: 478-480.
- [39] Deocaris, C. C., Kaul, S. C., Wadhwa, R.: On the brotherhood of the mitochondrial chaperones mortalin and heat shock protein 60. *Cell Stress & Chaperones*, 2006; 11: 116-128.
- [40] Yokota, S., Hirata, D., Minota, S., et al.: Autoantibodies against chaperonin CCT in human sera with rheumatic autoimmune diseases: comparison with antibodies against other Hsp60 family proteins. *Cell Stress Chaperones*, 2000; 5: 337-346.
- [41] Vercoulen, Y., van Teijlingen, N. H., de Kleer, I. M., et al.: Heat shock protein 60 reactive T cells in juvenile idiopathic arthritis: what is new? *Arthritis Res. Ther.*, 2009; 11: 231.

- [42] Quintana, F. J., Mimran, A., Carmi, P., et al.: HSP60 as a target of anti-ergotypic regulatory T cells. *PLoS ONE*, 2008; 3: e4026
- [43] Llorca, O., Martín-Benito, J., Ritco-Vonsovici, M., et al.: Eukaryotic chaperonin CCT stabilizes actin and tubulin folding intermediates in open quasi-native conformations. *EMBO J.*, 2000; 19: 5971-5979.
- [44] Rollin, R., Tornero, P., Marco, F., et al.: Differential proteome of articular chondrocytes from patients with osteoarthritis. *J Proteomics Bioinform.*, 2008; 1: 267-280.
- [45] Ramos-Ruiz, R., Avila, J., López-Bote, J. P., et al.: Decreased tubulin synthesis in synoviocytes from adjuvant-induced arthritic rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 1992; 1138: 184-190.
- [46] Campbell, J. J., Blain, E. J., Chowdhury, T. T., Knight, M. M.. Loading alters actin dynamics and up-regulates cofilin gene expression in chondrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007; 361: 329-334.
- [47] Ruiz, R. C., Lopez-Armada, M. J., Blanco, F.J.: Proteomic characterization of human normal articular chondrocytes: a novel tool for the study of osteoarthritis and other rheumatic diseases. *Proteomics*, 2005; 5: 3048-3059.
- [48] Ruiz, R. C., Carreira, V., Rego, I., et al.: Proteomic analysis of human osteoarthritic chondrocytes reveals protein changes in stress and glycolysis. *Proteomics*, 2008; 8: 495-507.
- [49] Clark, A. R.: Anti-inflammatory functions of glucocorticoid-induced genes. *Mol Cell Endocrinol.*, 2007; 275: 79-97.
- [50] Yang, Y. H., Morand, E. F., Getting, S. J., et al.: Modulation of inflammation and response to dexamethasone by Annexin 1 in antigen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, 2004; 50: 976-984.
- [51] Hitchon, C. A., El-Gabalawy, H. S.: Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2004; 6: 265-278.
- [52] Regan, E., Flannelly, J., Bowler, R., et al.: Extracellular superoxide dismutase and oxidant damage in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 3479-3491.
- [53] Wang, M. X., Wei, A., Yuan, J., et al.: Expression and regulation of peroxiredoxin 5 in human osteoarthritis. *FEBS Lett.*, 2002; 531: 359-362.
- [54] Tagoe, C. E., Marjanovic, N., Park, J. Y., et al.: Annexin-1 mediates TNF-alpha-stimulated matrix metalloproteinase secretion from rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J. Immunol.*, 2008; 181: 2813-2820.
- [55] Trüb, B., Winterhalter, K. H.: Type VI collagen is composed of a 200 kd subunit and two 140 kd subunits. *EMBO J.*, 1986; 5: 2815-2819.
- [56] Hambach, L., Neureiter, D., Zeiler, G., et al.: Severe disturbance of the distribution and expression of type VI collagen chains in osteoarthritic articular cartilage. *Arthritis and Rheumatism.*, 1998; 6: 986-996.
- [57] Shojaie, M., Sotoodah, A., Roozmeh, S., et al.: Annexin V and anti-Annexin V antibodies: two interesting aspects in acute myocardial infarction. *Thrombosis Journal*, 2008; 7: 1186-1477.
- [58] Ea, H. K., Monceau, V., Camors, E., et al.: Annexin 5 overexpression increased articular chondrocyte apoptosis induced by basic calcium phosphate crystals. *Ann. Rheum. Dis.*, 2008; 67: 1617-1625.
- [59] Johnson, D. E.: Noncaspase proteases in apoptosis. *Leukemia*, 2000; 14: 1695-1703.
- [60] Menard, H. A., el-Amine, M.: The calpain-calpastatin system in rheumatoid arthritis. *Immunol. Today*, 1996; 17: 545-547.
- [61] Whiteman, M., Armstrong, J. S., Cheung, N. S., et al.: Peroxynitrite mediates calcium-dependent mitochondrial dysfunction and cell death via activation of calpains. *Faseb J.*, 2004; 18: 1395-7.
- [62] Squier, M. K., Miller, A. C., Malkinson, A. M., Cohen, J. J.: Calpain activation in apoptosis. *J. Cell. Physiol.*, 1994; 159: 229-237.
- [63] Goll, D. E., Thompson, V. F., Li, H., et al.: The Calpain System. *Physiol. Rev.*, 2003; 23: 731-801.
- [64] Johnson, D. E.: Noncaspase-proteases in apoptosis. *Leukemia*, 2000; 14: 1695-1703.
- [65] Suzuki, K., Shimizu, K., Hamamoto, T., et al.: Biochemical demonstration of calpains and calpastatin in osteoarthritic synovial fluid. *Arthritis Rheum.*, 1990; 33:728-732.
- [66] Yamamoto, S., Shimizu, K., Shimizu, K., et al.: Calcium-dependent cysteine proteinase (calpain) in human arthritic synovial joints. *Arthritis Rheum.*, 1992; 35: 1309-1317.
- [67] Szomor, Z., Shimizu, K., Fujimori, Y., et al.: Appearance of calpain correlates with arthritis and cartilage destruction in collagen induced arthritic knee joints of mice. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995; 54: 477-483.
- [68] Shimizu, K., Hamamoto, T., Hamakubo, T., et al.: Immunohistochemical and biochemical demonstration of calcium dependent cysteine proteinase (calpain) in calcifying cartilage of rats. *J. Orthop. Res.*, 1991; 9: 26-36.
- [69] Nakagawa, Y., Shimizu, K., Hamamoto, T., et al.: Calcium dependent proteinase (calpain) in fracture healing in rats. *J. Orthop. Res.*, 1994; 12: 58-69.
- [70] Suzuki, K., Shimizu, K., Hamamoto, T., et al.: Biochemical demonstration of calpain and calpastatin in osteoarthritic synovial fluid. *Arthritis Rheum.*, 1990; 33: 728-732.
- [71] Yamamoto, S., Shimizu, K., Shimizu, K., et al.: Calcium dependent cysteine proteinase (calpain) in human arthritic synovial joints. *Arthritis Rheum.*, 1992; 35: 1309-1317.
- [72] Fukui, I., Tanaka, K., Murachi, T.: Extracellular appearance of calpain and calpastatin in the synovial fluid of the knee joint. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989; 162: 559-566.
- [73] Bo, G.-P., Zhou, L.-N., He, W.-F., et al.: Analyses of differential proteome of human synovial fibroblasts obtained from arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2009; 28: 191-199.
- [74] Chang, X., Cui, Y., Zong, M., et al.: Identification of proteins with increased expression in Rheumatoid Arthritis synovial tissues. *The Journal of Rheumatology*, 2009; 36: 872-880.
- [75] Yamagiwa, H., Sarkar, G., Charlesworth, C., et al.: Two-dimensional gel electrophoresis of synovial fluid: method for detecting candidate protein markers for osteoarthritis. *J. Orthop. Sci.*, 2003; 8: 482-490.
- [76] Willumsen, L., Friis, J.: A comparative study of the protein pattern in serum and synovial fluid. *Scand. J. Rheumatol.*, 1975; 4: 234-240.
- [77] Pescarmona, G. P., D'Amelio, P., Morra, E., et al.: Haptoglobin genotype as a risk factor for postmenopausal osteoporosis. *J. Med. Genet.*, 2001; 38: 636-8.
- [78] Gobezie, R., Kho, A., Krastins, B., et al.: High abundance synovial fluid proteome: distinct profiles in health and osteoarthritis. *Arthritis Res. Ther.*, 2007; 9: R36.
- [79] Lorenz, P., Ruschpler, P., Koczan, D., et al.: From transcriptome to proteome: differentially expressed proteins identified in synovial tissue of patients suffering from rheumatoid arthritis and osteoarthritis by an initial screen with a panel of 791 antibodies. *Proteomics*, 2003; 3: 991-1002.
- [80] Tilleman, K., Deforce, D., Elewaut, D.: Rheumatology: a close encounter with proteomics. *Rheumatology*, 2005; 44: 1217-1226.

(Dr Bálint Géza, Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, 1023 Budapest, Frankel Leó út 25-29. e-mail: balintg@mail.data-net.hu)

„artes discuntar peccandō”

A szervezet épségének őrzése, az inflammatio

JAKAB LAJOS

Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest

Az inflammatio az organizmust ért bármilyen, fizikai, kémiai, biológiai eredetű ártalom, károsodás elhárítását, az okozott sérülés helyreállítását szolgáló szervezeti védekező válasz. A válaszreakcióban a helyi szöveti elváltozások mellett mindig részt vesz az egész szervezet, azt a cortico-hypothalamo-adrenalis rendszer pontosan, szigorúan szabályozza. A védekező válasz fontos összetevői a döntően a hepatocytákban termelődő, citokinek által stimulált ún. akut fázis reaktánsok. Az elhárító válasz jellege nagymértékben igazodik a kiváltó ágens mennyiségi, minőségi tulajdonságaihoz, a behatás helyéhez, a létrejött károsodás kiterjedéséhez, súlyosságához. Sajátos egyedi inflammációs szindróma a polyarthriti chronica progressiva, de kivételesen egyedi a különböző, kockázati tényezőknek elkeresztelt folyamatok által kiváltott és fenntartott, ab origine krónikus jellegű vasculitis szindróma, az atherosclerosis. A sikeres védekezésnek ára van. Ez az ár azonban pl. életet fenyegető infekció esetében nagyon megéri. Más esetekben viszont (pl. arthritis urica) jótékony szerepe az organizmus szempontjából nem egyértelmű. Ismét más folyamatokban (pl. steril anyag által kiváltott idegentest-granuloma képződése) az egyértelműen feleslegesnek ítéltető. A szükséges inflammatio sem mindig adekvát különböző okok következtében. Ilyenek lehetnek pl. a természetes vagy az adaptív immunitás deficienciája, vagy a válaszreakció regulációs zavara.

Kulcsszavak: inflammatio, megjelenés, patogenezis, funkció

CUSTODY OF THE INTEGRITY OF THE ORGANISM, THE INFLAMMATION

The inflammation is the defense response of the organism serving the prevention of damage caused by any kind of physical, chemical, biological type of agents and hastening the reparation of the accomplished injury. In the response reaction beside the local events takes always part the whole organism through the correct, rigorous regulation by the cortico-hypothalamo-adrenal system. The acute phase reactants produced decisively by the hepatocytes after cytokine stimulations are important constituents of the defending response. The character of the response syndrome conforms largely to the quantitative and qualitative feature of the evoking agent, the site of injury, to the extent of the established damage, to the severity of the lesions. Particular unique inflammatory syndrome is the polyarthriti chronica progressiva, yet exceptionally peculiar is the ab origine chronic type vasculitis syndrome, the atherosclerosis. This process is elicited and maintained by pathological conditions denominated as „risk factors”. Nevertheless the successful, beneficial defence reaction has some cost too. However this price is greatly worth for example in case of life threatening infection. In an other occasion (for example in arthritis urica) the benefit of the inflammation in the point of view of the individuum may be questionable. In other instance again (for example in connection with foreign body granulome caused by sterile substance) its qualification may unambiguously be as redundant one. The necessary inflammation may also be inadequate in consequence of various reasons, for instance in deficiency of the natural or adaptive immunity, or owing to regulation, s disorders.

Keywords: inflammation, appearance, pathogenesis, functions

Az inflammatio a tumoros és degeneratív folyamatok mellett az egyik legrégebbi, leggyakrabban emlegetett fogalom a belgyógyászati betegségek hátterében. A klinikai felismerést a klasszikus tünetcsokor – rubor, tumor, calor, dolor és func-

tio laesa – teszi tévedhetetlenné. A pontos patológiai történések felderítése azonban máig sem mondható teljesnek. Még bizonytalanabb mindmáig az inflammatio szerepének, funkciójának a megítélése. A köztudatban jelenleg is káros

jelenségnek minősül csaknem teljesen általános nézetként. Ezt táplálja az a napjainkban is eleven gyakorlat, hogy az inflammatiót tartva a betegség lényegének, diagnózissá léptetjük elő. Így beszélünk pl. tonsillitis acutáról, endocarditis subacutáról vagy gingivitis chronicáról, amit meg kell gyógyítani. A Streptococcus okozta infekciót pl. antibiotikum adásával. *Contradictio in rō*.

Van tehát bőven teendő az inflammatio létrejöttének, patológiai lényegének, klinikai megjelenésének, az élő organizmus integritását védelmező vagy károsító mivoltának megválaszolása tekintetében. Ezen kérdések tisztázásának irányába ható kísérletnek, próbálkozásnak tekinthető ez az írásmű. A vállalkozás sikerét egyebek mellett a jelenleg rendelkezésre álló ismeretek mennyisége, megbízhatósága jelentős mértékben meghatározza.

Tézis I: pharyngotonsillitis acuta

Baktériumok (pl. Streptococcus haemolyticus) jutnak be az epithelium mikrosérülésén át a szövet belsejébe, ahol gyors szaporodásnak indulnak. Az egyetlen baktériumtörzs által okozott lokális szövetkárosodás elementáris helyi és általános szervezeti védekező, elhárító, helyreállító választ indít be. A lokális reakciót a kísér-endothelium funkciójának megváltozása, fehérvérsejtek vándorlása, citokinek, kemokinek elválasztása, továbbá az egész neuroendokrin rendszer aktiválása, általános tünetek (borzongás, bőrkipirulás, láz, izomfájdalom stb.) jellemzik [1, 2, 3]. A helyi jelenségek duzzanatot, fájdalom, melegségérzés, vörösség és károsodott funkció formájában érhető tetten.

A kórokozók felismerése olyan receptorok segítségével történik, amelyek az ún. patogénasszociált molekuláris mintázatokat (angol rövidítéssel PAMP) detektálják. A természetes védekező rendszer humorális és celluláris elemekből áll össze. A humorális ág tagjai közé sorolhatók a kollektinek, mannózkötő lektin, a protein A és a D felületaktív anyagok, a C1q, a fikolinek és a pentraxinok. A celluláris ág különböző strukturális, funkcionális komponenseket foglal magába. Ilyenek az ún. Toll-like receptorok, továbbá az eltakarító, lektinszerű és G-protein-kapcsolt fornil-peptideket kötő receptorok. A Toll-like receptorok típusosan egyedi mikrobiális (nem saját) molekulákat ismernek fel, de egyes receptortagok károsodáshoz társuló molekuláris mintázatokat (angol rövidítéssel DAMPs) is képesek azonosítani. A felismerési folyamatokban fontos szerepük van a szénhidrátszerkezeteknek. A további történések hátterében az őrsejtek (mastocytá, monocytá, dendriticus macrophag sejtek) akcióba lépése, citokinek (TNF- α , IL-1, IL-6), kemokinek vezérelte leukocytamigráció a szövetbe, amit adhéziós molekulák (E-, L-, P-szelektinek, integrinek és ligandumai) közvetítenek, a kísér-tágulat és -permeabilitás fokozódásának következményeként oedemaképződés található [4, 5, 6]. A leukocytamigráció élettani

viszonyok között az ún. magas endotheliumú lymphoglandula venulákban, kóros helyzetben a hasonló jellegű öltött posztkapilláris venulákban zajlik [7]. A vérben felszaporodnak az ún. pozitív akut fázis reakciók (CRP, szérumamyloid A, α 1-antitripszin, α 2-haptoglobin stb.), csökken a negatív akut fázis reakciók (albumin, transferrin, α 2-HS-glikoprotein stb.) szintje [8, 9].

Az infekció sajátosságaitól függően a szérumalkotók sorának koncentrációja változik meg. Így a prokalcitoninszint változása az infekció-nem infekció, a bakteriális és vírusos eredet, a folyamat súlyossága tekintetében lehet hasznos. 8–10 nap után az ún. akut fázis reakció, a nem specifikus, természetes immunválasz kiegészül a specifikus, adaptív immunválasszal. A kórokozó ellen specifikus antitestek termelődnek monocytá-T-lymphocytá közreműködéssel, és ha addig a természetes immunreakció nem hátrította el a támadást, az infekciót, a további védekezés már együttesen folytatódik, és fejeződik be. Így lehetséges *restitutio ad integrum*, esetleges residuumképződés, krónikussá válás, esetleg autoimmun eredetű távoli szöveti sérülés, szövődmény kialakulása. Ez az ismert klinikai jelenség az egyszeri, mono-causa kiváltotta infekció és az azt elhárítani szándékoltt szervezeti válasz, az inflammatio acuta.

Mi tehát a helyes diagnózis? Pharyngotonsillitis acuta? Talán inkább Streptococcus-infekció okozta pharyngotonsillitis acuta? A korrekt az utóbbi. A folyamat jellegét, súlyosságát, lefolyását a kórokozó mennyiségi, minőségi tulajdonságai, a természetes és adaptív immunitás érintetlensége vagy deficienciája, az elhárító válasz szervezeti regulációjának hibátlan vagy hibás volta egyaránt befolyásolják.

Tézis II: polyarthritiis chronica progressiva (= rheumatoid arthritis)

A polyarthritiis chr. progressiva (PCP) az eredeti megjelölése annak a sokizületi inflammatiának, ami jellemző módon a csukló, metacarpophalangealis és interphalangealis I. ízületek szimmetrikus folyamata. A hagyományos megnevezés nagyon hűséges leírója a patológias történéseknek. Manapság mégis – nyilván angolszász divatnak behódolva – rheumatoid arthritisről beszél mindenki, noha az semmit nem árul el a jelenségről, sőt még ködösít is. Azt sem lehet egzaktan megfogalmazni, hogy mi a „rheuma”, hogyan lehetne akkor a „rheumatoid”-ot? A PCP megjelölést használnak mindenesetre „kijár” a régimódi, avított, csaknem maradi jelző. A PCP tehát olyan szisztémás patológiai folyamat, amely döntően az ízületeket érinti, de más szervi elváltozásokat is magába foglalhat. A kórfolyamat lényege olyan inflammatio, amely proliferatív synovitishez csatlakozó krónikus porc- és csontszövet-károsodást is jelent, és amelynek lefolyását akut exacerbatiók tarkítják [10, 11].

A folyamatot beindító eredendő ok, a *primum movens* nem ismert. A bizonyított genetikus hajlam talaján szóba jöhet infekció (baktérium, *mycoplasma*, vírus) szerepe. Experimentális analogonját produkálni lehetett II. típusú kollagén, *Mycobacterium* és porcszövetdomináns proteoglikán, aggregán alkalmazásával. A legkorábbi, jellemző történés a *synovium* membrán belső, 4-5 sejtsorból álló rétegében, perikapillárisan neutrofil granulocyták, CD4-pozitív memória lymphocyták, mastocyták megjelenése. A *synovium* M és fibroblast típusú sejtjeinek aktivációja egyaránt kimutatható. Az előbbieket antigénbemutató, az utóbbiak proteoglikántermelő képessége emelhető ki. A folyamat heveny elhárító szöveti válasz képét ölti magára a kapillárisendothelium aktivációjával, a kerinségből neutrofil granulocyták, monocyták, T-lymphocyták emigrációjával. A sejtváándorlást citokinek (TNF- α , IL-1, majd IL-6), kemokinek vezérlik, és adhéziós molekulák dajkálják. A *synovium* hyperplasia foka, jellege különböző. Képződhet pannus, ami a porcszövetbe hatol, és a csont is károsodik. Érzékeny módszerekkel (MRI) a tünetek kezdete után már 4 hónappal kimutatható a *synovium* duzzanat, porcszövet-erosio és csontszövetödem. A pannus invazív; feltételezhető, hogy a *synovium* fibroblast jellegű sejtjeinek proliferációjáról van szó mononuclearis sejtek és metalloproteinázok felszaporodásával. Ez utóbbiak gátlói a szöveti inhibitorok, szerpinek és az α 2-makroglobulin [12, 13, 14, 15].

Az inflammatív szövetben a már említett citokinek mellett további citokinek sokasága mutatható ki többek között az effektor Th17 lymphocyták által termelt IL-17, amelynek fontos szerepe van nemcsak a baktériumok kiváltotta immunválaszban, hanem a PCP alakításában is, különösen a csontszövet-károsodásban [16]. A citokinek között vannak olyanok, amelyekre inkább az antiinflammatoricus hatás jellemző (pl. TGF- β). Figyelmet érdemel azonban, hogy a klasszikus proinflammatoricus hatásúnak minősített TNF- α -ra sem érvényes egyértelműen ez a beskatulyázás. Ugyanis endokrin hatás révén hypothalamicus támadásponton keresztül a mellékvese kortikoszteroidtermelését indukálja, amely antiinflammatoricus hatású [14]. A citokinek, különösképpen az IL-6, IL-11 hasonlóan endokrin úton a hepatocytákra hatva az ún. pozitív akut fázis reaktánsok (CRP, SAA, orozomukoid, α 1-AT stb.) termelődését stimulálják. Ezek egyedi hatásokkal rendelkeznek, de döntően együttesen, egyidőben hatva befolyásolják az inflammatív folyamatot.

Sajátos, de nem specifikus kísérője a PCP-nek a rheumatoid faktor (Rf) képződés. Az Rf olyan immunkomplex, amely poliklonális IgG és IgM (IgA) komponensekből tevődik össze. Tehát az IgG Fc-régiója elleni autoantitest képződésről van szó. Az immunkomplex-képződés a komplementrendszer aktiválódásával jár. Megjegyzendő, hogy PCP-ben a C3 komponens szérumbeli koncentrációja következetesen inkább emelkedett. A szérumban az IgM-, IgA-, IgG-szintek különböző mértékben, az inflammatív aktivitásának függvényében emelkednek. Ezen közismert jelenséghez képest kevesebb fi-

gyelmet kelt, hogy az IgG-molekula szerkezete jellemző módon megváltozik.

Az élettani humán molekula két konzervált, biantennáris szerkezetű oligoszacharid láncot tartalmaz az Fc-régióhoz kapcsolódva. Előfordul Fab fragmentumhoz kötött oligoszacharid lánc is, ennek azonban sem jelenléte, sem összetétele nem konstans. A láncfelépítés szabályszerűsége, hogy terminálisan mindig szialsav helyezkedik el, amit a kötődési hely irányába haladva galaktóz, glukózamin, majd mannóz követ [8]. PCP-ben és juvenilis chr. arthritisben a galaktóz végződésű láncok száma csökkent, a glukózamin végződésűeké emelkedett. Sjögren-szindrómában a galaktóz végződésű láncok száma úgy csökkent, hogy a glukózamin végződésűeké nem emelkedett [17]. A jelenség pontos értelmezése még vár magára.

Bizonyos, hogy a variábilis régióhoz kötött oligoszacharid lánc összetétele befolyásolja az antitest-specifitást és -affinitást. Kérdés, hogy ez összefüggésben van-e az Rf-képződéssel, az IgG-molekula autoantigén mivoltával. Azt kimutatták, hogy az Rf glikozilációja eltér az élettani molekulától [17, 18]. Az agalaktózil IgG előfordulása összefüggést mutat a folyamat aktivitásával. Mannánkötő lektin felismeri az agalaktózil struktúrát (glukózamin, esetleg mannóz révén), aktiválódik a komplementrendszer, és így közreműködik a lokális inflammatív alakításában. Mannózkötő lektin hiánya esetében korábbi a betegségkezdés, gyakoribb az Rf-pozitivitás, fokozott a porcszövet-erosio, rosszabb a prognózis [19, 20]. Figyelemre méltó, hogy az egyes Ig-osztályok, -alosztályok tekintetében az oligoszacharid láncok száma, finomszerkezete rendkívüli módon változik, aminek függvényében módosul a biológiai funkció. Kiemelt figyelmet érdemel a terminális szialsav jelenléte vagy hiánya [21, 22]. Ismeretes, hogy a pozitív akut fázis reaktáns orozomukoid oligoszacharid szerkezete hasonlóan jelentős mértékben módosul inflammatívban, ami fontos funkcionális következményekkel jár. Ilyen pl. szelektinligandum struktúrák felszaporodása, ami a sejtigráció befolyásolásában juthat szerephez.

A peptidil-argininnek enzimmediált poszttranszlációs módosulása peptidil-citrullin szerkezetet eredményez. PCP-s betegekben kimutatták, hogy ciklikus citrullinált peptidok (CCP), citrullinált filaggrin és fibrinogén ellen előfordulnak IgG izotípusú autoantitestek. Hasonlóan kimutathatók *synovialis* proteinek (vimentin, II. típusú kollagén, α -enoláz) elleni antitestek. Az antitest-pozitivitás a klinikai tünetek megjelenése előtt évekkel észlelhető lehet, a korai esetekben 50-70% arányú, ami konstans marad. A jelenség és a PCP patogeneze közötti összefüggés még nem teljesen tisztázott, az adatok (a klinikai tüneteket megelőző megjelenés, a konstans mivolt, az experimentális megfigyelések) arra utalnak, hogy esetleg az immunválasz szabályozásának zavaráról van szó, és hogy az anti-CCP antitesteknek patogenetikai szerepük lehet. A citrullinált proteinek degradációja fokozott. A vizsgálatok szerint az IgM típusú antitestek jelenléte a leg-

stabilabb, ami az anti-CCP antitesteket termelő B-lymphocyták permanens aktivációjára utal. A genetikai összefüggések, a betegség klinikai sajátosságaival megfigyelt kapcsolat, a környezeti tényezőkkel (pl. dohányzás) észlelt korreláció alapján a PCP-s betegek legalább két egymástól elkülöníthető csoportja határozható körül. Az antitest-pozitivitás PCP-ben 60, az átlag populációban 2, az autoimmun betegségekben valamivel több mint 2%-os. Sem a specifikus IgG, sem az IgM izotípusú molekulák oligoszacharid-összetételével nem foglalkozik az irodalom [8, 23].

A PCP tehát egy olyan szervezeti „elhárító”, inflammatoricus válaszreakció, aminek kiváltó oka jelenleg nem pontosan ismert, így az értelemszerűen el nem hárítható. A válaszreakció nem adekvát, túlméretezett, így önmaga válik kór-/károkozó jelenséggé, az individuuum „betegségévé”. Hasonló, analóg folyamatoknak tekinthetők az enteritis regionalis sec. Crohn, vagy a spondylarthritis ankylopoietica sec. Bechterew.

Tézis III: atherosclerosis

Az atherosclerosis a nagy és középnagy artériákat érintő aszimmetrikus, göcös jellegű folyamat. Kitértetett lokalizációk az átlagban alacsony, de nagy oszcillációval jellemezhető, nyíróerőnek kitett érterületek, elágazódások. A legkifejezettebb elváltozások a t. intimában jelentkeznek, de törvényszerű, hogy a folyamatban kezdettől fogva részt vesz az artériafal minden rétege. Az érfal meghatározó építőelemei a simaizomrostok mellett a kötőszöveti sejtes, rostos és alapállomány. Az utóbbi domináns alkotókövei az artériafal jellemző, sajátos proteoglikán (verzikán, perlekán, dekorin, biglikán) molekulái, amelyek aktív résztvevői a metabolikus folyamatoknak élettani és patológias helyzetben egyaránt. Nutritív kis erek (vasa vasorum) csak a t. adventitiában található, amelyek a t. media rétegbe is behatolnak. Az ép t. adventitiában fibroblastok mellett macrophagok és mastocyták is fellelhetők, körülöttük adiposus szövet található. Az artériarendszeren belül az egyes érszakaszok szerkezete, felépítése nagymértékben különbözik, az endothelium funkcionális sajátosságai is változnak [24, 25, 26].

A kórfolyamat kiváltó okai az ún. kockázati tényezők (hypertensio, dyslipidaemia, diabetes mellitus, obesitas stb.), valójában kórokozó tényezők. Az első, bevezető jelenség az „endotheliumdiszfunkció”, amely az endotheliumsejtek mikrosérülését, aktiválását, mindenképpen élettani funkciójának módosulását jelenti. Minden szövet-, sejtkárosodás esetében a szervezet azonnali védekező, elhárító választ indít be, így van ez ebben az esetben is. Az endotheliumsejtek specifikus tároló granuláim a Weibel-Palade-testek [27, 28]. Ezekben a von Willebrand-faktor mellett más biológiailag aktív anyagok (P-szelektin, fukozil-transzferázok, CD-63, eotaxin, IL-8, endotelin, angiopoetin, oszteoprotegerin, szöveti plazminogénaktivator) tárolódik. Az aktív molekulák ezen tárháza te-

szí lehetősévé a Weibel-Palade testek-azonnali bekapcsolódását a védekező, inflammációs folyamatokba, a vascularis tónus, a haemostasis és az angiogenesis szabályozásába. A szekretagóg anyagok sora is hosszú, a mediátor a C⁺⁺ és a cAMP. Ide sorolhatók pl. a hisztamin, trombin, komplement-komponensek, vascularis endothelialis növekedési faktor, szuperoxidanion vagy a szerotonin, epinefrin, vazopresszin. Legfőbb inhibitor az NO. A sérülés által kiváltott válasz a Weibel-Palade-testekben tárolt anyagok szekréciója révén azonnali, a citokinek által kiváltott, amelyek aktiválják az endotheliumsejteket (pl. TNF- α , IL-1) néhány órát igényel. A legkorábban érkező sejtek a thrombocyták, majd a leukocyták. Íme az inflammatoricus védekező válasz kettős arca: microthrombusképződés és leukocytamigráció. A sejtvárandulás szervezésében, bonyolításában kemokinek, valamint adhéziós molekulák tevékenykednek. Ez utóbbiak között a legfontosabbak az E-, L- és P-szelektinek, a β 1- és β 2-integrinek, valamint ezek ligandumai (vascularis sejt adhéziós molekula, intercelluláris sejt adhéziós molekula stb.). Ezek kölcsönös jelenléte a különböző sejtfeleségekben megmagyarázza többek között a thrombocyták egymás közötti, a thrombocyták és más sejtek (leukocyta, endothelium) kötődését, aggregációját [29, 30, 31, 32].

A dyslipidaemia által kiváltott artériafal-elváltozások rövid összefoglalásaként a következő, részben egymást követő, részben szinkrón, egymás hatását is befolyásoló történések említhetők. Fokális endotheliumaktiváció, esetleg microlaesio thrombocytakitapadást vált ki, tartalmuk szabaddá válik. Fokozódik az LDL-molekulák érfali infiltrációja, aminek következményeképpen fokozott lesz a monocyta/macrophag (Mo/Ma) phagocyta tevékenység, ez pedig citokinek (INF- α , IL-1), kemokinek felszabadulásával jár. Az LDL-molekulák kötődnek a proteoglikánokhoz, amelyek összetétele, mennyisége megváltozik. A proteoglikánok fogságában levő LDL kóros mennyiségben, mértékben alakul át. Az oxidált LDL, ami jó autoantigén, csak az ún. eltakarító receptorok révén kerülhet eltávolításra, ha győznék a Mo/Ma sejtek. Ezek túltelődnek az LDL-lel, a kínálat meghaladja a phagocytakapacitást és végül elhalnak, hogy újabb eltakarítandó anyagot képezzenek. A habos sejt képződés is erőteljes citokinaktiválással jár. Olyan kóros (oxidációs) termékek, foszfolipidek képződnek, amelyek újabb és újabb inflammációs stimulust jelentenek, erősítve az endotheliumaktivációt.

Ezen rövid, leegyszerűsített leírás alapján is egyértelmű, hogy a kóros artériafali történésorozat az első perctől kezdődően védekező reakció, inflammatio, hogy a naturalis immunválasz és a kóros tényezők csatája zajlik [33, 34, 35, 36]. Ebben természetesen nemcsak pro-, hanem antiinflammatoricus tényezők (pl. IL-10, TGF- γ) is folyamatosan részt vesznek. Elementáris szerepük van az artériafal jellegzetes proteoglikánjainak, amelyek az LDL kötésén túl biológiailag aktív anyagok egész sorával lépnek kapcsolatba. Az ismert proteoglikánok között sajátos helyet foglalnak el azok, amelyek

a proteinmaghoz kötött heparán-szulfátot is tartalmaznak. Ezek képesek kötődni citokinekhez, kemokinekhez, sejtfelszíni és mátrixproteinekhez. Ennek révén befolyásolják az inflammatióban közreműködő sejtek érését, fenotípusát, aktiválódását, a sejt migráció minden lépését, a kemotaxist, a leukocytagörgést, szoros kötődését az endotheliumon, az átjutást a sejtek között és a membrana basalison. Az inflammatiós folyamatban a krónikussá alakulást és a reparációt is modulálják. A sejt felszíni proteoglikánok között a szindekán család tagjaiban található a legnagyobb mennyiségű heparán-szulfát. Megoszlásukra jellemző a sejtspecificitás és sejtfejlődési stádium függőség. Az ún. kis, leucingazdag proteoglikán tagok (pl. dekorin, biglikán) a TGF- β -hoz kötődve semlegesítik annak hatásait [37]. Az érfali történések egészébe különböző autoimmun reakciók is csatlakoznak, végül is a folyamat önfenntartóvá válik [16, 38, 39, 40, 41].

Az atherosclerosis ab origine krónikus jellegű inflammatoricus folyamat, egyedi, különleges vasculitis szindróma. Az érfal morfológiai és funkcionális károsodása az ún. kockázati tényezők (= kórokozó folyamatok) és a szervezeti védekező, elhárító válasz, az inflammatio közös produktuma, végterméke. Ebben az esetben tehát az ún. kockázati tényezők tarthatók az elsődleges „betegségeknek”, amelyek újabb betegséget eredményeznek. Bizonyos, hogy az individuum státusától függően az elhárító, inflammatiós folyamat is lehet inadekvát akár a naturális, akár a specifikus, adaptív immunválasz defektusa, regulációs zavara következtében, ami szintén fontos szerephez jut a történések alakításában.

Szintézis

Az élő szervezet szövetei, sejtjei még élettaninak minősíthető, külső és belső környezeti változások kapcsán is ki vannak téve sérülésnek, kisebb-nagyobb károsodásnak. Elégséges, ha olyan mindennapi eseményre gondolunk, mint a táplálkozás. Egyetlen almát, egyetlen harapás kenyeret el nem fogyaszthatunk anélkül, hogy egyetlen gingivakapilláris ne sérüljön meg. Az elfogyasztott első kanál leves sokszor lehet 37 °C-nál melegebb, vagy a hűsítő ital akár 20 °C-nál is hűvösebb. Az igazi, valódi kárt okozó behatásoknak azonban jó hosszú a sora. A szervezet minden kártékony behatás okozta szervi, szöveti, sejt károsodás esetén azonnal védekező, elhárító, helyreállító választ indít be. Ezek lényegesen különböznek a károsító tényező jellegétől, erősségétől, tartamától, az érintett anatómiai régió szerkezeti/funkcionális sajátosságaitól, a sérülés kiterjedésétől függően. Az azonban bizonyos, hogy a szervezeti válaszreakció helyi történések mellett mindig az egész szervezet mozgósítását jelenti, az egész szervezet egységesen, rendezetten, összehangolva válaszol, hogy restitutio ad integrum következék be.

A kórokozó tényezők nagyon különbözőek. Lehetnek fizikai (trauma, hő), kémiai (organikus, szervetlen), biológiai

(antigén, antitest, infekciós ágens) jellegűek. Nemritkán nem egyetlen kórokozóról van szó, trauma pl. gyakran társul infekcióval. A steril inflammatiót kiváltó okok is sokrétűek. Biológiai jellegű pl. a sejt pusztulás által kiváltott (infarctus myocardi, infarctus cerebri, autoimmun folyamat), míg kémiai pl. a húgysav vagy szilikátok által provokált reakció. A közös, hogy mind inflammatio, azaz nem specifikus, naturális immunválasz. Az is közös, hogy a reakció azonnali. Minden esetben meghatározó az arteriolák és a posztkapilláris vénulák részvétele. Az előbbieket kitérítve és átjárhatóbbá válva (mastocyták) vérbőséget, melegséget, duzzanatot okoznak, míg az utóbbiak órákon belül fehérvérsejtek extravasatióját teszik lehetővé. Így alakul az első védelmi vonal citokinek, kemokinek felszabadulásával, szolubilizáló anyagok (komplementkomponensek, kollektinek, esetleg antitestek) közreműködésével [35, 36]. A citokinek auto-, para- és endokrin hatásokkal rendelkezve a hepatocytákban akut fázis reaktánsok tömeges termelését indukálják, amelyek integráns, elengedhetetlen résztvevői az ún. akut fázis reakciónak. Ezek szérumbeli koncentrációváltozástól függően pozitív (emelkedés) vagy negatív (csökkenés) jelzővel illethetők. Valamennyien egyedi biológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, de a végeredmény szempontjából mindig az együttes összehatás a meghatározó [2, 3, 8, 9].

Az inflammatiós válasz a szervezet védelmét, integritását szolgálja. Ez egyértelmű pl. infekció esetében. De még akkor is számolni kell azzal, hogy a védekezésnek ára van. A granulocyták által termelt reaktív oxigénradikálok, Na-hipoklorit, proteázok pl. nemcsak a kórokozókat semlegesítik, hanem az érintett szövet sejtjeit is károsítják. A kár azonban megéri, a haszon az individuum fennmaradása, esetleg tökéletes integritása. Az ún. steril inflammatiós folyamatok között több olyan említendő, amelyekben a szervezeti válasz felesleges vagy kifejezetten káros a szervezetre nézve [35]. Cerebrális vagy myocardialis infarctus során az érintett terület sejtjei necrosis áldozatává válnak. A sejtmembrán károsodik, aktiválódva felbomlik, a sejt tartalom szabaddá válik, sajátos proinflammatoricus hatású molekulák keletkeznek. Így alakul ki az ún. károsodáshoz társuló molekuláris mintázatok (angol rövidítéssel DAMPs), amelyeket sajátos receptorok (pl. Toll-like receptorok) érzékelnek, inflammatio generálódik. A fehérvérsejtek felvonulnak, „védekezésbe” kezdenek, intenzív inflammatio gerjesztődik, szemben az apoptosissal, ami inkább toleranciát indukál. Az elhárító válasz eszközei az épen maradó sejtek károsításával tovább növelik a bajt. Egyértelműen előnyös lenne az inflammatio gátlása az individuum szempontjából nézve. A necrosis áldozatául esett sejtekből felszabaduló proinflammatiós tényezők egyike a húgysav lehet. Diathesis urica esetében a húgysav lerakódik az ízületekben, a vesében, ahol steril inflammatiót kelt. A folyamat ismétlődve súlyos szöveti károsodáshoz, funkcióromláshoz vezethet. A bőr alatti kötőszövetbe került idegen anyag (pl. tüske) önmagában nem patogén, a szervezet mégis len-

dületes elhárító válaszbba kezdhet. Elhárítás, eltávolítás ebből ugyan nem lesz, de a védekezés eredménye az idegen test tömegének többszörösét kitevő szövetfeszaporodás, idegentest-granuloma lehet. Jobb lett volna a semmittevés. A steril inflammatio genezisében a vizsgálatok szerint domináns az IL-1 szerepe, szemben pl. az infekciós eredetű folyamatban karmesterként ismert TNF- α , IL-1, IL-6 triumvirátussal.

Obesitásban az adipocyták száma és mérete is megnövekszik. A sejtanycsere megváltozik, adipokinek termelődnek, védekező, inflammatoricus válasz indukálódik, citokinfeszabadulás észlelhető [43, 44]. Így tehát az obesitas is noxaként tekinthető.

Összegezve tehát elmondható, hogy az inflammatio az élő organizmus védekező, elhárító, helyreállító válasza, eszköze a károkozással, sérüléssel szemben. Az individuuum integritását, fennmaradását szolgáló reakció; jellege, mérete lehet inadekvát (természetes, adaptív immunitás defektusa, regulációs zavara), az esetek egy részében maga a nem indokolt, nem szükségszerű védekező válasz válhat, válik „betegséggé”. Az inflammatio jelenség lényegének megértését követő szemléletmód-változás szükségszerű, fontos következményekkel jár a klinikai gyakorlatban.

IRODALOM

- [1] Baumann, H., Gauldie, J.: The acute phase response. *Immunol. Today*, 1994; 15: 74-80.
- [2] Moshabe, H.: Cytokines and the hepatic acute phase response. *J. Pathol.*, 1997; 181: 257-266.
- [3] Gabay, C., Kushner, I.: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 448-454.
- [4] Rosen, S.D.: Ligands for L-selectin. Homing, inflammation, and beyond. *Ann. Rev. Immunol.*, 2004; 22: 129-156.
- [5] Luo, B-H., Carman, C. V., Springer, T. A.: Structural basis of integrin regulation and signaling. *Ann. Rev. Immunol.*, 2007; 25: 619-647.
- [6] Frommhold, D., Kamphues, A., Hepper, I., et al.: RAGE and ICAM-1 cooperate in mediating leukocyte recruitment during acute inflammation in vivo. *Blood*, 2010; 116: 841-849.
- [7] Chang, J., Patton, J. T., Sarkar, A., et al.: GMI-1070, a novel pan-selectin antagonist reverses acute vascular occlusion in sickle cell mice. *Blood*, 2010; 116: 1779-1786.
- [8] Jakab, L., Kalabay, L.: The acute phase reaction syndrome: The acute phase reactants. *Acta Microbiol. Immunol.*, 1998; 45: 409-418.
- [9] Jakab, L.: A szervezeti „acute phasis reactio”. *Orv. Hetil.*, 1993; 134: 563-568.
- [10] Leed, D. M., Weinblatte, M. E.: Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2001; 358: 903-911.
- [11] Jakab, L.: A polyarthritis chronica progressiva (RA) pathogenesisének néhány új szempontja. *Orv. Hetil.*, 1993; 134: 2133-2138.
- [12] Brennan, F. R., Mikecz, K., Buzás, E. I., et al.: Antigen-specific B cells present cartilage proteoglycan (aggrecan) to an auto-reactive T cell hybridoma derived from mouse with proteoglycan-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.*, 1995; 101: 414-421.
- [13] Smith, J. B., Haynes, M. K.: Rheumatoid arthritis-A molecular understanding. *Ann. Int. Med.*, 2002; 136: 908-922.
- [14] Choy E, H. S., Panayi, G.S.: Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 907-916.
- [15] Szekanecz, Z., Koch, A.E.: Update on synovitis. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2001; 3: 53-58.
- [16] Szekanecz, Z., Soltész, P., Kerekes, Gy., et al.: Akcelerált atherosclerosis és vasculopathiák reumatológiai betegségekben. *Imm. Szemle*, 2010; 2: 4-14.
- [17] Bond, A., Alavi, J. S., Axford, P., et al.: The relationship between exposed galactose and N-acetylglucosamine residues on IgG in rheumatoid arthritis (RA), juvenile chronic arthritis (JCA) and Sjögren, s syndrome (SS). *Clin. Exp. Immunol.*, 1996; 105: 99-103.
- [18] Arnold, J. N., Wormald, M. R., Sim, R. B. et al.: The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Ann. Rev. Immunol.*, 2007; 25: 21-50.
- [19] Buzás, E. I., Bence, Gy., Pásztói, M., et al.: Carbohydrate recognition systems in autoimmunity. *Autoimmunity*, 2006; 39: 691-704.
- [20] Scott, D. L., Wolfe, F., Huizinga, T. W.: Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2010; 376: 1094-1108.
- [21] Blank, M., Shoenfeld, Y.: Sialic acid-IVIG targeting CD22. *Blood*, 2010; 116: 1630-1632.
- [22] Séité, J-F., Comec, D., Renaudineau, Y., et al.: IVIG modulates BCR signaling through CD22 and promotes apoptosis in mature human B lymphocytes. *Blood*, 2010; 116: 1698-1704.
- [23] Klareskog, L., Rönnelid, J., Lundberg, K., et al.: Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Ann. Rev. Immunol.*, 2008; 26: 651-675.
- [24] Galkina, E., Ley, K.: Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. *Ann. Rev. Immunol.*, 2009; 27: 165-197.
- [25] Jakab, L.: Inflammatio és atherosclerosis. *LAM*, 2007; 17: 759-764.
- [26] Rey, F. E., Pagano, P. J.: The reactive adventitia. Fibroblast oxidase in vascular function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2002; 22: 1962-1971.
- [27] Rondaij, M. G., Bierings, R., Kragt, A., et al.: Dynamics and plasticity of Weibel-Palade bodies in endothelial cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1002-1007.
- [28] Johnsen, J., Lopez, J. A.: VWF secretion: what, s in a name? *Blood*, 2008; 112: 926-929.
- [29] Caligiury, G., Kaveri, S. V., Nicoletti, A.: IL-20 and atherosclerosis. Another brick int he wall. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006; 26: 1929-1930.
- [30] Raines, E. W.: Inflamed endothelium: an EPC adhesion kit. *Blood*, 2007; 109: 4118.
- [31] Quast, T., Tappertzhofen, B. Schild, C., et al.: Cytohesin-1 controls the activation of RhoA and modulates integrin-dependent adhesion and migration of dendritic cells. *Blood*, 2009; 113: 5801-5810.
- [32] Kuwano, Y., Spelten, O., Zhang, H., et al.: Rolling on E-or P-selectin induces the extended but not high-affinity conformation of LFA-1 in neutrophils. *Blood*, 2010; 116: 617-624.
- [33] Hansson, G. K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.*, 2005; 352: 1685-1695.
- [34] Jakab, L.: A szervezeti védekezés módja és eszközei atherosclerosisban. *LAM*, 2009; 19: 23-27.
- [35] Rock, K. L., Latz, E., Ontiveros, F., Kono, H.: The sterile inflammatory response. *Ann. Rev. Immunol.*, 2010; 28: 321-342.

- [36] Wagner, R. D. D., Frenette, P. S.: The vessel wall and its interactions. *Blood*, 2008; 111: 5271-5281.
- [37] Götte, M.: Syndecans in inflammation. *FASEB J.*, 2003; 17: 575-591.
- [38] Wick, G., Perschinka, H., Millonig, G.: Atherosclerosis as an autoimmune disease: an update. *Trends Immunol.*, 2001; 22: 665-669.
- [39] Curtiss, L.: Reversing atherosclerosis? *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 1144-1146.
- [40] Nathan, C.: Points of control in inflammation. 2002; 420: 846-852.
- [41] Serhan, C. N.: Resolution phase of inflammation: Novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. *Ann. Rev. Immunol.*, 2007; 25: 101-137.
- [42] Walder, K., Kantham, L., McMillan, J. S. et al.: Tanis: A link between type2 diabetes and inflammation. *Diabetes*, 2002; 51: 1859-1866.
- [43] Halberg, N., Schraw, T. D., Wnag, Z. V., et al.: Systemic fate of the adipocyte-derived factor adiponectin. *Diabetes*, 2009; 58: 1961-1970.
- [44] Febbraio, M. A.: GP130 receptor ligands as potential therapeutic targets for obesity. *J. Clin. Invest.*, 2007; 117: 841-849.

(Prof. dr. Jakab Lajos, Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, 1125 Budapest, Kútvölgyi út 4. Tel.: 06 (1) 325-1100)





Reumatológiai Oktatási Program Szakdolgozóknak

2012. október 25-27.

Siófok, Hotel Azúr

www.newcongress.hu

ELSŐ ÉRTESÍTŐ

Húsz évvel ezelőtt kezdte el működését az első „orvosi” immunológiai tanszék

BENCZÜR MIKLÓS, JÁNOSSY GYÖRGY, PETRÁNYI GYŐZŐ

Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, Budapest

Az idő múlásával feledésbe merülhetnek olyan események és jelentős eredmények, amelyek szervezeti háttére a körülmények változása és átszervezések miatt megszűnt. Ilyen a budapesti Orvostovábbképző Egyetem (OTE) 1991-ben létrehozott Immunológiai Tanszékének aktivitása, mely nagymértékben elősegítette az orvosi egyetemek klinikai immunológiai képzésének fejlődését. „A Magyar Immunológiai Társaság Története” című könyv – amely Csaba Béla kezdeményezésével jelent meg – ezt a tanszéket is megfelelően méltatta, de a tanszék kialakulásának körülményei és jelentősége az egyetemek szervezett immunológiai oktatásában további hangsúlyozást érdemel. A modern orvostudomány jelen fejlődése alátámasztja továbbá, hogy a klinikailag orientált alapkutató – és annak összehangolt tanítása – az immunológia területén maradandóan fontos. Ezért e helyen az évforduló alkalmával összefoglaljuk a klinikai immunológia múltjának ezen fejezetét. Felelevenítjük az elméleti immunológiai oktatás első lépéseit, majd az Orvostovábbképző Egyetem (OTE) keretében megalakult Immunológiai Tanszék kollaborációs hálózatának és nemzetközi kapcsolatrendszerének körülményeit.

Gergely János 1973-ban az Eötvös Loránd Tudományegyetemen létrehozta az ország első immunológiai tanszékét, és ezzel a fővárosban megkezdődött az alap immunológiai egyetemi oktatás. Ezen úttörő lépést követően ma már az orvosegyetemeken – így Budapesten Falus András és Füst György, Pécsen Németh Péter, Szegeden Mándy Ivette és Debrecenben Rajnavölgyi Éva vezetésével az immunológiai alapképzés szervezeten és magas szinten folyik.

Az elméleti képzés 20 év előtti szervezett fejlődését azonban egy további körülmény is jócskán elősegítette. Ez a támogatás a budapesti OTE Immunológiai Tanszékéről származott. E tanszék első vezetője e cikk társszerzője volt, aki ez időben az Immunológiai Szakmai Kollégium és a Magyar Immunológus Társaság elnöki tisztségét, valamint a budapesti Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet (OHII) vezető pozícióját együtt töltötte be. Ez a tudománypolitikailag előnyös helyzet sokat jelentett az orvosi egyetemek számára az egységes immunológiai elméleti oktatás megteremtésében,

mivel ezek az intézmények a helyi hatásokon túlmenően egyértelmű szervezett külső támogatást is kaphattak. A továbbiakban összefoglaljuk az OTE és OHII szervezeti és klinikai jellegzetességeit, amely jó alapot nyújtott a tanszék megalakulásának és működésének.

Az előzmények szerint 1912-től 1936-ig a posztgraduális képzést az Orvosi Továbbképzés Központi Bizottsága irányította különböző kórházak részvételével. Húsz év múltán 1956-tól azonban az orvosi továbbképzés Magyarországon központosított formában folytatódhatott, most már centrálisabban, szervezett kórházi háttérrel és kijelölt országos intézetek bevonásával. A budapesti Szabolcs utcai Állami Kórházat hivatalosan 1956. január 1-jétől nevezték ki Orvostovábbképző Intézetnek (OTKI). Megalakulásától kezdve az OTKI álláshelyei a felsőoktatásnak megfelelően szerveződtek, egyetemi tanári és docensi irányítással, bár egyetemi elnevezést, mint Orvostovábbképző Egyetem (OTE) csak 1986-tól kapott. Az OTE 1993-ban Haynal Imre professzor nevét (HIETE) vette fel. A HIETE önálló egyetemi rangja 1999 decemberében szűnt meg oly módon, hogy még két évre 2001-ig átszervezett formában a Semmelweis Egyetem egyik karaként működhetett.

Az OTKI, illetve az OTE (és HIETE) működésük során számos jelentős eredménnyel büszkélkedhettek. Az országos intézetek kiváló szakmai háttérére alapozva 1961-től kezdődően a „külső” tanszékek sora jött létre. E fejlemények olyan szakmákat képviseltek, amelyek a négy orvosi egyetemünkön, mint oktatási egységek, még nem is léteztek, ugyanakkor az országos intézetekben megfelelő akadémikusok, szakemberek és továbbképzési kapacitás állt rendelkezésre. Az egyetemen tevékenykedő nyolc akadémikus közül (Hollán Zsuzsa, Pálos A. László, Pásztor Emil, Tariska István, Eckhardt Sándor, Vizi E. Szilveszter, Gáti István, Petrányi Győző) hat szakember volt egy-egy ilyen elismert „külső” tanszék vezetője. Munkatársaik orvosi és kutatói képességeik mellett a továbbképzést gazdaságos szervezettségben biztosították.

Az OTE Immunológiai Tanszék megalakulásával egyidejűleg 1991-ben az Országos Vértranszfúziológiai Szolgálat (OVSZ) levált az előzetes egységes Országos Hematológiai és

Vértranszfúziológiai Intézetéről. A létrejött Országos Hematológiai és Immunológiai Intézet (OHII) az immunológiai profilján belül főként a legfontosabb idevágó klinikai immunológiai ágazatokra alapította érdeklődését. Ez a tudományos terület a „transzplantációs immunológia” volt, amely az ország veseátültetés és csontvelő-transzplantációs tevékenységében látta el alapvető immunogenetikai és klinikai feladatait. Egy fontos további tényező volt, hogy az OHII tanszéki kapcsolata az OTE-vel (és később a HIETE-vel) elősegítette az Európai Közösséghez való magas szintű kapcsolódást.

Mint hogy a magyarországi alapvető orvosi szervezettségi feltételek megvoltak, a következő lépés a klinikai immunológiai oktatás irányában a nemzetközi támogatás megszerzése volt. Az ez idő tájt irányadó európai szervezet, a TEMPUS (European grants, Bruxelles), pályázatok formájában került bevezetésre. Pályázatainkban a klinikai immunológia oktatásának bővítésére országunkból elsősorban Benczúr Miklós, Pálóczi Katalin és Petrányi Győző vettek részt.

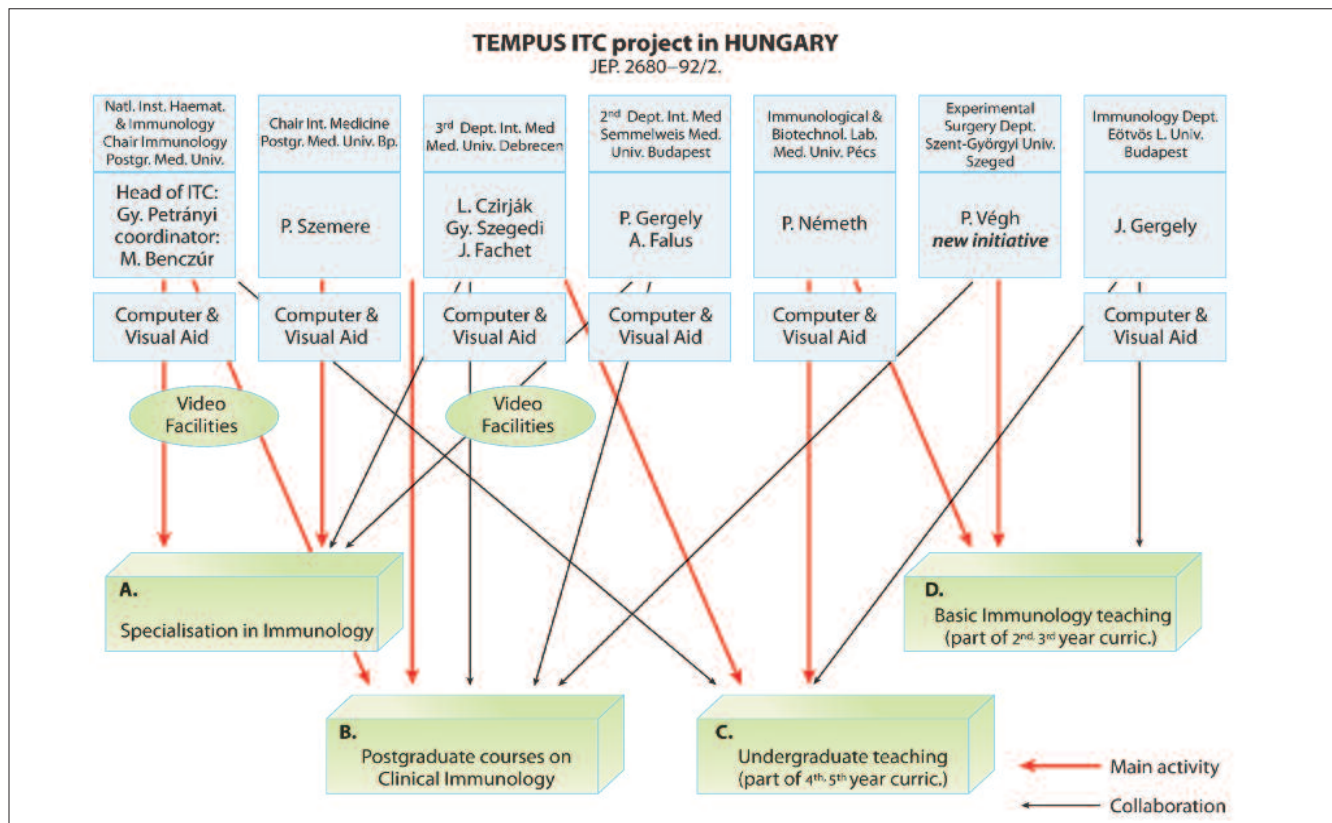
A külföldi társvezetés, ami az e típusú pályázatok előfeltétele, 1992-ben Jánossy György, az OHVI volt munkatársa (majd 2006-tól az MTA külső tagja) vezérletével valósult meg, aki a londoni Royal Free Hospital School of Medicine, University of London immunológus professzora volt. A további három európai egyetem támogatása Professor Ch. Huber (Gutenberg University, Mainz, Németország), Professor E.

Svehag (Odensee University, Dánia) és Professor G. Pizzolo (University of Verona, Olaszország) révén nyilvánult meg.

Az Európai Közösség oktatási támogatása elsőként három évre terjedt, és az egyéves hosszabbítással négy évre szült. A TEMPUS program címe a következő volt: „The introduction of organized computer-supported postgraduate and undergraduate education for clinical immunology in Hungary” (Tempus JEP-02680). Az első év sikerei után a projekt vezetését, amint az tervezve is volt, a magyarországi koordinátor (Benczúr Miklós) vette át. A negyedik évre szóló támogatás már Benczúr vezetésével futott (Tempus JEN-02680).

A TEMPUS projekt azt a célt szolgálta, hogy valamennyi hazai orvosegyetemen az immunológia oktatása az alapok és a klinikai immunológia oktatásának összehangolásával, mint önálló kurrikulum elismerést nyerjen. Ez mindegyik orvosegyetemen sorra került, nagy részben a már fennálló gyakorlatok bevonásával. Az 1980-as évek táján az egyes egyetemeken az immunológia oktatása, esetleg más tárgyakba integrált módon, már korábbi tradíciókhoz kapcsolódott, amint azt például a DOTE Kórélettani Tanszéke esetén láttuk. Más egyetemeken az elismertségért folyamodni kellett. Az egyes immunológiai egységek részvételét a projektben az 1. ábra mutatja be.

A TEMPUS projekt működése alatt az alábbi kiemelt célok teljesültek:



1. ábra
A Tempus projekt szerkezete és kapcsolatai

(i) Valamennyi orvosegyetem immunológiát oktató munkacsoportjai oktatási eszközöket, szakkönyveket és technikai felszereléseket kaptak (komputerek, szoftverek, videoberendezések, mikroszkópok stb.). Külön érdemes felsorolni azokat az elméleti és klinikai témákat felölelő szakkönyveket, amelyek abban az időben nemzetközileg a legjobb új oktatási anyagok voltak. Ezeket Jánossy György előnyös áron több száz példányban Londonban beszerezte és hazaküldte (1. táblázat és 2. ábra).

(ii) Az új digitális és videotechnikát alkalmazva elkészültek azok az oktatási anyagok, amelyek támogatták az immunológiai folyamatok és kórképek bemutatását és oktatását. Példaként emlíjtük a „Polysystemic Autoimmune Diseases” videofilmeket, amelyeket Czirják László és munkatársai Kiss Emese, Zeher Margit, Dankó Katalin és kollégáik készítettek,

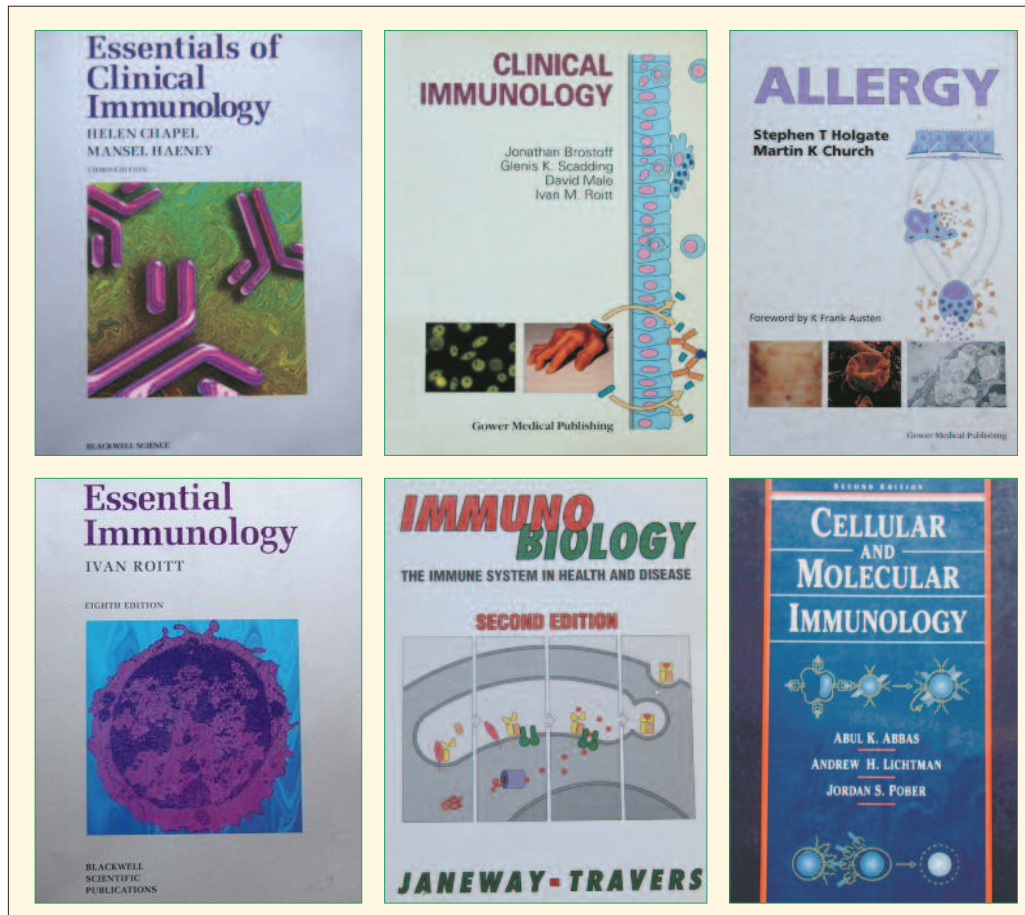
valamint Falus András és Németh Péter könyvét és jegyzetét (1. táblázat). Ezeknek a háttérét és alapját képezték a külföldről beszerzett videófilmek és a négy különböző „Slide Atlas”, amely az elméleti és klinikai immunológiai oktatás teljes diaanyagát felölelte.

(iii) A projekt támogatásával itthoni szakkönyvek, majd tankönyvek jelentek meg (3. ábra és 1. táblázat). Oktatási diasorozatok készültek, melyek Falus András Immunológia könyvének ábráit is magukba foglalták.

(iv) Az orvosegyetemeken a kialakuló oktatási egységek az alap és klinikai immunológia oktatásában felhasználták a projekt által beszerzett és rendelkezésre bocsátott eszközöket, valamint az együttműködésben megírt szakkönyveket, jegyzeteket és oktatási segédleteket.

1. táblázat. A projektben alkalmazott és részben az együttműködés során alkotott, az oktatást szolgáló könyvek, jegyzetek és videók összefoglalása

Oktatást támogató szakkönyvek		
Essential Immunology	Ivan Roitt	Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1991. 448. old.
Cellular and Molecular Immunology	Abbas, K. A., Lichtman, A. H., Poher, J. S.	W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1991. 457. old.
Clinical Immunology	Brostoff, J., Scadding, G. K., Male, D., Roitt, I. M.	Gower Medical Publishing, London, 1991.
Essentials of Clinical Immunology	Chapel H., Haeney, M.	Blackwell Scientific, London, 1988.
Hazai szerzők Tempus által támogatott oktatási anyagai		
Immunológia. Élettani és molekuláris alapok	Falus A.	Tempus ITC, Budapest, 1993. ISBN 963-04-3075-4
Immunológia. Élettani és molekuláris alapok – oktatási diaposzítív sorozat	Falus A.	Tempus ITC, Budapest
Klinikai immunológia	Gergely P.	Medintel, 1997 ISBN 963 8433 124
Klinikai immunológia I. Elmélet	Petrányi Gy., Bencsúr M., Falus A. (szerk.)	Medicina, Budapest, 1988. ISBN 963 241 793 3
Klinikai immunológia II. Klinikum	Szegedi Gy., Gergely P., Sipka S., Szemere P. (szerk.)	Medicina, Budapest, 1990. ISBN 963 241 793 3
Klinikai immunológia II. Módszerek	Füst Gy., Merétey K., Rajnavölgyi É. (szerk.), Vajda J.	Tempus ITC, Budapest, 1993. ISBN 963 241 793 3
A legjobban ismert emlős sejt, a B-lymphocytá száz arca	Uher F.	Tempus ITC, Budapest, 1995.
Immunobiology with Molecular and Physiological aspects	Falus A., Bencsúr M.	Tempus ITC, Budapest, 1996. ISBN 963 04 76991
A Tempus által támogatott oktatási videófilmek		
Polysystemás és autoimmun betegségek (oktatási videó, 180 min)	Kiss E., Czirják L., Zeher M., Dankó K.	Tempus ITC, 1994.
Az immunológia alapjai (oktatási videó, 160 min)	Falus A.	Tempus ITC, 1994.
Szteroidkezelés (oktatási videó, 10 min)	Nyirkos P.	Tempus ITC, 1994.
Csontvelő-átültetés (oktatási videó, 30 min)	Pálóczi K. Eckhardt B.	Tempus ITC, 1995.



2. ábra
A projekt részére beszerzett külföldi tankönyvek és kézikönyvek

Budapesten a graduális képzésben Gergely Péter és Falus András, a posztgraduális képzésben Petrányi Győző, Benczúr Miklós és több további, a klinikai immunológia más-más területének kiváló szakembere vett részt. Debrecenben a klinikai orientációjú graduális képzést Szegedi Gyula és Czirják László szervezte. Pécsen a patológiai hangsúlyú graduális immunológiai képzést Németh Péter vette szárnyai alá, míg Szegeden Végh Pál sikeresen bevezette a szervezett alap és klinikai immunológia oktatást, hangsúlyozva a transzplantációs és az immunhematológiai vonatkozásokat.

(v) Kihhasználva a fent említett európai együttműködő egyetemek segítségét, a TEMPUS Trans-European Mobility Scheme for University Studies keretében magyar szakemberek Európa vezető transzplantációs centrumaiban Angliában és Németországban tanulmányúton vettek részt. Ez a magyarországi csontvelő-transzplantációs program sikeres beindítása, oktatása és továbbfejlesztése érdekében történt. A tanulmányutakon ugyanis a kollégák részletes kezelési és diagnosztikai információkat gyűjtöttek azért, hogy a legfrissebb ismereteket az új csontvelő-átültetési osztályon alkalmazzák. Pálóczi Katalin, Dénes Róbert és Benczúr Miklós vettek részt e rövid, de intenzív klinikai tanulmányutakon, közvetlenül a budapesti csontvelő-transzplantációs osztály kibővítése előtt, vagy azzal egyidőben.

A Tempus projekt elnyerése a kellő pillanatban megadott segítséget jelentette, és kovásza lehetett az immunológia kurrikulumként történt elismerésének, és ezzel együtt oktatásának. A klinikai témának és egyetemi oktatásának permanens elfogadásához a küzdelmet a graduális oktatást végző kollégák sikerrel megvívták.

További nagyvonalú fejlemény az országban a klinikai immunológia és hematológia összehangolásával a szakorvosképzést szolgáló posztgraduális kurzusok megindítása volt.

Az OHII posztgraduális oktatási tevékenysége 1994 után az Intézet 3 tanszéke között megoszlott. Ezek a tanszékek a következők voltak: (i) a budapesti Haynal Imre Egészségtudományi Egyetem (HIETE) hatásköre alatt működő Hematológiai Tanszék és (ii) a HIETE Immunológiai Tanszék, valamint (iii) a tanszéki csoportként működő Vértranszfúziós Szakág. Ebből következett, hogy a képzés magában foglalta (i) a klinikai hematológiát, amely 3 hetes intenzív kurzus volt évente 2 alkalommal 100 óra előadás/gyakorlattal, (ii) a klinikai immunológia és allergológia tanfolyamot, amely 2 × 2 hetes intenzív tanfolyamot jelentett évente 2 tesztvizsgálattal és 130 óra előadás/gyakorlati bemutatóval, valamint (iii) a transzfúzió felelős tanfolyamokat 2 hetes intenzív kurzussal évente 2-3 alkalommal 60 óra előadás/gyakorlattal.



3. ábra
A projektben együttműködő szakemberek által írt, az oktatást szolgáló könyvek

Az 1993-ban végzett felmérés szerint ez az intenzív gyakorlati képzés az OHIII különböző osztályain és laboratóriumaiban évente 5500 diplomás és 7800 asszisztensi munkaórát vett igénybe, ami elismerésre méltó teljesítmény a három szakma részéről.

A gazdaságosan kivitelezett programok további praktikus eredményei abban csúcsosodtak ki, hogy az egyetem doktori tanácsainak intenzív kollaborációja nyomán a budapesti Semmelweis Orvostudományi Egyetem (SOTE) és a HIETE közös, összefoglaló egyetemi PhD pályázatokat állított össze. E pályázatok a két testvér egyetem együttműködésén alapultak. A doktori pályázatok kidolgozását és megírásának szervezését az OHIII végezte, és a beérkező pályázatokat az Országos Akkreditációs Bizottság 1995-ben akkreditálta. Ennek nyomán 1995-ben a SOTE és a HIETE közös Doktori Tanácsot és Doktori Iskolát hozott létre, amelyekben a klinikai immunológiai és egyéb területek koordinációja megvalósult.

A két összehangoltan működő egyetem a jelentős oktatási kapacitást és felszereltséget igénylő tevékenységéhez több, a felsőoktatás megújítását célzó pályázatot nyert el. E pályázatok kulcsszámai a következők: FEFA III, 804, 1994-95,

FEFA-V 2024/1, 1996-97 FEFA 4049 1999/2000. Ebben az aktivitásban mind a három szakterület részt vett. További kiegészítő témák is támogatták a PhD programok munkájának szélesebb értelemben vett integrációját. Ezek között volt a retorikai kurzus szervezése, állatkísérletek etikai kérdései és más projektek, melyek lehetővé tették a könyvtárak és kutatómunka szervezésére szolgáló informatikai támogatást. Külföldi kézikönyvek (pl. AABB kézikönyv) lefordítására és hazai kiadására is sor került.

Egy további koordinációs jelenség volt az a tény, hogy a posztgraduális kurzusokra más intézmények kiváló előadóit is felkérték. Ezzel egyidőben az Intézet munkatársai konzultatív szakmai továbbképzést és tanácsadást folytattak, és a szakmai és a szakorvosi vizsgabizottságokban vettek részt. Az oktatási és kutatói feladatok ellátásában szerepet játszó pályázatokat a 2. táblázatban foglaltuk össze.

Egy tanszék munkájában természetesen az oktatás mellett a kutatómunka is jelentős szerepet kell játsszon. Erről e helyütt nem számolunk be, hiszen azok eredményei az abban az időben megrendezett hazai és külföldi kongresszusokon elhangzott előadásokban, posztterekben és a hazai, vala-

2. táblázat. A tanszék által elnyert oktatási (informatikai) projektek

Együttműködés, ideje,	Partnerintézmény	A tanszék szerepe
The introduction of organized computer-supported postgraduate and undergraduate education for clinical immunology in Hungary TEMPUS JEP (2680/92) (1993/94) Európai Közösségi project	Royal Free Hospital, Univ. London, Oldenburg Egyetem, Johannes Gutemberg Egyetem, Veronai Egyetem	Koordinátor majd témavezető (1993/94)
The introduction of organized computer-supported postgraduate and undergraduate education for clinical immunology in Hungary TEMPUS JEN (2680/94)(1994/95)	Oldenburg Egyetem, Johannes Gutemberg Egyetem, Veronai Egyetem	Témavezető
Information technology for national and international cooperation in transplantation COPERNICUS (COP 166) 1995-98 EC, DGXIII COPERNICUS (COP 166, 1995-1997), Európai Közösségi project	Asterdami Vérellátó Központ, IKEM, Prága, Pozsonyi Egyetem	Társ témavezető
A hematológus, immunológus és transzfúziológus szakorvosképzés megújítása a posztgraduális képzés fejlesztésével FEFA (Felzárkózás az Európai Felsőoktatáshoz Alap) III, 804, 1994-95 3313-HU Világbanki project	HIETE felsőoktatás-fejlesztési program	Témavezető
Az immunogenetika, a transzplantációs és tumorimmunológia, a HIV fertőzés és a jelátvitel oktatásának és kutatásának fejlesztésére FEFA-V 2024/1, 1996-97	HIETE felsőoktatás-fejlesztési program	Altémavezető
RETRANSPLANT HC 4208, IN4208 1998-2001 EC, DGXIII REgional and International Integrated Telemedicine Network for Medical Assistance in End Stage Diseases and Organ Transplant	EU pályázat, Franciaország (Univ. Grenoble) és 11 európai ország	Altémavezető
Klinikai haematológia, immunológia és transzfúziológia oktatási és kutatási infrastruktúrájának felzárkóztatása az egyetemi integráció feladataihoz. FEFA 4049 1999/2000	egyetemi téma felsőoktatás-fejlesztési program	Témavezető
A csontvelő-transzplantációval, annak szövődményeivel, a maradék leukémia sejtek vizsgálatával, a donor sejtek megtapadásával, az immunológiai rekonstitúcióval, ezek prognosztikai jelentőségével kapcsolatos K+F tevékenység Nagyműszer K+F pályázat 2000/2001	OHII K+F	Témavezetés átadva
Information Technology for Stem Cell Transplantation STEMNET IST-2000-26117 EU-V- pályázat elfogadva 2001-2003	Eurotransplant Hollandia és 6 európai ország	Témavezető (subcontractor)
Japanese Council for Medical Research (1993 tól folyamatos) Ösztöndíjak eddig 6 fő	Toranomon Hospital, Tokió	Magyarországi koordinátor

mint nemzetközi folyóiratokban megjelent közleményekben megtalálhatók.

Visszagondolva a 20 éves távlatra a hazai immunológia és klinikai immunológia szervezésében, egy szépen fejlődő korszakot tudhatunk magunk mögött. Ez az időszak Petrányi Gyula, Kesztyűs Lóránd, Gergely János úttörő tevékenységét eredményesen továbbfejlesztette. Így ma már mind elméleti, mind klinikai vonatkozásban nemzetközileg elismert tanszékek, klinikai egységek képviselik a korszerű immunológia oktatását, kutatását és klinikai gyakorlatát. Ezt a fejlődést az sem tudta meggátolni, hogy időszakosan az egészségügyi politika „esztelen” módon intézményeket megszüntetett és más szempontok alapján tevékenységüket megakadályozta. Mindezek ellenére, az elmúlt időszak fontos tanulságai között

megemlíthetjük azt a tényt, hogy a megfelelően szervezett klinikai és továbbképző munka gazdaságosan kivitelezhető és sikeres európai támogatásra tarthat igényt. Ez a „pump-priming” európai támogatás megfelelő szervezéssel hosszan tartó hatású lehet, amint azt a fenti példák jól mutatják.

Ez a visszaemlékezés elsősorban köszönet mindazoknak, akik ebben az időszakban elősegítették az immunológiai oktatás orvosegyetemi bázisainak megteremtését. Reméljük, hogy nem minden megy feledésbe e korszak eseményei közül, és hogy a nehézségek ellenére is megszilárdulnak a klinikai immunológia fellegvárai. Úgy tűnik, hogy az egyetemi oktatásba ma már megfelelően beépített klinikai immunológiai kurrikulumok, gyakorlatok és korszerű tan- és szakkönyvek rendíthetetlenül nevelik a jövő szakembereit.

„Hányszor tapasztalhatjuk, hogy ha egy nagy problémát felvet az élet, annak szakszerű megoldására nem állnak rendelkezésünkre azok a szakemberek, akik pedig az ügy érdekében feltétlenül szükségesek volnának. ... Tagadhatatlanul 20–25 évvel ezelőtt követett kultúrpolitikánk hibája ez.” – írja Klebelsberg Kunó 1926-ban. Talán a hazai immunológia szakembergárdájának megteremtésében ezt a hibát nem követtük el.

Az idő nem áll meg, és a klinikai immunológia területe, beleértve a humorális és celluláris immunológia alap kutatását és molekuláris genetikai szintű alkalmazását, nagy iramban tovább fejlődik. Megemlítendő, hogy a monoklonális ellenanyagok humanizált formájukban olyan új terápiás korszakot nyitottak meg, amelynek hatását és alkalmazásának kiterjedtségét még megjósolni sem lehetett. A daganatos és autoimmun betegségek kezelése megváltozott, a rheumatoid arthritis kezelhetővé vált. A hematológiai diagnosztikában

előtérbe került a „minimal residual” betegség meghatározása immunológiai és molekuláris módszerekkel, és a betegek egyénileg alkalmazott kezeléséhez vezet. A csontvelő- és szervtranszplantáció fegyvertára gazdagodott. Új diagnózis született számos betegségben, amelyekben ma már tudjuk a pontos molekuláris immunogenetikai hátteret – ami sok esetben a differenciáldiagnosztika újraírását jelenti. Úgy tűnik, hogy az elkövetkező évtizedekben a klinikai immunológiai graduális oktatása és szakorvosképzése, valamint a diagnosztikai és terápiás orvostudomány kutatása és alkalmazása nem fog jelentőségéből veszíteni, hanem váltig bővülni fog.

(Dr. Petrányi Győző, Országos Haematológiai és Immunológiai Intézet, 1113 Budapest, Daróczi út 24.)

Immunológiai szótár

baktériumagglutináció Baktériumok agglutinálása antitesttel. Az ezen alapuló vizsgálatok széles körben elterjedtek a diagnosztikai bakteriológiában, akár az antitest detektálása (pl. Widal-reakció), akár a klinikai esetekből izolált organizmusok azonosítása céljából. A baktériumok in vivo agglutinációja valószínűleg szerepet játszik azok immunológiai eliminációjában.

BALT A bronchussal kapcsolatos lymphoid szövet.

bazofil degranulációs teszt Az azonnali típusú hiperszenzitivitás kimutatásának in vitro tesztje. A gyanús allergént (antigént) a szenzitizált páciens fehérvérsejtjeinek ún. buffy coat preparátumához adják. Ha allergénre specifikus IgE található a bazofil leukocyták felszínén, akkor a sejtek degranulálódnak. A degranuláció eredményeképpen a bazofil sejtek elvesztik speciális, toluidinképpel való festődésüket. Egy másik módszerrel a bazofil sejtekből felszabaduló, és a teljes hisztaminmennyiség arányának méréséből következtetni lehet a degranuláció mértékére.

bazofil granulocytá A csontvelőből származó leukocytá, amely a vérben kis mennyiségben (kevesebb mint 1%) van jelen. Kerek, különféle méretű granulumokat tartalmaz, amelyek a szokásos festési eljárások során bazofil reakciót adnak. A granulumok heparint, hisztamint és egyéb vasculáris permeabilitási faktorokat tartalmaznak, amelyek gyulladós folyamatok helyén, vagy azonnali típusú hiperszenzitivitási reakciók során szabadulnak fel. A bazofil leukocytákon nagy affinitású, IgE-kötő Fc-receptorok vannak (FcεRI).

BCG Bacillus Calmette–Guérin. A szarvasmarha Mycobacte-

rium tuberculosis élő, attenuált törzséből készült vakcina, amely tuberculosis (és lepra) ellen nyújt védelmet. Nevét a vakcinát előállító két francia kutatóról kapta.

bcl-2 Onkogén, amelynek fehérjeterméke lehetővé teszi az olyan sejtek túlélését, amelyek egyébként a megfelelő növekedési faktorok vagy citokinek hiányában apoptózissal elpusztulnának. Ha a sejtben bcl-2 expresszálódik, akkor a sejt az említett faktorok hiányát is túléli. Egyebek közt fontos szerepet játszik a csontvelőben levő őssejtek fejlődésében és a germinális centrumokban a B-sejtek szelekciójában. A bcl-2 géncsalád egyéb olyan géneket is tartalmaz, amelyek a sejt-halál szabályozásában vesznek részt, pl. a bax homodimerek sejt-halált indukálnak, de a bax/bc1-2 heterodimerek hatástalanok.

beige egér Beltenyésztett egértörzs, amelyre örökletes lizoszóma-rendellenesség és ebből következően számos leukocytapopuláció abnormális működése jellemző. A beige egerek különösen az NK-sejtek részleges (de nem teljes) hiányáról ismertek, és az emberben előforduló Chediak–Higashi-szindrómához hasonló immunhiány jeleit mutatják.

belső képmás Jerne hálózatalmélete feltételezi, hogy minden külső antigén elleni antitesttel szemben létezik egy egész csoport különböző specificitású antitest, amelyeknek idiotópjai az első antitest antigénkötő helyére illenek. Ezek az idiotópok tehát szerkezetükben a külső antigén epitópjára emlékeztetnek, innen ered az „antigén belső képmása” elnevezés. A belső képmás sajátjaival rendelkező antitestmolekulák keletkezését kísérletesen bizonyították néhány esetben.



Hepatológiai és pulmonológiai szempontok biológiai terápia során

BALATONALMÁDI INTERDISZCIPLINÁRIS RENDEZVÉNY (2011. július 1-2.)

Az összefoglalót írta: Prof. Dr. Kemény Lajos, Szegedi Tudományegyetem

Májbetegségek és a biológiai terápiák

Autoimmun gyulladásoz betegségek kezelése során gyakran találkozunk kóros májfunkciós laboratóriumi lelettel. Az emelkedett májfunkciós értékek esetén a klinikusnak el kell dönteni, hogy a kóros lelet az autoimmun betegség részjelensége, a betegség kezelésére adott gyógyszeres kezelés toxikus hatása, vagy ettől független, pl. vírusos eredetű. A pontos kórfolyamat megállapítása esetén további dilemmát jelent, hogy egy adott kóros májfunkciós érték esetén a beteg számára nélkülözhetetlen szisztémás kezelés folytatható-e, vagy milyen más kezelés jön szóba. A kockázat-haszon gondos mérlegelésében, a kezelés megválasztásában nagy segítséget nyújt hepatológus szakorvos bevonása.

A szakmai irányelvek ugyan segítenek eligazodni abban, hogy mi a teendő emelkedett májfunkciós értékek esetén, sokszor azonban nem egyértelmű a klinikai szituáció. A potenciális hepatotoxicus gyógyszeres kezelés felfüggesztése persze „könnyű” döntés, az azonban, hogy az adott esetben hogyan, milyen más gyógyszerrel folytathatjuk a beteg számára nélkülözhetetlen kezelést, az már nagyon nehéz és komplikált feladat.

A konferencián 3 érdekes betegbemutatást hallhattunk, akiknél a májfunkciós eltérések nehéz döntés elé állították a klinikust, hogy milyen szisztémás kezelés adható.

Dr. Gyulai Rolland (SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika) egy olyan súlyos, plakkos psoriasisban szenvedő beteg kórtörténetét ismertette, akinél a bevezetett adalimumabterápia, majd a kezelésváltást követően az usztekinumabkezelés is jelentősen megemelte a transzaminázok szintjét (GPT>GOT emelkedés), míg a GGT csak kisebb mértékben emelkedett meg. Vírushepatitis fennállását a laboratóriumi leletek kizárták. A tapasztalt transzaminázemelkedés ez esetben a biológiai terápia következményének tartható, és gondos mérlegelés szükséges a kezelés folytatásáról vagy felfüggesztéséről.

Dr. Bálint Péter (ORFI, Budapest) egy rheumatoid arthritisben szenvedő beteg kórtörténetét ismertette, akinél korábban a metotrexátkezelést emelkedett májfunkciós laboratóriumi értékek miatt fel kellett függeszteni. Biológiai terápia került bevezetésre pulmonológiai konzílium alapján INH-vé-

delemben. A kezelés megkezdése előtt emelkedett transzaminázértékek (GOT, GPT), a jelentősen emelkedett GGT-érték és a negatív vírusszeroológia toxikus hatásra utalt. Hepatológiai konzíliumot követően az INH-kezelés megtartása mellett biológiai terápia bevezetésre került. Szigorú alkohol absztinencia mellett kéthetente elvégzett laboratóriumi kontroll vizsgálatok a májfunkciós laboratóriumi értékek fokozatos javulását mutatták. A biológiai terápia alatt az RA javulása mellett a májfunkciós értékek is javultak, ami arra utalt, hogy a betegnél alkoholos májbetegség állt fenn, amely absztinencia mellett javuló tendenciát mutatott.

Dr. Baksay Beáta és **Dr. Kovács Attila** (MÁV Kórház Szolnok, Reumatológia osztály) egy SPA-ben szenvedő beteg kórtörténetét ismertették, akinél egyidejűleg hipertonia, diabetes és membranoproliferatív glomerulonephritis is fennállt. A beteg nagy dózisban kapott NSAID gyógyszereket, melyek nem hoztak kielégítő eredményt, emiatt biológiai terápia került bevezetésre. A alkalmazott terápia mellett az SPA mellett a vesefunkciós laboratóriumi értékek is javuló tendenciát mutattak. Ezzel egyidejűleg azonban a májfunkciós laboratóriumi értékek megemelkedtek. A biológiai terápia mellett felmerült az egyidejűleg szedett NSAID hepatotoxicus hatása, ezért az NSAID elhagyásra került, és a kóros laboratóriumi értékek normalizálódtak. Felhívták a figyelmet arra, hogy biológiai terápia mellett a korábban is meglévő abnormalitások felerősödhetnek, továbbá arra, hogy jó terápiás effektus esetén csak akkor hagyjuk el a biológiai terápiát, ha minden más károsító tényezőt kizártunk. Jó terápiás effektus esetén az NSAID-ek elhagyhatók, ezáltal a máj károsodása csökken. Amennyiben a májfunkciós értékek emelkedése nem éri el az 5x értéket, célszerű az egyéb károsító ágenseket eliminálni a biológiai terápia csökkentett dózisa mellett.

A biológiai terápiák és a májbetegségek kapcsolatáról **Dr. Horváth Gábor** (Budai Hepatológiai Centrum) tartott egy kiváló referátumot.

Májbetegségek gyakori okai

Számos gyógyszerről ismert, hogy májkárosodást okozhat. A hepatotoxicus hatás megnyilvánulhat átmeneti mérsékelt

transzaminázemelkedésben, de toxikus hepatitis is kialakulhat. Biológiai terápiák esetén fokozott gyakorisággal fordul elő immunológiailag mediált májkárosodás, amely leginkább az I-es típusú autoimmun hepatitis (AIH) képében jelentkezik.

A gyógyszerek mellett azonban az alapbetegség is okozhat májkárosodást. Jól ismert például, hogy a gyulladós bélbetegség (IBD) gyakran társul primer sclerotizáló cholangitisszel (PSC). Ezen túlmenően a betegeknek ma már szinte népbetegség a steatosis hepatis. Májbetegségnek gyakori oka még a vírusok okozta hepatitis (HCV, HBV), amelynek az immunszuppresszív és biológiai terápiák szempontjából különös jelentősége van.

Máj statusának vizsgálata

A biológiai terápia megkezdése előtt vizsgálni szükséges a máj statusát. Az anamnézis (alkoholfogyasztás, gyógyszerek, transfúzió, hepatitis) és a laboratóriumi vizsgálatok (GOT/ASAT, GPT/ALAT, GGT, AP, LDH) mellett a tranziens elasztográfia (FibroScan) képalpító eljárás, valamint esetenként a májbiopszia segíthet a fibrosis vagy a cirrhosis súlyosságának megítélésében. Az utóbbi időben a képalpító eljárások (dinamikus májscintigráfia) is egyre inkább előtérbe kerültek az invazív és gyakran szövődményeket okozó májbiopsziával szemben. A tranziens elasztográfia ugyan nagyon korszerű módszer a fibrosis mértékének vizsgálatára, Magyarországon csak korlátozottan elérhető ez a vizsgálat, mivel mindössze két FibroScan készülék van az országban.

A legtöbb európai országban a májkárosodás vizsgálatára bevezették a prokollagén III N-terminális peptid (PIIINP) szérumszintjét. Hepatotoxikus hatásra a szérum PIIINP-szintje megemelkedik, és jól jelzi a toxikus hatást. Amennyiben az ismételt vizsgálatok folyamatosan normál PIIINP-szintet mutatnak, a májkárosodás kialakulásának esélye csekély. Mindazonáltal a PIIINP egyedi értékeinek értelmezése nem könnyű, továbbá aktív ízületi érintettség, dohányzás és egyéb tényezők is a PIIINP-szint megemelkedéséhez vezethetnek. Magyarországon ezen diagnosztikus teszt jelenleg nem érhető el.

A PIIINP mellett további laboratóriumi vizsgálati lehetőség a laminin, APRI és a Fibrotest (a májfibrosis „szeroológiai markerei”), melyek szintén nehezen elérhetőek és értékelésük nagy hozzáértést kíván.

A laboratóriumi vizsgálatok értékelése

A protokollok szerint amennyiben a májfunkciós értékek meghaladják a normálértékek háromszorosát, akkor biológiai kezelés nem indítható el. Itt azonban fontos tisztázni, hogy mit értünk is májfunkciós érték alatt. A gamma-glutamil-transzferáz (GGT) háromszoros emelkedése ugyanis nagyon

gyakori eltérés, sokféle toxikus hatásra előfordul, gyakran minimális alkoholfogyasztás is jelentős, átmeneti GGT-emelkedést okoz. A hepatológusok számára a GGT 200–300 U/l érték egyáltalán nem aggasztóan magas, hanem nagyon gyakori eltérés.

Amennyiben a nekroenzimek emelkedése során a GOT>GPT, akkor elsősorban toxikus (alkoholos, gyógyszeres) májkárosodásra vagy AIH fennállására kell gondolnunk. A GPT>GOT emelkedés pedig inkább steatosis, a nem alkoholos eredetű steatohepatitis (NASH) vagy krónikus vírushepatitis fennállását valószínűsíti. Vírushepatitis esetén gyakori a GGT-szint növekedése is. A domináló alkalikus foszfatáz (AP) és GGT-emelkedés PSC/PBC fennállása vagy más epeelfolyási akadály kapcsán fordul elő. Izolált AP-emelkedés azonban lehet bél- és/vagy csonteredetű is.

Tudnunk kell ugyanakkor azt is, hogy a szérum transzamináz értékek változása nem feltétlenül korrelál a betegség aktivitásával, és a fiziológiás tartományban lévő transzamináz-értékek mellett is előfordulhat májkárosodás! A májfunkciós laboratóriumi értékek előrehaladott, de még kompenzált májbetegségben (cirrhosis) is sokáig normálisak lehetnek, és nem adnak információt a máj „tartalékkapacitásáról”.

Megfelelő szűrő- és monitoring intézkedések alkalmazása esetén azonban a májfibrosis vagy cirrhosis kialakulásának esélye csekély. Különös figyelemmel kell követnünk az aminotranszferázok szintjének emelkedését szisztémás kezelés során. A kezelés lehetséges, ha az értékek <3× a normális szint felső értéke (ULN); a kezelést nagy elővigyázatossággal kell alkalmazni, ha az értékek 3–5× ULN; és a kezelést meg kell szakítani, ha az értékek >5× ULN.

Májfibrosis

A máj krónikus betegségeinek közös jellemzője, hogy mind-egyik aktiválja a kötőszövet termelését és májfibrosishoz vezet. A májfibrosis és a májcirrhosis ugyanannak a kórfolyamatnak különböző állomásai, köztük patológiai értelemben csak mennyiségi különbségek vannak. A májfibrosis az idült májkárosodás súlyosságának pontos jelzője, fokmérője.

A májfibrosis súlyosságának megállapításának arany standardja a májbiopszia, amely választ ad a sejtnekrózis, a gyulladós aktivitás és a fibrosis mértékére, és az etiológiára vonatkozóan. A májbiopszia azonban egy invazív eljárás, amelynek számos ellenjavallata van, nem ritkák szövődményei, és a betegség követésére emiatt csak korlátozottan alkalmas.

Nem invazív vizsgálat a már korábban említett FibroScan vizsgálat, amelynek szövődménye és ellenjavallata gyakorlatilag nincs, előkészítést nem igényel. További előnye, hogy ismételtelhető, így a beteg utánkövetésére kiválóan alkalmas.

Krónikus HBV-, HCV-fertőzés

A betegek döntő többsége panasz- és tünetmentes (20–40%-ban a GOT és a GPT is a normál értéktartományon belül van). A betegség fennállása csak célzott vírusszeroológiai vizsgálatokkal igazolható. A HCV-fertőzés vizsgálatára a HCV elleni antitest (anti-HCV), a HBV vizsgálatára a HBsAg, anti-HBs, anti-HBc rutin diagnosztikus tesztek állnak rendelkezésre.

Krónikus HCV-fertőzés diagnosztikája

Amennyiben az anti-HCV-meghatározás negatív eredményt ad, akkor a krónikus HCV-fertőzés kizárható. Ha az anti-HCV pozitív, az azt jelenti, hogy a beteg már „találkozott a vírussal”. Ilyenkor szükséges a HCV RNS kimutatás. A HCV PCR negativitása korábban lezajlott, gyógyult HCV-fertőzésre utal, míg a HCV PCR pozitivitása krónikus HCV-fertőzésre utal.

HCV és biológiai terápia

A különféle szakmai irányelvek a HCV-infekciót a relatív kontraindikációk között sorolják fel, amikor fokozottan mérlegelni kell a kezelés várható előnyét és az esetleges kockázatokat. Krónikus hepatitis C fertőzésben (CHC) és egyidejű autoimmun betegségben (IBD, RA, psoriasis, arthritis psoriatica, SPA) szenvedő betegek anti-TNF- α kezelése mindazonáltal biztonságosnak tűnik, és az antivirális kezeléssel (PEG-IFN + RBV) egyidejűleg is adható.

HBV-fertőzés diagnosztikája

Az akut HBV-fertőzés után kialakuló krónikus HBV-fertőzés krónikus B-hepatitist (CHB) okoz, amely kezelés nélkül májcirrhosishoz és hepatocellularis carcinoma (HCC) kialakulásához vezet.

A HBV-fertőzés diagnosztikájára a HBsAg, anti-HBs, anti-HBc vagy a HBV DNS kimutatást alkalmazzuk.

A HBV szerológiai lelet értékelése:

HBsAg: –, anti-HBs: –, anti-HBc: –

Mind az aktuális, mind a korábbi HBV fertőzés kizárható.

HBsAg: –, anti-HBs: +, anti-HBc: –

Eredményes HBV elleni immunizálást (védőoltást) jelző vírusmarker-konstelláció.

HBsAg: +, anti-HBs: –, anti-HBc: +

Jelenleg fennálló HBV-fertőzés.

HBsAg: –, anti-HBs: –, anti-HBc: + vagy

HBsAg: –, anti-HBs: +, anti-HBc: +

Korábban lezajlott, gyógyult(?) HBV-fertőzésre vagy okkult HBV-fertőzésre utal.

Okkult HBV-fertőzés fennállásának igazolására HBV DNS meghatározás szükséges.

Okkult HBV-fertőzés esetén a HBV DNS kimutatható a májszövetben, lymphocytákban és a szérumban is. Az okkult HBV-fertőzés fennállásának igazolása rendkívül fontos, mivel a vírus reaktiválódik biológiai terápia, immunszuppresszió, immunmoduláns kezelés, kemoterápia, koinfekció esetén, és súlyos májkárosodást (gyulladás, fibrosist, tumort) okoz.

Amennyiben HBsAg-negativitás és anti-HBc-pozitivitás esetén a HBV DNS meghatározás negatív eredményt ad, akkor szoros obszerváció szükséges (GPT és HBV DNS monitorozás), reaktiváció esetén kezelés szükséges.

HBV és biológiai terápia

Aktív krónikus hepatitis B vírus fertőzöttek (HBsAg-pozitívak és/vagy HBV DNS pozitívak) a reaktiválódás kockázata miatt nem részesülhetnek anti-TNF- α -kezelésben, abszolút kontraindikációt jelent!

Az anti-TNF- α -kezelés a krónikus B hepatitis súlyos relapsusát, az inaktív HBV-fertőzés reaktiválódását okozhatja. Nem elhanyagolható a kockázata az okkult HBV-fertőzés reaktiválódásának sem.

A viszonylag ritkán előforduló inaktív krónikus hepatitis B vírus fertőzés esetén (HBsAg-negatív és HBV DNS negatív, de HBc-pozitivitás esetén) a biológiai terápia bevezetése ugyan nem jelent abszolút kontraindikációt, a kezelés során azonban nagyon szoros ellenőrzés indokolt, a transzaminázok mellett a HBsAg és a HBV DNS folyamatos monitorozása szükséges.

Összefoglalás

Autoimmun betegségek szisztémás kezelésének megkezdése előtt fontos a máj statusának felmérése, anamnézis, laboratóriumi és képalkotó vizsgálatokkal. A potenciális májkárosító tényezők eliminálása (alkohol, gyógyszer) után dönthetünk arról, hogy a biológiai terápia bevezethető-e. Aktív HBV-fertőzés esetén immunszuppresszív és biológiai terápia abszolút kontraindikációt jelent, HCV-fertőzésben a várható előnyök és kockázatok mérlegelése után, hepatológiai konzílium segítségével dönthetünk a beteg számára legalkalmasabb kezeléstről.

Tüdőbetegségek és a biológiai terápiák

Autoimmun betegségek TNF-gátlókkal történő kezelése kapcsán jelentkező pulmonalis tuberculosis felhívta a figyelmet arra, hogy biológiai terápia megkezdése előtt nemcsak az aktív fertőzések fennállását, hanem a latens tuberculosis esetleges fennállását is ki kell zárni. Ezen túlmenően bizonyos szisztémás gyógyszerek alkalmazása tüdőbetegségek esetén ellenjavallt (pl. methotrexat terápia pulmonalis elégtelenség vagy tüdőfibrosis esetén). Az autoimmun betegségek mellett felmerülő pulmonológiai eltérés megítéléséhez pulmonológiai konzílium szükséges.

A konferencián olyan esetek kerültek bemutatásra, amikor a pulmonalis status befolyásolta a terápiás döntésünket.

Dr. Bazsó Anna és **Dr. Kiss Emese** (ORFI, Budapest) egy olyan beteg kórtörténetét ismertette, akinél az arthritis psoriatica és sarcoidosis egyidejűleg fordult elő. A betegnél ezen túlmenően uveitis chronica recidivans és psoriasis vulgaris is fennállt. Mivel a TNF- α szerepet játszik a sarcoidosisos granuloma képződésben is, a szerzők a betegnél golimumab kezelés bevezetését tervezik.

Dr. Kui Róbert (SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika) öt súlyos psoriasis vulgarisban szenvedő beteget mutatott be, akiknél az elvégzett mellkas-rtg, Mantoux-teszt, Quantiferon TB teszt segítette a latens tuberculosis diagnózis felállításában, illetve annak kizárásában. Felhívta a figyelmet arra, hogy a hyperergiás Mantoux-teszt latens tuberculosis nélkül is fennállhat. A Quantiferon TB teszt fontosságára hívja fel a figyelmet.

Dr. Ujfalussy Ilona (ÁEK, Budapest) három malignus tüdőtmorban szenvedő beteget mutatott be, akik a tumor észleléskor biológiai terápiában részesültek. Felhívta a figyelmet arra, hogy bár a biológiai terápiás regiszterek tanulsága szerint a malignus események száma nem magasabb a biológiai terápiában részesülők, mint a hagyományos szerekkel kezelték között, előfordulásukra, korai diagnózisukra fokozottan kell figyelni.

Dr. Szabó Zoltán (DE OEC Reumatológiai Tanszék) egy rheumatoid arthritisben szenvedő beteg kórtörténetét mutatta be, akinél az MTX, szteroid és NSAID gyógyszerek hatástalansága miatt biológiai kezelés bevezetését tervezték. A Mantoux-próba anergiás volt, a mellkasröntgen diónyi retrocardialis rajzolatfokozódást mutatott. A Quantiferon TB teszt negatív eredményt adott. A köpet M. tuberculosis-specifikus PCR-vizsgálata negatív eredményt adott, viszont a köpetből Mycobacterium gordonae tenyésztett. A M. gordonae az összes Mycobacterium közül a legkevésbé patogén tulajdonságú, kimutatását általában kontaminációnak tekintik. Ubiquitaer, földből, vízből sokszor izolálható (M. aquae a korábbi neve). Nosocomialis átvittelt is leírtak (pl. csapvízzel, amit orvosi műszerek öblítésére használtak). Non-virulens tulajdonsága ellenére klinikailag jelentős betegségről is vannak közlések. Felmerül a kérdés, hogy atípusos Mycobacterium-fertőzés hogyan befolyásolja a biológiai terápiát, milyen előkezelés és követés szükséges?

Dr. Müller Veronika (Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika) a biológiai terápiák és a tüdőbetegségek kapcsolatáról tartott egy kiváló referátumot.

Latens tuberculosis

Latens tuberculosis kialakulása

A M. tuberculosis cseppfertőzés útján terjed. A M. tuberculosis inhalációját követően az egyének 10–30%-án alakul ki fertőzés, akiknek csak mintegy 5–10%-án alakul ki akut TB vagy két éven belüli TB, míg a fertőzött egyének 90%-án latens tuberculotikus infekció (LTBI) alakul ki. Az LTBI betegek tehát olyan tuberculosis fertőzésen átesett egyének, akikben a betegség nem alakult ki.

Az LTBI betegek mintegy 10%-án alakul ki TB az élet során, melynek 85%-a pulmonalis TB és 15%-a extrapulmonális TB. Az LTBI-ből a manifeszt TB kialakulásának kockázata immunszupprimált állapotban (HIV-infekció, immunszuppresszív terápia) jelentősen fokozódik. Dohányzás, alkoholfogyasztás, D-vitamin-hiány, diabetes mellitus is elősegíti a TBC reaktivációját. A fokozott kockázat preventív antituberkulotikus kezeléssel (INH vagy INH+RMP) csökkenthető.

A latens tuberculosis kimutatása

A Mantoux-teszt előnye, hogy olcsó; hátránya azonban, hogy BCG-vakcinált és magas TBC-incidenciájú országokban interpretációja nehéz. Fals negatív eredményt kaphatunk technikai okok (beadás, leolvasás) és biológiai okok (alultápláltság, infekció, immunszuppresszív kezelés, daganat, idős kor, stressz) miatt. Fals pozitív lehet az eredmény más Mycobacterium-fertőzés esetén és BCG-vakcináció miatt.

A Mantoux-teszt ezen problémái miatt az utóbbi időben előtérbe került a Quantiferon TB teszt alkalmazása. Ezen in vitro módszer előnye, hogy a betegnek egyszer kell csak megjelennie, alkalmas az akut és latens TBC kimutatására, BCG-vakcinált populáción is alkalmazható és kevésbé szubjektív. A módszer hátránya, hogy a teszt drága.

A Quantiferon TB teszt lényege, hogy a heparinizált teljes vérben M. tuberculosis-infekció esetén az ESAT-6, CFP-10 és TB7.7(p4) antigén fehérjék stimulálják a fehérvérsejtek interferon- γ (IFN- γ) termelését, melyet ELISA módszerrel detektálunk. A vizsgálat specificitása nagyon magas (98–99%). A Quantiferon teszt eredmény önmagában azonban nem értékelhető. Klinikai vizsgálatok elvégzése az aktuális javaslatnak megfelelően kötelező.

Súlyos immunszuppresszió esetén (alacsony CD4+ sejt-számú HIV-fertőzötteknél) fals negatív eredményt adhat.

Immunszupprimált páciensek tüdőelváltozásai

Amennyiben immunszuppresszív terápiában részesülő betegen valamilyen új pulmonalis tünet és/vagy elváltozás jelentkezik, akkor részletes és alapos pulmonológiai vizsgálat szükséges annak megállapítására, hogy az adott tünetért gyógyszertoxicitás, infekció, tumor vagy az immunbetegség pulmonalis manifesztációja a felelős.

A diagnosztikus lehetőségek a bronchoszkópos mintavétel (bakteriológia, TBC, virológia, gomba/Aspergillus Ag, BAL [neutrofil/lymphocyta/eozinofil sejtarány], CMV PCR/kópia-szám, szövettani vizsgálat), légzésfunkció diffúziós kapacitás meghatározással és HRCT.

Összefoglalás

Autoimmun betegségben szenvedő betegeket a szisztémás immunszuppresszív gyógyszerekkel végzett kezelés megkezdése előtt, de különösen a TNF-antagonistákat kapó potenciális recipienseket szigorúan vizsgálni kell latens tuberculosis irányában. Latens tuberculosisban szenvedő betegeket a

biológiai terápia megkezdése előtt preventív antituberculosus kezelésben kell részesíteni.

Fontos az anamnestikus adatokat is figyelembe venni (alkoholizmus, súlyvesztés, köhögés). A mellkas-röntgenvizsgálat mellett minden betegnél elvégzendő a Mantoux-próba és/vagy a Quantiferon TB teszt. A Mantoux-teszt azonban számos korláttal rendelkezik, két kórházi látogatást igényel, érzékenysége 74%, specificitása 81%. A próba eredményének értékelése a korábban BCG-oltásban részesültek esetén nehézségekbe ütközik, és potenciálisan megbízhatatlan az immunszuppresszív terápiában részt vevő betegeknél.

A latens tuberculosis kimutatására alkalmasabb a Quantiferon TB teszt, amely a TBC-antigének által szenibilizált fehérvérsejtek IFN-gamma kibocsátását detektálja, érzékenysége 89%, specificitása 98,1%. Előnye, hogy BCG-oltásban részesültek is értékelhető.

A közlemény megjelenését az MSD tette lehetővé. Az itt közölt információk a szerző (eredményeit és) véleményét tükrözik, amely eltérhet az MSD álláspontjától. A megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.



Szeretettel várjuk könyvesboltjainkban,
 ahol a magyar és külföldi könyvkiadás igényes
 ajánlata mellett útikönyvek, művészeti albumok
 széles választékát kínáljuk barátságos környezetben.

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618

1091 **Budapest**, Üllői út 89/C. tel.: 36(1)216 0596

1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931

4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855

7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/1720

6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

Könyveinket megtalálja a honlapunkon www.medicina-kiado.hu

Egy misztikumról tudományosan

DR. SZAPPANOS LÁSZLÓ

Mezőtúr Városi Kórház Rendelőintézet Egészségügyi Szolgáltató Kiemelten Közhasznú Nonprofit Kft.

Gyakran szerepel a médiában tudósítás az UFO-król. Egyik alkalommal sem szólnak ezek a beszámolók konkrét eredményekről: látták, megjelent, elrepült, nyomokat hagyott az UFO, netalán a flotta. Még ennél is kevesebbszer hallunk és kisebb publicitást kap az, amikor valaki az UFO-k általi elrablásról, vizsgálatról, esetleg szexuális atrocitásról, megcsonkításról szól. Ezek a beszámolók valahol mindig a misztikumba torkollnak, és soha nem kapunk bizonyítékokkal alátámasztott, cáfolhatatlan tényeket. Akkor hol is tart ma a tudomány az UFO és a földön kívüli élet kérdésben? Ezt boncolgatta két magas szintű előadás 2011. október 24-én Debrecenben. Bokor Éva a világhírű NASA/JPL mérnöke és dr. Bokor Gyula a Harvard Egyetem pszichiátere elemezte a tudomány mai eredményeit két teljesen más szemszögből.

Dr. Szekanecz Zoltán professzor, tanszékvezető egyetemi tanár szerencsés kézzel nyúlt a témához, és hívta meg a DROP 4 reumatológus továbbképzés talk show-jára az előadókat. Az életek és pályák összefonódása adta az alapját a meghívásnak, hiszen a Szekanecz és a Bokor család tagjai nemzedékről nemzedékre adták át a tudomány és az oktatás váltóbotját.

Bokor Éva kutató mérnök gondolatai

Nemcsak a misztikus látomásokat átélőket érdekelte az UFO és ezzel együtt a földön kívüli élet problémája, hanem a NASA vezetőit is. Az előadó nem az UFO-k létezését cáfolta vagy bizonyította, hanem képet adott arról, hogy jelenleg hol tart az élet utáni kutatás a NASA-JPL keretein belül. A világűr kutató eszközök programjában ott volt és van a szerves élet (hiszen a robotok csak gondolkodó lény termékei lehetnek) vizsgálatának irányvonala, eszközei. A megközelítések különböző irányúak, a világűrből jövő jelek felfogása, oda sugárzott jelek, más égitesteket megközelítő űrjárművek vizsgálatai, leszálló egységek képi és vegyi elemzése szerepelt és szerepel a listákon. Eddig nem jutottak sem szerves, sem magasabb intellektusú szerves élet nyomára. Felvetődik a kérdés, hogy minek tulajdonítható a Föld jelenleg egyedülinek



tekinthető helyzete, a szénalapú szerves élet kialakulása? Briliáns ábrát vetített Bokor Éva, mely a különböző spektrumú elektromágneses sugárzások Földre eljutását elemezte. A rádióhullámokon kívül csak a látható fény spektruma éri el a Földet borító, védő légrétegen át a felszínt, és ez az egyik nagyon fontos eleme a szerves élet kialakulásának. Ebből törvényszerűen következik a kérdés, miért nincs a Marsnak légköre, és miért nem alakulhatott ki vagy pusztult el a szerves élet ott, ha egyáltalán volt? Ez most a vizsgálat egyik fontos eleme, hiszen a Phoenix leszálló egység talált vizet a Mars-on, amely egy másik elengedhetetlen feltétele a szerves életnek. Gondoljunk csak bele, mi történne, ha a légkörünket elveszítenénk? Ezek jövőbe mutató, a szerves élet és az emberiség jövőjét érintő gondolatok, abszolút fontosak számunkra. A 2011. novemberében sikeresen felbocsátott Mars Science Laboratory (Curiosity Mars rover) remélhetőleg nagyon sok kérdésre ad majd választ.

UFO és a pszichiátria: dr. Bokor Gyula elemzése

Kérdés: Miért hiszünk az alienekben (idegenek, földönkívüliek)? Vannak-e UFO-k, és mi lehet a magyarázata annak, hogy



egyes emberek állítják, látták őket, találkoztak velük. Az alapokról kell elindulnunk, hogy tudományos magyarázatot kapassunk ezekre a kérdésekre.

Minden körülöttünk és velünk történő esemény érzelmeinkben tükröződik vissza. Az érzelem gondolataink, ismereti világunk legnagyobb megvilágítója, kiinduló alapja és mozgatórugója.

Miként is működik a gondolkodás és mi a lélek? A kutatók még nem derítettek fényt rá teljesen, de azt tudjuk, hogy egész életünkben meghatározó az, hogy milyen az érzelmi töltésünk, ami meghatározza az energiánkat, terveinket, emlékezőképességünket.

Az álomnak többek között nagyon fontos a szerepe a lelki egészségben és érzelmeinkben. Álomok során sokszor próbáljuk megoldani azokat a problémákat, amelyek napközben foglalkoztatnak bennünket, és azokat az érzelmi feszültségeket, sőt vágyakat (például, hogy mentse meg egy alien a szenvedéstől, vagy valaki igazán szeressen bennünket), amelyeket ébren nem tudunk megoldani. Az alvás során tudatunk kikapcsol, de az agy működése nem áll le, hanem bizonyos fokig függetlenné válik a gondolkodás kontrolljától. Lássuk, hogy mi összefüggés van az UFO-jelenség és a gondolatok, érzelmek megélése között. A Harvard egyetemen, Bostonban történt több olyan kísérlet, amelyekben azt vizsgálták, hogy az alvás egyes szakaszai mennyire hasonlók azokhoz a tünetekhez és történésekhez, amelyekről azok az emberek beszélnek, akik azt állítják, hogy UFO-kat láttak, és földön kívüli idegen lényekkel, „alienekkel” találkoztak és azok elrabolták őket. Az UFO-látók rendszeresen alvás alatt észlelték az UFO-kat, léptek kapcsolatba velük. A kiesett időről nem tudnak elszámolni, elvitték őket, és oda vitték vissza, ahonnan elindultak. Mondhatjuk azt, hogy ez az időkiesés a két alvásfázis alatt is történhetett.

Dr. Bokor elmondta, megtisztelve érezte magát, hogy egy épületben dolgozott és személyes szakmai kapcsolatba került azzal a pszichiáter professzorral Bostonban (prof. Robert McCarley, MD, jelenleg is a Harvard Egyetem Pszichiátriai Tanszékének tudományos dékánja), aki az alvás fázisait már

a hetvenes években electroencephalogrammos vizsgálatokkal leírta. Azóta ezt továbbfejlesztette és kategorizálta. Dr. McCarley leírása megegyezik azzal a teóriával, hogy az alvásnak négy fázisa van. A fázisokból egy fontos, REM-nek hívott szakasz az ébredés előtti, és ez az, amelyben elsősorban álmodunk. A mindenki által jól ismert Sigmund Freud szerint ilyenkor a régi és az új információkat egymáshoz kapcsoljuk. Mint tudjuk, az információknak érzelmi töltésük van a tudatunkban. Ez nagyon fontos az UFO-látás magyarázatában, élményeiben, és annak a jelenségnek a megértésében is, hogy ha álom alatt csak egy pillanatra is felébredünk, majd gyorsan visszaalszunk, akkor emlékezni tudunk nemcsak az álomban megjelent emlékekre, olyan élettani, éppen akkor lejátszódó tünetekre is mint a vérnyomás, pulzus változása, félelemérzés, nehézlégzés, zúgás hallása, fények, alakok látása, furcsa tapintásérzés a bőrön, szexuális élmények. Mi lehet az oka a nehézlégzésérzésnek? Ebben az alvófázisban a test izmai elernyednek, csak a szem mozog és az agy dolgozik. „Élő agy egy bénult testben”. Az álom alatti, a REM alvásszakaszhoz csatlakozó, fent leírt történéseket az illető igaznak értelmezheti-értelmezi, sőt később úgy gondolja, hogy amit látott és hallott a REM szakasz alatti álom során, az egy idegnek által történt elrablás folyamán történt és igazán megtörtént.

Hasonló dolog történik az alvás kezdetén, amikor a mély alvás fázisába megyünk, vagy amikor ébredünk. A technika jelenlegi fejlettségét megelőző időszakban ezt magyarul „lidercáloznak” is hívtuk, a világ más tájain „démonlátásnak” hívják, más népek más néven illetik, de ami nagyon fontos, hogy a „tünetek”, „élmények”, „ emlékek” nagyon hasonlóak, sőt nagyjából ugyanazok: fények, alakok látása, hang, zúgás hallása, tapintás érzése.

Akik UFO-k látásáról és alienekkel való találkozásról beszélnek, nem elmebetegségeket vagy notórius hazudozókat. Ők ezeket az élményeket és tüneteket átélhetik. Ami érdekes, hogy bizonyos jellemvonások közősek ezeknél az embereknél, és valószínű, hogy álmaik során az érzelmi feszültség intenzi-



vebb, mint másoknál. Az érzelmi problémák családi halmozódása, sőt alvászavar előfordulása, valamint az agyban a melatonin kisebb mennyisége is megfigyelhető. Ebben a csoportban gyermekkori vagy a későbbi élet során elszünetelt szokatlan érzelmi sérülések explorálhatók, amelyek szintén alvászavarhoz vezethetnek. Mindezek az UFO-látókban halmozottan fordulhatnak elő, és összefüggésben lehetnek a UFO-látással.

A személyiségek (személyiség típusok) és érzelmi-lelki sérülések elemzése is arra mutatott, hogy bizonyos, az egészséges és a kóros karakterek határán álló egyének éltek meg alvásuk egy fázisában az UFO-jelenséget a kapcsolódó testi és élettani tünetekkel.

Kik ők? A lelket és a gondolatvilágot elemezve érzelmileg törékenyebb, érzelmi kötődésre, megértésre vágyódó emberek, esetleg, fantáziálásra hajlamosak. Gyakran olyan személyek, akik érzelmi, szociális korlátokkal küszködnek, és nem tudják feldolgozni a gyermekkori, múltbeli érzelmi sérüléseket. Ebbe a csoportba tartozhatnak a meg nem történt eseményeket valóságnak megélők, annak fals, elfogadó emlékezésére is hajlamos személyek, a szuggeszciót vagy a szuggeszcióval visszahívott eseményeket igaznak megélők.

Felvetődik a kérdés, hogy az agy mely részeihez köthetők



ezek a misztikum világát idéző alvás alatti asszociációk? Az agy fali lebenye és egy magja, az amygdala látszik szerepet játszani ezekben az élményekben.

A végtelen szóhoz talán a legtöbben a világűrt asszociáljuk. A végtelenben a lehetőségek és a változatosság is végtelen. Ezzel felmerül a kérdés, hogy a szerves földi lét, a magasabb rendű, gondolkodással bíró lét unikum és csak a mi bolygónkon alakult ki, létezik?



Zárszó

A technika fejlődésének hatására és a filmek (nagyreszt Hollywood) által kialakított kép, elképzelések alapján valahol az egész emberiség is szeretne hinni abban, hogy az emberi élet rövid földi periódusa után még lehet valami más. Ezt a gondolatot már Jung is leírta. Az emberiség valahol bízik abban, hogy a földi élet problémáit ezek a földön kívüli, okos, de furcsa, humanoid megjelenésű alien lények (ahogy leírják őket) majd megoldják.

A világűrbe, a holdra utazás Verne Gyula gondolataiban és könyvében fogalmazódott meg magyar nyelven. A holdutazás már megtörtént. Előadásában Bokor Éva a Marsra indított Mars Science Laboratory (Curiosity Mars rover) küldetéséről beszélt, és mutatott be animációs filmet. Felmerült az igény a szerves élet és a gondolkodó lények keresésére, a velük való kapcsolatfelvételre. Az elhangzott előadások a földön kívüli társkeresés gondolatának mai tudományos alapjait tárták elénk, és a magasabb rendű gondolkodás vadhajtásait és azok eredetét elemezték valós, gondolatokat adó zenével fűszerezett talk show formájában. Dr. Bokor Gyula négy régi Color-dalt játszott, ezek közül a Féltelek zárta az előadást október 6-i házasságkötésük évfordulójának alkalmából. A dalt annak idején feleségének, Bokor Évának írta. A közönség állva tapsolva köszönte meg az emlékezetes estét.

Gratulálunk és köszönjük, hogy visszajöttök Debrecenbe, ahonnan annak idején elindultak.

Büszkék vagyunk rájuk.

Utóirat: A világ végtelen, a lélek bonyolult, a tudás szép...

(Dr. Szappanos László, Mezőtúr Városi Kórház-Rendelőintézet, Egészségügyi Szolgáltató Kiemelten Közhasznú Nonprofit Kft., 5400 Mezőtúr, Kossuth u. 7-11. E-mail: szappanosdr@hotmail.com)

A cryopyrin-asszociált szindróma kezelése kanakinumabbal

(Inflammation: canakinumab for the cryopyrin-associated periodic syndromes. Savic, S., Nat. Rev. Rheumatol., 2009; 5: 529-530.)

A közlemény alapján az interleukin- (IL-) 1 működését blokkoló biológiai terápiák átütő módon javítják a ritka, veleszületett genetikai anomália okozta, krónikus gyulladással járó autoinflammatoricus betegségcsoport (cryopyrin-asszociált inflammatoricus szindróma, CAPS) klinikai tüneteit.

A CAPS hasonló, egymást átfedő, diszkrét és súlyos klinikai tünetekkel járó formákban jelentkezhet. Legenyhébb tünetekkel az FCU (familial cold urticaria) jár, közepes aktivitású az MWS (Muckle-Wells-szindróma), legsúlyosabb a CINCA/NOMID (chronic infantile neurological cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disorder).

Mind a három szindrómáért ugyanaz, a granulocytákban és monocytákban a cryopyrin fehérje expresszáldását kiváltó, 1. kromoszómán (Chr.1q44) elhelyezkedő gén, a CIAS1 felelős. A „de novo” mutáció során károsodik a cryopyrin kódoló gén, az NLRP3. Maga a fehérje több részből áll: egy N-terminális PYRIN, egy középső elhelyezkedésű nukleotidkötő NACHT/NBS (nucleotid binding site) és a C-terminális leucin rich repeat (LRR) doménekből. Az NLRP3 területén létrejött mutáció a proinflammatoricus interleukin-1-béta túltermeléséhez vezet. N-terminális PYRIN doménje révén bekapcsolódik az apoptózisba és a gyulladásba. A cryopyrin PYRIN doménje révén ASC-hez kapcsolódva kaspáz-1-mechanizmuson keresztül interleukin-1-felzaporodást okoz, amely a legtöbb klinikai tünetért felelős.

Eddig egyetlen biológiai terápiát, az anakinrát (Kineret, Amgen), egy rekombináns nem glikozilált humán IL-1-receptor-antagonistát használtak a CAPS kezelésére. Az anakinrát, bár nem a CAPS kezelésére törzskönyvezték, azáltal, hogy kompetitív módon gátolja az IL-1-alfa és -béta kapcsolódását az IL-1-receptorhoz, mindhárom súlyosságú CAPS kezelésben eredményesen alkalmazták. 2008 februárjában az FDA engedélyezte a rilonacept (Arcalyst, Regeneron Pharmaceuticals) mint „árva” gyógyszert (orfan drugs, melyek ritka és súlyos betegségek megelőzésére, diagnosztizálására és kezelésére szolgálnak) a CAPS két formájában (FCAS és MWS) szenvedő felnőttek és 12 évnél idősebb gyermekek kezelésére.

A kanakinumab (Ilaris, Novartis Pharma) egy újonnan kifejlesztett biológiai terápia, egy humán monoklonális IL-1-béta antitest, amelyet Európában és az Egyesült Államokban a CAPS mindhárom formájában szenvedő felnőttek és négy évnél idősebb gyermekek kezelésére engedélyeztek.

Lachmann és mtsai a N. Engl. J. Med.- (2009; 360: 2416-2425.) ben egy háromrészes placebokontrollos, kettős vak, 48 hetes vizsgálat eredményét közölték. Az első open label nyolchetes fázisban minden beteg egyetlen 150 mg kanakinumab sc. injekciót kapott. Azok a betegek léphettek a második kettős vak placebokontrollált fázisba, akik 15 napon

belül teljes választ adtak a kezelésre. Ebben a fázisban 24 hétig vagy a relapszusig, minden nyolcadik héten 150 mg kanakinumabot vagy placebót adtak. A tanulmány egy 16 hetes nyílt fázissal folytatódott, amelyben minden beteg 2 kanakinumab injekciót kapott. 35 beválasztott betegből 31 került a második fázisba, amelyben 16 beteg placebót, 15 kanakinumabot kapott. A teljes vizsgálatban 29 beteg vett részt (MWS-ben szenvedők), két beteg pedig MWS-NOMID overlap szindrómás volt. A beválasztási kritériumok között az életkor 4-75 év volt; a legfiatalabb beteg kilencéves volt. Az első részben az orvos és beteg véleménye, a szérum amyloid A (SAA) és a CRP-értékek alapján mind a 34 beteg kedvező klinikai és laboratóriumi választ mutatott, a legtöbb tizenöt napon belül (34/35). Az aktív karon a második részben a teljes időszak alatt fennmaradt a kedvező terápiás válasz, míg a placebo karon tizenhárom beteg állapota rosszabbodott. A kanakinumab elhúzódó hatását jelzi, hogy betegség általában a századik napon lángolt fel. Azok a betegek, akik a második részt befejezték, bekerültek a harmadik fázisba (28/31), és a vizsgálat befejezéséig remisszióban maradtak. A betegek jól tolerálták a kanakinumabot, életveszélyes mellékhatás, halál nem fordult elő. Négy betegnél észleltek enyhe helyi reakciót az injekció helyén. A második részben az aktív karon súlyos mellékhatás miatt két beteg kiesett a vizsgálatból, egy húgyúti fertőzés, egy vertigo és glaucoma fellépte miatt, amelyeket a CAPS részének tekintettek.

Bár a vizsgálatnak vannak hiányosságai (kevés a beteg), a vizsgálat bizonyította a kanakinumab hatékonyságát és tolerálhatóságát. Egy injekció hosszú klinikai remissziót eredményezett. Ez egyrészt a gyógyszer hosszú felezési idejének (28-30 nap), másrészt a teljes IL-1-béta depletiónak is köszönhető. Az IL-1-béta-hiány befolyásolja az NLRP3 inflammasoma aktivitását is, melynek működése valószínűleg az IL-1-béta feedback mechanizmustól is függ. Ezen farmakokinetikai sajátosságok előnyösebbé teszik a kanakinumabot az anakinra és rilonacepthez viszonyítva, melyeket gyakrabban kell adni, naponta, illetve hetente, és a beadás helyén a helyi reakciók száma így növekedhet. A hosszú felezési idő ugyanakkor komoly problémát jelenthet mellékhatás esetén. Mindegyik CAPS-ban használatos hosszú távú IL-1-béta elleni terápiával kapcsolatosan lehetnek kérdések. A legtöbb tapasztalat az anakinrával van (2003-tól). Gyermekeknél ajánlatos a lehető leghamarabb elkezdni a kezelést, még mielőtt az idegrendszeri és mozgásszervi komplikációk kialakulnak. A CINCA/NOMID esetekben a terápia bevezetése egyértelműen előnyös lehet, nem lehet azonban ezt kimondani a könnyebb körlefolysú CAPS esetekben, ahol az IL-1-béta

gátlásának hosszú távú hatása ismeretlen. Mindezek ellenére az IL-1-béta-gátlók forradalmasították ezen ritka betegségek kezelését. A kanakinumab tovább szélesíti a citokinekre irányuló célzott terápiás lehetőségeket, és úgy tűnik, hogy to-

vábbi szélesebb körű felhasználásra is lehet számítani, beleértve a szisztémás juvenilis idiopathiás arthritist is.

Orbán Ilonka

A Paget kór: mikor kezeljük és mikor ne kezeljük a betegeket

(Paget disease: when treat and when not to treat. F. R. Singer, Nat. Rev. Rheumatol. 2009. 5. 483–489.)

A Paget-kórt Sir James Paget 1877-ben egy saját betegén látott elváltozások alapján írta le. A radiológiai felvételen korai lyticus laesiók, majd a későbbiekben scleroticus elváltozások jelennek meg. A betegek nagy része tünetmentes, míg a többi esetet a fájdalom és a csontdeformitások alapján diagnosztizálják. Az esetek nagy része több csonton, úgynevezett polyostoticus formában, kisebb része egy csontot érintve (egy újabb tanulmány alapján 34%-ban) monostoticus formában jelentkezik. A betegségre sok esetben a rutin laboratóriumi vizsgálat során észlelt emelkedett szérumszintű alkalikus foszfatáz hívja fel a figyelmet. Az emelkedett szérumszintű alkalikus foszfatáz a scleroticus laesiókban a fokozott osteoblast tevékenységet tükrözi. Normál enzimszintet találunk, ha kis kiterjedésű a betegség. A biokémiai markerek közül kórjelző a csontspecifikus alkalikus foszfatáz, illetve a csontreszorpciót reprezentáló piridinolin keresztláncok és hidroxiprolin vizeletbeli, valamint a C- és N-terminális kollagénololipptidek szérumbeli emelkedése. Ezek a paraméterek más csontbetegségben is emelkedhetnek. A klinikai gyakorlatban Paget-kórban a legelterjedtebb a szérumszintű alkalikus foszfatáz szintjének mérése. Vannak esetek, amikor a hasi, a háti és a csípőtáji fájdalom miatt elvégzett radiológiai vizsgálat során derül fény a betegségre. A legtöbb beteg azonban tünetmentes.

A csontfájdalom főleg a teherviselő csontokon jelentkezik, és különbözik az arthrosis okozta fájdalomtól, amely ülésre és fekvésre csökken. A csontdeformitások legkönnyebben a koponyán, az arccsonton és a végtagcsontokon diagnosztizálhatók. A betegség kezdetének megállapítása igen nehéz, mivel a panszmentesség miatt csak későn, véletlen folytán derül fény a betegségre. A családvizsgálatok segítséget nyújtanak abban, hogy a veszélyeztetett betegek követése már korán megkezdődik. A betegség leggyakoribb szövődménye a koponyaérintettség során fellépő halláskárosodás és ritkán sükettség. A maxilla és a mandibula érintettsége fogászati komplikációkkal járhat. A gerinc gyakran érintett a betegségben. A csigolyakompresszió kyphosist okozhat, de gyakrabban fordul elő a megnagyobbodott scleroticus csigolya elváltozás. Törések leggyakrabban az alsó teherviselő csontokon fordulnak elő, mint a femur és a tibia. Paget-kórban a csípőérintettség fájdalommal járó súlyos arthrosissal jár, és gyakran TEP-műtét szükséges. Az osteosarcoma, mint szövődmény 1% alatt jelentkezik, és csökken az előfordulása nap-

jainkban. A cardiovascularis szövődmények kiterjedt csontfolyamat esetén lépnek fel. A csontok fokozott vascularizációja következtében megnő a perctérfogat és a hiperkinetikus keringés eredménye a cardialis decompensatio. Az immobilizáció következtében ritkán hypercalcaemia léphet fel. Hyperurikaemia főleg férfiaknál gyakoribb. A köszvény előfordulásáról Paget-kórban eltérő irodalmi eredmények jelentek meg.

A Paget-kór első leírása óta a kezelésben számos változás történt. Több gyógyszerrel próbálkoztak a betegség aktivitásának csökkentésére, de a szerek egy része toxicitás miatt nem került alkalmazásra. Az első hatásos kezelést a kalcitonin jelentette. 50–100 E subcutan alkalmazott injekció 3–6 hónap alatt a biokémiai markerek szintjét 50%-kal csökkentette. Mellékhatásként kipirulás, hányinger jelentkezett, és a betegek 50%-ában antitestképződést találtak. Napjainkban a kalcitonint már nem alkalmazzák. A kalcitonin bevezetése után néhány évvel az etidronatot, mint a biszfoszfonát család első tagját alkalmazták Paget-kórban. A per os készítmények mellett intravénás formák is megjelentek a piacon. A kalcitoninhoz hasonlóan, a biszfoszfonátok is csökkentik az osteoclastaktivitást, de más mechanizmusok alapján. Az etidronat megjelenése után számos, potenciában erősebb biszfoszfonátot alkalmaztak, mint a pamidronat infúzió, alendronat, risedronat per os készítmények és az évente egy alkalommal alkalmazott zoledronat infúzió formában. Az elmúlt 30 évben a Paget-kór kezelésekor alkalmazott biszfoszfonátok esetében kevés mellékhatást észleltek. Allergiás reakció ritkán fordult elő. Uveitist vagy scleritist leggyakrabban pamidronatkezelés után közöltek. A vesefunkciók romlása ritka, kivéve, amikor a pamidronát és zoledronat infúzió túl gyorsan folyik le. Az állkapocs osteonecrosis is igen ritkán fordult elő.

A műtéti beavatkozás előtt 2-3 hónappal alkalmazott biszfoszfonátkezelés a betegség aktivitásának csökkentése mellett csökkenti az érintett csontban a vérátáramlást, és ezáltal minimalizálódik a műtét előtti és műtéti vérzés lehetősége.

A szerző felveti, hogy mikor kezeljük a betegeket biszfoszfonáttal. A tünetekkel rendelkező esetekben, annak ellenére, hogy a különböző országok különböző előírási útmutatóval rendelkeznek, aktív betegségben és fájdalom fennállása esetén biszfoszfonátkezelés alkalmazható. Előzetes tanulmányok alapján a fájdalomcsillapításban az analgetikumok ugyanolyan hatásosak, mint a biszfoszfonátok. A szer-

zók különválasztják a Paget-kóros csontok fájdalmát az ízületi, neurogen vagy más fájdalomtól. A krónikus biszfoszfonátkezelés valószínűleg megelőzi a szövődmények kialakulását, de erre biztos evidencia nincs. A biszfoszfonátok alkalmazásának másik indikációja az ortopédiai műtét előtt álló betegeknél a műtét előtt 2-3 hónappal történő kezelés. Immobilizáció következtében fellépő hypercalcaemia egy ritka indikáció a Paget-kór kezelésében. Annak ellenére, hogy kevés az evidencia, a hallásromlás is egyik indikációja a biszfoszfonátkezelésnek. A csontdeformitások megelőzésére is alkalmazzák a biszfoszfonátot.

A tünetekkel nem rendelkező esetekben a kezelés célja az osteolyticus laesiók visszafordítása, a csontdeformitások megelőzése, az ízületi gyulladás és a neurológiai szövődmények megelőzése.

A követés és az ismételt kezelés során a kezelés megkezdése előtt csontizotóp-vizsgálat elvégzése szükséges a betegség kiterjedésének megítélése céljából. Ezt együtt kell értékelni a laboratóriumi paraméterekkel és a radiológiai vizsgálatokkal. A szérumszint alkalikus foszfatáz mérést minden 3 hó-

napban, a radiológiai vizsgálatot évente javasolják. Ismételt kezelés a csontfájdalom jelentkezésekor és a szérumszint alkalikus foszfatáz szint emelkedésekor jön szóba. Az osteolyticus elváltozás progressziója esetén egy potensebb biszfoszfonátot javasolnak.

Nem ajánlatos kezelni a D-vitamin-hiányos eseteket és a panaszokkal nem rendelkező idősebb betegeket.

Összefoglalóan elmondható, hogy napjainkban számos olyan potens biszfoszfonát készítmény áll rendelkezésre, amely hatásosan csökkenti a Paget-kór aktivitását, mérsékli a csontfájdalmat és lassítja, néha megfordítja az osteolyticus csontelváltozások kifejlődését. További vizsgálatok szükségesek arra vonatkozóan, hogy a tünetmentes esetekben a biszfoszfonátkezelés megelőzi-e a későbbi szövődmények kialakulását. Végül a jövő kutatásának feladata annak eldöntése, hogy vajon a denosumab, amely a RANK-ligandot gátolja, lehet-e Paget-kórban egy új terápiás lehetőség a fájdalom enyhítésére és az ízületi deformitások megelőzésére.

Donáth Judit

A Paget-kór kezelése: „a mikor többet jelent, mint a kezelés módja”

(**Treating Paget disease. When matters more than how.** J. P. Brown, *Rheumatol.*, 2009, 5, 663–665. Department of Medicine, Laval University, Quebec City, QC, Canada)

Az újabb kutatások azt mutatják, hogy a Paget-kórban alkalmazott intenzív biszfoszfonát- (BP-) kezelés nem hatásosabb az életminőségre, a csontfájdalom alakulására vagy a szövődmények megelőzésére, mint a tüneti kezelés. Mi a jelentősége ezeknek a megállapításoknak a Paget-kórban szenvedő betegek kezelésében?

A PRISM (Paget's disease Randomized trial of Intensive versus Symptomatic Management) vizsgálat egy randomizált, kontrollált vizsgálat, amely összehasonlította az intenzív biszfoszfonátkezelést a tüneti kezeléssel 1324 Paget-kórban szenvedő betegnél három éves követés során. Az eredmények azt mutatták, hogy nincs különbség a szövődmények megjelenésében a két csoport között. A tüneti terápiában részesülő csoportot akkor kezelték, amikor a fájdalom a Paget-kóros csontot érintette. Az ő kezelésük fájdalomcsillapító vagy gyulladáscsökkentő szerekkel állt, és ezt követte a biszfoszfonátkezelés (etidronat vagy a tiludronat). A következő lépésben iv. pamidronatot vagy per os rizedronatot kaptak. A másik csoport csak biszfoszfonátkezelésben részesült ismételt adagolásban a tünetektől függően per os rizedronat, iv. pamidronat vagy más biszfoszfonát formájában. Ebben a csoportban a kezelés célja a szérumszint alkalikus foszfatáz (SeAP) szint normalizálása volt. A vizsgálat elsődleges végpontjaként a klinikai törések előfordulási gyakorisága, a másodlagos végpontként az ortopédiai beavatkozások, az életminőség, a csontfájdalom és a hallásromlás megfigyelése szerepelt.

A klinikai törések előfordulása és az ortopédiai beavatkozások azonos számban szerepeltek a két csoportban. Nem volt különbség az életminőség alakulásában és a csontfájdalom változásában sem. Négy hónappal a kezelés megkezdését követően a SeAP-szint szignifikánsan alacsonyabb volt az intenzív biszfoszfonátkezelésben részesült csoportban, mint a tüneti kezelésben részesültek között.

A vizsgálati eredményeket összegezve, a szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az aktív Paget-kórban szenvedő betegeknél a biszfoszfonátkezelés nem előnyösebb, mint a fájdalomcsillapító terápia.

A Paget-kórt a csontremodeling fokozódása jellemzi. A betegek 50%-ában jelentkezik fájdalom, amely gyakran ízületi fájdalomról adódik. A Paget-kóros csontfájdalom az egyetlen tünet a betegségben, amely miatt kezelni kell a beteget.

Öt placebokontrollált vizsgálatban a specifikus Paget-kóros csontfájdalmat egy esetben sem különítették el az egyéb csontfájdalomtól. A Paget-kóros csontfájdalom pihe-néskor is fennáll, míg az egyéb csontfájdalom főleg terhe-léskor jelentkezik, és analgetikumokra szűnik, de nem változik BP-kezeléskor. Így nem véletlen, hogy a PRISM vizsgálatban, ahol nem választották külön a fájdalmat, nem volt különbség a két csoportban a kezelés hatására bekövetkező változásban.

A Paget-kór növeli az osteoarthritis kialakulásának kockázatát, de kevés adat van arra vonatkozólag, hogy a BP-ke-

zelés befolyásolná az osteoarthritis kialakulását vagy progresszióját. Egy elfogadható kezelési elv, hogy kezelni kell a fájdalmat akkor is, ha az oka ismeretlen, mivel gyakran nehéz feladat elkülöníteni a Paget-kóros csont fájdalmát az osteoarthritis okozta fájdalomtól.

A PRISM vizsgálat csak BP-vel kezelt csoportjában olyan betegek szerepeltek, akiknél az érintett csontokban a későbbiekben deformitások jöhetnek létre; vagy a koponya érintett, amikor nagy a rizikó a hallásromlásra; vagy a csigolyák érintettek, ahol neurológiai szövődmények léphetnek fel; és olyan csontok érintettek, ahol a környező ízületben osteoarthritis alakulhat ki.

Emellett, ha a beteg tünetmentes, de a teherviselő ízületek melletti csont is érintett, sokféle terápia megelőzheti az ízület károsodását.

A törés szintén fontos szövődménye a Paget-kórnak. Az

eddigyi tanulmányok nem bizonyítják a Paget-kórban alkalmazott terápiák törésmegelőző hatását.

A megfigyelési periódus rövidege miatt a PRISM vizsgálat kiterjesztését tervezik.

Annak ellenére, hogy a halláskárosodás irreverzibilis Paget-kórban, az irodalomban javasolják a koponyaérintettséggel járó esetek kezelését, hogy csökkentsék a halláskárosodás kialakulásának rizikóját.

Összefoglalva, a cikk szerzője a PRISM vizsgálat negatív eredményeit a később alkalmazott kezeléssel, az elsődleges végpont nem megfelelő megválasztásával, a kis esetszámmal és a rövid követési idővel magyarázza. A Paget-kórral járó szövődmények megelőzésére a betegség korai szakaszában a fájdalomcsillapítók időben elindított alkalmazását fontosabbnak tartja, mint a biszfoszfonátkezelést.

Donáth Judit

Immunológiai szótár

beltenyésztett törzs Több generáción keresztül végzett testvérpároztatással létrehozott kísérletes állattörzs. Immunológiában ez a kifejezés általában az így létrehozott 20. és az azt követő generációkra vonatkozik. Az ilyen állatok a hisztokompatibilitási antigének szempontjából olyannyira homogének, hogy köztük transzplantátumok szabadon, a kilökődés veszélye nélkül cserélhetők. Megjegyzendő, hogy mutációknak és evolúciós nyomásnak köszönhetően az egyes laboratóriumokban tartott beltenyésztett törzsek altörzsei fokozatosan elveszíthetik szinjenitását. Sok beltenyésztett törzs és altörzs a kísérletes immunológia számára rendkívül értékes mutációkat hordoz. (B/B patkány, beige egér, C3H egér, CBA egér, non-obese diabéteszes egér, NZB egér, NZW egér, MRL-lpr/lpr egér).

Bence-Jones-fehérje Myelomatosisos betegek vizeletében megjelenő fehérje. 60 °C-ra felmelegítve kicsapódik, de 90 °C-ra továbbmelegítve újra feloldódik. Molekulatömege 46 kD. A myelomaprotein dimerizált könnyű láncból áll.

berillózis Főleg ipari környezetben előforduló megbetegedés, amelyet a berillium belégzése okoz. Berilliumvegyületeket tartalmazó por belégzése akut, vegyileg előidézett tüdőgyulladás vagy krónikusabb jellegű, pulmonalis granulomás betegség (lásd granuloma) kifejlődéséhez vezethet, amely az epitoid sejt granulomával járó sarcoidosishoz hasonló, és pulmonális fibrosishoz vezet. Nyirokcsomókat, bőrt és egyéb szöveteket is érinthet. Mechanizmusa kevésbé ismert, de a berilliumnak makromolekulákkal képzett komplexei-re adott késői típusú túlérzékenységi reakció szerepe valószínű.

β_2 -mikroglobulin Szerkezetileg az immunglobulin konstans régiójához hasonló fehérje (11 kD), amely szabad formában biológiai oldatokban fordul elő (szintje AIDS-ben megnövekszik). Legfontosabb szerepe az, hogy – normálisan nem kovalens kötással – az MHC-I-molekulához kapcsolódik, és ezáltal stabilizálja annak antigénprezentálásra alkalmas konformációját. CD1-gyel is kapcsolódik.

BGG Szarvasmarha gamma-globulin; kísérletes munkában gyakran használják antigénként.

biokémiai izoláció A molekula vagy sejt rejtett determinánsai nem képesek immunválaszt kiváltani vagy antitesttel kapcsolódni. A molekula vagy sejt szerkezetében bekövetkező változások azonban feltárhatják ezeket a determinánsokat, amelyek így felismerhetővé válnak. Autoantigének ilyen típusú változásai autoantitest-termelést eredményezhetnek. Lásd reumatoid faktor.

biotin/avidin/sztreptavidin rendszer Antigén vagy antitest detektálásának módszere szövetben, szintetikus membránon (pl. immunblottolás) vagy műanyagon (ELISA). Legegyszerűbb formája az, amikor egy biotinezett (vagyis a biotin vitaminnal kapcsolt) antitest a vizsgált antigénhez kötődik. A létrejövő immunkomplexeket jelölt avidinnal vagy sztreptavidinnal lehet kimutatni (az avidin a tojásfehérjében található protein, amely erősen kötődik a biotinhoz; a jelölés végezhető radioizotóppal, fluorokrómmal, aranyzemcsékkel vagy enzimmal). Ennek a módszernek a variációi:

(a) az elsődleges antitesthez biotinezett anti-immunglobulint adnak, amelyet jelölt avidin vagy sztreptavidin követ;

(b) jelöletlen avidinnal vagy sztreptavidinnal biotinezett anti-immunglobulin és biotinezett enzim (torma-peroxidáz vagy alkalifoszfátáz) között kereszt-kötéseket alakítanak ki. Ezt híd-módszernek is nevezik; avidin vagy sztreptavidin és biotinezett enzim komplexe kötődhet a biotinezett anti-immunglobulinhoz. Ez a peroxidáz-antiperoxidáz (PAP-) technikához hasonló. Az avidinnak és a sztreptavidinnak négy biotinkötő helye van, így a hatás felerősödik. Ezeknek a kötőhelyeknek az affinitása biotinhoz igen erős, ami az antigén kis koncentrációinak kimutatását is lehetővé teszi. A sztreptavidint azért részesítik előnyben az avidinnal szemben, mert használatakor alacsonyabb háttérértékeket figyeltek meg.

Kongresszusi naptár

Hazai és itthon tartott nemzetközi kongresszusok

2012

2012. május 4.

Magyar Reumatológusok Egyesülete,
Észak-Kelet Magyarországi Szekció ülése
Debrecen (Hotel Club Erdőpuszta)
Információ: nagykatalindr@gmail.com

2012. május 17–19.

Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság
(MAKIT) 40. kongresszusa
Balatonalmádi (Hotel Ramada)
Információ: www.makit.hu

2012. május 31–június 2.

Oszteológiai Kongresszus
Balatonfüred (Hotel Flamingó)
Információ: www.osteoporosis.hu

2012. június 16.

Dél-Magyarországi Reumatológus Találkozó
Gyula (Hotel Elizabeth)
Információ: www.newcongress.hu

2012. október 4–6.

Magyar Reumatológusok Egyesülete
2012. évi vándorgyűlése
Budapest (MOM Park)
Információ: www.mre.hu

2012. október 17–19.

Magyar Immunológiai Társaság kongresszusa
Debrecen (Hotel Lycium)
Információ: www.mit.hu

2012. október 25–27.

Reumatológiai Oktatási Program Szakdolgozóknak (ROPSZ)
Siófok (Hotel Azúr)
Információ: www.newcongress.hu/ropsz

2013

2013. május 2–4.

CORA (2nd Controversies in Rheumatology and Autoimmunity)
Budapest (Hotel Novotel Buda)
Információ: www.kenes.com/cora2013

Külföldi kongresszusok

2012

2012. április 26–29.

Osteoarthritis Research Society International (OARSI)
congress
Barcelona, Spanyolország
Információ: www.oarsi.org

2012. május 1–3.

British Society of Rheumatology congress
Glasgow, Egyesült Királyság
Információ: www.rheumatology.org.uk

2012. május 9–13.

8th International Congress on Autoimmunity
Granada, Spanyolország
Információ: www.kenes.com/autoimmunity

2012. május 25–28.

80th European Atherosclerosis Society Congress (EAS)
Milánó, Olaszország
Információ: www.eas-society.org, www.kenes.com

2012. június 6–9.

EULAR2012 (European Congress of Rheumatology)
Berlin, Németország
Információ: www.eular.org

2012. június 20–23.

38th World Congress of the International Society of Medical
Hydrology and Climatology (ISMH)
Lanjaron-Granada, Spanyolország
Információ: info@ismh2012.com

2012. július 2–4.

British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI)
congress
Nottingham, Egyesült Királyság
Információ: www.kenes.com

2012. szeptember 1–3.

Central European Congress of Rheumatology (CECR)
Krakkó, Lengyelország
Információ: www.cecr2012.pl

2012. szeptember 5–8.

European Congress of Immunology (ECI)
Glasgow, Egyesült Királyság
Információ: www.kenes.com

2012. október 10–15.
International Complement Workshop
Chania, Kréta, Görögország
Információ: www.complement2012.org

2012. október 12–15.
American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)
annual congress
Minneapolis, MN, USA
Információ: www.asbmr.org

2012. október 28–november 2.
44th Annual Congress of the Hungarian Medical Association
of America (HMAA)
Sarasota (Sandcastle Hotel), FL, USA
Információ: www.hmaa.org

2012. november 8–13.
American College of Allergy, Asthma and Immunology
(ACAAI) annual meeting
Anaheim, CA, USA
Információ: www.acaai.org

2012. november 9–14.
Annual Meeting of the American College of Rheumatology
(ACR)
Washington DC, USA
Információ: www.rheumatology.org

2013

2013. február 22–26.
American Academy of Allergy, Asthma and Immunology
(AAAAI) annual congress
San Antonio, TX, USA
Információ: www.aaaai.org

2013. február 28–március 2.
33rd European Workshop of Rheumatology Research (EWRR)
Prága, Csehország
Információ: www.ewrr.org

2013. március 13–15.
47th Congress of the European Society of Clinical
Investigation (ESCI)
Wroclaw, Lengyelország
Információ: www.esci.org

2013. június 12–15.
EULAR2013 (European Congress of Rheumatology)
Madrid, Spanyolország
Információ: www.eular.org

2013. augusztus 22–27.
15th International Congress of Immunology (ICI)
Róma, Olaszország
Információ: www.ici2013.org

2013. augusztus 28–31.
11th Congress of the European Association of Clinical
Pharmacology and Therapeutics (EACPT)
Genf, Svájc
Információ: www.eacpt2013.org

2013. szeptember 18–21.
4th Latin American Congress on Autoimmunity (LACA)
Rio de Janeiro, Brazília
Információ: www.kenes.com

2013. október 4–8.
American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR)
annual congress
Baltimore, MD, USA
Információ: www.asbmr.org

2013. november 7–12.
American College of Allergy, Asthma and Immunology
(ACAAI) annual meeting
Baltimore, MD, USA
Információ: www.acaai.org

2014

2014. február 18–22.
16th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology
(APLAR)
Cebu, Fülöp-szigetek
Információ: www.kenes.com

2014. november 6–11.
American College of Allergy, Asthma and Immunology
(ACAAI) annual meeting
Atlanta, GA, USA
Információ: www.acaai.org

Akinek további hazai vagy külföldi kongresszusokról van információja, kérjük, Kongresszusi Naptárunk számára jelezze (szekanecz.zoltan@med.unideb.hu).