V. ÉVFOLYAM 1. SZÁM 2013. ÁPRILIS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVA 2009-BEN | MEDICINA KÖNYVKIADÓ | WWW.MEDICINA-KIADO.HU



Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák osztályozása

Gyulladásos ízületi betegségek és a táplálkozás

A rheumatoid arthritis genetikája és genomikája

FRAX: működik a gyakorlatban?

Biohasonló gyógyszerek

Aktuális

Szemle

Kongresszusi naptár

ISSN 2061–0203

V. ÉVFOLYAM • 1. SZÁM • 2013. ÁPRILIS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

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

Főszerkesztő

Szekanecz Zoltán

Főszerkesztő-helyettesek

Czirják László • Kemény Lajos • Széll Márta • Zeher Margit

Kiadói szerkesztő

Cornides Ágnes

Szerkesztőbizottság

Szegedi Gyula (elnök)

Bálint Géza • Berki Timea • 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 • Kiss Emese • Kovács Attila • Kovács László • Mócsai Attila • Nagy György • Nagy László Nékám Kristóf • Németh Péter • Péntek Márta • Poór Gyula • Prohászka Zoltán • Rajnavölgyi Éva • 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 Györgyi**
e-mail: kerosztály@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: **Vértes Gábor** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3
Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES
Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák osztályozása / Classification of idiopathic inflammatory myopathies 4
Bodoki Levente, Vincze Melinda, Griger Zoltán, Dankó Katalin

Gyulladásos ízületi betegségek és a táplálkozás / Association between inflammation of articulation and nutrition 13
Nagy Anikó, Lugasi Andrea, Novák János, András Csilla, Csiki Zoltán

A rheumatoid arthritis genetikája és genomikája. Farmakogenetika és farmakogenomika / Genetics and genomics of rheumatoid arthritis. Pharmacogenetics and pharmacogenomics 19
Soós Boglárka, Meskó Bertalan, Póliska Szilárd, Váncsa Andrea, Szamosi Szilvia, Végh Edit, Simkovics Enikő, Nagy László, Szekanecz Zoltán

EREDETI KÖZLEMÉNY / ORIGINAL ARTICLES
FRAX: működik a gyakorlatban? / FRAX: does it work in practice? 29
Kincse Gyöngyvér, Varga József, Surányi Péter, Gaál János

GYÓGYSZERES TERÁPIA / PHARMACOTHERAPY
Biohasonló gyógyszerek – tények, elvárások és realitások / Biosimilar medicines – facts, expectations and reality 35
Révész János, Holló Zsolt

SZEMLE
A primer Sjögren-szindróma kezelése / Treatment of primary Sjögren syndrome 41
Kovács Attila

CD19, ígéretes B-sejt célpont rheumatoid arthritisben / CD19, a promising B cell target for rheumatoid arthritis 43
Gulyás Kata

A JIA molekuláris mintázata előrejelezheti a kimenetelt? / (Can molecular profiling predict the future in JIA?) 45
Garan Diána, Constantin Tamás

Még egy ok az IL-6-gátlásra / Interleukin 6 (IL-6) deficiency delays lupus nephritis in MRL-Faslpr mice: the IL-6 pathway as a new therapeutic target in treatment of autoimmune kidney disease in systemic lupus erythematosus 46
Baráth Zsuzsa

A shared epitóp allélok és a dohányzás kölcsönhatása rheumatoid arthritisben / Every shared epitope for itself? 46
Kapitány Anikó

AKTUÁLIS /ACTUALITY
LOVE vagy LÓVÉ – avagy én miért nem mentem külföldre? / Love or dough? 12
Szekanecz Zoltán

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALANDER 48

Tisztelt Kolléganők és Kollégák, kedves Olvasók!



A lap idei első számán az utolsó simításokat március idusán tartjuk. Egyik nap 15 fokos meleg van napsütéssel, másik nap ismét szállingózik a hó odakint. Hasonlóan változékony a hangulat az egészségügyben is. Eközben csak egyet tehetünk: megpróbálunk legalább mi stabilitást hozni az Önök mindennapjaiba, legalább néhány színvonalas szakmai cikk formájában. Ezért nagy örömmel nyújtjuk át az ismét igen színesre sikeredett újabb lapszámunkat.

Az Immunológiai Szemle feladata, az első szám megjelenése óta, a folyamatos továbbképzés. Ezért is fontos, hogy újabb három nagyszerű összefoglaló referátumot publikálhatunk. A sort Bodoki Levente és Dankó Katalin professzor asszony munkacsoportja (Debrecen) az autoimmun myositisek osztályozására vonatkozó összefoglalója nyitja. A szintén debreceni Nagy Anikó és munkatársai abban segítenek, hogy az arthritises és autoimmun reumatológiai betegségben szenvedőknek milyen, evidenciákon alapuló táplálkozási, életmódi tanácsokat adhatunk. Végül, Soós Boglárka a DEOEC Reumatológiai Tanszék munkacsoportjával a rheumatoid arthritis farmakogenetikájával kapcsolatos aktuális ismereteket tekintették át. (Megjegyezzük, hogy párhuzamosan a Magyar Reumatológiában jelenik meg ezen közlemény „párja”, amely a rheumatoid arthritis patogenezisének genetikai tényezőiről szól.) Kincse Gyöngyvér és munkatársai az osteoporosis kimenetelének megítélésére alkalmas, ma már (talán) a gyakorlatban is elterjedt FRAX kérdőívvel szerzett saját tapasztalataikat osztják meg velünk. Révész János (Miskolc) és Holló Zsolt (Budapest) a bevezetésre váró biohasonló gyógyszerekkel kapcsolatos friss állásfoglalást tekintik át. Öt kiváló folyóirat-referátumot is átnyújtunk Önöknek, melyek közül Kovács Attila (Szolnok) a Sjögren-szindróma kezelésére vonatkozó összeállítása önálló terápiás útmutatóként is használható. Rajta kívül Gulyás Kata (Debrecen) a CD19 elleni terápiával, Garan Diána és Constantin Tamás (Budapest) a juvenilis arthritisek prognosztikájával, Baráth Zsuzsa (Miskolc) az IL-6-gátlás egy új aspektusával, míg Kapitány Anikó (Debrecen) a genetika és a dohányzás összefüggéseivel kapcsolatos közleményeket mutatja be.

A 2013-as év is bővelkedik majd kitűnő hazai tudományos eseményekben (lásd Kongresszusi naptár). Külön ki kell emelni az április 4–6. között Budapesten rendezendő nemzetközi CORA reumatológiai-autoimmun kongresszust; augusztus 23.–szeptember 3. között a Mátraházán megrendezésre kerülő IMPULSE szimpóziumot; szeptember 26–29. között a Magyar Reumatológusok Egyesülete éves vándorgyűlését, melynek Debrecen ad otthont, valamint a Magyar Immunológiai Társaság pécsi kongresszusát október 9–11. között.

Tovább folyik címlistánk aktualizálása, így aki MRE és/vagy MIT tag és nem kapja a lapot, kérjük jelezze a szerkesztőség vagy a főszerkesztő felé.

Magam és a szerkesztőség nevében jó olvasást és tavaszi megújulást kívánok minden kedves olvasónknak!

Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

Immunológiai Szemle/Immunology Quarterly • 2013. V. évfolyam, 1. szám

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák osztályozása

Bodoki Levente, Vincze Melinda, Griger Zoltán, Dankó Katalin

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológia Tanszék

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák szisztémás, a proximalis végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető autoimmun betegségek. Jelen összefoglalás célja áttekintést adni a gyulladásos izombetegségek csoportosításáról. Klasszifikálták már a betegségeket klinikopatológiai és immunszerológiai alapon is. Rávilágítunk, hogy a közelmúltban mindenképpen szükséges volt új klasszifikációk felállítása, amelyekben néhány, már régebben is ismert alcsoportnak kiemelt szerep jutott, és bekerültek új alcsoportok is. Külön figyelmet fordítunk mindkét csoportosítás esetén ezen új formákra, melyek segítik a megfelelő terápia megválasztását. Mindez elvezethet új terápiás lehetőségek bevezetéséhez is.

Kulcsszavak: idiopathiás inflammatoricus myopathiák, felosztás, zárványtestes myositis, necrotizáló autoimmun myopathia, myositisspecifikus antitestek, myositisasszociált antitestek

CLASSIFICATION OF IDIOPATHIC INFLAMMATORY MYOPATHIES

The idiopathic inflammatory myopathies are systemic, autoimmune diseases characterized by proximal symmetrical muscle weakness. The aim of this summary is to give an overview of the classification of the inflammatory myopathies. The diseases have already been classificated clinicopathologically and immunserologically. We reveal that it was necessary to set up new classifications in the recent past. Especially we are going to pay more attention to the new subtypes recognized in the last few years, which can support to choose the adequate therapy. This can lead us to the possibility of application of new therapies.

Keywords: idiopathic inflammatory myopathies; classification; inclusion body myositis; necrotizing autoimmune myopathy; myositis-specific antibodies; myositis-associated antibodies

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák szisztémás, krónikus, immunmediált betegségek, amelyeket progresszív proximalis izomgyengeség jellemez. Ezek multifaktoriális betegségek, etiológiájuk és pontos patogenezisük még nem tisztázott. A kóreredetben mindenképpen felmerül a genetikai tényezők szerepe. Erre utalnak az etnikai különbségek és a HLA-asszociáció is. Az autoimmun eredetet támasztják alá a celluláris és humorális immunitás kóros eltérései. Polymyositis esetén az izomrost-károsodást CD8+ citotoxikus T-sejtek okozzák, továbbá a gyulladás fő sejtjei még a macrophagok is. Dermatomyositisben a T-helper sejtek által mediált citokin- és a B-sejtek által kiváltott humorális mechanizmusok szerepe a döntő. Mindezek következtében mindkét kórképnél krónikus gyulladás, az izomrostok károsodása és pusztulása, fibrosis jön létre. Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák ritka kórképek, incidenciájuk 2,8–7,7/1 millió lakos, prevalenciájuk 5–10/1 millió lakos. A férfi–nő arány polymyositisben 1 : 1, dermatomyositisben 1 : 2, zárványtestes myositisben 3 : 1. A gyulladásos myopathiák a fekete rasszban gyakrabban fordulnak elő.

A diagnózis felállítása mindmáig a Bohan és Peter által 1975-ben felállított kritériumrendszer alapján történik [1].

Rövidítések: ARS = amino-acil-tRNS-szintetáz; CADM = klinikailag amyopathiás dermatomyositis; CAM = tumorral társult myositis (cancer associated myositis); CK = kreatinkináz; DM = dermatomyositis; EMG = elektromiográfia; GOT = glutamát-oxálacetát transzaminász; GPT = glutamát-piruvát transzaminász; HLA = humán leukocytaantigén; IBM = zárványtestes myositis (inclusion body myositis); IIM = idiopathiás inflammatoricus myopathia; ILD = interstitialis tüdőbetegség; JDM = juvenilis dermatomyositis; JPM = juvenilis polymyositis; LDH = laktátdehidrogenáz; MHC = fő hisztokompatibilitási komplex (major histocompatibility complex); MAA = myositisasszociált autoantitestek; MSA = myositisspecifikus autoantitestek; NAM = necrotizáló autoimmun myopathia; OM = overlap myositis; PM = polymyositis; SIRTUIN1 = NAD-dependens deacetiláz sirtuin-1; SRP = szignálfelismerő részecske (signal recognition particle)

Idetartozik:

1. az izomgyengeség,
2. a pozitív izombiopszia (mononukleáris sejtes infiltráció, phagocytosis, necrosis, az izomrostok degenerációja és regenerációja, kapilláriselzáródás, kötőszövet-felszaporodás),
3. az izomenzimek (kreatinkináz, aldoláz, GOT, GPT, LDH) szérumszintjének emelkedése,
4. elektromiográfiás vizsgálattal a myopathiás triász (kis amplitúdójú, polifázisos hullámok; magas frekvenciájú tüskék; spontán fibrilláció és pozitív meredek hullámok) észlelése és
5. a jellegzetes bőrtünetek dermatomyositisben.

Ha az első négy kritériumból mindegyik fennáll, akkor definitív, ha kevesebb, akkor valószínű, illetve lehetséges polymyositisről beszélhetünk. A dermatomyositis hasonlóképpen diagnosztizálható, figyelembe véve az előbbieken kívül a speciális bőrtünetek (periorbitalis erythema, oedema, heliotrop rash, Gottron-jel, Gottron-papula, mechanikus kéz) jelenlétét is. A mindennapi gyakorlatban ezeken túl az állapotfelmérés részét képezheti a mellkas-röntgenvizsgálat, a légzésfunkciós vizsgálatok, szükség esetén a HRCT, EKG, a szív ultrahangvizsgálata, a nyeletéses röntgenvizsgálat.

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák klinikopatológiai felosztása

A „myositis”-t először 1863-ban Wagner írta le egy betegen, aki szignifikáns bőrtünetekkel is rendelkezett [2]. Később, 1891-ben választották szét a polymyositis és a dermatomyositis fogalmát [3]. Azóta természetesen sokat fejlődött a betegségről és annak alcsoportjairól alkotott képünk. A hisztopatológiai, klinikai eredmények alapján az idiopathiás inflammatoricus myopathiákon belül korábban hét csoportot különböztettünk meg:

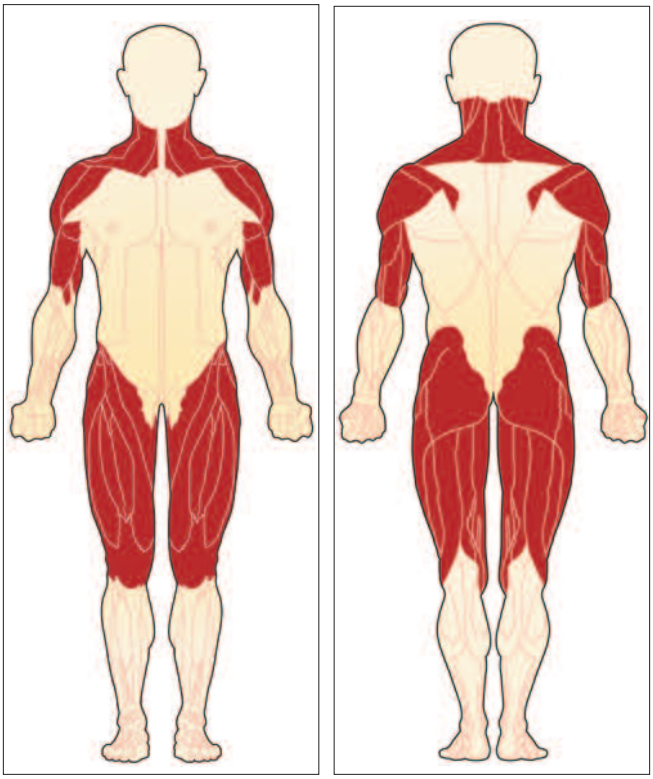
1. primer, felnőttkori polymyositis (PM),
2. primer, felnőttkori dermatomyositis (DM),
3. juvenilis polymyositis vagy dermatomyositis (JDM vagy JPM),
4. overlap myositis (OM),
5. tumorasszociált myositis (CAM),
6. zárványtestes myositis (IBM),
7. egyéb típusú myositis (amyopathiás dermatomyositis, eosinophil myositis, giant cell myositis stb.) [4].

A különböző alcsoportok patomechanizmusukban, szövettani jellegzetességeikben, tüneteikben, valamint kórlefolyásukban és prognózisukban lényegesen eltérnek egymástól, de a krónikus gyulladás minden esetben az izomrostok károsodását és pusztulását, fibrosis kialakulását eredményezi. Ez a klinikai besorolás még mindig heterogén betegségcsoportokat hoz létre, bár kétségkívül van prediktív értéke prognosztikai és terápiás szempontból.

Az egyes klinikopatológiai alcsoportok jellemzői

A leggyakoribb forma természetesen a klasszikus polymositis. Tipikusan 45 és 60 éves kor között jelentkezik. A polymyositisre jellemző a fokozatos kezdet, három-hat hónapos bevezető szakasszal, tipikus a szimmetrikus gyengeség a proximalis izmokban és esetleg a nyaki izmokban (1. ábra), de a myalgia kevésbé jellemző. Mindemellett az idiopathiás inflammatoricus myopathiákra jellemző szisztémás tünetek is jelen vannak. Idetartozik a fáradtság, a fogyás, az arthralgia, illetve az arthritis, a gastrointestinalis tünetek közül a dysphagia, a reflux, a dysmotilitas, légúti tünetek (dyspnoe, aspirációs pneumonia, fibrosis). A szívben ingerképzési és ingervezetési zavarok, myocarditis és pericarditis, cor pulmonale jelenhetnek meg. De a polymyositisben is lehetségesek bőrtünetek, mint a mechanikus kéz (2. ábra), illetve a Raynaud-jelenség.

Ezzel szemben dermatomyositis esetén a bőrtünetek

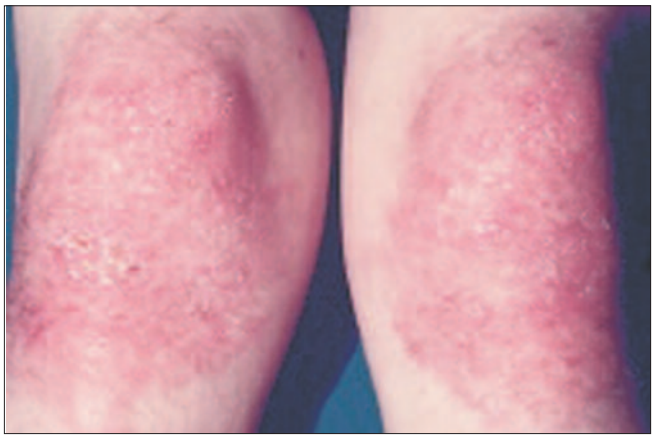


1. ábra
Tipikus izomérintettség polymyositisben
(forrás: mda.org/disease/polymyositis/overwiew)



2. ábra
Mechanikus kéz polymyositisben
(forrás: images.rheumatology.org/viewphoto.php?albumId=75696&imageId=2862873)

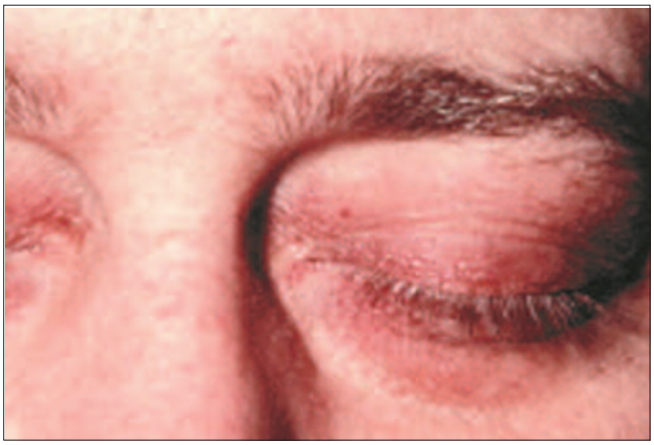
gyakran megelőzik az izomgyengeség kialakulását. Egyébként a többi tünet a polymyositisnél tapasztaltakhoz hasonlóan jelentkezik, mind az izomtüneteket, mind a szisztémás tüneteket figyelembe véve. A kort tekintve bimodális eloszlás figyelhető meg: két gyakorisági csúcs van, 5–10 éves kor között és 45–50 éves kor között. Visszatérve a bőrtünetekre, dermatomyositisben a következő jellegzetes bőrelváltozások



3. ábra
Gottron-papula dermatomyositisben
(forrás: dermatology.cdlib.org/1502/reviews/photoessay/12.jpg)

figyelhetők meg. Pathognomicusak a Gottron-papula (3. ábra) és a Gottron-jel, karakterisztikusak még a heliotrop rash (4. ábra), a lineáris extensor erythema, a periungualis teleangiectasia, a V-jel, a sáljel, a facialis erythema, a periorbitalis oedema. Ritkább, de fontos tünetek lehetnek a felszínes necrosisok, a calcinosis cutis, az alopecia, a livedo reticularis. Ezek láttán is gondolnunk kell polymyositis lehetőségére.

A polymyositisen és dermatomyositisen kívüli esetekről is kell néhány szót szólnunk, mert ezen esetekben is fontos, hogy a gyakorló orvos gyorsan fel tudja ismerni az adott típust, a továbbiakban pedig gyorsan és megfelelően cselekedjen. Jellemző például az amyopathiás dermatomyositis



4. ábra
Heliotrop rash dermatomyositisben
(forrás: dermatology.cdlib.org/1502/reviews/photoessay/17.jpg)

esete: dermatomyositis tipikus bőrelváltozásai jelentkeznek izomgyengeség és a kreatinkináz emelkedése nélkül. Kialakulása lappangó, minimum két évet vesz igénybe. Fontos tudnunk, hogy itt szubklinikus izomérintettség van, amit ultrahanggal, MRI-vel, elektromiográfiával és izombiopsziával kell kimutatnunk. A betegség minden esetben szisztémás terápiát igényel. Overlap myositisről akkor beszélünk, ha a myositis jellegzetes tulajdonságai mellett egy másik kötőszöveti betegség (szisztémás lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, scleroderma) tünetei is jelen vannak. Ilyenkor a myositis általában enyhe, de ciklikus lefolyású. A kreatinkináz normális vagy enyhén emelkedett, a betegség jó prognózisú. Kortól és nemtől függetlenül tumorkutatás javasolt minden myositises betegben, mert tumorral asszociált myositis kialakulásának rizikója dermatomyositisben háromszoros, polymyositisben 1,3-szoros. A rizikó a diagnózis utáni első évben a legnagyobb. Maga a rák szinte bármilyen típusú lehet: ovarium-, gyomor-, tüdő-, emlőrák, lymphomák. A kreatinkináz normális vagy enyhén emelkedett, viszont a süllyedés igen magas. A betegség prognózisa rossz, legtöbbször terápiarezisztens esetekkel állunk szemben.

Bohan és Peter rendszerének és az ebből levezethető felosztásnak azonban vannak hibái is [5]. Ezeket így foglalhatjuk össze:

1. Túlságosan heterogén alcsoportokat képez, nem lehet „finomabb" klasszifikálást végezni a merev kategóriák miatt.
2. Alapelvei túlhaladottak, a szövettani, de főleg a szerológiai és az igen fontos prognosztikai különbségeket nem veszi figyelembe.
3. Túl gyakran „megelégszik" a „polymyositis" diagnózissal.
4. A legnagyobb diagnosztikus problémát a kritériumok pontatlan meghatározása jelenti. Például: mit jelent az emelkedett kreatinkinázszint?

5. További korlátja, hogy a zárványtestes myositis, ami szövettani eltérései és klinikai tünetei tekintetében is lényegesen különbözik a polymyositis/dermatomyositistől, később került leírásra.

Mindezek miatt szükséges volt egy új klinikopatológiai klasszifikáció felállítása [6]. Ebben néhány, már régebben is ismert alcsoportnak kiemelt szerep jutott, és bekerültek új alcsoportok is. Jelenleg hat alcsoportot különböztetnek meg az idiopathiás inflammatoricus myopathiákon belül:

1. polymyositis,
2. dermatomyositis,
3. juvenilis polymiositis/dermatomyositis,
4. zárványtestes myositis,
5. overlap myositis,
6. necrotizáló autoimmun myopathia (NAM), ezen belül
- tumorasszociált myositis,
- sztatinindukált myopathia,
- infekcióindukált myopathia.

Ezen új csoportok közül a necrotizáló autoimmun myopathiával és a zárványtestes myositisszel foglalkozunk részletesebben, mint a két legjelentősebb idesorolható myopathiával. A necrotizáló autoimmun myopathia klinikailag a proximalis végtagizmok szubakutan fellépő szimmetrikus gyengeségével és atrophiájával, emelkedett kreatinkinázszintekkel, az elektromiográfián pedig myopathiára jellemző jelekkel írható le. Jellemző rá az akut vagy szubakut kezdet. Differenciáldiagnosztikailag a betegséget el kell különíteni az idiopathiás inflammatoricus myopathiák többi típusától, a rhabdomyolysistől, az izomdystrophiáktól, az endocrinopathiáktól, a gyógyszerek és a toxinok által okozott egyéb myopathiáktól [7]. A „Muscle Study Group" 2004-ben azonosította teljesen különálló csoportként a necrotizáló autoimmun myopathiát [8]. A betegség összefüggésbe hozható egyéb kötőszöveti betegségekkel, vírusfertőzésekkel, sztatinkezeléssel és malignus betegségekkel. Ennek alapján a necrotizáló autoimmun myopathia öt alcsoportba osztható. Az első csoport az antitesthez kapcsolt necrotizáló autoimmun myopathia, ide további két csoport osztható. Egyrészt az anti-SRP autoantitest pozitív necrotizáló autoimmun myopathia. Az eukarióta szignál felismerő részecske (signal recognition particle, SRP) egy citoplazmatikus, hat fehérjéből és egy RNS-ből álló komplex, amely a fehérjeszintézis alatt az újonnan elkészült polipeptideket vezeti az endoplazmatikus retikulumba, felismerve szekvenciájukat, majd antigénként szolgál az endoplazmatikus retikulum egy specifikus receptorának. Az anti-SRP antitesteket 1986-ban írták le először [9], később izomspecifikus antitestként azonosították őket, és az európai felnőttkori idiopathiás inflammatoricus myopathiák 4-5%-ában leírták [10, 11, 12]. Minden tanulmányban akutan megjelenő, súlyos, necrotizáló autoimmun myopathiával hozták kapcsolatba, ami a standard immunmoduláns terápiára nem, vagy csak részben reagál. Az anti-SRP autoantitest pozitív myopathia leggyakrabban akut módon kezdődik középkorúakban, gyermekkori megjelenése sokkal ritkább. Rouster-Stevens és kollégái egy tanulmánya 123, a felnőttkori nekrotizáló autoimmun myopathiához hasonló tüneteket mutató gyermek közül csak három esetben mutatott ki anti-SRP antitestet [13]. Mindmáig nem ismert a patogenezis, de az őszi gyakorisági csúcsok gyulladásos vagy környezeti tényezők szerepét valószínűsíthetik. Izomgyengeség és izomfájdalom jellemző, szimmetrikusan érinti mindkét testfélt, a felső és az alsó végtagokat egyaránt. Szisztémás, belső szervi érintettség tekintetében legjellemzőbb a nyelési nehezítettség és a tüdőérintettség interstitialis tüdőbetegség formájában. Körülbelül 30%-ban jellemző a Raynaud-jelenség a betegekre, de a bőrtünetek a gyulladásos myopathiák ezen típusára nem jellemzőek. Laboratóriumban a szérum igen magas kreatinkináz-értékei mellett a tipikus anti-SRP autoantitestek is kimutathatók. Az izombiopszián az izomrostokra a myopathiás „kép" jellemző, aktív esetben necrosissal és regenerációval, tipikus a rostátmérő ingadozása. Gyulladás nem, vagy csak igen kis mértékben van jelen az izomban. Az endomysialis kötőszövet felszaporodott, az endomysialis kapillárisok száma csökkent, méretük megnőtt, C5b-9-depozíció is megfigyelhető. A kórkép kezelése nem megoldott, korai szakaszban a szteroidokkal lehet eredményt elérni, kellően agresszíven kezdve a kezelést. Még ilyen esetben is gyakori a betegség ismételt fellángolása. Progressziója gyors, sokszor fulmináns, magas mortalitással. Szintén antitesthez kapcsolt csoport az anti-200/100 autoantitest pozitív necrotizáló autoimmun myopathia. Christopher-Stine és munkatársai írták le először 2010-ben [14]. Immunprecipitációval 200 és 100 kDa-os fehérjék elleni antitesteket mutattak ki myositises betegek szérumában. Mivel ez a két, 200, illetve 100 kDa-os fehérje minden eddigi esetben együtt mutatható ki, a szerzők úgy gondolják, hogy mindketten egy azonos fehérjekomplex részei. Mindezt az is alátámasztja, hogy az anti-200/100-pozitív betegek semmilyen más autoantitest-pozitivitást nem mutattak. A második csoport a kötőszöveti betegségekkel kapcsolódó necrotizáló autoimmun myopathia, ez a legritkább alcsoport a necrotizáló autoimmun myopathiákon belül. A harmadik csoport a sztatin által kiváltott autoimmunitás. Needham és munkatársai 2007-ben már gondoltak arra, hogy necrotizáló autoimmun myopathia jelentkezhet nagy dózisú sztatinkezelés után [15]. Grable-Esposito és munkatársai 2010-es, igen fontos tanulmányukban 25 olyan betegről írnak, akik sztatinkezelés után necrotizáló myopathia tüneteit mutatták [16]. A sztatin által kiváltott NAM-forma egyértelműen nem toxikus, hanem immunológiai alapokon nyugszik [17]. A negyedik csoport a vírusfertőzés (HIV, HCV) által kiváltott NAM. Az ötödik típus pedig a paraneoplasiás NAM, főleg hasnyálmirigy-adenocarcinoma, kis és nem kissejtes tüdő-, emlő-, prostata, tranzicionális sejtes carcinoma és myeloma társulása ismert a be-

tegséggel [18]. Összefoglalva elmondható, hogy necrotizáló autoimmun myopathiában a betegek túlélése rosszabb, mint a többi idiopathiás inflammatoricus myopathiában. A rapid lefolyású, gyógyszerrezisztens esetekben a legrosszabb a betegek életkilátása. Ha a beteg jól reagál a terápiára, sikerül a daganatot eltávolítani, illetve a sztatinkezelés leállítása időben megtörténik, a betegek jobb kimenetelre számíthatnak [19].

A zárványtestes myositis a közép- és időskorúak igen kevéssé ismert, progresszív izombetegsége, mely súlyos rokkantsághoz vezet. Az inclusion body myositist több mint negyven évvel ezelőtt írták le először, és ezt a kórképet mindig is rejtélyessé tette az autoimmunitás és a megmagyarázhatatlan izomrost-degeneráció és izomrostvesztés együttes megjelenése [20]. A zárványtestes myositisnek jelenleg nincs megbízható, hatékony kezelése [21]. A zárványtestes myositis oka mind a mai napig ismeretlen, de genetikai tényezők, az idősödés, az életmód és környezeti faktorok szerepet játszhatnak. Azt tudjuk, hogy a betegség patogenezise komplex és számos tényezőt magába foglaló folyamat. Askanas és munkatársai szerint a degeneráció a primer és egyben a legfontosabb tényező az izomgyengeség kialakulásában. Az izomrostokban számos fehérje akkumulálódik, „bezáródik" aggregátumok formájában, ilyen például az amyloid-β42 és ennek különböző oligomerei, illetve a foszforilált tau páros helikális filamentumok formájában. Mindezeknek izomrost-károsító szerepet tulajdonítanak. Idesorolják még az endoplazmatikus retikulumot ért stressz szerepét és a SIRT1 csökkent deacetiláz aktivitását is [22]. Klinikai lefolyását tekintve lassú, krónikusan romló betegségről van szó. A zárványtestes myositis diagnózisát a tünetek első megjelenését követő 5-6 év múlva állítják fel. A tipikus neurológiai tünetek az izomgyengeség és atrophia a musculus quadricepsben, a csuklók és az ujjak flexoraiban. Kísérő tünetként leggyakoribb a nyelési nehezítettség, illetve az aszimmetrikus gyengeség. A szérum kreatinkinázszintje általában 2000 U/l alatt van. Az izombiopszia típusosan endomysialis gyulladást mutat, mononukleáris sejtek inváziójával a nem necroticus rostokba, illetve kerek vakuólumokat. Mindez azt sugallja, hogy a gyulladás és a degeneráció mindig együtt van jelen a betegség kialakulásakor [23]. A polymyositisszel és a dermatomyositisszel ellentétben a zárványtestes myositis igen ritkán társul szívérintettséggel. A leggyorsabb izomerőcsökkenés mindig a térd extenziója esetén tapasztalható. A nem kezelt zárványtestes myositises betegek izomereje havonta 1%-kal csökken, leginkább a musculus quadricepsben [24]. Hatékony kezelés nem áll rendelkezésre a zárványtestes myositis esetén. Habár a legtöbb beteg átmeneti választ kellene mutasson kortikoszteroidra, legtöbbjük mégsem mutat. Methotrexat (MTX), ciclosporin A (CSA), azathioprin (AZT) vagy mycophenolat mofetil (MM) legtöbbször hatástalanok. Intravénás immunglobulinnal többször próbálkoztak, ez az immunmoduláns szer az, amely a leginkább hasznosnak tűnik a betegségben [25, 26]. Ez is csak a betegek egy részénél lehet hatásos azonban, összességében az eredmények kiábrándítóak. Ezek az adatok arra világítanak rá, hogy a degeneratív folyamat még fontosabb lehet, mint a gyulladásos folyamat. A patogenezis fontosságára kell itt még egyszer felhívni a figyelmet. Az autophagiát stimuláló, valamint a daganatos és a neurodegeneratív betegségek esetén fejlesztés alatt álló szerek zárványtestes myositis esetén is a klinikai tanulmányok következő jelöltjei [27]. Az alemtuzumab nevű, humanizált monoklonális antitesttel is végeztek egy tanulmányt, átütő sikert azonban ez sem hozott, bár a T-sejt-szám a megismételt izombiopsziában csökkent [28, 29]. A gyógytorna, mint a többi idiopathiás inflammatoricus myopathia esetén, itt is segíthet a progresszió lassításában, az életminőség esetleges javításában, a mindennapi tevékenységek ellátásában.

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák immunszerológiája

Az eddig ismertetett klinikopatológiai osztályozás mellett szerológiai osztályozás is lehetséges a gyulladásos myopathiák esetén. Az egyes autoantitestek által meghatározott kórképek között a patomechanizmusban, a kórlefolyásban és a prognózisban bizonyos esetekben jelentős eltérés észlelhető. A patomechanizmusban észlelt eltérések a betegek kezelését is meghatározzák, így az alcsoportokra bontás segít a terápia megválasztásában, és új terápiás eljárások bevezetését indokolja. Ugyanakkor az is igaz, hogy nehéz a klasszifikációs kritériumok egyértelmű meghatározása.

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiákban jelentkező antitesteket két nagy csoportra lehet osztani: a myositisasszociált és a myositisspecifikus autoantitestekre. A myositisasszociált autoantitestek (MAA) – anti-PM-Scl, anti-Ku, anti-U1, U2, U3-RNP, anti-SSA, anti-SSB – azokban a betegekben mutathatók ki, akik overlap myositisben szenvednek, tehát myositisük más kötőszöveti betegséggel is társul. Ezzel szemben, a myositisspecifikus autoantitesteket (MSA) kizárólag idiopathiás inflammatoricus myopathiákban találjuk meg, és ezek a sejtek citoplazmájában és sejtmagjában található specifikus fehérjék ellen irányulnak. Myositisasszociált vagy myositisspecifikus autoantitestek a betegek 90%-ában jelen vannak. Az MSA-k vezető szerepet játszanak azon kóros immunfolyamatokban, amelyek myositishez vezetnek. Erre utal, hogy MSA-ja a betegek 30%-ának van, csak egy MSA-ja van minden betegnek, az MSA a betegség megjelenése előtt már hónapokkal kimutatható lehet, a szérumszintek korrelálnak a betegség aktivitásával és az MSA eltűnése a komplett remisszió jele. Az utóbbi néhány évben az MSA csoporton belül is elkülönítenek két csoportot. A „klasszikus, tradicionális" MSA-k – anti-Jo-1, anti-SRP, anti-Mi-2 – a felnőtt IIM esetek 40–50%-ában kimutathatók. Az

„újabb" MSA-k közé tartozik az anti-p155/140, az anti-SAE, az anti-CADM-140, az anti-p140 és az anti-200/100.

Az MSA-k és célantigénjeik vizsgálata a klinikai tüneteken kívül más irányból is megközelíthető: megállapítható, milyen környezeti és immunogenetikai tényezők állnak, állhatnak az adott alcsoport kialakulásának hátterében (például daganatos betegség, ultraibolya sugárzás, vírusfertőzés, korábbi sztatinkezelés stb.). A myositisspecifikus autoantitestek különösen fontosak a gyakorlat szempontjából, mert az utóbbi évek tanulmányai rámutattak, hogy az egyes MSA-k által meghatározott kórképek tüneteikben, prognózisukban és a kezelésre adott válaszukban is különböznek egymástól. Az ilyen irányú kutatások alapján egyre több alcsoportba lehet sorolni a betegségeket, ami a patogenezis még jobb megértésén túl adekvát terápia bevezetését is lehetővé tenné, mint azt korábban említettük.

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák immunszerológiai felosztása

Betteridge és munkatársai 2011-ben összefoglalták az addig ismert, myositisasszociált és myositisspecifikus autoantitestet (1. táblázat) [30]. Cikkükben elemzik az összes ismert alcsoportot, antitesttel és arra jellemző klinikai képpel társítva azokat. Az utóbbi években számos tanulmány során találtak bizonyítékot arra, hogy az MSA meghatározása által klinikai tünetekben és prognózisukban különböző, homogén alcsoportok képezhetők a gyulladásos izombetegségeken belül. Ez a megállapítás az immunszerológiai klasszifikáció alapja, mely révén 3 csoportba sorolják az idiopathiás inflammatoricus myopathiákat [31]:

1. myositisspecifikus autoantitestek jelenléte,
2. myositisasszociált autoantitestek jelenléte,
3. myositisspecifikus és -asszociált autoantitestek hiánya.

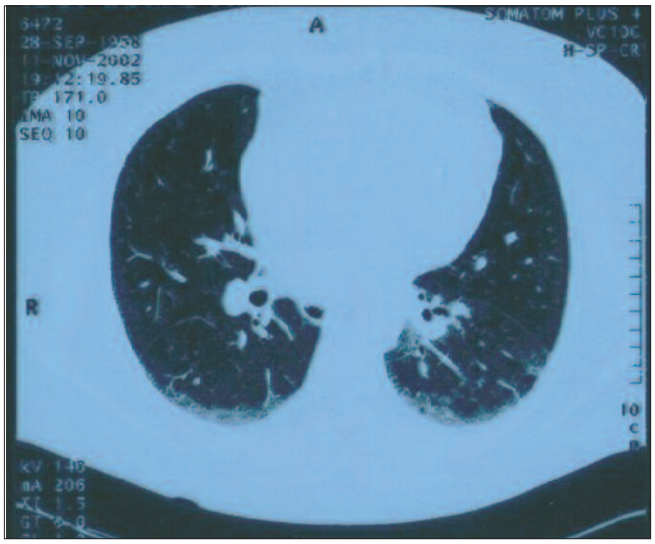
Szerológiai felosztás létezik az overlap esetekben is. Ilyen jelenség akkor áll fenn, ha mindkét kötőszöveti betegség jellemzői egyaránt jelen vannak. Anti-Ro, illetve anti-La autoantitest jelen van az összes overlap eset 40%-ában, így a leggyakoribb a myositis társulása Sjögren-szindrómával. 10%

1. táblázat. **Myositisspecifikus autoantitestek, cél-autoantigének és klinikai tünetek** [30]

			Frekvencia, százalék	
Autoantitest	**Cél-autoantigén**	**Klinikai kapcsolat**	**Felnőttek**	**JDM**
Anti-ARS – Jo-1 – PL7 – PL12 – OJ – EJ – KS – Ha – Zo	Amino-acil-tRNS-szintetáz – hisztidil – treonil – alanil	Antiszintetáz szindróma Myositis Interstitialis tüdőbetegség Raynaud-jelenség – izoleucil – glicil – aszparaginil – tirozil – fenil-alanil Arthritis Mechanikus kéz Láz	Együttesen: 30–40 Jo-1: 15–20 PL7: <5 PL12: <5	Együttesen: 1–3 OJ: <5 EJ: <5 KS: <5 Ha: <1 Zo: <1
Anti-Mi-2	Nukleoszóma remodeling	DM deacetiláz komplex (NuRD)	< 10	4–10
Anti-p155/140	Transzkripciós intermedier	DM: DM és fekélyek faktor 1 gamma (TIF1-γ)	13–21 Felnőttek: DM és malignitás	22–2 J9
Anti-p140	Nukleáris mátrix protein 2	JDM: DM és calcinosis (NXP2)	< 5 Felnőttek: DM és ILD	23
Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier aktiváló enzim (SAE)		DM	< 5 < 1
Anti-CADM-140	Melanomadifferenciáció-asszociált gén 5 (MDA5)		50–73 CADM CADM és ILD	Nem ismert (nem kaukázusiakban)
Anti-SRP	Szignálfelismerő részecske	Necrotizáló myopathia (SRP)	5–10	< 3
Anti-200/100	Ismeretlen 100- és 200-kDa-os fehérjék	Necrotizáló myopathia	< 10 necrotizáló myopathia	Nem ismert

a gyakorisága az anti-PM/Scl autoantitest jelenlétének, és így a scleroderma társulásának. Erre a következő tünetcsoport jellemző: sclerodactylia, acrosclerosis, teleangiectasia, Raynaud-jelenség, interstitialis tüdőbetegség, calcinosis és arthritis. Ritkábban, de előfordul még a myositis társulása szisztémás lupus erythematosusszal, kevert kötőszöveti betegséggel, rheumatoid arthritisszel is.

A „klasszikus" myositisspecifikus autoantitestek három betegséget, ún. „szindrómát" határoznak meg. Az első az antiszintetáz szindróma, melyben az anti-Jo-1 autoantitest mutatható ki. Tipikus jellemzői a szimmetrikus, nonerozív arthritis, Raynaud-jelenség, interstitialis tüdőbetegség (5. ábra), láz és mechanikus kéz. Tavasszal jelentkező, súlyos forma, melynek prognózisa rossz, agresszív kezelést igényel [32]. A második az anti-SRP szindróma, jellemzően a szignálfelismerő részecske elleni autoantitestekkel. Ez inkább ősszel jelentkezik, súlyos izomgyengeséggel jár, jellemző a szívérintettség palpitatio formájában. Rossz prognózisú, agresszív terápiát igénylő betegség [33]. A harmadik betegség, az anti-Mi-2



5. ábra
Interstitialis tüdőbetegség, fibrosissal

szindróma klasszikus dermatomyositises tünetekkel társul. Szezonalitás itt nem jellemző, benignus természetű, jó prognózisú forma [34].

Az „újabb" myositisspecifikus autoantitestek esetén is megfigyelhető, hogy ha egy bizonyos antitest kimutatható a beteg szérumában, a beteg klinikai tünetei és a betegség lefolyása is annak megfelelően alakulnak. A továbbiakban ezen MSA-k közül emeljük ki a legfontosabbakat, áttekintve az általuk létrehozott „új" fenotípus klinikai jellemzőit is.

Első példánk a myositis társulása anti-SAE antitestekkel [35]. Ez a dermatomyositisek egy új klinikai alcsoportja. Gyakorisága körülbelül 5%, de az adatok még nem pontosak. Az antigén ebben az esetben a „small ubiquitine-like modifier-activating enzyme". 2012-ben Tarricone és munkatársai is vizsgálták ezen antigén elleni antitest megjelenését egy 183 betegből álló populáción, akik kötőszöveti betegségben szenvedtek. Dermatomyositises 75 beteg volt, közülük öt beteg esetén mutatták ki anti-SRP antitest jelenlétét. Így tehát esetükben a gyakoriság 7%-nak bizonyult. Két csoportra osztották a betegeket: anti-SRP-pozitív és -negatív esetekre, és összehasonlították a klinikai megjelenést. A pozitív betegek leginkább bőr- és izomtüneteket mutattak, tüdőérintettséget vagy arthritist kevésbé [36].

Következő példánk az anti-p155/140-pozitív myositisek csoportja. Ez a csoport is a dermatomyositisen belüli új csoport, igen gyakoriak a tipikus bőrtünetek: V-jel, heliotrop rash, Gottron-papula, periungualis erythema, ezek szinte minden pozitív esetben megjelennek. Gunawardena és munkatársai is hasonló következtetésre jutottak már 2008-ban: férfiakban gyakoribbnak írják le ezt az alcsoportot, gyakorinak találták a gyermekkori esetekben is a Gottron-papulát, a fekélyeket, az oedemát. A bőrtünetek leginkább periorbitalisan, illetve a kis és nagy ízületek felett fordultak elő [37]. Figyelemreméltó továbbá ebben az alcsoportban a daganattal való gyakoribb társulás is. Targoff és munkatársai, Kaji és csoportja, illetve Chinoy és munkatársai is vizsgálták az anti-p155/140-pozitív esetek társulását daganatokkal, és mindannyian arra a következtetésre jutattak, hogy valóban szignifikáns az eltérés az anti-p155/140-negatív esetekhez viszonyítva [38, 39, 40].

Következő alcsoportunk az anti-CADM-140-pozitív myositisek. Ez a csoport felnőttkorban nem jellemző, inkább gyermekkori dermatomyositisekben fordul elő. Tünetei a heliotrop rash, az artritis, az interstitialis tüdőbetegség. Izomgyengeség ritkán fordul elő. Sato és munkatársai 2012-ben kimutatták, hogy ezen autoantitest titere, illetve annak követése segít monitorozni a dermatomyositis, illetve a gyorsan progrediáló interstitialis tüdőbetegség aktivitását [41].

Negyedik alcsoportunk az anti-p140-pozitív myositisek. Ezek is főleg dermatomyositisben fordulnak elő, tipikusan calcinosissal, izomatrophiával és kontraktúrákkal járnak. Végül a már említett, anti-200/100-pozitív myositisek csoportjáról sem szabad megfeledkeznünk, mint egy olyan myositis-alcsoportról, amelynek gyakran sztatinkezelés indukálja a megjelenését, és tipikusan a necrotizáló autoimmun myopathia tüneteit mutatja.

Konklúzió

Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák szisztémás autoimmun kórképek, amelyek a proximalis végtagizmok szimmetrikus gyengeségével járnak. Klinikopatológiai és szerológiai szempontok szerint is csoportosíthatók. Az utóbbi években került sor új autoantitestek azonosítására, és ez új lendületet adott a gyulladásos myopathiák kutatásának. Különösen a myositisspecifikus antitestek csoportja az, ahol több új, nemcsak a diagnosztikában használható, hanem akár a prog-

nózis szempontjából is sokat mondó antitest került leírásra. Ebben a közleményben a legújabb irodalmi adatokra támaszkodva próbáltuk meg összefoglalni a jelenleg ismert myositiscsoportokat, hogy könnyebben áttekinthessük ezt az egyre szélesebb spektrumú betegséget.

Kutatásainkhoz a támogatást a Bridging Fund nevű ösztöndíj biztosítja, az 1GVH1YC5DK12 246 keretszámon.

IRODALOM

[1] Bohan, A., Peter, J. B.: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). N. Engl. J. Med., 1975; 292: 344-7.

[2] Levine, T. D.: History of dermatomyositis. Arch. Neurol., 2003; 60: 780-2.

[3] Bronner, I. M., Linssen, W. H., van der Meulen, M. F., Hoogendijk, J. E., de Visser, M.: Polymyositis: an ongoing discussion about a disease entity. Arch. Neurol., 2004; 61: 132-5.

[4] Mastaglia, F., Phillips, B. A.: Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification and diagnostic criteria. Rheum. Dis. Clin. N. Am., 2002; 28: 723-741.

[5] Raychaudhuri, S. P., Mitra, A.: Polymyositis and dermatomyositis: Disease spectrum and classification. Indian J Dermatol. 2012; 57: 366-70. doi: 10.4103/0019-5154.100477.

[6] Christopher-Stine, L.: Neurologists are from Mars. Rheumatologists are from Venus: differences in approach to classifying the idiopathic inflammatory myopathies. Curr. Opin. Rheumatol., 2010; 22: 623-6. doi: 10.1097/BOR.0b013e32833f8f72.

[7] Liang, C., Needham, M.: Necrotizing autoimmune myopathy. Current Opinion in Rheumatology, 2011; 23: 612-9.

[8] Hoogendijk, J. E., Amato, A. A., Lecky, B. R. et al.: 119th ENMC international workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands Neuromuscul. Disord., 2004; 14: 337–345.

[9] Reeves, W. H., Nigam, S. K., Blobel, G.: Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1986; 83: 9507–9511.

[10] Brouwer, R., Hengstman, G. J., Vree Egberts, W. et al.: Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis. Ann. Rheum. Dis., 2001; 60: 116–123.

[11] Reeves, W. H., Nigam, S. K., Blobel, G.: Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 1986; 83: 9507–9511.

[12] Danko, K., Ponyi, A., Molnar, A. P. et al.: Paraneoplastic myopathy. Curr. Opin. Rheumatol., 2009; 21: 594–598.

[13] Rouster-Stevens, K. A., Pachman, L. M.: Autoantibody to signal recognition particle in African American girls with juvenile polymyositis. J. Rheumatol., 2008; 35: 927-929.

[14] Christopher-Stine, L., Casciola, R. L., Hong, G. et al.: A novel autoantibody recognizing 200 and 100 kDa proteins is associated with an immunemediated necrotizing myopathy. Arthritis Rheum., 2010; 62: 1328-34.

[15] Needham, M., Fabian, V., Knezevic, W., et al.: Progressive myopathy with upregulation of MHC-I associated with statin therapy. Neuromuscul. Disord., 2007; 17: 194–200.

[16] Grable-Esposito, P., Katzberg, H. D., Greenberg, S. A. et al.: Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. Muscle Nerve, 2010; 41: 185–190.

[17] Soininen, K., Niemi, M., Kilkki, E. et al.: Muscle symptoms associated with statins: a series of twenty patients. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol., 2006; 98: 51–54.

[18] Levin, M. I., Mozaffar, T., Al-Lozi, M. T. et al.: Paraneoplastic necrotizing myopathy: clinical and pathological features. Neurology, 1998; 50: 764–767.

[19] Bodoki, L., Vincze, M., Hortobágyi, T., Griger, Z., Cseri, K., Szőllősi, L., Dankó, K.: [Necrotizing autoimmune myopathy]. Orv. Hetil., 2012; 153: 1502-7. doi: 10.1556/OH.2012.29450.

[20] Yunis, E. J., Samaha, F. J.: Inclusion body myositis. Lab. Invest., 1971; 25: 240-8.

[21] Greenberg, S. A.: Pathogenesis and therapy of inclusion body myositis. Curr. Opin. Neurol., 2012; 25: 630-9.

[22] Askanas, V., Engel, W. K.: Sporadic inclusion-body myositis: conformational multifactorial ageing-related degenerative muscle disease associated with proteasomal and lysosomal inhibition, endoplasmic reticulum stress, and accumulation of amyloid-β42 oligomers and phosphorylated tau. Presse Med., 2011; 40: e219-35. Epub 2011 Mar 9.

[23] Suzuki, N., Aoki, M.: [Inclusion body myositis]. [Article in Japanese] Brain Nerve, 2011;63: 1205-15.

[24] Lindberg, C., Oldfors, A.: Prognosis and prognostic factors in sporadic inclusion body myositis. Acta Neurol. Scand., 2012; 125: 353-8. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01584.x. Epub 2011 Sep 14.

[25] Quick, A., Tandan, R.: Mechanisms of action of intravenous immunoglobulin in inflammatory muscle disease. Curr. Rheumatol. Rep., 2011; 13: 192-8.

[26] Kierdaszuk, B., Kaminska, A.: Inclusion body myositis: therapeutic approaches. A case report. Neurol. Neurochir. Pol., 2011; 45: 68-73.

[27] Lloyd, T. E.: Novel therapeutic approaches for inclusion body myositis. Curr. Opin. Rheumatol., 2010; 22: 658-64.

[28] Dalakas, M. C., Rakocevic, G., Schmidt, J. et al.: Effect of Alemtuzumab (CAMPATH 1-H) in patients with inclusion-body myositis. Brain, 2009; 132: 1536–1544.

[29] Benveniste, O., Hilton-Jones, D.: International Workshop on Inclusion Body Myositis held at the Institute of Myology, Paris, on 29 May 2009. Neuromuscul. Disord., 2010; 20: 414-21.

[30] Betteridge, Z. E., Gunawardena, H., McHugh, N. J.: Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. Arthritis Res. Ther., 2011; 13: 209.

[31] Gunawardena, H., Betteridge, Z. E., McHugh, N. J.: Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. Curr. Opin. Rheumatol., 2008; 20: 675-80. doi: 10.1097/BOR.0b013e328313bff4.

[32] Dieval, C., Ribeiro, E., Mercié, P., Blanco, P., Duffau, P., Longy-Boursier, M.: [Antisynthetase syndrome: a retrospective study of 14 patients]. Rev. Med. Interne, 2012; 33: 76-9. Epub 2011 Dec 26.

[33] Miller, T., Al-Lozi, M. T., Lopate, G., Pestronk, A.: Myopathy with antibodies to the signal recognition particle: clinical and pathological features. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 2002; 73: 420-8.

[34] Kowalska-Oledzka, E., Stern, L. Z.: [Myositis specific autoantibodies as a new diagnostic criterion for idiopathic inflammatory myopathies]. Neurol. Neurochir. Pol., 2000; 34: 339-47.

[35] Betteridge, Z. E., Gunawardena, H., Chinoy, H., North, J., Ollier, W. E., Cooper, R. G., McHugh, N. J.; UK Adult Onset Myositis Immunogenetic Collaboration: Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. Ann.

Rheum. Dis., 2009; 68: 1621-5. Epub 2008 Oct 17.
[36] Tarricone, E., Ghirardello, A., Rampudda, M., Bassi, N., Punzi, L., Doria, A.: Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. J. Immunol. Methods, 2012; 384: 128-34. doi: 10.1016/j.jim.2012.07.019. Epub 2012 Aug 2.
[37] Gunawardena, H., Wedderburn, L. R., North, J., Betteridge, Z., Dunphy, J., Chinoy, H., Davidson, J. E., Cooper, R. G., McHugh, N. J.; Juvenile Dermatomyositis Research Group UK: Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. Rheumatology (Oxford), 2008; 47: 324-8. Epub 2008 Jan 30.
[38] Targoff, I. N., Mamyrova, G., Trieu, E. P., Perurena, O., Koneru, B., O'Hanlon, T. P., Miller, F. W., Rider, L. G.; Childhood Myositis Heterogeneity Study Group; International Myositis Collaborative Study Group: A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. Arthritis Rheum., 2006; 54: 3682-9.
[39] Kaji, K., Fujimoto, M., Hasegawa, M., Kondo, M., Saito, Y., Komura, K., Matsushita, T., Orito, H., Hamaguchi, Y., Yanaba, K., Itoh, M., Asano, Y., Seishima, M., Ogawa, F., Sato, S., Takehara, K.: Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. Rheumatology (Oxford), 2007; 46: 25-8. Epub 2006 May 25.
[40] Chinoy, H., Fertig, N., Oddis, C. V., Ollier, W. E., Cooper, R. G.: The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis. Ann. Rheum. Dis., 2007; 66: 1345-9. Epub 2007 Mar 28.
[41] Sato, S., Kuwana, M., Fujita, T., Suzuki, Y.: Anti-CADM-140/MDA5 autoantibody titer correlates with disease activity and predicts disease outcome in patients with dermatomyositis and rapidly progressive interstitial lung disease. Mod. Rheumatol. 2012 May 29. [Epub ahead of print]

LOVE vagy LÓVÉ – avagy én miért nem mentem külföldre?

Ma már a csapból is az folyik, hogy az egészségügyben a fiatalok külföldön vállalnak munkát. Legutóbb a Hajdú-Bihari Napló november 23-i számában jelent meg erről cikk „Orvosok a 22-es csapdájában" címmel, de ezen túl orvosi lapok, a napi sajtó, rádió, televízió is bőven foglalkozik az üggyel.

Azért gondoltam, hogy tollat ragadok, mert ezen sajnálkozó (mert a dolog valóban nagyon sajnálatos) riportokban végig csak az itthoni szűkös anyagiakról és a rossz fizetésekről van szó. Sajnos kétségtelen: az orvos bérek itthon valóban a béka hátsó testrésze alatt vannak, nem csoda tehát, hogy a családot alapító, az életet megalapozni vagy már stabilizálni szándékozó kollégák tömegével lépik át a határt, hogy akár az örök sötétség birodalmát jelképező Észak-Skandináviát, vagy a nem épp veretes, szociális háló tekintetében a hazait semmiképp sem túlszárnyaló brit egészségügyet válasszák.

Mint hosszabb időt kutatóként külföldön töltő (valaha) fiatal orvos, de úgy is, mint egy klinikai tanszék vezetője, inkább a másik oldalra szeretnék rávilágítani. Életem során négy-öt igen vonzó, sokszor az itthoninál tízszer nagyobb fizetéssel járó külföldi ajánlatot kaptam, ez önmagában mégis kevés volt ahhoz, hogy elmenjek.

Közhely, hogy a népbetegségekben vannak befolyásolható és nem befolyásolható rizikófaktorok. Ennek analógiájára, a gazdasági környezet, az alacsony fizetés, a túlterheltség egyelőre biztosan nem befolyásolható rizikófaktor. Ez azonban, szerény becslésem szerint, az elvándorlás legfeljebb feléért felelős. Több kongresszuson tartottunk rezidens-fórumot, beszélgettünk kollégákkal, és egyértelműen kiderült, hogy nem mindig (az esetek felében biztosan nem) csak a pénz a vonzó faktor. A fiatalok elmondják, hogy a munkahelyi légkör, a munkatársak figyelmetlensége, a sokszor szürke napi rabszolgamunka, a jövőkép teljes hiánya vezérli sokukat a határon túlra. Ezek többsége, szerény véleményem szerint, alapvetően befolyásolható rizikótényező...

Közhely, hogy az egészségügyben depressziósnak KELL lenni. Egy jó csapat építése, jobb szervezés, alternatív kereseti lehetőségek, akár pár nap alatt is üdítő változatosságot jelentő utazások, a fiatalok önértékelésének, jövőképének kezdettől való biztosítása (már hallgatóként, rezidensként konkrét munkaterv, testhezálló kutatási téma, kongresszusi előadások, ifjúsági továbbképzések és összejövetelek) talán némileg ellensúlyozhatják a – remélhetőleg átmeneti – anyagi gondokat és csökkenthetik az elvágyódást.

LOVE vagy LÓVÉ – a kérdés az én esetemben egyértelműen az előbbi felé dőlt el. Vezetőként arra törekszem, hogy ez munkatársaim között is így legyen. Mert az elvándorlásért nemcsak a ropogós bankók a felelősek. A jó hangulat, a csapathoz tartozás hitem szerint átsegíthet a nehézségeken.

Persze csak átmenetileg, mert azért most már a pénzes postásnak is jönnie kell!

Szekanecz Zoltán

Gyulladásos ízületi betegségek és a táplálkozás

Nagy Anikó[1], Lugasi Andrea[2], Novák János[3], András Csilla[4], Csiki Zoltán[1]

[1] Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológia Tanszék, Debrecen
[2] Országos Élelmezés- és Táplálkozástudományi Intézet, Budapest
[3] Békés Megyei Pándy Kálmán Kórház, III. Sz. Belgyógyászat, Gyula
[4] Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Onkológiai Intézet, Debrecen

Napjainkban sok ember küzd mozgásszervi problémával, melyeknek nagy része valamilyen ízületi gyulladás. Ezek közül az egyik leggyakrabban előforduló betegség a rheumatoid arthritis (RA), amely jelentkezhet idős- és fiatalkorban is. A táplálkozással befolyásolható a betegség intenzitása, hiszen a különböző makro- és mikrotápanyagok segíthetnek csökkenteni a gyulladás, bizonyos esetekben a fájdalomérzet mértékét is. Tanulmányok alapján az ideális étrend energiatartalma a beteg tápláltsági állapotától függ, megfelelő arányban tartalmaz telített, egyszeresen telítetlen és többszörösen telítetlen zsírsavakat, gazdag antioxidánsokban, D-vitaminban, kalciumban és cinkben. Segíthet a probiotikumok rendszeres fogyasztása is.

Kulcsszavak: gyulladásos ízületi betegség, rheumatoid arthritis, táplálkozás, elhízás, D-vitmain

ASSOCIATION BETWEEN INFLAMMATION OF ARTICULATION AND NUTRITION

In our days lot of people suffer from rheumatic diseases. The most frequent is rheumaoid arthitis, which can affect young and aged population as well. The intensity of this disease is influenceable by nutrition, because macro- and micronutrients can decrease the inflammation. Nutrition therapy in some cases can ease the pain too. Some studies suggest that the energy content of ideal course depends of the nutritional status of the patient. It should contain saturated, monounsaturated and polyunsaturated fatty acids in a suitable rate andbe rich in antioxidants, calcium, vitamin D and zinc. The patients are counselled to consume probiotics regularly.

Keywords: inflammation of articulation, rheumatoid arthritis, nutrition, obesity, vitamin D

(Dr. Bodoki Levente, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Móricz Zsigmond krt. 22.)

Napjainkban sok ember küzd mozgásszervi problémával, amelyeknek nagy része valamilyen ízületi gyulladás. Ezek közül az egyik leggyakrabban előforduló betegség a rheumatoid arthritis (RA), amely egy szisztémás autoimmun gyulladásos betegség, aminek fő jellemzője, hogy szimmetrikus krónikus polyarthritis van jelen a kis és nagy ízületekben. Emellett a vázizomzatot és különböző szerveket is érintheti, mint a tüdőt, szemeket és az ereket [39]. Mozgáskorlátozottsághoz, rokkantsághoz vezető kórkép. A 70-es évek felmérései 1%-nak találták a betegség prevalenciáját, de az elmúlt évek vizsgálatai alapján elképzelhető, hogy ma hazánkban a lakosság 0,5–0,8%-a szenved e betegségben [49].

A betegség során az ízületi hártya hyperplasiát mutat, és áteresztővé válik a T-lymphocyták számára, melyek olyan gyulladáskeltő faktorokat termelnek, mint például a TNF-alfa, IL-1 és az IL-6 [47].

A kórképnek hatalmas szociális és gazdasági hatásai vannak, mivel irreverzíbilis ízületi deformitásokat és a betegek funkcionális kapacitásának csökkenését eredményezheti [39].

Jelenleg több kutatás is irányul arra, hogyan tudjuk ezt a kórképet befolyásolni a táplálkozással.

Az elhízás hatásai

Mivel testtömegünk nagyban meghatározza az ízületeinkre nehezedő terhelést, ez az első, amit figyelembe kell venni a

gyulladásos ízületi megbetegedésekben ajánlott étrend során [29].

Az elhízás jelentőségét alátámasztja az is, hogy az egyik legnagyobb rizikótényezőnek tartják a térd osteoarthritisének kialakulásában, emellett hosszú távú vizsgálatok igazolták, hogy a kézen jelentkező osteoarthritis is összefüggésben van az elhízással [10].

Angliában és az USA-ban végzett vizsgálatok szerint a magas testtömegindex (BMI) és a rheumatoid arthritis kialakulása között is található párhuzam [54].

Nemcsak a kialakulására, de a betegség intenzitására is hatással van, mivel az aktivált fehér zsírszövet növeli a proinflammatoricus citokinek szintézisét, mint például az IL-6, IL-1, IL-8, TNF-alfa, IL-18, míg a szabályozásban részt vevő citokinek, mint az IL-10, szintjét csökkenti [22]. Az IL-6 gén aktiváltsága összefüggésben van továbbá a zsírtömeg nagyságával kaukázusi emberekben [2].

A testtömeg követése mellett az elhízást leggyakrabban okozó táplálékkal bevitt zsírokra, azok mennyiségére és minőségére is figyelni kell. A többszörösen telítetlen zsírsavak ugyanis segíthetnek a gyulladás csökkentésében, és esetlegesen a fájdalom csillapításában is. Az n-3 zsírsavakról kimutatták, hogy nemcsak a cardiovascularis betegségekkel szemben védenek, de gyulladásgátló hatásuk is ismert [56]. Csökkenti a plazmában a TNF-α, az IL-1β és az IL-6 mennyiségét [43]. A legújabb vizsgálatok arra hívják fel a figyelmet, hogy a zsírsavak képesek szabályozni az akut és krónikus fájdalomérzetet [51]. Az n-3 zsírsavak csökkenthetik a rheumatoid arthritisszel összefüggő gyulladás okozta fájdalmat [6], mivel blokkolják a mitogénaktivált proteinkináz aktivitását [58], ami szerepet játszhat a gyulladásos és idegi eredetű fájdalom szabályozásában [51].

Ezek a figyelemfelkeltő adatok is alátámasztják, hogy a 25-nél nagyobb BMI-vel rendelkezőknek csökkenteniük kell a testsúlyukat és megfelelő arányban kell bevinni telített, egyszeresen telítetlen és többszörösen telítetlen zsírsavakat (1 : 1,2 : 0,8).

A testsúlycsökkentés érdekében a megszokott napi kalóriabevitelnél 500 kcal-val kevesebbet ajánlott bevinni, és emellett a betegség intenzitásától függően, minél több, szakember által irányított mozgást kell végezni. A súlycsökkentő étrend fontos része emellett az „üres kalóriák" kerülése, ami a finomított cukrok mennyiségének korlátozását jelenti, a zsiradékok bevitelének csökkenése és a megnövelt rostbevitel, ami teljes kiőrlésű gabonákból készült termékekkel és sok zöldséggel és gyümölccsel érhető el. Fontos a megfelelő mennyiségű folyadék fogyasztása (2 liter/ nap), de ennek kalóriatartalmára is oda kell figyelni (gyümölcslevek), ezért leginkább az ásványvíz ajánlott [52].

Az antioxidánsok

Kiemelt szerepük van az antioxidánsoknak az étrendben, mivel növekedett mértékű oxidatív stressz figyelhető meg rheumatoid arthritises betegekben [45].

In vitro vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az étrendi antioxidánsok csökkenthetik a gyulladásos citokinek termelődését [24], ezáltal segíthetnek a betegség pozitív irányú befolyásolásában.

Számos adat szerint a megnövelt zöldség- és gyümölcsbevitelnek jelentős protektív hatása lehet RA-ban [38]. Kiemelten magas antioxidáns-tartalommal bír például a csipkebogyó, ribizli, brokkoli, zöldpaprika, karalábé, kelbimbó (1. táblázat) [42]. Ajánlott bevinni minimum az egészséges étrendben ajánlott napi 600 g zöldséget és gyümölcsöt, mivel nemcsak antioxidáns-tartalmukkal segítik a gyógyulást, de a fentebb említett testsúlykontrollban is jelentős szerepük van.

D-vitamin

A gyulladásos ízületi betegségek, mint például a rheumatoid arthritis, gyakori szövődménye a csontsűrűség csökkenése és az emiatt bekövetkező csonttörés [9]. A D-vitamin hiánya döntő szerepet játszik többek között az osteoporosis és az osteomalacia patogenezisében, emellett a D-vitamin kalciummal adva csökkenti a csonttörés kockázatát [7]. Biztonságos és effektív D-vitamin-kiegészítés ajánlható már a szoptatás alatt mind az anyának, mind a csecsemőnek, mert súlyos következ-

1. táblázat. **Magas antioxidáns-tartalmú élelmiszerek** [42]

Élelmiszer megnevezése (100 g)	Energia (kcal)	C-vitamin (mg)	Karotin (mg)	E-vitamin (mg)
Csipkebogyó (friss)	51	400	–	–
Ribizli	48	160	0,1	1
Zöldpaprika	20	120	0,4	–
Brokkoli	24	110	–	2
Bimbós kel	51	99	–	1
Sárgarépa	40	3	12	0,7

ménye lehet a hiányának későbbi életkorban, hiszen több kutató szerint is ez is összefügghet fokozott hajlammal periodontalis betegségekre, fertőzésekre, IDDM-re, daganatos betegségekre, myopathiára, RA-ra vagy például depresszióra [55].

Napjainkban már számos adat áll rendelkezésünkre, melyek a D-vitamin és az immunrendszer kapcsolatát bizonyítják. Állatkísérletek és szöveti vizsgálatok során megfigyelték az 1,25-dihidroxi-D-vitamin immunmoduláló hatását [32]. Emellett, a D-vitamin csökkenti az antigénprezentációt [5], gátolja a gyulladáskeltő Th1 profilt [23] és reguláló T-sejteket hoz létre [14].

Merlino és munkacsoportja 55-69 éves nőket vizsgálva megfigyelte, hogy több D-vitamin fogyasztása összefüggésben van az RA alacsonyabb incidenciájával [31]. Mivel D-vitamin a napsugárzás hatására is termelődik a szervezetünkben, ugyanezt az összefüggést támaszthatja alá az az adat is, miszerint az RA az egyenlítőtől távol gyakoribb [53].

A kutatások adatai szerint kifejezettebb a D-vitamin-hiány az ízületi gyulladásos betegeknél, mint egészségesekben [34], valamint szignifikáns negatív korrelációt figyeltek meg a 25-OH-D-vitamin-szint és az RA klinikai státusa között [8].

A megnövelt D-vitamin-bevitel segíthet a vázizomzat fájdalmának csökkentésében gyulladásos és nem gyulladásos rheumatoid betegségekben [15].

Az egészséges felnőttek számára ajánlott napi D-vitamin mennyisége 1500–2000 NE, illetve 3000–4000 NE (elhízott esetén) [50].

RA-ban szenvedő betegeknek ezt a dózist ajánlott megemelni. Magasabb D-vitamin-tartalommal bírhatnak a halak, a tojás, a tejtermékek és a máj (2. táblázat). Minden esetben figyelembe kell venni, hogy mivel egy zsírban oldódó vitaminról van szó, magasabb zsír- és ezzel kalóriatartalommal rendelkező nyersanyagokról beszélünk.

2. táblázat. **Magas D-vitamin-tartalmú nyersanyagok** [42]

Nyersanyag megnevezése (100 g)	Energia (kcal)	D-vitamin (µg)
Egész tojás (1 db)	68	24
Tőkehalfilé	89	2,5
Borjúmáj	129	2
Vaj	746	1,5
Csirkemáj	128	1,3
Ementáli sajt	394	1,1
Harcsa	280	0,5

Kalcium (Ca)

Reumás betegségekben az egyik leginkább előforduló, súlyos szövődmény az osteoporosishoz kapcsolódó csonttörés, amely jelentősen befolyásolja az életminőséget. Gyulladásos betegségekben az átlagos rizikótényezők mellett, mint a kor, a testtömegindex és a nem, jelen vannak bizonyos extratényezők, mint az immobilitás, a glükokortikoidok szedése és a gyulladás jelenléte, melyek erőteljesen hozzájárulnak az osteoporoticus törések kialakulásához [9].

A rheumatoid arthritist ízületihártya-gyulladás, valamint porc- és csontpusztulás jellemzi. A csontot érintő szövődményeket három csoportba oszthatjuk: periarticularis csontvesztés, csonterosio és szisztémás osteoporosis [9].

A kutatások során vizsgált gyulladásos citokinek, mint a TNF-α, az IL-1, IL-6 és az IL-17 serkenti az osteoclastogenesist [17].

A gyulladásos ízületi megbetegedések és a csonttömeg és csontminőség kapcsolata vonatkozásában mindenképpen meg kell említenünk a fiatalkori rheumatoid arthritisben (JRA, juvenile rheumatoid arthritis) megfigyelt adatokat. Több tanulmány is alátámasztja, hogy a fiatalkori RA-ban szenvedőknek csökkent a csonttömegük [35]. Ebből adódóan a betegek 40%-ánál alakul ki osteopenia vagy jelentkezik csonttörés [28]. A csökkent csonttömeg kialakulásában szerepet játszik a súlyos gyulladás fennállása [33], a gyulladásos citokinek, a tumornecrosis faktor család (TNF) [19] és az IL-6 [37] fokozott termelődése.

A JRA-nak ismert velejárója a hypercalciuria, de ez nem a túlzott kalciumbevitel miatt jön létre, hanem a csontresorptio miatt [1]. Számos megfigyelés történt a betegek diétás Ca-pótlásával kapcsolatban, például tejtermékek segítségével, melyekből kiderül, hogy sikerült így növelni a csont mineralizációját [12].

Annak ellenére, hogy számos tanulmány felhívja a figyelmet az osteoporosis és az osteopenia kialakulásának veszélyére JRA-s betegekben, mégis magas e szövődmények prevalenciája [13].

Mivel a maximális csonttömegünket már a húszas éveink végén elérjük, nagyon fontos, hogy már korai gyermekkorban elkezdjük növelni a csont ásványianyag–tartalmát [9]. Ezt elérhetjük, ha megfelelő mennyiségű kalciumot és D-vitamint viszünk a szervezetünkbe nap mint nap. Ízületi gyulladásos megbetegedésekben fokozott Ca-bevitelre van szükség, ami 1500 mg-ot jelent naponta. Kalciumban gazdag élelmiszereink elsősorban a tej és a tejtermékek (3. táblázat). Ajánlott különböző sajtok fogyasztása, például Eidami, Ementáli, de mindenképpen fel kell hívni a figyelmet, hogy ne az ömlesztett sajtokat válasszuk, ugyanis ezek élelmiszeripari feldolgozásuk során olyan eljárásokon esnek át, amelyek során jelentősen csökken a kalcium felszívódása, emellett nátriumtartalmuk is nagyon magas [52].

Magas kalciumtartalommal rendelkeznek az olajos magvak, mint például a mák, a mogyoró, a mandula, a dióbél. Fontos, hogy ezekből ne a sózott változatot válasszuk, hiszen Magyarországon a sóbevitel jelentősen meghaladja az ajánlott értéket [30].

3. táblázat. **Magas kalciumtartalmú nyersanyagok** [42]

Nyersanyag megnevezése (100 g)	Energia (kcal)	Kalcium (mg)
Mák	537	968
Eidami sajt	362	800
Ementáli sajt	394	800
Juhtúró	–	400
Mogyoró	690	290
Mandula	626	238
Fogas	86	210
Dióbél	654	202
Joghurt, kefir	74/34	120
Tehéntej	62	114

Cink (Zn)

A cink (Zn) egy esszenciális nyomelem, amire több enzim és transzkripciós faktor működéséhez szükségünk van. Hatása az immunrendszerre bizonyított [26].

A cink és az autoimmun betegségek közötti kapcsolatot már korábban felfedezték [16]. A cinkhiány egérkísérletekben egyensúlybomlást okozott a Th1 és Th2 sejtek között. A Th1 által termelt IFN-γ és IL-2 mennyiségét csökkentette, míg a Th2 által termelt IL-4, IL-6, IL-10 mennyisége nem változott jelentősen a cinkhiány miatt [41].

In vitro és in vivo vizsgálatok is alátámasztják, hogy a cinkhiány összefüggésben áll a gyulladásért felelős citokinek megnövekedett mennyiségével és más gyulladásos markerekre is hatással lehet [57]. Ilyen proinflammatoricus citokinek például az IL-6 és IL-8 [18].

Cinkhiány leginkább az időseknél, vegetáriánusoknál, illetve krónikus betegeknél alakul ki. Különösen az idősek alacsony cinkszintje mutatott összefüggést az immunrendszer idősödés okozta zavarával és összefüggésben lehet az időskor miatt kialakuló gyulladásos betegségekkel is [20].

Míg a cink hiánya elősegíti a gyulladásos faktorok termelődését, a cink pótlása gyulladásellenes hatású. A cinkpótlás például szignifikánsan csökkentette a gyulladáskeltő sejtek filtrációját a tüdőbe allergiás gyulladásban [27].

Egészséges felnőtteknek napi 10 mg cink ajánlott (OÉTI). Magas cinktartalmuk van a húsoknak, a sovány marhahúsnak, a sertéshúsnak, az olajos magvaknak, mint a dió, földimogyoró, mandula; emellett jelentős mennyiséggel bírnak bizonyos belsőségek, mint a csirkemáj, a marhamáj (4. táblázat). Mivel Magyarország lakossága nem fogyaszt megfelelő mennyiségű tejterméket és a korábban már említett kalciumtartalmat is figyelembe kell venni az étrend során, min-

4. táblázat. **Magas cinktartalmú nyersanyagok** [42]

Nyersanyag megnevezése (100 g)	Energia (kcal)	Cink (mg)
Marhahús, sovány	240	3,1
Sertéshús	337	2,76
Kömények sajt	225	6
Csirkemáj	128	4,93
Dióbél	654	4,2
Földimogyoró	609	3,5
Juhtúró	–	6,6
Gomolyatúró	283	4,8
Eidami sajt	362	6,4

denképpen ki kell emelni bizonyos sajtok és a juhtúró, gomolyatúró igen magas cinktartalmát.

Probiotikumok

A probiotikumok olyan élő mikroorganizmusok, melyek a gazdaszervezettel átmenetileg szimbiózisban élnek és megfelelő mennyiségben történő fogyasztásuk esetén a hagyományos élőflórát meghaladó mértékben gyakorolnak jótékony hatást az egészségre. Többek között élelmiszerekben használatosak, leginkább fermentált tejtermékekben találhatóak meg. A legelterjedtebb tejsavbaktériumok a lactococcus és lactobacillus nemzetségébe tartoznak [44]. Számos vizsgálat igazolja a különböző probiotikumok kedvező hatását gyulladásos megbetegedésekben, mint például krónikus autoimmun arthritisben [4], hiszen a betegség kifejlődésének okai között nagy szerepet tölt be a felborult citokinegyensúly és a természetes gyulladásgátló folyamatok elégtelen működése [3]. Ezt is igazolja, hogy összefüggést mutattak ki a gastrointestinalis flóra és a mucosalis és szisztémás immunválasz, illetve az arthritis kifejlődése között [46].

Számos vizsgálat arra utal, hogy a tejsavbaktériumok szignifikánsan csökkentik a gyulladásos citokinek, pédául a TNF-γ, TNF-α és IL-12 termelését [4].

In vivo vizsgálatokban az LGG elősegítette az IL-10 termelését [40] és az orálisan bejutatott lactobacillus növelte a Th1 citokinek és csökkentette az IgE antitestek termelését egerekben.

Szignifikáns gyulladáscsökkenés volt megfigyelhető patkányokon, melyeket egy hónapon át Lactobacillus GG (LGG) tartalmú joghurttal etettek, ellentétben a hétköznapi joghurtot kapókkal [4]. Több állatkísérlet és emberi vizsgálat is arra utal, hogy a Lactobacillus GG segíthet csillapítani az ízületi tüneteket rheumatoid arthritises betegekben [4]. Egy vizsgálat során RA tüneteinek erőssége a betegek 71%-ában csökkent a 12 hónapon át LGG-t fogyasztók körében, míg a kontrollcsoportban csupán 30%-ban jelentkezett pozitív változás, ami az LGG-t fogyasztóknál nem

szignifikáns, de szubjektív javulást jelentett [21].

Másik elterjedt probiotikum a Lactobacillus casei, mely csökkentette a kollagén indukálta arthritis incidenciáját egerekben [25], egy másik kísérletben 12 héten át adagolva arthritises patkányoknak, csökkentette a tüneteket, a lymphocytafiltrációt az ízületekbe és az ízület kopását is lassította a kontroll állatokkal szemben [48]. Egy korábbi, szintén patkányokon végzett kísérletben megfigyelték, hogy az L. caseit kapott állatoknak kevesebb gyulladáskeltő citokin volt a szervezetében és csökkent szervezetükben a T-sejt-proliferáció, emellett nőtt az IL-10 mennyisége [4].

Több vizsgálat folyt egy másik tejsavbaktérium-törzzsel, a Bacillus coagulansszal (GBI-30), ami ellenáll a gyomor pH-jának, eléri a vastagbelet, megfelelően alakítja a bél mikroflóráját és ezzel az immunválaszt is [11]. A vizsgálatok arra utalnak, hogy a Bacillus coagulans probiotikum hatásos kiegészítője lehet a terápiának az RA tüneteinek enyhítése érdekében [4].

Megbeszélés

Az egyik leggyakoribb autoimmun ízületi gyulladásos megbetegedés a rheumatoid arthritis (RA), mely hazánkban 50-80 ezer embert érint [49]. A kórképnek hatalmas szociális és gazdasági hatásai vannak, mivel irreverzíbilis ízületi deformitásokat és a betegek funkcionális kapacitásának csökkenését eredményezheti [39].

Tanulmányok során bebizonyosodni látszik, hogy ebben a betegségben is fontos szerepe van a táplálkozásnak. Nincs bizonyíték, hogy maga a táplálkozás, valamely táplálékantigén okozná vagy járulna hozzá a betegséghez, de ezt biztosan kizárni sem lehet [36].

Fejlődő RA-ban odafigyelve a tápanyagok helyes arányára, megelőzhetünk bizonyos szövődményeket, mint például az osteoporoticus csonttörés. Megfelelő mennyiségű D-vitamin kalciummal adva csökkenti a csonttörés kockázatát [7].

Mivel testtömegünk nagyban meghatározza az ízületeinkre nehezedő terhelést, ezt is figyelembe kell venni az ajánlott étrend során [29]. Emellett nemcsak a súlyunk, de a szervezetünkben felhalmozódott túlzott mennyiségű aktivált fehér zsírszövet is káros, hiszen növeli a proinflammatoricus citokinek szintézisét, mint például az IL-6, IL-1, IL-8, TNF-alfa, IL-18, amíg a szabályozásban részt vevő citokineket, mint az IL-10, csökkenti [22].

Kiemelt szerepük van az antioxidánsoknak az étrendben, mivel növekedett mértékű oxidatív stressz figyelhető meg rheumatoid arthritises betegekben [45].

In vitro és *in vivo* vizsgálatok is alátámasztják, hogy a cinkhiány is összefüggésben áll a gyulladásért felelős citokinek megnövekedett mennyiségével és más gyulladásos markerekre is hatással lehet [57].

Emellett számos vizsgálat igazolja a különböző probiotikumok kedvező hatását gyulladásos megbetegedésekben, mint például a krónikus autoimmun arthritis [4].

Az adatok alapján is látszik, hogy igen összetett étrendről beszélünk, mely során egyénre szabottan, az egyedi igényeket is figyelembe véve az optimális testtömeg kialakítására és megtartására kell odafigyelni, emellett fontos a zsiradékok megfelelő arányának megtartása. Ajánlott a rendszeres halfogyasztás, a napi minimum 600 gramm zöldség- és gyümölcsfogyasztás, a lehető legtöbbet nyersen fogyasztva. A fehérjebevitelt a magas kalcium- és D-vitamintartalom miatt, ha nem laktózérzékenyről van szó, akkor részben tejből és tejtermékekből érdemes fedezni. Az étrend összeállításában a dietetikus szakemberek nagy segítséget nyújthatnak.

IRODALOM

[1] Abrams, S. A., Lipnick, R. N., Vieira, N. E. et al.: Calcium absorption and metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis assessed using stable isotopes. J. Rheumatol., 1993; 20: 1196–200.

[2] Andersson, N., Strandberg, L., Nilsson, S. et al.: A variant near the interleukin-6 gene is associated with fat mass in Caucasian men. Int. J. Obes., 2010; 34: 1011-9.

[3] Arend, W. P.: Physiology of cytokine pathways in rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res., 2001;, 45: 101-106.

[4] Baharav, E., Mor, F., Halpern, M., Weinberger, A.: Lactobacillus GG bacteria ameliorate arthritis in Lewis rats. J. Nutr., 2004; 134: 1964-1969.

[5] Bartels, L. E., Hvas, C. L., Agnholt, J. et al.: Human dendritic cell antigen presentation and chemotaxis are inhibited by intrinsic 25-hydroxy vitamin D activation. Int. Immunopharmacol., 2010; 10: 922–8.

[6] Berbert, A. A., Kondo, C. R., Almendra, C. L. et al.: Supplementation of fish oil and olive oil in patients with rheumatoid arthritis. Nutrition, 2005; 21: 131-6.

[7] Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Wong, J. B. et al.: Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA, 2005; 293: 2257–64.

[8] Braun-Moscovici, Y., Toledano, K., Markovits, D. et al.: Vitamin D level: is it related to disease activity in inflammatory joint disease? Rheumatol. Int., 2009; 133: 108-16.

[9] Bultnik, I. E. M., Vis, M., van der Horst-Bruinsma, I. E., Lems, W. F.: Inflammatory Rheumatic Disorders and Bone Curr. Rheumatol. Rep., 2012; 14: 224–230.

[10] Carman, W. J., Sowers, M., Hawthorne, V. M., Weissfeld, L. A.: Obesity as a risk factor for osteoarthritis of the hand and wrist: a prospective study. Am. J. Epidemiol., 1994; 139: 119-29.

[11] Casula, G., Cutting, S. M.: Bacillus probiotics: spore germination in the gastrointestinal tract. Appl. Environ. Microbiol., 2002; 68: 2344-2352.

[12] Chan, G. M., Hoffman, K., McMurry, M.: Effects of dairy products on bone and body composition in pubertal girls. J. Pediatr., 1995; 126: 551–6.

[13] Cimaz, R.: Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy [review]. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2002; 16: 397–409.

[14] Correale, J., Ysrraelit, M. C., Gaitan, M. I.: Immunomodulatory effects of vitamin D in multiple sclerosis. Brain, 2009; 132: 1146–60.

[15] Cutolo, M., Otsa, K.: Review: vitamin D, immunity and lupus.

Lupus, 2008; 17: 6-10.
[16] Fraker, P. J., King, L. E., Laakko, T., Vollmer, T. L.: The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. J. Nutr., 2000; 130: 1399S.
[17] Geusens, P. P., Lems, W. F.: Osteoimmunology and osteoporosis. Arthritis Res. Ther., 2011; 13: 242.
[18] Golovine, K., Uzzo, R. G., Makhov, P. et al.: Depletion of intracellular zinc increases expression of tumorigenic cytokines VEGF, IL-6 and IL-8 in prostate cancer cells via NF-kappaB-dependent pathway. Prostate, 2008; 68: 1443-9.
[19] Gravallese, E. M.: Bone destruction in arthritis [review]. Ann. Rheum. Dis., 2002; 61 (Suppl 2): ii84–6.
[20] Haase, H., Rink, L.: The immune system and the impact of zinc during aging. Immun. Ageing, 2009; 6: 9.
[21] Hatakka, K., Martio, J., Korpela, M. et al.: Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis-a pilot study. Scand. J. Rheumatol., 2003, 32: 211-215.
[22] Iannone, F., Lapadula, G.: Obesity and inflammation–targets for OA therapy. Curr. Drug Targets, 2010; 11: 586-98
[23] Jirapongsananuruk, O., Melamed, I., Leung, D. Y.: Additive immunosuppressiveeffects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and corticosteroidson TH1, but not TH2, responses. J. Allergy Clin. Immunol., 2000; 106: 981–5.
[24] Jung, W-J., Sung, M-K.: Effects of major dietary antioxidants on inflammatory markers of RAW 264.7 macrophages. Biofactors, 2004; 21: 113–117.
[25] Kato, I., Endo-Tanaka, K., Yokokura, T.: Suppressive effects of the oral administration of Lactobacillus casei on type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. Life Sci 1998, 63:635-644.
[26] Kitabayashi, C., Fukada, T., Kanamoto, M. et al.: Zinc supresses Th17 development via inhibition of STAT3 activation. Int. Immunol., 2010; 22: 375-86.
[27] Lang, C., Murgia, C., Leong, M. et al.: Anti-inflammatory effects of zinc and alterations in zinc transporter mRNA in mouse models of allergic inflammation. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 2007; 292: L577-84.
[28] Lien, G., Flato, B., Haugen, M. et al.: Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-term outcome study of one hundred five patients. Arthritis Rheum., 2003; 48: 2214–23.
[29] Magyar Dietetikusok Országos Szövetsége: Táplálkozási Akadémia Hírlevél, 2009; II: 4. szám
[30] Martos, É., Lugasi, A., Bakacs, M. et al.: STOP SÓ - Nemzeti Sócsökkentő Program. Népegészségügy, 2010; 88: 101-106.
[31] Merlino, L. A., Curtis, J., Mikuls, T. R. et al.: Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoidarthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum., 2004; 50: 72–7.
[32] Moro, J. R., Iwata, M., von Andriano, U. H.: Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. Nat. Rev. Immunol., 2008; 8: 685–98.
[33] Oen, K.: Long-term outcomes and predictors of outcomes for patients with juvenile idiopathic arthritis [review]. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2002; 16: 347–60.
[34] Orbach, H., Zandman-Goddard, G., Amital, H. et al.: Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. Ann. N. Y. Acad. Sci., 2007; 1109: 385–400.
[35] Pachman, L. M., Poznanski, A. K.: Juvenile rheumatoid arthritis. In: Koopman, W. J. (ed): Arthritis and allied conditions. 12th ed. Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 1993.
[36] Panush, R. S.: Does food cause or cure arthritis? Rheum. Dis. Clin. North Am., 1991; 17: 259-72.
[37] Papanicolaou, D. A., Wilder, R. L., Manolagas, S. C., Chrousos, G. P.: The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease [review]. Ann. Intern. Med., 1998; 128: 127–37.
[38] Pattison, D. J., Harrison, R. A., Symmons, D. P. M.: The role of diet in susceptibility to rheumatoid arthritis: a systematic review. J. Rheumatol., 2004; 31: 1310–1319.
[39] Pereira, L. M., Henrique da Mota, B.A., Cruz, C. V. et al.: 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. Rev. Bras. Reumatol., 2012; 52: 474-495.
[40] Pessi, T., Sutas, Y., Hurme, M., Isolauri, E.: Interleukin-10m generation in atopic children following oral Lactobacillus rhamnosus GG. Clin. Exp. Allergy, 2000; 30: 1804–1808.
[41] Prasad, A. S.: Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. J. Infect. Dis., 2000; 182 (Suppl. 1): S62.
[42] Rodler I.: Új tápanyagtáblázat. Medicina könyvkiadó Zrt., Budapest, 2005.
[43] Sadeghi, S., Wallace, F. A., Calder, P. C.: Dietary lipids modify the cytokine response to bacterial lipopolysaccharide in mice. Immunology, 1999; 96: 404-10.
[44] Salminen, S., von Wright, A., Morelli, L. et al.: Demonstration of safety of probiotics. Int. J. Food Microbiol., 1998; 44: 93–106.
[45] Sarban, S., Kocyigit, A., Yazar, M., Isikan, U. E.: Plasma total antioxidant capacity, lipid peroxidation, and erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Clin. Biochem., 2005; 38:981–986.
[46] Sartor, R. B.: Review article: Role of the enteric microflora in the pathogenesis of intestinal inflammation and arthritis. Aliment. Pharmacol. Ther., 1997; 11 (Suppl 3): 17-22.
[47] S-C. Bae, W-J. Jung, E-J. Lee et al.: Effects of Antioxidant Supplements Intervention on the Level of Plasma Inflammatory Molecules and Disease Severity of Rheumatoid Arthritis Patients. Journal of the American College of Nutrition, 2009; 28: 56–62.
[48] So, J. S., Kwon, H. K., Lee, C. G. et al.: Lactobacillus casei suppresses experimental arthritis by down-regulating T helper 1 effector functions. Mol. Immunol., 2008; 45: 690-699.
[49] Szekanecz, Z.: Gyógyszeres fájdalomcsillapítás a reumatológiában: a nem szteroid gyulladásgátlók helye. Hippocrates, 2004; VI: 3. sz.
[50] Takács, I. Benkő, I., Toldy, E.: Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében. Orv. Hetil., 2012; 153: 5-26.
[51] Tokuyama, S., Nakamato, K.: Lipid mediators and pain signaling unsaturated fatty acids and pain. Biol. Pharm. Bull., 2011; 34: 1174—1178.
[52] Veresné B. M.: Gyakorlati dietetika. Budapest, Semmelweis Egy. Eü. Főisk. Kar, 2004.
[53] Vieira, V. M., Hart, J. E., Webster, T. F. et al.: Association between residences in U.S. northern latitudes and rheumatoid arthritis: a spatial analysis of the Nurses' Health Study. Environ. Health Perspect., 2010; 118: 957–61.
[54] Voigt. L. F., Koepsell, T. D., Nelson, J. L. et al.: Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. Epidemiology, 1994; 5: 525-32.
[55] Wagner, C. L., Taylor, S. N., Hollis, B. W.: Does vitamin D make the world go 'round'? Breastfeed Med., 2008; 3: 239–50.
[56] Wall, R. , Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Stanton, C.: Fatty acids from fish: the anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. Nutr. Rev., 2010; 68: 280-289.
[57] Wong, C. P., Ho, E.: Zinc and its role in age-related inflammation and immune dysfunction. Mol. Nutr. Food Res., 2012; 56: 77-87.
[58] Woolf, C. J., Salter, M. W.: Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. Science, 2000; 288: 1765-9.

A rheumatoid arthritis genetikája és genomikája. Farmakogenetika és farmakogenomika

Soós Boglárka[1], Meskó Bertalan[2], Póliska Szilárd[2], Váncsa Andrea[1], Szamosi Szilvia[1], Végh Edit[1], Simkovics Enikő[1], Nagy László[2], Szekanecz Zoltán[1]

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum
[1] Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszék
[2] Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen

A farmakogenetika és farmakogenomika a nukleotidpolimorfizmusok (SNP) vagy a komplex génexpressziós mintázatok (szignatúrák) és a gyógyszeres terápiára adott válaszok (hatékonyság, mellékhatások) közötti lehetséges összefüggésekkel foglalkozik. A reumatológiában bizonyos génekben létrejövő SNP-k kapcsolatba hozhatók a szteroid és nem szteroid gyulladásgátló gyógyszerek, a hagyományos immunszuppresszív szerek, illetve a biologikumok megváltozott hatékonyságával és/vagy biztonságosságával. Röviden, a citrokróm P450-et, valamint más enzimeket kódoló gének részt vesznek a gyógyszer-metabolizmusban, -transzportban. Ezen enzimgénekben, valamint több citokin génjében kialakuló polimorfizmusok kapcsolatot mutatnak az említett gyógyszerekre adott válaszokkal. A biologikumok esetében citokin-, kemokin- és Fcγ-receptor génekben írtak le a gyógyszerhatásokkal összefüggésben levő SNP-ket. Úgy tűnik azonban, egyetlen gén vagy egy SNP nem lehet felelős a gyógyszerek komplex hatásáért. Ezért az utóbbi években munkacsoportunk és mások is komplex génexpressziós, GWAS vizsgálatokkal elemezték főleg az egyes biológiai szerek (tumornecrosis-faktor-α-gátlók, rituximab, tocilizumab) hatékonyságával összefüggő genomikai mintázatokat. A biológiai szerekre válaszoló (responder) és nem reagáló (non-responder) csoportok elkülönítésére alkalmas génmintázatok jól meghatározhatók. A jövőben további, nagyobb beteganyagon, előre szelektált génekkel elvégzett fókuszált tanulmányokra van szükség, hogy meghatározhassuk a farmakogenetika és farmakogenomika szerepét, mint a gyakorlatban is alkalmazható, a személyre szabott terápia meghatározására alkalmas eszközt a reumatológiában.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, farmakogenetika, farmakogenomika, DMARD, biológiai terápia, SNP, GWAS, NSAID

GENETICS AND GENOMICS OF RHEUMATOID ARTHRITIS. PHARMACOGENETICS AND PHARMACOGENOMICS

Pharmacogenetics and pharmacogenomics deal with possible connections between single nucleotide polymorphisms (SNP) or complex gene expression profiles (signatures) with responses to pharmacological treatment (efficacy, safety). In rheumatology, SNPs in some genes are associated with therapeutic responses to steroidal or non-steroidal anti-inflammatory drugs, traditional DMARDs or biologics. In brief, genes encoding cytochrome P450 and some other enzymes are involved in drug metabolism and cellular drug transport. Polymorphisms in these enzyme genes or some cytokine genes have been associated with responses to therapy. Responses to biologics may be linked to SNP sin cytokine, chemokine or Fcg receptor genes. Yet, it is likely that a single polymorphism may not account for the complex efects of antirheumatic drugs. In recent years, our group and other investigators have conducted several gene expression signature and GWAS studies on the genomic determination of biological therapy efficacy incuding TNF-α inhibitors, rituximab or tocilizumab. Some gene expression patterns may differentiate between responder and non-responder patient groups. In the future, larger studies using pre-selected gene profiles should be conducted in order to determine the practical use of pharmacogenetics and pharmacogenomics as tools for personalized therapy in rheumatology.

Keywords: rheumatoid arthritis, pharmacogenetics, pharmacogenomics, DMARD, biological therapy, SNP, GWAS, NSAID

(Dr. Nagy Anikó, Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológia Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Tel.: e-mail:)

A rheumatoid arthritis (RA) autoimmun eredetű gyulladásos reumatológiai megbetegedés, amely a populáció kb. 0,5–1%-át érinti, és krónikus synovitist okoz, amely megfelelő

kezelés és gondozás hiányában az ízületek károsodásához és végül mozgáskorlátozottsághoz vezethet [1]. A korai diagnózis és a dinamikus, hatékony terápia alapvető, hogy megelőzzük az ízületek súlyos károsodását, a mozgáskorlátozottság kialakulását és a kedvezőtlen betegségkimenetelt [1–6]. Optimálisnak azt tekinthetjük, ha az RA kialakulását követően 3–6 hónapon belül megkezdődik a betegség kezelése. A számos terápiás ajánlás alapján ma már nemcsak a „legyen jobb" elvét követjük, hanem célirányosan, a remissziót (a betegségaktivitási index alapján DAS28 <2,6), vagy legalább az alacsony betegségaktivitást (low disease activity; LDA; DAS28 <3,2) igyekszünk elérni [2, 3, 5, 7, 8].

Az RA-s betegek nem képeznek homogén populációt. Különböző klinikai alcsoportokat különböztethetünk meg, mint az erozív versus nonerozív RA, citrullinált fehérje elleni antitest (ACPA) szeropozitív vs. szeronegatív betegség, progresszív versus enyhébb lefolyású kórállapot [9–13]. A betegség progresszivitása, kimenetele és az RA fenotípusa genetikai faktorokkal mutat összefüggést, és mai tudásunk szerint az ACPA-pozitív és -negatív alcsoportok jelentik a két, több tekintetben különböző szubtípust [10, 14, 15].

Mivel nem minden arthritises beteg azonos, kiemelten szükség van a személyre szabott terápia bevezetésére a reumatológiában, csakúgy, mint a medicina egyéb területein. A különböző betegek eltérő módon reagálhatnak a hagyományos betegségmódosító gyógyszerekre (DMARD) vagy biologikumokra. Ahogy korábban Cronstein [16] nagyon elegánsan leírta, a divathoz hasonlóan beszélhetünk „prêt-a-porter" (konfekció), vagyis a különböző emberek eltérő testalkatától függetlenül megfelelő ruhákról, vagy „haute-couture" (rendelésre készített), vagyis egyéni igényeknek megfelelően szabott ruhákról. Ezzel analóg módon a személyre szabott medicina során „haute-couture" gyógyszereket használunk az RA-s beteg igényeinek megfelelően, míg a többségében alkalmazott „prêt-a-porter" gyógyszerek számos betegben hatékonyak, míg mások esetében hatástalanok [16].

A farmakogenetika és farmakogenomika az egyes nukleotid polimorfizmusok (SNP) vagy komplex génexpressziós mintázatok (szignatúrák), valamint a gyógyszerre adott válasz közötti összefüggéseket vizsgálja [17–20] (1. és 2. táblázat). Ezen terület fő irányvonalai már ismertek, azonban továbbra is távol vagyunk attól, hogy megtaláljuk az ideális biomarkereket, amelyek egy adott gyógyszer(csoport) hatékonyságát előrejelezhetik.

Az RA genetikai aspektusait bemutató másik cikkünkben a genetikai faktorok patogenetikai és prognosztikai vonatkozásait tekintettük át (Soós B és mtsai, közlésre küldve). Ebben a közleményben a terápiára adott válasszal, azaz a farmakogenomikával kapcsolatos ismereteket foglaljuk össze. Az antireumatikus gyógyszerekre adott válasz nemcsak genetikai té-

1. táblázat. **A hagyományos betegségmódosító szerek farmakogenetikája***

Gyógyszer	Gén	Variáns	Klinikai hatás
Methotrexat	SLC19A1 (RFC-1)	80G>A	fokozott hatékonyság vagy hatástalanság
	MTHFR	677C>T	fokozott toxicitás a legtöbb tanulmányban
	MTHFR	1298A>C	ellentmondás a hatásosságban és toxicitásban
	SHMT1	1420C>T	fokozott toxicitás
	ABCB1 (MDR1)	3435C>T	csökkent hatékonyság
	TYMS	5′-UTR ismétlődő elem	csökkent hatékonyság és valószínűleg fokozott toxicitás
	TYMS	3′-UTR deléció	fokozott hatékonyság
	ATIC	347C>G	fokozott hatékonyság és toxicitás a legtöbb tanulmányban
	IL-1RN	IL-1RN*3	csökkent hatékonyság
Sulfasalazin	NAT2	NAT2*4	fokozott toxicitás a lassú acetilálókban a legtöbb tanulmányban fokozott hatékonyság a gyors acetilálókban (?)
Leflunomid	DHODH	C19A	fokozott hatékonyság és toxicitás
	ESR1	SNP	fokozott hatékonyság
	CYP1A2	CYP1A2*1F	fokozott toxicitás
Hydroxychloroquin	IL-10	1082A>G 819C>T 592C>A	fokozott hatékonyság
	TNF	–308A>G	fokozott hatékonyság
Azathioprin	TPMT	TPMT*2, *3A, *3C	fokozott toxicitás

* További magyarázatok és rövidítések a szövegben

2. táblázat. **A biologikumok farmakogenetikája***

Gyógyszer	Gén	Variáns	Klinikai hatás
Anti-TNF szerek	TNF	–308G>A	fokozott hatékonyság a legtöbb tanulmányban
	TNF	–238A>G	fokozott hatékonyság
	TNFRSF1B	196T>G	csökkent hatékonyság vagy hatástalanság
	FCGR3A	158V>F	nincs hatása a hatékonyságra
	PTPRC	SNP	fokozott hatékonyság
	MAPK14	SNP	az anti-TNF antitestek fokozott hatékonysága (infliximab, adalimumab)
Rituximab	FCGR3A	158V>F	fokozott hatékonyság vagy hatástalanság

* További magyarázatok és rövidítések a szövegben. A táblázat a nagy genetikai szignatúra vizsgálatok eredményeit nem tartalmazza.

nyezőkkel, hanem klinikai, sejtes, szerológiai, szövettani és más biomarkerekkel is összefüggésbe hozható [21, 22]. Ez utóbbi, nem genetikai tényezőket most nem tárgyaljuk.

Gyulladásgátló szerek

Nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)

A citokróm P450 enzimcsalád kiemelt szerepet játszik a NSAID-ok metabolizmusában. A CYP2D6 génnek legalább 70 különböző allélja van, amelyek egymástól csupán egy nukleotidban különböznek (SNP). Ezen variánsok közül néhány lassabb NSAID-metabolizmushoz vezet, ami így abnormálisan magas szérumkoncentrációt eredményez. Másrészt az aktív vegyület enzimatikus reakció révén átalakulhat, amely csökkent hatékonysághoz vezet [23, 24].

A CYP2C9 génben számos funkcionálisan releváns SNP-t írtak le. Ez az enzim kulcsszerepet játszik a diclofenac, piroxicam és celecoxib metabolizmusában. Ez és néhány egyéb polimorfizmus megváltozott gyógyszerhatékonysággal mutat összefüggést [25].

Kortikoszteroidok

Az intracelluláris célpontok esetén különösen fontos szerepe van a membránon keresztüli gyógyszertranszportnak. A transzmembrán transzport egyik kulcsenzime a P-glikoprotein (Pgp), egy a legtöbb szomatikus sejten expresszálódó fehérje, mely az intracelluláris mobilitást és a különböző vegyületek kiválasztását szabályozza. A Pgp-1 részt vesz a kortikoszteroidok, valamint a tacrolimus, ciclosporin A, colchicin és más molekulák membrántranszportjában [26–28]. A Pgp vagy multidrog-rezisztencia (MDR1), más néven ABCB1 (ATP binding cassette transporter B1) génben kialakuló polimorfizmus a transzportban részt vevő enzim csökkent aktivitásához vezet [28]. Például a MDR-1 génben létrejövő 3435C>T, 2677G>T és 1236C>T polimorfizmusok csökkent transzportaktivitással és a szteroidokra adott lassabb válaszkészséggel hozhatók összefüggésbe RA-ban és más autoimmun reumatológiai betegségben is [29–32].

Hagyományos immunszuppresszív szerek

Methotrexat

A methotrexat (MTX) az RA-ben, lupusban és más autoimmun reumatológiai betegségekben leggyakrabban felírt DMARD szer [2]. Számos, a folsav-metabolizmusban, gyógyszertranszportban, nukleotidszintézisben szerepet játszó fehérje, továbbá bizonyos citokinek génjeiben kialakuló különböző SNP-k összefüggésbe hozhatók az MTX hatékonyságával, illetve biztonságosságával [33] (1. táblázat).

Az MTX egy folsavanalóg, ami gátolja a dihidrofolát-reduktáz enzimet. Emellett részt vesz a celluláris folsavredukcióban, illetve a metilén-tetrahidrofolát-reduktáz (MTHFR) enzim gátlásában. Ez utóbbi enzim szintetizálja az 5-metil-tetrahidrofolátot (5-MTHF), ami metilcsoportdonorként szolgál a homocisztein – metionin átalakulás során. A MTHFR génben kialakult mutációk megzavarják ezt az élettani folyamatot, így toxikus mellékhatásokat okozhatnak az MTX alkalmazása során [34–37]. Az MTHFR génben kialakult SNP-k közül leginkább a 677C>T (33, 36, 37) és a 1298A>C [33, 37–39] mutációk ismertek. A 677C>T SNP hőlabilis enzim expressziójához, csökkent enzimaktivitáshoz és hyperhomocysteinaemiához vezet [37, 40, 41]. Ez a polimorfizmus az MTX fokozott toxicitásával mutat kapcsolatot, de az erre vonatkozó adatok még nem meggyőzőek. Vizsgálatok során fokozott toxicitást figyeltek meg a 677T variáns jelenléte esetén RA-ban [36, 42]. Különböző mellékhatások, többek között az MTX-kezelés mellett kialakuló emelkedett transzaminázszint, stomatitis, hányinger, hányás, alopecia és kiütések, összefüggést mutattak a hyperhomocysteinaemia jelenlétével [34, 38, 42]. Ezen polimorfizmus megléte esetén gyakrabban van szükség az MTX-terápia megszakítására mellékhatások miatt (relatív rizikó, RR = 2,4) [36]. Egy újabb, 1500 RA-s beteg be-

vonásával végzett vizsgálat során viszont nem tudtak összefüggést kimutatni a 677C>T SNP és az MTX-toxicitás között [37]. Az 1298A>C SNP szintén fokozott enzimaktivitással és hyperhomocysteinaemiával jár [37, 43-45]. A korábban említett polimorfizmussal szemben a 1298A>C SNP esetén az emelkedett homocisztеinszint ellenére úgy tűnik, hogy nem növekszik a MTX-toxicitás gyakorisága és súlyossága [37, 44]. Érdekes, hogy a 1298A>C mutáció jelenléte esetén fokozott cardiovascularis mortalitást lehetett megfigyelni RA-ban [45]. A rendelkezésre álló viszonylag csekély mennyiségű adat miatt további vizsgálatok szükségesek, hogy kiderüljön, ténylegesen milyen szerepe van az MTHFR polimorfizmusnak a MTX hatékonyságában és toxicitásában.

Az intracelluláris molekuláris transzport jelentőségéről fentebb már volt szó. Az MTX-transzport egyik kulcsenzime a RFC-1 (reduced folate carrier 1). A RFC-1 (más néven SLC19A1) gén polimorfizmusa a RFC-1 fehérje expressziójának és funkciójának károsodásához vezet [46]. Az egyik legszélesebb körben tanulmányozott SNP ebben a génben a 80G>A polimorfizmus a 27-es kodonban, amely Arg-His cseréhez vezet. Azon RA-s betegek, akik 80A-ra homozigóták, háromszor kedvezőbben reagálnak az MTX-re, mint a 80G vad típusú homozigóta egyének [47, 48].

A szerin-hidroximetil-transzferáz (SHMT) szintén részt vesz az MTX sejtbe juttatásában. A SHMT1 gén 1420C>T polimorfizmusa összefüggést mutat az MTX fokozott intracelluláris felhalmozódásával és toxicitásával [33].

A Pgp-1 (MDR) effluxpumpáról és génjéről (MDR1, ABCB1) az előzőekben már volt szó. A Pgp-1 szintén részt vesz az MTX-transzportban. A 26-os exonban lévő 3435C>T SNP az RA klinikai megjelenésével és az MTX-re vonatkozó válaszkészséggel mutatott kapcsolatot. A 3435T variánsnak protektív szerepe lehet. Azokra az RA-s betegekre, akik azt a genotípust hordozzák, enyhébb betegséglefolyás és az MTX-re adott jobb válaszkészség jellemző [33, 49].

A nukleotidszintézis egyik kulcsenzime a de novo timidin bioszintézisben részt vevő timidilát-szintetáz (TYMS), amely a dUMP-t dTMP-vé alakítja. Az MTX interferál a TYMS-aktivitással és a timidinszintézissel. Az MTX egyik aktív metabolitja, a poliglutamát-MTX közvetlenül gátolja a TYMS-t. A TYMS gátlása dTMP-deplécióhoz, és így DNS-károsodásához és sejthalálhoz vezet. A TYMS gén 5'-UTR végén tandem ismétlődő szekvenciát írtak le [50]. Az RA-s betegek ezen szekvencia háromszori ismétlődését hordozzák homozigóta formában (TSER*3/*3), ami emelkedett TYMS mRNS expressziót okoz. Ez esetben nagyobb MTX-dózis alkalmazására van szükség a megfelelő terápiás válasz eléréséhez. Ezzel szemben a TYMS gén 3'-UTR régiójában 6 bázispár deléciója károsodott TYMS mRNS stabilitáshoz és alacsonyabb génexpresszióhoz vezet. Azon betegek, akik ezt az utóbbi genotípust hordozzák, különösen jól reagálnak a hagyományos MTX-dózisokra [33, 51, 52].

Egy másik, az MTX-metabolizmusban részt vevő kulcsenzim az AITC (amino-imidazol-karboxamid-ribonukleotid-transzformiláz), ami az AICAR-t (amino-imidazol-karboxamid-ribonukleotid) 10-formil-AICAR-rá alakítja. Az MTX gátolja az AITC-t, és ez a gátlás emelkedett adenozin- és AICAR-szintekhez vezet. Az AITC gén 347C>G SNP-a Thr-Ser cseréhez vezet, ami fokozott MTX-hatékonyságot, de megnövekedett toxicitást okozott a legtöbb tanulmányban [48, 53, 54].

Végül, a citokin génekkel kapcsolatban megfigyelték, hogy az interleukin-1-receptor-antagonistát (IL-1Ra vagy IL-1RN) kódoló IL-1RN génben kialakult SNP szintén csökkent MTX-hatékonyságot okoz [33, 55].

Sulfasalazin

A sulfasalazin (SASP) metabolizmusában a kulcsenzim az N-acetil-transzferáz (NAT), melynek 2 fő típusa létezik, NAT-1 és NAT-2. Az acetiláció folyamatában a NAT alapvető jelentőségű. Az emberek alapvetően magas vagy alacsony NAT enzimaktivitással rendelkeznek, azaz gyors vagy lassú acetilálók. A NAT2 génben olyan összefüggő SNP-ket írtak le, melyek csökkent enzimaktivitáshoz vezetnek. A kaukázusi és afrikai populációkban a lassú acetilálók prevalenciája 60%-ra becsülhető, míg az ázsiai népekben ez az arány 20%-ra tehető. A SASP-terápia során a lassú acetilálóknál gyakrabban fordulnak elő mellékhatások, mint pl. hányinger, hányás, fejfájás, haemolyticus anaemia vagy reticulocytosis. Mai napig úgy tűnik, hogy a hagyományos dózisú SASP alkalmazása hatásosabb a lassú acetiláló RA-s betegekben [33, 56, 57] (1. táblázat).

Leflunomid

A leflunomid (LEF) aktív metabolitja, az A771726 felelős az immunszuppresszív és gyulladásgátló hatásokért. A LEF gátolja a dihidroorotát-dehidrogenázt (DHODH), és ezáltal a pirimidinnukleotidok szintézisét (58). A LEF megnövekedett hatékonysága a DHODH (C19A), ösztrogénreceptor-1 (ESR1), illetve a citokróm P450 (CYP1A2) génekben lévő polimorfizmusokhoz köthető [33] (1. táblázat).

Azathioprin

Az azathioprint (AZA) és metabolitját, a 6-merkaptopurint (6-MP) széles körben használják különböző autoimmun gyulladásos kórképekben (pl. SLE, Crohn-betegség, juvenilis idiopathiás arthritisek, szisztémás vasculitisek, más kötőszöveti betegségek), de RA-ban ma már ritkábban. Az AZA-nak számos mellékhatása van, mint pl. a gastrointestinalis intolerancia, hepatotoxicitas vagy a csontvelő-szuppresszió. Az AZA egy inaktív „prodrug", amely a szervezetben 6-MP-vé alakul. Ez az átalakulás a glutation-S-transzferáz enzim segítségével

történik, de nem enzimatikus folyamatok is részt vesznek benne. Az aktív vegyület gátolja az aminotranszferázt, és így a purin-bioszintézist [59–61].

Két enzim, a tiopurin-metil-transzferáz (TPMT) és a xantin-oxidáz (XO) vesz részt abban a folyamatban, melyben a 6-MP-ból kevésbé aktív vagy inaktív metabolitok képződnek, köztük a metil-MP vagy tiourát. Ezen enzimeket kódoló génekben jelentkező genetikai polimorfizmusok toxikus termékek kialakulásához és gyógyszermellékhatásokhoz vezetnek. Az AZA legsúlyosabb mellékhatása, a csontvelő-szuppresszió részben azzal magyarázható, hogy a TMPT SNP miatt a purin-metabolizmus zavart szenved, ami így a TMPT enzim csökkent aktivitását okozza. Azon betegek, akik TMPT-deficienciával rendelkeznek, háromszoros rizikót hordoznak gastrointestinalis mellékhatások vonatkozásában [33, 59, 61]. Az ilyen genetikai eltérés következtében kialakult csökkent TMPT-aktivitást a kaukázusi és afrikai populáció 10%-ában lehet megfigyelni [59, 61] (1. táblázat).

Antimaláriás szerek

Az IL-10 (1082A>G, 819C>T, 592C>A) vagy TNF (–308A>G) génben kialakult mutációk a hydroxychloroquin (HCQ) fokozott hatékonyságához vezetnek (33).

Ciclosporin A

A Pgp-1 (MDR1) fehérje szerepével fentebb már foglalkoztunk. A 2677G>T/A és 3435C>T SNP az MDR1 gén 21-es, illetve 26-os exonjában külön-külön is összefüggést mutat a ciclosporin A hatékonyságával [27, 62].

Célzott (biológiai) terápia

Egyes nukleotid polimorfizmusok (SNP)

Manapság a biologikumokra adott válasz vizsgálatára egyre nagyobb figyelem szegeződik. A „treat-to-target" [5] és EULAR/ACR [2] terápiás ajánlások szerint ugyanis a terápia fő célja a remisszió vagy legalább az LDA elérése kell, hogy legyen. A tumornecrosis-faktor–α- (TNF-α-) gátló szerek igen hatékonyak, de az RA-s betegek 60%-ában nem tudunk remissziót vagy LDA-t elérni [63]. Ilyen esetben váltás történik. A biologikumváltás oka lehet elsődleges hatástalanság, a hatékonyság másodlagos elvesztése, részleges válaszkészség vagy mellékhatások [63]. Nagy az igény arra, hogy olyan biomarkereket, köztük farmakogenomikai megközelítéseket találjunk, melyek révén megjósolhatjuk a várható hatástalanságot vagy mellékhatásokat (2. táblázat).

Először egyszerű SNP-vizsgálatokat végeztek, melyeket komplex génexpressziós szignatúra kutatások követtek. A legtöbb tanulmányt a TNF-α-t kódoló TNF gén –308G>A SNP-jével végezték (a „–" jel nem kódoló régiót jelez). Ez az SNP összefüggésben áll a TNF-gátló biologikumokra (infliximab, etanercept, adalimumab) adott klinikai válasszal RA-ban és spondylarthropathiákban (SpA) is. A legtöbb tanulmányban a GG genotípus a gyengébb, míg az AA genotípus a jobb hatékonysággal mutatott összefüggést [21, 33].

Az Fcγ receptorok (FcγR), amelyek mononukleáris sejteken expresszálódnak, számos, a sejtes immunitással összefüggő folyamatban, mint pl. a sejtmediált és komplementfüggő cytotoxicitas, apoptosis, immunkomplex „clearence" szerepet játszanak. Az FcγR-molekulában bekövetkező strukturális változások módosítják az intercelluláris kapcsolatokat és sejtfunkciókat. Az FcγRIIIA-t kódoló FCGR3A gén 158-as pozíciójában kialakuló polimorfizmus egy Val-Phe (158V>F) aminosavcseréhez vezet, ez pedig gyengébb kötődési képességet és a biologikumokra adott megváltozott válaszkészséget okoz [64–66] (2. táblázat).

Más polimorfizmusok is kapcsolódnak az anti-TNF-terápiára adott klinikai válaszkészséghez. A fent említett mellett egyéb változásokat is leírtak a TNF gén nem kódoló régiójában (–238A>G). Fontosak lehetnek a TNFRSF1B génben leírt 196T>G SNP, illetve a receptor típusú tirozin fehérje foszfatáz C (PTPRC) génben lévő polimorfizmusok [33]. A MAP-kinázokat kódoló egyik génben (MAPK14) lévő SNP-k az anti-TNF-α antitestek megnövekedett hatékonyságához vezetnek, míg a szolúbilis receptor etanerceptre ez nem jellemző [33, 67] (2. táblázat).

A B-sejt-gátló rituximab- (anti-CD20-) terápiára adott válasz, amint azt fentebb leírtuk, az FCGR génben kialakult SNP-vel (158V>F) [68], az IL-6 génben lévő SNP-vel (174G>C) [69] és a B-lymphocyta-stimulátort (BLyS, BAFF) kódoló génben lévő –871C>T SNP-vel [70] mutatott összefüggést (2. táblázat).

Génexpressziós mintázatok (farmakogenomika)

A komplexebb génexpressziós mintázatokat, szignatúrákat is összefüggésbe hozhatjuk a biologikumokra adott válasszal, amely várhatóan a jövőben inkább elterjedhet a gyakorlatban, mint a SNP-k. Egy SNP, ismerve a gének közötti komplex kölcsönhatásokat, nem valószínű, hogy önmagában megjósolhatja a terápiás választ. A genomikai vizsgálatokat döntően microarray módszerrel végezték, és a legtöbb közlemény az etanercepre és infliximabra vonatkozik. Sajnos azonban ezek a vizsgálatok mindeddig nem adtak egyértelmű, meggyőző eredményeket, mivel a különböző vizsgálatokban teljesen eltérő szignatúrákat írtak le. Ezen különbségek biológiai és technikai okokra is visszavezethetők. Így például fontos lehet, hogy a vizsgált minták különböző eredetűek voltak (vérsejtek, synovialis sejtek vagy szövetminta), valamint hogy nem ugyanazt a microarray módszert al-

kalmazták az összes vizsgálatban. Számos tanulmány született ezzel kapcsolatban [71–84], mi most csak néhány példát hozunk.

Az etanerceptre adott válaszhoz kapcsolódó gének elsősorban citokin (TNF, limfotoxin-α [LTA], IL-10, TGFB1, IL1RN), citokinreceptor (TNFRSF1A, TNFRSF1B) gének és Fc-receptor allélok (FCGR2A, FCGR3A, FCGR3B) [71]. Egy 19 etanercepttel kezelt beteg bevonásával végzett tanulmányban a jó klinikai válasz, többek között, a CCL4 (kemokin), IL-8, IL-1B, TNFAIP3 génekhez volt köthető [72]. Négy SNP-t (TNF, IL-10, TGFB1, IL1RN) vizsgáltak 123 etanercepttel kezelt RA-es betegben. A TNF és IL-10 génekben levő SNP-k jobb válaszkészséggel, míg az IL-1RN és TGFB1 SNP-k kombinációja kedvezőtlenebb terápiás eredménnyel járt [73]. Összesen 457 korai RA-s betegben a HLA-DRB1, TNF és LTA gének SNP-éi összefüggésbe hozhatóak voltak az etanerceptre adott klinikai válasszal [71].

Az infliximab esetében egy 44 RA-es betegen végzett vizsgálatban a klinikai válasz 8 génnel mutatott összefüggést, köztük a HLADRB3-mal [74]. Egy másik kohorszban 41 gén, köztük a HLADPB1 és PTPN12 volt kapcsolatba hozható az infliximabra adott válasszal. A klinikai válasszal kapcsolatos gének funkciója még nem teljesen ismert RA-ban [75]. Más, köztük kemokin, kemokinreceptor gének (CCL4, CX3CR1) és interferonindukált gének is kötődhetnek az infliximabra adott válaszhoz [76].

Számos infliximabbal kezelt RA-s betegpopulációban végeztek komplex farmakogenomikai tanulmányokat [77]. Az eddigi legnagyobb publikált GWAS vizsgálatot 566 RA-es betegen végezték. Összesen 460 000 SNP-t vizsgáltak etanercepttel, infliximabbal vagy adalimumabbal kezelt betegekben. Az elemzés során 7 olyan lokuszt találtak, amelyek kapcsolódhatnak ezen biologikumokra adott válasszal. Két lokusz, a PDZ domént tartalmazó fehérje 2-t kódoló PDZD2 és a „protein eyes absent 4”-et kódoló EYA4 mutatta a legerősebb kapcsolatot a klinikai válasszal. Ezen két gén szerepe azonban RA-ban egyelőre nem tisztázott [19, 78, 79].

Más tanulmányokban a TNF-LTA régióban lévő polimorfizmusok, az IL-10, IL-1RN és FCGR3A gének, a MAP kináz szignalizációs hálózat, a TLR és NFκB útvonalak génjei is összefüggést mutattak az anti-TNF-β-terápiára adott válasszal [33, 66,71, 76, 79–81]. Érdekes viszont, hogy több vizsgálatban az RA patogenezisében egyébként alapvető szerepet játszó HLA-DRB1 és PTPN22 allélok a terápiára adott válasszal nem mutattak összefüggést [79, 82].

Ami a nem anti-TNF-α biologikumokat illeti, rituximabbal kezelt betegeken végzett vizsgálatokban az I. típusú interferon szignatúra mutatott összefüggést a B-sejt-gátlásra adott válasz elmaradásával (83).

A közelmúltban munkacsoportunk elvégezte az első IL-6 receptor elleni antitestre (tocilizumab) vonatkozó farmakogenomikai vizsgálatot. Ebben a tanulmányban 13 tocilizumabbal kezelt RA-s beteg perifériás vér mononukleáris sejtjeinek vizsgálata során megfigyeltük, hogy 4 hetes terápiát követően összesen 59 gén expressziója mutatott szignifikáns változást a kezdeti értékhez képest. Egy komplex, korrigált elemzés során megállapítottuk, hogy négy gén (DHFR, CCDC32, EPHA, TRAV8) mutatta a legszorosabb összefüggést a tocilizumabra adott válasszal. Ezen gének RA-ban betöltött szerepével kapcsolatban igen kevés információval rendelkezünk. A dihidrofolát-reduktáz az MTX-re adott válasszal mutat inkább összefüggést; a T-sejt-receptor-α 8-3 variábilis része (TRAV8-3) a CD8+ sejtválaszban vesz részt; az efrinreceptor-A4-nek (EPHA) inkább az idegrendszer működésében van szerepe, míg a CCDC32 szerepe arthritisben egyelőre nem ismert [84].

A farmakogenetika lehetséges szerepe a klinikai gyakorlatban

Amint fentebb leírtuk, számos vitás kérdés van még a farmakogenetika és farmakogenomika lehetséges gyakorlati használával kapcsolatban. Eltekintve néhány jól meghatározott SNP-től, a legtöbb komplexebb genomikai tanulmány nehezen interpretálható eredményeket adott. A gyógyszerekre adott válasszal kapcsolatban azonosított néhány gén reumatológiában betöltött szerepe egyelőre még nem ismert. A továbbiakban legalább a következő tényezőket szükséges lenne vizsgálni, nagy betegszámú arthritises populációkban:

- melyek a funkcionálisan legfontosabb gének és szignatúrák;
- mely gének és génprofilok expressziója változhat a terápia során;
- mely kiindulási génexpresszió jósolja meg legjobban a terápiás választ;
- milyen szerepe van a már azonosított, de jelenleg még ismeretlen funkciójú géneknek [75, 78];
- vannak e földrajzi/etnikai különbségek a farmakogenomikai meghatározottságban;
- hogyan módosítják az epigenetikai és környezeti tényezők (pl. dohányzás, infekciók, életmód) a farmakogenetikai asszociációkat [85];
- hogyan lehet a populáción alapuló farmakogenomikai eredményeket egyénekre vonatkoztatni: van-e valóban jövője a személyre szabott, genetikán és genomikán alapuló medicinának?

Ezen tanulmányokban igen egyszerű perifériás vért gyűjteni, mononukleáris sejteket izolálni és ezeket farmakogenomikai tanulmányokban felhasználni. A keringő leukocyták fontos szerepet játszanak a gyulladás kialakításában és annak fenntartásában. A mononukleáris sejteken microarray módszerek már validáltak és használatra készen állnak.

Gyakran nem egy gén, hanem komplex génmintázatok vesznek részt a gyulladásos betegségek patogenezisében, így az SNP-elemzéssel szemben, a génexpressziós profil vizsgálatok vihetnek inkább közelebb a terápiás válasz jobb megértéséhez [71, 79, 86–88]. Az arthritisben ismert szerepet játszó gének előszelektálása és ezután ezek vizsgálata sokkal specifikusabb eredményt ad, mintha több ezer nem szelektált gént tartalmazó rendszerben „halásznánk" [71, 73, 87]. Számos korábbi patogenetikai és újabb genetikai tanulmány sugallja, hogy elsősorban a gyulladásos citokinek, kemokinek és Fcγ-receptorok génjeit érdemes tovább tanulmányozni [18, 78, 79, 88].

Egy másik új lehetőség, hogy kapcsolatot találjunk a mikro-RNS-ek (miRNA) és a betegségek lefolyásában bekövetkező változások között, különös tekintettel a reumatológiára [89, 90].

A növekvő számú tanulmányok, amelyek az új generációs szekvenálásra összpontosítanak az orvosi problémák diagnosztizálása során, szintén jelzik az eltolódást az egyedi gének, variánsok vagy géncsoportok vizsgálatáról az egész genom egyszerre történő elemzése irányába.

Összefoglaló megjegyzések

A farmakogenetika és farmakogenomika közelebb vihet minket az egyénre szabott terápiához, habár az újabb tanulmányok eltérő génmintázatokat írnak le különböző populációkban, ezért az eredmények még nem konzekvensek. Ezen kívül, habár számos gén esetén felvetődött, hogy szerepe lehet a terápiás válaszban, néhány identifikált génnek az arthritis patogenezisében játszott szerepe nem tisztázott. Az áttörésre még várni kell. További tanulmányok szükségesek, amelyekben lehetőség szerint előre szelektált, jól karakterizált géncsoportokat kellene vizsgálni, hogy meghatározhassuk a farmakogenomika gyakorlati jelentőségét a reumatológiában.

Köszönetnyilvánítás

A munka a 315/2009 jelű ETT pályázat (Sz. Z.); az Európai Unió által finanszírozott TÁMOP 4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0007 és TÁMOP 4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0031 számú pályázatok (Sz. Z.), a Pfizer WS1695414 és WS1695450 jelzésű grantjai (Sz. Z.) és a DEOEC Bridging Fund (Sz. Z.) támogatásával készült.

IRODALOM

[1] Alamanos, Y., Drosos, A. A.: Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev., 2005; 4: 130-6.
[2] Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C. et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann. Rheum. Dis., 2010; 69: 964-75.
[3] Raza, K., Buckley, C. E., Salmon, M., Buckley, C. D.: Treating very early rheumatoid arthritis. Best Pract. Res. Clin. Rheumatol., 2006; 20: 849-63.
[4] Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C. et al.. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann. Rheum. Dis., 2010; 69: 964-75.
[5] Smolen, J. S., Aletaha, D., Bijlsma, J. W. et al.: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann. Rheum. Dis., 2010; 69: 631-7.
[6] Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J. et al.: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann. Rheum. Dis., 2010; 69: 1580-8.
[7] Smolen, J. S., Landewe, R., Breedveld, F. C. et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann. Rheum. Dis., 2010; 69: 964-75.
[8] Felson, D. T., Smolen, J. S., Wells, G. et al. American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Ann. Rheum. Dis., 2011; 70: 404-13.
[9] de Vries, R. R., van der Woude, D., Houwing, J. J., Toes, R. E.: Genetics of ACPA-positive rheumatoid arthritis: the beginning of the end? Ann. Rheum. Dis., 2011; 70 (Suppl 1): i51-4.
[10] Szodoray, P., Szabo, Z., Kapitany, A. et al.: Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev., 2010; 9: 140-3.
[11] Daha, N. A., Toes, R. E.: Rheumatoid arthritis: Are ACPA-positive and ACPA-negative RA the same disease? Nat. Rev. Rheumatol., 2011; 7: 202-3.
[12] Lundstrom, E., Kallberg, H., Smolnikova, M. et al.: Opposing effects of HLA-DRB1*13 alleles on the risk of developing anti-citrullinated protein antibody-positive and anti-citrullinated protein antibody-negative rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2009; 60: 924-30.
[13] Laki, J., Lundstrom, E., Snir, O. et al.: Very high levels of anti-citrullinated protein antibodies are associated with HLA-DRB1*15 non-shared epitope allele in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2012; 64: 2078-84.
[14] van der Helm-van Mil, A. H., Wesoly, J. Z., Huizinga, T. W.: Understanding the genetic contribution to rheumatoid arthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 2005; 17: 299-304.
[15] van der Helm-van Mil, A. H., Toes, R. E., Huizinga, T. W.: Genetic variants in the prediction of rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2010; 69: 1694-6.
[16] Cronstein, B. N.: Pharmacogenetics in the rheumatic diseases, from pret-a-porter to haute couture. Nat. Clin. Pract. Rheumatol., 2006; 2: 2-3.
[17] Ranganathan, P.: Pharmacogenomics in rheumatoid arthritis. Methods Mol. Biol., 2008; 448: 413-35.
[18] Davila, L., Ranganathan, P.: Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. Nat. Rev. Rheumatol., 2011; 7: 537-50.
[19] Verweij, C. L.: Pharmacogenetics: Anti-TNF therapy in RA-towards personalized medicine? Nat. Rev. Rheumatol., 2011; 7: 136-8.
[20] Roses, A. D.: Pharmacogenetics. Hum. Mol. Genet., 2001; 10: 2261-7.
[21] Emery, P., Dorner, T.: Optimising treatment in rheumatoid arthritis: a review of potential biological markers of response. Ann. Rheum. Dis., 2011; 70: 2063-70.
[22] Miossec, P., Verweij, C. L., Klareskog, L. et al.: Biomarkers and personalised medicine in rheumatoid arthritis: a proposal for interactions between academia, industry and regulatory bodies. Ann. Rheum. Dis., 2011; 70: 1713-8.

[23] Stamer, U. M., Zhang, L., Stuber, F.: Personalized therapy in pain management: where do we stand? Pharmacogenomics, 2010; 11: 843-64.
[24] Bradford, L. D.: CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. Pharmacogenomics, 2002; 3: 229-43.
[25] Xie, H. G., Prasad, H. C., Kim, R. B., Stein, C. M.: CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. Adv. Drug. Deliv. Rev., 2002; 54: 1257-70.
[26] van Kalken, C. K., Broxterman, H. J., Pinedo, H. M. et al.: Cortisol is transported by the multidrug resistance gene product P-glycoprotein. Br. J. Cancer, 1993; 67: 284-9.
[27] Daniel, F., Loriot, M. A., Seksik, P. et al.: Multidrug resistance gene-1 polymorphisms and resistance to cyclosporine A in patients with steroid resistant ulcerative colitis. Inflamm. Bowel Dis., 2007; 13: 19-23.
[28] Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O. et al.: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 2000; 97: 3473-8.
[29] Wasilewska, A., Zalewski, G., Chyczewski, L., Zoch-Zwierz, W.: MDR-1 gene polymorphisms and clinical course of steroid-responsive nephrotic syndrome in children. Pediatr. Nephrol., 2007; 22: 44-51.
[30] Borowski, L. C., Lopes, R. P., Gonzalez, T. P. et al.: Is steroid resistance related to multidrug resistance-I (MDR-I) in rheumatoid arthritis? Int. Immunopharmacol., 2007; 7: 836-44.
[31] Richaud-Patin, Y., Vega-Boada, F., Vidaller, A., Llorente, L.: Multidrug resistance-1 (MDR-1) in autoimmune disorders IV. P-glycoprotein overfunction in lymphocytes from myasthenia gravis patients. Biomed. Pharmacother., 2004; 58: 320-4.
[32] Llorente, L., Richaud-Patin, Y., Diaz-Borjon, A. et al.: Multidrug resistance-1 (MDR-1) in rheumatic autoimmune disorders. Part I: Increased P-glycoprotein activity in lymphocytes from rheumatoid arthritis patients might influence disease outcome. Joint Bone Spine, 2000; 67: 30-9.
[33] Davila, L., Ranganathan, P.: Pharmacogenetics: implications for therapy in rheumatic diseases. Nat. Rev. Rheumatol., 2011; 7: 537-50.
[34] Ulrich, C. M., Yasui, Y., Storb, R. et al.: Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. Blood, 2001; 98: 231-4.
[35] Toffoli, G., Veronesi, A., Boiocchi, M., Crivellari, D.: MTHFR gene polymorphism and severe toxicity during adjuvant treatment of early breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil (CMF). Ann. Oncol., 2000; 11: 373-4.
[36] van Ede, A. E., Laan, R. F., Blom, H. J. et al.: The C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: a genetic risk factor for methotrexate-related elevation of liver enzymes in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum., 2001; 44: 2525-30.
[37] Lee, Y. H., Song, G. G.: Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Clin. Drug Investig., 2010; 30: 101-8.
[38] van der Put, N. M., Gabreels, F., Stevens, E. M. et al.: A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? Am. J. Hum. Genet., 1998; 62: 1044-51.
[39] Berkun, Y., Levartovsky, D., Rubinow, A. et al.: Methotrexate related adverse effects in patients with rheumatoid arthritis are associated with the A1298C polymorphism of the MTHFR gene. Ann. Rheum. Dis., 2004; 63: 1227-31.
[40] Kang, S. S., Wong, P. W., Zhou, J. M. et al.: Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase in patients with coronary artery disease. Metabolism, 1988; 37: 611-3.
[41] Kang, S. S., Zhou, J., Wong, P. W. et al.: Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. Am. J. Hum. Genet., 1988; 43: 414-21.
[42] Urano, W., Taniguchi, A., Yamanaka, H. et al.: Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene were associated with both the efficacy and the toxicity of methotrexate used for the treatment of rheumatoid arthritis, as evidenced by single locus and haplotype analyses. Pharmacogenetics, 2002; 12:183-90.
[43] De Mattia, E., Toffoli, G.: C677T and A1298C MTHFR polymorphisms, a challenge for antifolate and fluoropyrimidine-based therapy personalisation. Eur. J. Cancer, 2009; 45: 1333-51.
[44] Friedman, G., Goldschmidt, N., Friedlander, Y. et al.: A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. J. Nutr., 1999; 129: 1656-61.
[45] Palomino-Morales, R., Gonzalez-Juanatey, C., Vazquez-Rodriguez, T. R. et al.: A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther., 2010; 12: R71.
[46] Rothem, L., Aronheim, A., Assaraf, Y. G.: Alterations in the expression of transcription factors and the reduced folate carrier as a novel mechanism of antifolate resistance in human leukemia cells. J. Biol. Chem., 2003; 278: 8935-41.
[47] Dervieux, T., Furst, D., Lein, D. O. et al.: Polyglutamation of methotrexate with common polymorphisms in reduced folate carrier, aminoimidazole carboxamide ribonucleotide transformylase, and thymidylate synthase are associated with methotrexate effects in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2004; 50: 2766-74.
[48] Dervieux, T., Kremer, J., Lein, D. O. et al.: Contribution of common polymorphisms in reduced folate carrier and gamma-glutamylhydrolase to methotrexate polyglutamate levels in patients with rheumatoid arthritis. Pharmacogenetics, 2004; 14: 733-9.
[49] Pawlik, A., Wrzesniewska, J., Fiedorowicz-Fabrycy, I., Gawronska-Szklarz, B.: The MDR1 3435 polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther., 2004; 42: 496-503.
[50] Horie, N., Aiba, H., Oguro, K. et al.: Functional analysis and DNA polymorphism of the tandemly repeated sequences in the 5'-terminal regulatory region of the human gene for thymidylate synthase. Cell Struct. Funct, 1995; 20: 191-7.
[51] Ranganathan, P., Culverhouse, R., Marsh, S. et al.: Methotrexate (MTX) pathway gene polymorphisms and their effects on MTX toxicity in Caucasian and African American patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2008; 35: 572-9.
[52] Kumagai, K., Hiyama, K., Oyama, T. et al.: Polymorphisms in the thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and sensitivity to the low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. Int. J. Mol. Med., 2003; 11: 593-600.
[53] Takatori, R., Takahashi, K. A., Tokunaga, D. et al.: ABCB1 C3435T polymorphism influences methotrexate sensitivity in rheumatoid arthritis patients. Clin. Exp. Rheumatol., 2006; 24: 546-54.
[54] Dervieux, T., Furst, D., Lein, D. O. et al.: Pharmacogenetic and metabolite measurements are associated with clinical status in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate: results of a multicentred cross sectional observational study. Ann. Rheum. Dis., 2005; 64: 1180-5.
[55] Tolusso, B., Pietrapertosa, D., Morelli, A. et al.: IL-1B and IL-1RN gene polymorphisms in rheumatoid arthritis: relationship with protein plasma levels and response to therapy. Pharmacogenomics, 2006; 7: 683-95.
[56] Kumagai, S., Komada, F., Kita, T. et al. N-acetyltransferase 2

genotype-related efficacy of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis. Pharm. Res., 2004; 21: 324-9.
[57] Tanaka, E., Taniguchi, A., Urano, W. et al. Adverse effects of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis are associated with diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene. J. Rheumatol., 2002; 29: 2492-9.
[58] Cohen, S. B., Iqbal, I.: Leflunomide. Int. J. Clin. Pract., 2003; 57: 115-20.
[59] Lennard, L., Van Loon, J. A., Weinshilboum, R. M.: Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. Clin. Pharmacol. Ther., 1989; 46: 149-54.
[60] Lennard, L., Lilleyman, J. S.: Individualizing therapy with 6-mercaptopurine and 6-thioguanine related to the thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. Ther. Drug Monit., 1996; 18: 328-34.
[61] Clunie, G. P., Lennard, L.: Relevance of thiopurine methyltransferase status in rheumatology patients receiving azathioprine. Rheumatology (Oxford), 2004; 43: 13-8.
[62] Bonhomme-Faivre, L., Devocelle, A., Saliba, F. et al.: MDR-1 C3435T polymorphism influences cyclosporine a dose requirement in liver-transplant recipients. Transplantation, 2004; 78: 21-5.
[63] van Vollenhoven, R. F.: Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. Ann. Rheum. Dis., 2007; 66: 849-51.
[64] Radstake, T. R., Petit, E., Pierlot, C. et al.: Role of Fcgamma receptors IIA, IIIA, and IIIB in susceptibility to rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2003; 30: 926-33.
[65] Sfar, I., Dhaouadi, T., Habibi, I. et al.: Functional polymorphisms of PTPN22 and FcgR genes in Tunisian patients with rheumatoid arthritis. Arch. Inst. Pasteur Tunis 2009; 86: 51-62.
[66] Tutuncu, Z., Kavanaugh, A., Zvaifler, N. et al.: Fcgamma receptor type IIIA polymorphisms influence treatment outcomes in patients with inflammatory arthritis treated with tumor necrosis factor alpha-blocking agents. Arthritis Rheum., 2005; 52:2693-6.
[67] Coulthard, L. R., Taylor, J. C., Eyre, S. et al.: Genetic variants within the MAP kinase signalling network and anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients. Ann. Rheum. Dis., 2010; 70: 98-103.
[68] Ruyssen-Witrand, A., Rouanet, S., Combe, B. et al. Fcgamma receptor type IIIA polymorphism influences treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. Ann. Rheum. Dis., 2012; 71: 875-7.
[69] Fabris, M., Quartuccio, L., Lombardi, S. et al.: The CC homozygosis of the -174G>C IL-6 polymorphism predicts a lower efficacy of rituximab therapy in rheumatoid arthritis. Autoimmun Rev., 2010; 11: 315-20.
[70] Gragnani, L., Piluso, A., Giannini, C. et al.: Genetic determinants in hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia: role of polymorphic variants of BAFF promoter and Fcgamma receptors. Arthritis Rheum., 2011; 63: 1446-51.
[71] Danila, M. I., Hughes, L. B., Bridges, S. L.: Pharmacogenetics of etanercept in rheumatoid arthritis. Pharmacogenomics, 2008; 9: 1011-5.
[72] Koczan, D., Drynda, S., Hecker, M. et al.: Molecular discrimination of responders and nonresponders to anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis by etanercept. Arthritis Res. Ther., 2008; 10: R50.
[73] Padyukov, L., Lampa, J., Heimburger, M. et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2003; 62: 526-9.
[74] Julia, A., Erra, A., Palacio, C. et al.: An eight-gene blood expression profile predicts the response to infliximab in rheumatoid arthritis. PLoS ONE 2009; 4: e7556.
[75] Lequerre, T., Gauthier-Jauneau, A. C., Bansard, C. et al. Gene profiling in white blood cells predicts infliximab responsiveness in rheumatoid arthritis. Arthritis Res. Ther., 2006; 8: R105.
[76] Sekiguchi, N., Kawauchi, S., Furuya, T., et al.: Messenger ribonucleic acid expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF-alpha monoclonal antibody, infliximab. Rheumatology (Oxford), 2008; 47: 780-8.
[77] Mugnier, B., Balandraud, N., Darque, A. et al.: Polymorphism at position -308 of the tumor necrosis factor alpha gene influences outcome of infliximab therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2003; 48: 1849-52.
[78] Plant, D., Bowes, J., Potter, C. et al.: Genome-wide association study of genetic predictors of anti-tumor necrosis factor treatment efficacy in rheumatoid arthritis identifies associations with polymorphisms at seven loci. Arthritis Rheum; 2011; 63: 645-53.
[79] Verweij, C. L.: Pharmacogenetics: Anti-TNF therapy in RA--towards personalized medicine? Nat. Rev. Rheumatol., 2011; 7: 136-8.
[80] Coulthard, L. R., Taylor, J. C., Eyre, S. et al.: Genetic variants within the MAP kinase signalling network and anti-TNF treatment response in rheumatoid arthritis patients. Ann. Rheum. Dis., 2012;70: 98-103.
[81] Potter, C., Cordell, H. J., Barton, A. et al. Association between anti-tumour necrosis factor treatment response and genetic variants within the TLR and NF{kappa}B signalling pathways. Ann. Rheum. Dis., 2011; 69: 1315-20.
[82] Potter, C., Hyrich, K. L., Tracey, A. et al. Association of rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide positivity, but not carriage of shared epitope or PTPN22 susceptibility variants, with anti-tumour necrosis factor response in rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis., 2009; 68: 69-74.
[83] Raterman, H. G., Vosslamber, S., de Ridder, S. et al.: The interferon type I signature towards prediction of non-response to rituximab in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Res. Ther., 2012; 14: R95.
[84] Mesko, B., Poliska, S., Szamosi, S. et al.: Peripheral blood gene expression and IgG glycosylation profiles as markers of tocilizumab treatment in rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2012; 39: 916-28.
[85] Mattey, D. L., Brownfield, A., Dawes, P. T.: Relationship between pack-year history of smoking and response to tumor necrosis factor antagonists in patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2009; 36: 1180-7.
[86] Mesko, B., Poliska, S., Nagy, L.: Gene expression profiles in peripheral blood for the diagnosis of autoimmune diseases. Trends Mol. Med., 2011; 17: 223-33.
[87] Mesko, B., Poliska, S., Szegedi, A. et al.: Peripheral blood gene expression patterns discriminate among chronic inflammatory diseases and healthy controls and identify novel targets. BMC Med. Genomics, 2010; 3: 15.
[88] Marsal, S., Julia, A.: Rheumatoid arthritis pharmacogenomics. Pharmacogenomics, 2010; 11: 617-9.
[89] Filkova, M., Jungel, A., Gay, R. E., Gay, S.: MicroRNAs in rheumatoid arthritis: potential role in diagnosis and therapy. BioDrugs 2012; 26: 131-41.
[90] Tzvetkov, M., von Ahsen, N.: Pharmacogenetic screening for drug therapy: from single gene markers to decision making in the next generation sequencing era. Pathology, 2012; 44: 166-80.

(Prof. Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. Telefon/fax: 52–255–091, e-mail:



impulse

AN EFIS-EJI SYMPOSIUM

31 AUG – 3 SEPT 2013
MÁTRAHÁZA, HUNGARY

IMmune-related
Pathologies:
Understanding
Leukocyte
Signaling and
Emerging therapies

ORGANIZERS

Anna **ERDEI**
Gabriella **SÁRMAY**
Imre **KACSKOVICS**
János **MATKÓ**
Attila **MÓCSAI**
György **PANYI**
József **PRECHL**

SPEAKERS

Facundo **BATISTA** (UK)
Christine **BEETON** (USA)
Edit **BUZÁS** (Hungary)
John **CAMBIER** (USA)
Michael **CANCRO** (USA)
Marco **CASSATELLA** (Italy)
Marc **DAERON** (France)
Stefan **FESKE** (USA)
Mark **HOGARTH** (Australia)
Gary **KORETZKY** (USA)
Tomohiro **KUROSAKI** (Japan)
Toby **LAWRENCE** (France)
Erzsébet **LIGETI** (Hungary)
Fritz **MELCHERS** (Germany)
Janice **REICHERT** (USA)
Ton **ROLINK** (Switzerland)
Clotilde **THERY** (France)
Bernard **VANHOVE** (France)
Sally **WARD** (USA)

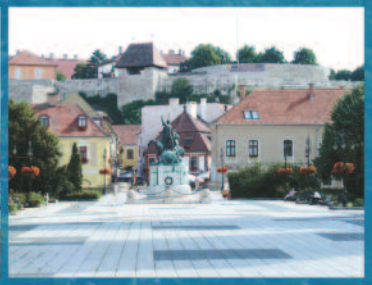
TOPICS

Molecular mechanisms and therapeutic targets in inflammation:

- B cells
- T cells
- Ion channels and other targets in inflammation
- Antibody therapies
- Microvesicles & Inflammation or Disease







Conference Secreteriat:
Arts and Graphs
E-mail: impulse@impulse.org.hu

EFIS
European Federation of Immunological Societies

European Journal of Immunology

www.impulse.org.hu

Részvételi díj hazai résztvevők számára: 118 000 Ft

FRAX: működik a gyakorlatban?

Kincse Gyöngyvér[1], Varga József[2] Surányi Péter[1], Gaál János[1]

[1] Kenézy Kórház Rendelőintézet Egészségügyi Szolgáltató Nonprofit Korlátolt Felelősségű Társaság, Reumatológiai Osztály
[2] Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Nukleáris Medicina Tanszék

Háttér: Az osteoporosisos betegek antiporoticus kezelésének indikációját a gyakorlatban hosszú éveken át a csontdenzitásértékek alapján állítottuk fel. Az egyéb klinikai paramétereket is figyelembe vevő töréskockázat-becslő módszer (FRAX) elterjedése és hazai validálása lehetővé tette, hogy akár a denzitometriás adatok hiányában is meg tudjuk határozni a betegek törési kockázatát. Célkitűzés: Vizsgálatunkban két kérdésre kerestünk választ. Elsősorban arra voltunk kíváncsiak, hogy a denzitás, illetve a FRAX alapján hozott kezelési indikáció mennyiben korrelál egymással. Másik célunk a FRAX és a BMD alapján kezelendőnek és nem kezelendőnek ítélt csoportok klinikai paramétereinek összehasonlítása volt. Betegek és módszer: Osteoporosis/osteopenia miatt gondozásban lévő vagy annak gyanúja miatt jelentkező betegek adatait gyűjtöttük össze, FRAX kalkuláció történt, majd az egyes kezelési csoportok adatait statisztikailag elemeztük. 178 beteg adatai álltak rendelkezésre, a nő/férfi arány 162/26 volt. Megelőző csípőtáji törése 9 betegnek, csigolyatörése 35 betegnek, perifériás törése 86 betegnek, többszörös törései pedig 21 betegnek voltak. Eredmények: A betegek 84,2%-ának esett a BMD-je osteoporoticus tartományba, a FRAX alapján azonban csak 49,4%-uk tartozott a magas rizikójú csoportba. Az osteoporosisos csoport betegeinek csak 52,6%-a esett a magas rizikójú csoportba, az osteopeniás csoport 32%-ánál viszont a FRAX fokozott, az intervenciós küszöböt meghaladó rizikót mért. A FRAX alapján magas kockázatú betegek 75%-ának BMD-je esett az osteoporoticus tartományba, ezen betegekben a BMD mind a csigolyák, mind a femurnyak tekintetében szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a FRAX alapján alacsony rizikójú csoportban ($p < 0{,}001$, illetve $p < 10^{-20}$). A megelőző csípőtáji töröttek BMD-je 89%-ban, a csigolyatörötteké 91%-ban, a perifériás törésen átesetteké pedig 88%-ban esett a poroticus tartományba, a FRAX ezen betegcsoportoknál 77%-ban, 74%-ban és 64%-ban jelzett magasabb törési kockázatot. Következtetések: Eredményeink amellett szólnak, hogy a –2,5 vagy ennél kisebb T-score-érték a betegek többségében jól jelzi a kezelés javallatát jelentő magas töréskockázatot. Az osteopeniás betegek kb. $^1/_3$-ánál mértünk magasabb töréskockázatot, ennélfogva ebben a tartományban a kezelési indikáció megállapításakor a FRAX-ra célszerű támaszkodni.

Kulcsszavak: osteoporosis, antiporoticus kezelés, FRAX, BMD

FRAX: DOES IT WORK IN PRACTICE?

Background: Antiporotic therapy of patients with osteoporosis was indicated in practice for many years on the basis of bone mineral density (BMD). Widespread usage and validation of fracture risk assessment tool (FRAX) allows us to determine the fracture risk considering clinical risk factors even in the absence of BMD measurements. Objectives: In present study we tried to answer two questions. Firstly we examined the correlation between BMD and FRAX based indication of antiporotic therapy. Secondly we compared the clinical parameters of low and high fracture risk groups on the basis of FRAX. Patients and methods: Patients under the care of our outpatient unit were enrolled in the study. FRAX calculation was performed, and data of different treatment groups were statistically analyzed. A total number of 178 patients was enrolled in the study (162 men, 26 women). Prior hip/vertebral/peripheral fractures had 9/36/86 patients, 21 patients had multiple fractures respectively. Results: The BMD values falled into the osteoporotic range (T score <–2.5) in high proportion (84.2 %) of patients, while only 49,4% of these patients had an increased fracture risk according to FRAX. In the osteoporotic group 52.6% of patients had a high fracture risk, but on the other hand among the ospeopenic patient FRAX calculation showed high fracture risk in 32%. In the high-risk population (based on FRAX calculation) 75% of patients had osteoporosis, in these patients the BMD values were significantly lower than in the low-risk group regarding the lumbar spine and the femoral neck as well ($p<0{,}001$ and $p<10^{-20}$, respectively). Patients with prevalent hip/vertebral/peripheral osteoporotic fractures had osteoporotic BMD values in 89%, 91% and 88%, respectively, while FRAX detected high fracture risk only in 77%, 74% and 64% in these patients. Conclusions: Our results support, that T-score values of –2,5 or lower serves as a good indicator of high fracture risk and treatment indication. In approximately one third of osteopenic patients FRAX measured high fracture risk, therefore in this densitometric range the treatment indication should be made on the base of FRAX calculation.

Keywords: osteoporosis, antiporotic therapy, FRAX, BMD

Az osteoporosis talaján kialakult csonttörések jelentős morbiditási és mortalitási tényezőt jelentenek a fejlett világ országaiban [1]. Hazánkban az osteoporosisban szenvedő betegek a lakosság kb. 8–10%-át teszik ki, a kezelt betegek száma jó közelítéssel ennek egytizede, kb. 100 ezer [2]. Az ehhez kapcsolódó diagnosztikus és terápiás kiadások is jelentősek, ezért a leginkább veszélyeztetett, magas töréskockázatú betegcsoportok kiválasztása költséghatékonyság szempontjából is lényeges. Irodalmi adatok szerint a törési kockázat megítélésében a denzitometriás vizsgálat során talált, osteoporoticus tartományba eső T-score fontos, de nem az egyetlen tényező [3]. A magyar társadalombiztosítás a jelenlegi szabályok szerint 75 év alatti beteg speciális antiporoticus gyógyszeres kezelését csak osteoporoticus tartományba eső denzitometriás eredmény esetén finanszírozza, a 75 év feletti populációban viszont elegendő egy törési esemény a kiemelt térítéssel való gyógyszerfelíráshoz. A 75 év alatti, már törésen átesett, de még denzitometriás eredményük alapján „csak" osteopeniás betegek esetében elgondolkodtatóak azok az adatok, amelyek szerint a csípőtáji, illetve nonvertebralis törést szenvedett betegek közel felének nincs csontritkulása [5]. A speciális antiporoticus szerek adásának a denzitometriás vizsgálat eredményén alapuló elbírálását, vagyis a csontdenzitáson alapuló intervenciós küszöb meghatározását ilyen módon egyre több kritika éri, különösen annak fényében, hogy egyéb más tényezők [pl. életkor, nem, megelőző osteoporoticus törés, csípőtáji törés a családban, testtömegindex (BMI, body mass index), dohányzás, alkoholfogyasztás, tartós szteroidszedés, rheumatoid arthritis, másodlagos osteoporosist okozó betegségek] prediktív értéke a törésekre nézve összemérhető a denzitometriás vizsgálattal [6, 7]. Ezért vált fontossá, hogy olyan, alapvetően törési rizikóbecslésen alapuló intervenciós küszöböt határozzunk meg, amely figyelembe veszi a BMD-től eltérő rizikófaktorokat is, ilyen módon lehetővé teszi a nem osteoporosisos, de magas törési rizikójú betegek kiválasztását, illetve alkalmazásával elkerülhető a nem magas törési rizikójú, de alacsony BMD-értékkel rendelkezők kezelése. 2008-ban a WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Disease az intervenciós küszöb meghatározására kidolgozott egy törési kockázatbecslő módszert, a FRAX-ot (Fracture Risk Assessment Tool). Ez a módszer klinikai rizikófaktorok (nem, életkor, testtömegindex, törési/családi anamnézis, gyógyszerszedés, társbetegségek, alkoholfogyasztás) figyelembevételével, a femurnyak BMD-vel vagy a nélkül megadja a 10 éven belül bekövetkező femur-, illetve major osteoporoticus törés százalékos valószínűségét [8, 9]. Ez az érték függ az életkortól, a népességcsoportra jellemző törésgyakoriságtól és halálozási adatoktól. A FRAX kérdőív szabadon hozzáférhető az interneten (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=27). Külön meg kell említeni, hogy korán kialakították és 2010 óta hozzáférhetők a hazai referenciaértékek, ami a magyar osteoporosis hálózat európai szintű működésének bizonyítéka. A FRAX alkalmazásának gyakorlata országonként változik, és leginkább az illető ország társadalombiztosítójának anyagi lehetőségei határozzák meg. Több országban a csontdenzitás (BMD) mérésének diagnosztikus küszöbét is a törésrizikótól teszik függővé. Igen alacsony vagy jelentősen emelkedett törési rizikó mellett a BMD mérését pl. az Egyesült Királyságban nem tartják indokoltnak, mert az első esetben semmiképpen, a második esetben pedig a BMD-értéktől függetlenül is gyógyszeres kezelést indítanak [10]. A hazai szakmai ajánlás (mely nem azonos az OEP szabályokkal) megegyezik az Egyesült Államokbeli NOF (National Osteoporosis Foundation) irányelveivel [11]. Eszerint az osteoporosisos, illetve megelőző major törésen már átesett beteg kezelése mindenképpen indokolt. Az osteopeniás és törést még nem szenvedett betegek esetében, amennyiben a T-score –1 feletti, speciális antiporoticus kezelés semmiképpen nem ajánlott, –1 és –2,5 közötti érték esetén pedig a kezelés javallatát képezi, ha a 10 éves törési rizikó a major törésekre nézve meghaladja a 20%-ot, a csípőtáji törésekre nézve pedig a 3%-ot [12].

Jelen vizsgálatunk alapvető célja annak elemzése volt, hogy az osteoporosis/osteopenia miatt gondozott betegeknél a BMD-alapú kezelés milyen egyezést mutat a FRAX-alapú kezeléssel. Ennek során elsősorban azt vizsgáltuk, hogy osteoporosisos betegeink a FRAX alapján kialakított intervenciós küszöböt használva milyen arányban esnének a kezelendő (magas törési rizikójú) csoportba. Másik célunk a FRAX és a BMD alapján kezelendőnek és nem kezelendőnek ítélt csoportok klinikai paramétereinek összehasonlítása volt. FRAX alapján kezelendőnek (magas törési kockázatúnak) ítéltük a beteget, ha a 10 éves törési rizikója a major törésekre nézve meghaladta a 20%-ot és/vagy a csípőtáji törésekre nézve a 3%-ot, a BMD alapján kezelendőnek ítéltük a beteget, ha a T-score az osteoporoticus tartományba esett.

Betegek és módszerek

A vizsgálatba a Kenézy Kórház Rendelőintézet Egészségügyi Szolgáltató Nonprofit Korlátolt Felelősségű Társaság Reumatológiai Osztály szakrendelésein primer involúciós osteoporosis és osteopenia miatt gondozásban lévő vagy annak gyanúja miatt jelentkező betegeket választottuk be. A vizsgálat módszere retrospektív adatelemzés volt, a betegek dokumentációját elemeztük. A 2012. március 1. és 2012. április 15. közötti időszakban a Reumatológiai Szakrendeléseken megjelenő betegeknél a gondozásba vételkor rutinszerűen vizsgált laborparamétereket (vérsüllyedés, kalcium, foszfát, urea, kreatinin, GOT, GPT, alkalikus foszfatáz, vizeletkalcium/kreatinin, TSH, iPTH, oszteokalcin, crosslinks) és a DEXA-vizsgálat eredményeit ellenőriztük, majd minden betegnél FRAX-kalkulációt végeztünk, minden beteg esetén adatokat nyertünk a már bekövetkezett törésekre nézve is.

A BMD meghatározása

A femurnyak BMD- (bone mineral density) értékét Lunar Prodigy (Lunar Corporation 726 Heartland Trail Madison, WI 53717, USA, CV 0,7%) denzitométer segítségével határoztuk meg, referenciaként a németországi populáció adatait használva, AP irányból és g/cm^2 egységben adtuk meg. Mindig a bal femurnyak BMD-értékét határoztuk meg, kivételt a prevalens bal oldali csípőfractura, illetve a bal oldali csípőprotézis jelentettek, ilyenkor a jobb oldali értéket használtuk.

A klinikai rizikófaktorok meghatározása

Testsúly-, testmagasságmérést végeztünk, meghatároztuk a testtömegindexet, részletes anamnézist vettünk fel a megelőző, illetve a családban előfordult major osteoporoticus törésekre (csigolyatest, csípőtáji, proximalis humerus-, illetve csuklótörésekre), glükokortikoidhasználatra, alkoholfogyasztásra, illetve dohányzásra nézve. Másodlagos osteoporosis kizárására laborvizsgálatok történtek (szérumkalcium, foszfor, kreatinin, GPT, vérkép, We, CRP, PTH, TSH), specifikus panaszok (hátfájás, friss kezdetű derékfájdalom, testmagasságcsökkenés) esetén oldalirányú háti-ágyéki röntgenvizsgálatok történtek csigolyatörés kimutatására.

FRAX-kalkuláció

A FRAX meghatározása a femurnyak BMD-értékek felhasználásával történt, minden esetben a FRAX hazánkra is validált 3.1 verzióját használtuk. Hiányzó adat esetén a Felhasználói Útmutató javaslatának megfelelően a „nem” választ adtuk.

Statisztikai analízis

Az adatok statisztikai elemzését az SPSS statisztikai programcsomag 19.0 verziójának segítségével végeztük (IBM SPSS Statistics). Az egyes csoportokon belüli eloszlás normalitásának vizsgálatát Kolmogorov–Smirnov-teszttel végeztük, két csoport összehasonlítására pedig Mann–Whitney-féle U-tesztet használtuk.

Eredmények

Vizsgálatunkba összesen 178 beteget vontunk be, a medián életkor 68 (41–91) év volt, a nő/férfi arány 162/26, az ágyéki gerincen az L1-4 csigolyák BMD-je 0,923 (0,667–1,462) g/cm^2, a femurnyak BMD 0,763 (0,568–1,214) g/cm^2 volt (1. táblázat). A 10 éves törési rizikó medián értéke a teljes betegcsoportban a csípőtáji törésekre nézve 3,15 (0,3–27) %, az egyéb major törésekre nézve 10 (2,2–48) % volt. A magas törési rizikójúnak tekintett csoportban ugyanezek az értékek 6,1 (3–27) %-nak, illetve 25 (20–48) %-nak, az alacsony törési rizikójú csoportban pedig 1,3 (0,3–2,9) % nak, illetve 9,1 (2,2–19) %-nak adódtak (2. táblázat).

1. táblázat. **A vizsgálatba bevont betegek klinikai adatai**

Betegszám	178
Átlagéletkor (medián, tartomány)	68 (41–91) év
Nő/férfi arány	162/26
BMD L1-4 (medián, tartomány)	0,923 (0,667–1,462) g/cm^2
BMD femurnyak (medián, tartomány)	0,763 (0,568–1,214) g/cm^2
Megelőző csípőtáji törés	9 (5%)
Megelőző csigolyatörés	35 (19,5%)
Megelőző perifériás törés	86 (48,3%)
Csípőtáji + csigolya- + perifériás törés	3
Csípőtáji + perifériás törés	3
Csigolya- + perifériás törés	15

2. táblázat. **A különböző, FRAX alapján képzett betegcsoportok törési rizikójának megoszlása**

	10 éves csípőtáji törési rizikó (medián, tartomány)	10 éves major törési rizikó (medián, tartomány)
Teljes vizsgálati populáció	3,15 (0,3–27) %	10 (2,2–48) %
Magas rizikójú csoport	6,1 (3–27) %	25 (20–48) %
Alacsony rizikójú csoport	1,3 (0,3–2,9) %	9,1 (2,2–19) %

A betegek jelentős százalékának volt megelőző törése, 130 betegnek egyszeres, 21 betegnek többszörös törései voltak. A perifériás törések fordultak elő a legnagyobb arányban (86 beteg, 48,3%), ezt követte a csigolyatörések száma/aránya (35 beteg/19,5%), a csípőtáji törések fordultak elő a legkisebb számban/arányban (9 beteg/5%). A 21, többszörös prevalens törésen átesett beteg közül három betegnek volt megelőző csípőtáji, csigolya- és perifériás törése egyaránt, három betegnek megelőző csípőtáji és perifériás törése, 15 betegnek megelőző csigolya- és perifériás törése is volt (1. táblázat).

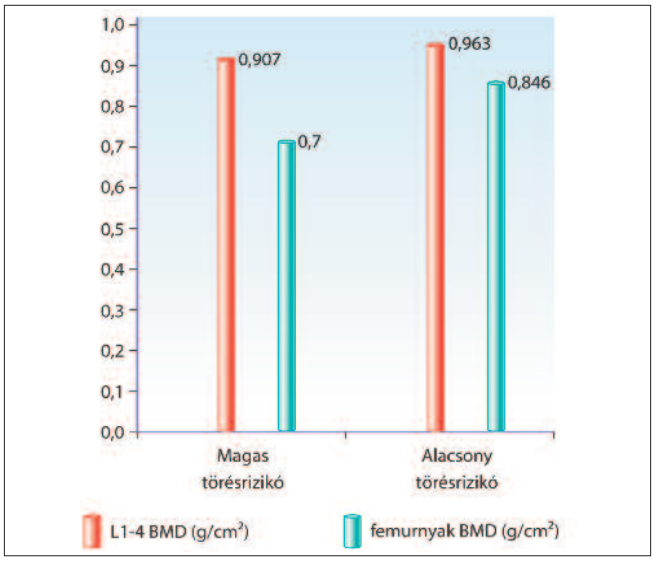
A teljes, 178 főt tartalmazó vizsgálati populációból a BMD-értékek alapján 150 beteg (84,2%) volt osteoporosisos és kapott ennek alapján gyógyszeres kezelést. 28 beteg (15,8%) T-score-ja nagyobb volt, mint –2,5, ők (a D-vitamin- és kalciumszupplementációt leszámítva) nem részesültek speciális antiporoticus terápiában. A 178 fős vizsgálati csoportnak a FRAX-kalkuláció alapján közel fele, azaz 88 fő (49,4%) tartozott a magas törésrizikójú csoportba.

Az osteoporosisos, ezért kezelt 150 beteg alig több mint fele (52,6%) tartozott a FRRAX alapján magas törési rizikójú csoportba. Ugyanakkor az osteopeniás (nem kezelt) betegek

csaknem harmadának (32%-nak) az intervenciós küszöb feletti volt a törésrizikója, azaz ennek alapján gyógyszeres kezelésben kellene részesíteni.

A FRAX alapján magas töréskockázatúnak minősített 88 beteg közül 79-nek (90%-nak) a BMD-je esett az osteoporosisos tartományba, ezen betegek csontdenzitása a csigolyákon 0,907 ± 0,210 g/cm^2, a femurnyakon 0,7 ± 0,076 g/cm^2 volt. A FRAX alapján nem magas töréskockázatú csoportban a fenti BMD-értékek átlagosan 0,963 ± 0,133 g/cm^2-nek, illetve 0,846 ± 0,093 g/cm^2-nek adódtak (1. ábra). A különbséget statisztikailag elemezve azt kaptuk, hogy a magas rizikójú csoport átlagos BMD-je a csigolyákon és a femurnyakon is szignifikánsan kisebb volt, mint alacsony rizikójú társaiké, a szignifikancia szintje az ágyéki gerincen $p < 0{,}001$, a femurnyakon pedig $p < 10^{-20}$ volt.

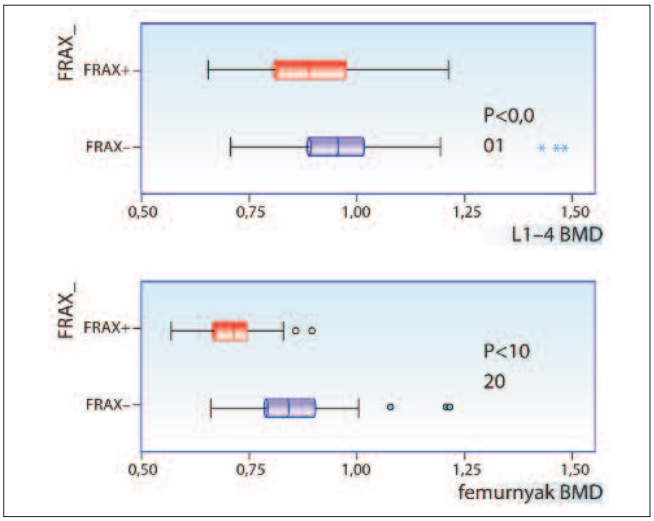
A BMD-értékek megoszlását a 2. ábra szemlélteti. A „boxes and whiskers" diagramon a dobozok a BMD-nagyság szerint sorba rendezett értékeinek felső és alsó negyedelő pontjai közé esőket, a bajuszok a legnagyobb és legkisebb értékeket, a kerek karikák/csillagok pedig a kieső értékeket (a



1. ábra
A FRAX kalkuláció alapján magas és alacsony törési rizikójú betegek csontdenzitásának megoszlása oszlopdiagramon ábrázolva

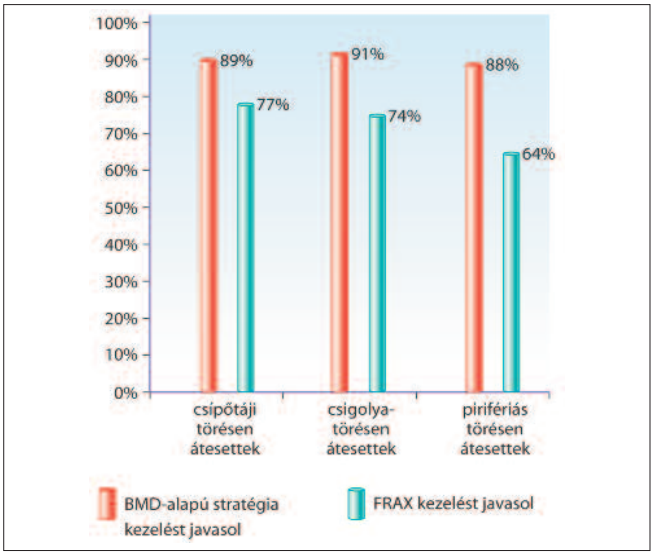
doboztól az 1,5-szeres hosszánál messzebb elhelyezkedők) jelentik. A 2. ábra szemléletesen mutatja a magas és alacsony törésrizikójú betegek csontdenzitásának megoszlásában jelentkező különbséget.

Végül azt is megvizsgáltuk, hogy különböző prevalens csonttöréssel rendelkező betegek esetében a BMD-n és a FRAX-on alapuló stratégia milyen egyezést mutat, azaz milyen arányban kapnának antiporoticus kezelést ezek a betegek az egyik, illetve a másik stratégia alapján. A könnyebb áttekinthetőség kedvéért az egyszeres töréseken átesett,



2. ábra
A magas és alacsony törési rizikójú betegek csontdenzitásának megoszlása „box and whiskers" diagramon ábrázolva

ilyen szempontból „tiszta" betegek adatait dolgoztuk fel. Ha a kezelés indikációját BMD alapján állítottuk volna fel, a csípőtáji törött betegek 89%-át, a csigolyatöröttek 91%-át és a perifériás töröttek 88%-át kezeltük volna. Ha csak a FRAX alapján magas csonttörési kockázatú csoportba tartozó betegeknek adnánk gyógyszeres terápiát, akkor a csípőtáji töröttek 77%-át, a csigolyatöröttek 74%-át és perifériás töröttek



3. ábra
A BMD- és a FRAX-alapú intervenciós küszöb és a már bekövetkezett prevalens törések kapcsolata

64%-át kezelnénk (3. ábra).

Megbeszélés

Az osteoporosisban szenvedő betegek kezelésnek célja a törések megelőzése, azonban a kezelendő, magas törési rizikójú

betegek kiválasztása a mai napig kihívást jelent a gyakorló orvos számára. Az eddigi, törési rizikót becslő módszerekkel szemben [13] a FRAX nagy előnye, hogy százalékban kifejezhető törési rizikót számol, ami a beteg és a klinikus számára is jobban értelmezhető, mint a tanulmányok által használt relatív rizikó vagy a törési index. A FRAX további előnye, hogy férfiakra, fekete, fehér, latin, ázsiai rasszra is érvényes, széles életkori tartományban (40–90 év közöttiekre) validált, az osteopeniás betegekre is érvényes. Nem lehet azonban nem említeni, hogy a FRAX sem tökéletes rizikóbecslő eszköz, hiszen számos fontos klinikai rizikófaktort figyelmen kívül hagy, mint az esési kockázat, a fizikai aktivitás, a csontanyagcsere biokémiai markerei vagy a gerincen mért csontdenzitás. Hátránya továbbá, hogy gyermekekre, valamint egyéb rasszra (indián, eszkimó stb.) nem érvényes, a klinikai rizikófaktorokra vonatkozó kérdésekre igen-nem választ lehet adni (glükokortikoidkezelés időtartama, dózisa, alkoholfogyasztás), illetve már kezelt beteg törési kockázatának becslésére nem alkalmas.

Eddig kevés vizsgálat foglalkozott a FRAX-, ill. T-score-alapú kockázatbecslés összehasonlításával. Egy 40 ezres populáción végzett vizsgálat adatai szerint a nagy törési kockázatú betegek 85%-ának osteoporosisos tartományba esik a BMD-je és elhanyagolható ezen belül a normális csontdenzitásúak aránya [14]. Ez azt jelenti, hogy az alacsony BMD önmagában is jelentős szenzitivitással lenne képes kiemelni a törés szempontjából veszélyeztetett, kezelést igénylő betegeket. A közelmúltban megjelent egy kiváló magyar nyelvű összefoglaló, mely ezen kérdéskört járja körül az irodalom részletes áttekintésével [15]. Bolland és mtsai idős, nem osteoporosisos és csak kalciumot szedő nőbetegek adatait dolgozták fel egy átlagosan 8,8 évig tartó követéses vizsgálat során. A követési idő alatt bekövetkezett valós törési gyakoriságot határozták meg, és ezen mérték le a FRAX és a Garvan–kalkulátor, valamint egy, csak a BMD-t és az életkort figyelembe ve-vő kalkulátor teljesítőképességét. Azt találták, hogy egyik, klinikai rizikófaktorokat BMD-vel vagy a nélkül figyelembe vevő törésrizikóbecslő eszköz (FRAX, Garvan) sem becsülte meg pontosabban a bekövetkező törés esélyét, mint a csak a BMD-t és az életkort figyelembe vevő kalkulátor [16]. Ugyan-ezt az eredményt hozta egy több mint hatezer beteg 10 éves követésén alapuló vizsgálat is [17]. Ez amellett szól, hogy i) a klinikai kockázati tényezők alkalmazása nem tesz hozzá érdemben a BMD- vagy BMD + életkor alapú törési rizikó becsléshez, illetve ii) a legfontosabb rizikótényező mégiscsak a beteg csontsűrűsége.

Ennek fényében nem annyira meglepőek az általunk végzett vizsgálat eredményei sem. Adataink alapján a teljes általunk vizsgált beteganyagon a BMD-n és a FRAX-on alapuló kezelési stratégia csak kb. 50%-os egyezést mutatott. A csökkent csontdenzitású betegek harmadánál találtunk a javasolt intervenciós küszöböt meghaladó törési rizikót. A teljes vizsgálati populációban a magas törési rizikójú betegek csontdenzitása szignifikánsan alacsonyabb volt a nem magas rizikójú betegekénél, 90%-uk osteoporosisos tartományba esett. Talán a legfontosabb megállapítás, hogy a már törésen átesett betegek átlagosan kb. 90%-ának esett az osteoporoticus tartományba a BMD-je, a FRAX ezen betegeknél csak 64–77%-ban javasol kezelést (természetesen legszenzitívebb a csípőtáji törést szenvedettek esetében). Más szóval esetünkben a –2,5 vagy annál kisebb T-sore-érték érzékenyebben jelezte a kezelés javallatát jelentő emelkedett valós töréskockázatot, mint a FRAX kalkulátor. Eredményeink alapján levonható következtetések meglepően jó egyezést mutatnak az NOF ajánlásaival, amely szerint az osteoporosisos vagy típusos kis energiájú erőbehatásra bekövetkezett törésen már átesett betegek kezelése alapvetően indokolt. A törést nem szenvedett, normál csontdenzitású beteg kezelése vizsgálatunk eredményei szerint az intervenciós küszöb feletti törési rizikó esetén sem indokolt, míg az osteopeniás betegek kezelése csak a FRAX által kalkulált magas 10 éves törési rizikó esetén javasolt.

IRODALOM

[1] Johnell, O., Kanis J. A.: Epidemiology of osteoporotic fractures. Osteoporos. Int., 2005, 16, S3–S7.
[2] Péntek, M., Horváth, C., Boncz, I. és mtsai: Epidemiology of osteoporosis related fractures in Hungary from the nationwide health insurance database, 1999–2003. Osteoporos. Int., 2008,19, 243–249.
[3] Schuit, S. C., van der Klift, M., Weel, A. E. és mtsai: Fracture incidence and association with bone ineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. Bone, 2004, 34, 195–202.
[4] Cumming, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C. és mtsai: Risk factors for hip fracture in white women. N. Engl. J. Med., 1995, 332, 767–773.
[5] Kanis, J. A., Borgstrom, F., De Laet, C. és mtsai: Assessment of fracture risk. Osteoporos. Int., 2005, 16, 581–589.
[6] Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H. és mtsai: Development and use of FRAX in osteoporosis. Osteoporos. Int., 2010, 21 (Suppl. 2), 407–413.
[7] Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H. és mtsai, National Osteoporosis Guideline Group: Case fi nding for the management of osteoporosis with FRAX – assessment and intervention thresholds for the UK. Osteoporos. Int., 2008, 19, 1395–1408.
[8] National Osteoporosis Foundation (NOF): Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Fundation, Washington, 2008. www.nof.org
[9] Watts, S. B., Siris, E. S., Cummings, S. R. és mtsai: Filtering FRAX®. Osteoporos. Int., 2010, 21, 537–541.
[10] Hui, S. L., Slemenda, C. W., Johnston, C. C.: Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. J. Clin. Invest., 1988, 81, 1804–1809.
[11] Center, J. R., Bliuc, D., Nguyen, T. V. és mtsa: Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. JAMA, 2007, 297, 387–394.
[12] Kanis, J. A., Johansson, H., Oden, A. és mtsai: A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone, 2004, 35, 1029–1037.
[13] Black, D.M., Steinbuch, M., Palermo, L. és mtsai: An assessment tool for pdeicting fracture risk is postmenopausal women. Osteoporos. Int., 2001, 12, 519-528.
[14] Leslie, W. D., Majumdar, S. R., Lix, L. M. és mtsai: High fracture probability with FRAX usually indicates densitometric osteoporosis: implications for clinical practice. Osteoporos. Int., 2012, 23, 391-397.
[15] Szathmári, M: A csonttörés kockázatának megítélése osteoporosisban. Orv. Hetil., 2011, 152, 1304-1311.
[16] Bolland, M. J., Siu, A. T., Mason, B. H. és mtsai: Evaluation of the FRAX and Garvan fracture risk calculators in older women. J. Bone Miner. Res., 2011, 26, 420–427.
[17] Ensrud, K.E., Lui, L.Y., Taylor, B.C. és mtsai: A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? Arch. Int. Med., 2009, 169, 2087-2094.

(Kincse Gyöngyvér, Kenézy Kórház Rendelőintézet Egészségügyi Szolgál-



Az innováció útján

EGIS Biologicals

Egis Gyógyszergyár Nyrt. Onkológiai és CNS Business Unit
1134 Budapest, Lehel utca 15., tel.: 803-22-22, fax: 803-24-59, e-mail: marketing@egis.hu, honlap: www.egis.hu

Lezárás dátuma: 2013.02.28 . Kód: REMHER6

Biohasonló gyógyszerek – tények, elvárások és realitások

Révész János[1], Holló Zsolt[2]

[1] Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Sugárterápiás és Klinikai Onkológiai Intézet
[2] Egis Gyógyszergyár Nyrt.

Az onkofarmakológia és a krónikus gyulladásos kórképek biológiai terápiája napjaink dinamikusan fejlődő tudományterületei. Az elmúlt 60 évben a „szőnyegbombázás"-szerű citotoxikus terápiától és a szintetikus kémiai betegségmódosító gyógyszerektől eljutottunk a személyre szabott terápiás terv alapján történő modern daganat- [1] és gyulladásellenes terápiákig. A gyógyító eljárásokkal szemben támasztott elvárásaink mind az egyén, mind a társadalom szintjén átalakultak: továbbra is elsődleges cél az emberi élet megmentése, az élettartam meghosszabbítása, melyet ma már minőségi életévekben mérünk: ez jelzi beteg társunk szociális, társadalmi aktivitását, produktivitását. A biotechnológia fejlődése, a rekombináns DNS technológiával történő gyógyszergyártás tette lehetővé fehérje hatóanyagok alkalmazását mind a szupportációban, mind a definitív daganat- és gyulladásellenes kezelések területén. A biotechnológia dominanciája gazdasági terhelést jelent: más dimenziókba kerül az egyes egyénre fordított terápiás költség és átstrukturálódik a finanszírozói kiáramlás. Ennek bemutatására mellékeljük néhány monoklonális antitest (mAb) éves terápiás költségét (1. táblázat) [2].

1. táblázat. **Néhány monoklonális antitest egy betegre eső éves terápiás költsége Németországban 2010-ben** [2]

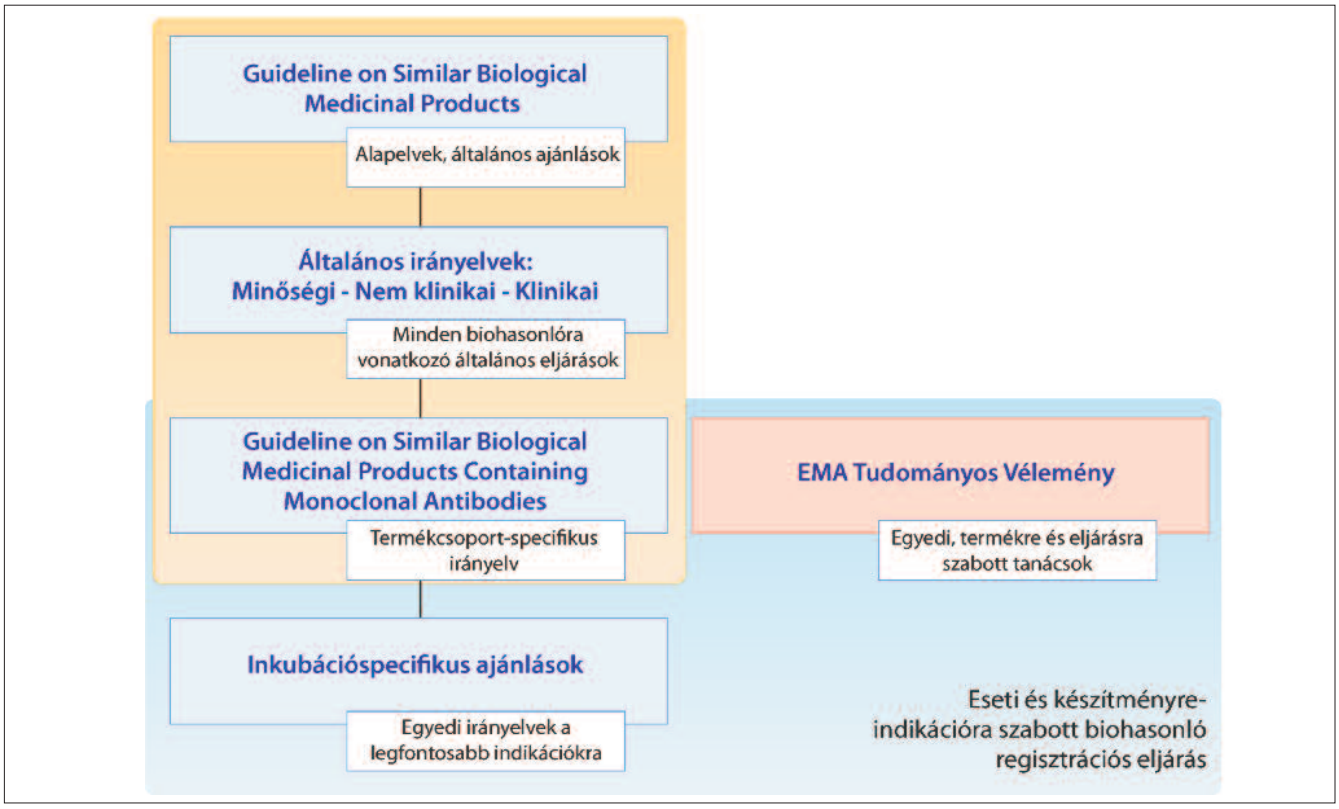
Készítmény	Éves terápiás költség (EUR)
Erbitux	64 759
MabThera	134 280
Avastin	55 714
Herceptin	39 394

A biotechnológiai gyógyszerek alkalmazásának költségei a jelenlegi árszínvonalon a fejlett gazdasági övezetekben közfinanszírozásból nehezen tolerálhatók. Ésszerű igény a követő készítmények nagy volumenű, biztonságos alkalmazása.

A biotechnológiai hatóanyagok, ilymódon a biohasonlók is leggyakrabban fehérjék, amelyek fizikai-kémiai, biológiai sajátosságai, ebből adódóan reprodukálhatóságuk is, alapjaiban térnek el a klasszikus kémiai hatóanyagok hasonló jellemzőitől. Ezért új szemléletű szabályozórendszerek megalkotására volt szükség, amelyek a készítményt alkalmazó klinikus számára garantálják a gyógyszerminőség, a hatásosság és a biztonságosság vonatkozásában az innovatív és a követő készítmény ekvivalenciáját [3]. Onkológiai gyakorlatunkban 2008-tól alkalmazunk biohasonló készítményeket szupportációban, és küszöbön áll az első daganatellenes biohasonló monoklonális antitest regisztrációja is.

Generikus készítmények regisztrációjakor a bioekvivalencia-vizsgálatok garantálják a klinikai gyakorlat számára a követő készítmény hatékonyságát és biztonságosságát. Fehérje hatóanyagok esetében a molekulák közötti tökéletes azonosság nem igazolható, ezért a gyógyszerminőségi hasonlóság függvényében nem klinikai és klinikai vizsgálatokra, komplex fejlesztési és átfogó összehasonlító programra van szükség a forgalomba hozatal engedélyezéséhez.

A biohasonló készítmények engedélyeztetési rendszerét az Európai Unióban a 2000-es évek elején dolgozták ki. Az Európai Gyógyszerügynökség legfontosabb alapelvei nem változtak az elmúlt évtizedben: a biohasonló készítmény gyógyszerminőségét, biztonságosságát és hatékonyságát a referenciakészítménnyel összevetve kell igazolni. A referencia és biohasonló hatóanyagok analitikai összehasonlítása – amely a fizikokémiai és biológiai hasonlóságot igazolja – végigkíséri a teljes fejlesztési folyamatot. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) a biohasonló készítmények esetében egy 3 szintű irányelvrendszert vezetett be. A legáltalánosabb irányelv a biohasonló készítmények regisztrációjához szükséges általános elveket tartalmazza. A következő szinten a gyógyszerminőséggel, valamint a nem klinikai és klinikai vizsgálatokkal szemben támasztott követelményeket publikálták. A biohasonló monoklonális antitestekre vonatkozó termékosztály-specifikus irányelv 2012. december 1-jén lépett hatályba [4]. Az irányelvek alkalmazásával kapcsolatban felmerül az a kérdés, hogy a legkülönbözőbb klinikai indikációkban hogyan lehet az irányelveket egységesen alkalmazni? Más szempontokat helyez előtérbe egy indikációspecifikus irányelv (pl. egy klinikai vizsgálati végpont kiválasztásánál) és más szempontok alapján tervezik a biohasonló készítmények átfogó összehasonlító vizsgálatait [5, 6]. Az Európai Gyógyszerügynökség ebben a vonatkozásban a termékosz-



1. ábra
A biohasonló monoklonális antitest készítmények fejlesztésére és gyártására vonatkozó irányelvek összehangolása az EMA Tudományos Véleménnyel és az indikációspecifikus ajánlásokkal

tály-specifikus biohasonló irányelvet rendeli az indikáció-specifikus irányelv fölé. Ugyanakkor az engedélyeztetési eljárás korai fázisában az EMA által a fejlesztő részére kiadott Scientific Advice-ban (Tudományos Véleményben) az értékelők az egyedi szempontokat rendkívül kritikusan értékelik és esetileg határozzák meg a fejlesztők számára az elvárásaikat. Ez a kombinált rendszer szilárd alapokra helyezi a biohasonló fejlesztési programokkal szembeni követelményeket, ugyanakkor megteremti az egyedi sajátosságok figyelembevételének lehetőségét is az eljárás keretén belül (1. ábra).

A fejlesztés és gyártás során minden szempontból körültekintő eljárást vár el az EMA a fejlesztőktől. Az EMA a biohasonló fejlesztés és gyártás során is megköveteli a gyógyszeripari minőségirányítási elveknek való teljes megfelelést, így a Good Manufacturing Practice (GMP), Quality by Design (QbD) és a Good Clinical Practice (GCP) alkalmazását.

A biohasonló monoklonális antitestek fejlesztése két fontos lépéssel kezdődik. Egyrészt részletesen jellemezni kell a referenciakészítményként szolgáló monoklonális antitestet. Ehhez a fejlesztők több gyártási tételt vetnek alá nagyon részletes analitikai elemzésnek. A vizsgálatok során a 2. táblázatban összegyűjtött paraméterek segítségével jellemzik az eredeti referenciamolekulát, majd később a biohasonló készítményt. Másrészt az analitikai vizsgálatok végigkísérik a teljes fejlesztési programot: minden egyes fejlesztési lépésnél igazolni kell, hogy a biohasonló készítmény tulajdonságait az adott gyártási folyamat nem változtatja meg, az továbbra is összevethető a referenciakészítmény tulajdonságaival. Itt a tulajdonság alatt ún. kritikus minőségi paramétereket kell érteni – ezek körét a fejlesztő határozza meg a fejlesztési program elején, a korai anailtikai vizsgálatok adatai alapján és a fejlesztési célokhoz igazodva.

A fejlesztési program a sejtvonalfejlesztéssel kezdődik. Ez az egyik legfontosabb lépés, mivel egy jól kifejlesztett sejtvonal a későbbi fázisokban felmerülő kérdések és problémák számát jelentősen csökkenti. A „jó sejtvonal" a korábbiak alapján azt jelenti, hogy képes az előre definiált kritikus minőségi tartományba eső tulajdonságokkal rendelkező biohasonló antitest előállítására. Ha egy antitest terápiás hatásában szerepet játszik az antitestdependens citotoxicitás, akkor ennek feltétele a molekula Fc-részének megfelelő kötődése az Fc-receptorokhoz. A megfelelő szerkezethez és immunogenitáshoz az Fc-rész megfelelő glikozilációja kell, ezt pedig alapvetően a termelő sejt enzimkészlete határozza meg. Ilyen szempontok befolyásolják a sejtvonalválasztást. Elvileg a legkisebb kockázattal a referenciakészítmény előállításához is használt sejtvonal alkalmazása jár, ettől várhatjuk a legnagyobb biohasonlóságot, de más szempontok (pl. az alkalmazott fermentációs technológia) befolyásolhatják a konkrét választást. A kifejlesztett kutatási sejtvonal segítségével először egy „Kutatási Sejt Bank" készül, majd ebből készítik a „Törzs Sejtbankot" és a „Termelői Sejtbankot". A sejt-

2. táblázat. **A referencia- és biohasonló készítmények összehasonlítására leggyakrabban alkalmazott analitikai vizsgálatok** [7]

Strukturális vizsgálatok	Elsődleges fehérjeszerkezet (aminosavszekvencia), diszulfidhidak helyzete, oxidációs és deamidációs mintázat (pl. tömegspektroszkópiával)
	Az N- és C-terminális aminosavszekvenciák jellemezése (pl. peptidszekvenálással)
	Izoformák azonosítása (pl. izoelektromos fókuszálással)
	Glikozilációval kapcsolatban a glikozilációs helyek, a szénhidráttartalom, a glikánstruktúrák elemezése (pl. tömegspektroszkópiával és HPLC-vel)
	Másodlagos és harmadlagos szerkezetek vizsgálata: alfa-hélixek és béta-lemezek, egyéb hélixek, random struktúrák (pl. cirkuláris dikroizmussal)
	Hőmérséklet-érzékenység (stabilitás) vizsgálata (pl. differenciál scanning kalorimetriával)
	Magasabb rendű struktúrák vizsgálata (pl. NMR-rel, fluoreszcencia-vizsgálatokkal)
Biológiai aktivitási vizsgálatok	A molekula célpontjához kapcsolódó funkcionális bioassay-k (pl. citotoxicitási vizsgálatokkal)
Immunológiai vizsgálatok	Immunológiai tulajdonságok meghatározása kötési tesztekkel (pl. surface plazmon rezonanciával)
Tisztaságvizsgálatok	Molekulavariánsok és heterogenitás meghatározása
	Aggregáció meghatározása (pl. méretkizárásos kromatográfiával)
	A gyártási folyamatból származó szennyzők meghatározása (pl. méretkizárásos kromatogárfiával)
Összehasonlíthatósági vizsgálatok	Gyártási tételek közötti variációk vizsgálata (pl. ELISA tesztekkel)
	További funkcionális összehasonlító vizsgálatok (pl. apoptózis vizsgálatával)
Klinikai vizsgálatok során alkalmazott vizsgálatok	Immunogenitási vizsgálatok (pl. bridging ELISA-val)
	Neutralizáló antitestek vizsgálata

vonalfejlesztés során laboratóriumi léptékben sor kerül a hatóanyag előállítására is, hiszen ez elengedhetetlen a biohasonló hatóanyag tulajdonságainak első körös vizsgálatához [8].

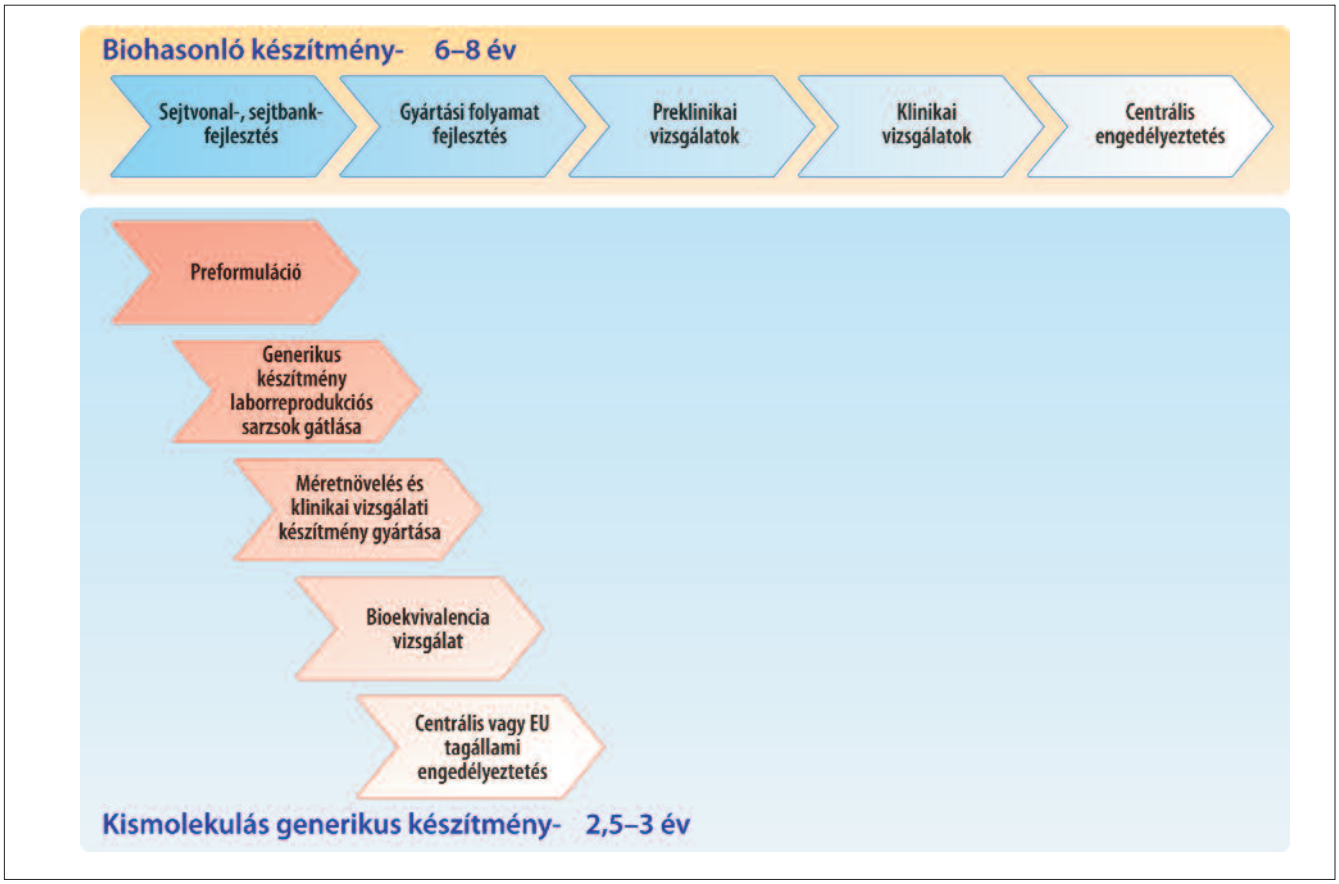
Ezt követi a gyártási folyamat fejlesztése és a léptéknövelés. A laboratóriumi gyártási körülményekből és léptékből kiindulva, több lépésben fejlesztik a folyamatot azért, hogy elérjék a megcélzott kb. 1000–12 000 literes fermentorokban alkalmazandó körülményeket. Itt is központi szerepet kapnak az analitikai vizsgálatok, hiszen e gyártásfejlesztés során sem változhatnak meg a biohasonló hatóanyag és készítmény tulajdonságai. Ebben a szakaszban kerül sor a készítmény formulálásának véglegesítésére is. Így a biohasonló gyógyszer a referenciatermékkel egyező készítményformában (pl. infúzió céljára szolgáló liofilizált por vagy oldat subcutan alkalmazandó előretöltött fecskendőben stb.) áll majd az orvosok és betegek rendelkezésére.

A következő lépések már a klinikai vizsgálatok előkészítését szolgálják. GMP körülmények között le kell gyártani a klinikai vizsgálat céljára szolgáló készítményt. E gyártási tételek 3 célt fognak szolgálni:

- ezeket használják a nem klinikai vizsgálatok céljára,
- elkezdődik a biohasonló készítmény stabilitásvizsgálata,
- ezeket a készítményeket használják fel a humán fá-zis I és fázis III klinikai vizsgálatokban.

Ez a teljes fejlesztési program kb. 6–8 évig tart, költségei elérik a 150–250 millió USD-t. A kismolekulás generikus készítmények fejlesztése ehhez képest sokkal rövidebb idő alatt és alacsonyabb költségekkel (kb. 1–5 millió USD) valósítható meg (2. ábra).

Mivel a hatóanyagok közötti tökéletes azonosság nem igazolható, a klinikus számára ekvivalencia- vagy non inferiority-vizsgálat adhat garanciát a klinikai szinten megegyező hatékonyság vonatkozásában [9]. Míg az originátor számára



2. ábra
Biohasonló és kismolekulás generikus készítmények fejlesztése

minden indikáció esetében kötelező a hatásosság és a biztonságosság alátámasztása, addig a biohasonló készítmények esetében lehetőség van az indikáció extrapolálására [10] – ami a klinikus számára szokatlan. Az extrapoláció során egy bizonyos indikációban már elvégzett fázis III klinikai vizsgálat hatékonysági eredményei alapján a biohasonló készítmény alkalmazhatósága – külön humán klinikai vizsgálat nélkül – az innovátor molekula más indikációira is kiterjeszthető. Az extrapolációs eljárás lehetőség, nem automatizmus. Legfőbb feltétele annak igazolása, hogy az összehasonlító vizsgálatban hatásossági végpontként megjelölt indikáció és az extrapolálni szándékozott indikáció farmakodinámiás mechanizmusa mind kvalitatív, mind kvantitatív jellemzők vonatkozásában átfedi egymást. Az extrapoláció engedélyezésekor vizsgálják az originális készítménnyel különböző terápiás területeken szerzett hosszú távú tapasztalatokat.

A biohasonló készítmény alkalmazása előtt a klinikusnak garanciát kell kapnia arra is, hogy a követő készítmény alkalmazása a betegek számára biztonságos. Etikailag elfogadhatatlan volna olyan követő készítmény forgalomba hozatala, melynek alkalmazása a beteg számára nagyobb kockázatot jelent, mint egy már regisztrált gyógyszerrel történő kezelés. A biohasonló fejlesztési program során – még a forgalomba hozatal előtt – összehasonlító módon vizsgáljuk a biztonságosság paramétereit, nem kilnikai és klinikai szinten. Reális elvárás, hogy a biztonságossági profil átfedést mutasson. A hosszú távon történő biztonságos alkalmazás további eleme a regisztrációt követő kockázatkezelési folyamat [11], valamint a klasszikus fázis IV klinikai vizsgálatok lefolytatása.

Valamennyi, biológiai hatóanyagot tartalmazó készítmény biztonságosságának sarokköve az immunogenitás, függetlenül a készítmény innovatív vagy követő mivoltától [12]. Immunogenitáson a „hétköznapi” szóhasználatban a nemkívánatos, vagyis a terápiás célokat nem támogató, adott esetben a hatásosságot rontó, immunrendszer által mediált reakciókat értjük.

Sohasem egy adott gyógyszer immunogenitását, mindig a terápiás egység: beteg–betegség–terápia jellemzőit vizsgáljuk. Az észlelt immunválasz komplex ok-okozati viszonyok következménye, kialakulásában számos tényező játszik szerepet:

- betegjellemzők: életkor, etnikum, egyéni genetikai jellemzők (örökletes immunstátus),
- betegségjellemzők: betegségprofil, betegségstátus, aktuális immunstátus,
- hatóanyag-jellemzők: a hatóanyag hasonlósága, epitópszerkezet, segédanyagok, formulálás, glikozilá-

ció, stabilitás,

- terápiajellemzők: adminisztráció, dózis, ismétlési frekvencia, a terápia időtartama, hatóanyagcserék száma, időbelisége, gyakorisága, kiegészítő (pl. citosztatikus) terápiák.

Az immunogenitásra utaló legfontosabb klinikai jelek:

- allergiás reakciók,
- az alkalmazás helyén fellépő helyi reakciók,
- autoimmun rendellenességek,
- a hatás elmaradása.

A nem terápiás célú immunválaszok hatásosság szempontjából legrelevánsabb formája a neutralizáló antitestek megjelenése, ami a hatásosság csökkenéséhez (pl. az arthritisekben alkalmazott TNF-gátlók esetében észlelt másodlagos hatásvesztés), esetleg hiánytünetek kialakulásához vezethet (pl. pure red cell aplasia eritropoetin hiánya esetén). Éppen ezért a klinikai fejlesztési programnak része ezek megjelenésének vizsgálata. A nem terápiás célú immunválaszok gyakoriságában és jellegében nem lehet releváns különbség az innovatív és a követő készítmény között, a készítmények gyakori és indokolatlan cseréje azonban kedvezőtlenül befolyásolhatja azt.

Minden biotechnológiai készítmény – innovátor vagy követő molekula – alkalmazásának fiziológiai sajátosságai miatt kiemelt jelentősége van a farmakovigilanciának, a kockázatkezelésnek. Ennek szabályozása a nemzetközi normatívák alapján történik [13]: „A kockázatkezelési rendszer azoknak a mellékhatás-figyelő tevékenységeknek és beavatkozásoknak az összessége, amelyek célja a gyógyszerkészítményekkel kapcsolatos kockázatok azonosítása, jellemzése és megelőzése, vagy előfordulásuk minimálisra csökkentése, ideértve a fenti beavatkozások hatásosságának értékelését is.” Minden törzskönyvezési kérelem benyújtásakor kötelező mellékelni a kockázatkezelési tervet:

- új hatóanyagot tartalmazó készítményre,
- generikus gyógyszerkészítmény esetében, ha a referencia gyógyszerkészítménnyel kapcsolatosan olyan biztonsági kétségek merültek fel, amelyek további kockázatminimalizáló intézkedéseket igényelnek,
- biotechnológiai módszerrel előállított gyógyszerkészítményre.

A kockázatkezelési terv kötelező elemei: a mellékhatások bejelentésének módja, a bejelentések fogadása, feldolgozása, jelentése a regisztrációs hatóság felé, a kivizsgálás menete és visszajelentés a bejelentő irányába.

A biotechnológiai követő készítmények esetében hasonló jelentőségűek lehetnek a jól tervezett, beavatkozással nem járó, ill. klasszikus IV. fázisú klinikai vizsgálatok, amelyek alkalmasak lehetnek a készítmény hosszú távú követésére, intenzív adatgyűjtésre, feldolgozásra.

A biohasonló terápia lehetőség az egészségpolitikai döntéshozók kezében. Fontos, hogy olyan szabályozórendszereket dolgozzunk ki, amelyek a gazdasági racionalitás mellett privilégiumként kezelik a betegek érdekeit. Ha helyesen gazdálkodunk a lehetőségeinkkel, a piaci verseny, a legnagyobb gondosság elvét maximálisan támogató centrális európai uniós regisztrációs rendszer, a fejlett gyártástechnológia, az innováció és az állandó versenyhelyzetből adódó fejlesztések végső haszonélvezője a beteg lehet.

IRODALOM

[1] Eckhardt, S.: A felnőttkori daganatos betegségek gyógyszeres kezelése, 20. oldal. Medicina Könyvkiadó Rt., Budapest, 1998.
[2] Blech, J., Elger, K., Grill, M., Hackenbroch, V.: Schlicht obszön. Der Spiegel, Gesundheit 17.05.2010
[3] Guideline on similar biological medicinal products, EMA CHMP 437/04, 49348/05
[4] Buzás, Zs.: Biohasonló készítmények engedélyezése az Európai Gyógyszerügynökség rendszerében Orvostovábbképző Szemle., 2012; XIX:10. szám
[5] EMA Clinical efficacy and safety guidelines, www.ema.europa.eu
[6] Filser, N.: Is Product/Indication Specific Guidance Already Necessary and Meaningful? EMA Closed Workshop on biosimilar monoclonal antibodies and immunogenicity of monoclonal antibodies, October 2011
[7] Guideline on development, production, characterization and specifications for monoclonal antibodies and related products, EMEA/CHMP/BWP/157653/2007
[8] Sandig, V. et al.: Mammalian Cells in Production of recombinant proteins ed. Gerrit Gelissen:, p233-252, Wiley-VCH Verlag GmbH
[9] Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues 5.1, 5.2, EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
[10] Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues 6.0, EMA/CHMP/BMWP/403543/2010
[11] Európai Parlament és Tanács 1901/2006/EK Rendelete, Eudralex – 9A kötet, Pharmacovigilancia
[12] Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Guideline on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use, EMA/CHMP/BMWP/86289/2010
[13] Eudralex – 9A kötet, Pharmacovigilancia, 1.3 fejezet, 4. bekezdés

(Dr. Révész János, Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Sugárterápiás és Klinikai Onkológiai Intézet, 3526

Miskolc, Szentpéteri kapu 72–76. E-mail: dr.revesz.janos@gmail.hu)

ALCON hirdetés

A primer Sjögren-szindróma kezelése

(**Treatment of primary Sjögren syndrome.** Manuel Ramos-Casals, Athanasios G. Tzioufas, John H. Stone, Antoni Sisó, Xavier Bosch, JAMA, July 28, 2010-Vol 304, No. 4)

A Sjögren-szindróma (SS) autoimmun kórkép, mely a nyálkahártyák szárazságával jár, elsősorban száraz szem és száj formájában jelentkezik. Gyakran figyelhetők meg szisztémás manifesztációk, extraglandularis érintettség és a betegekben lymphoma kialakulása is gyakoribb komplikáció. Egyike a leggyakoribb autoimmun betegségeknek, az USA-ban 0,5–3 millió közé teszik az érintettek számát. A primer SS standard terápiája egyrészt a sicca tünetek enyhítését jelenti helyileg alkalmazott szubsztituáló szerekkel, másrészt a szisztémás érintettség kezelését glukokortikoidok és immunszuppresszív szerek által. Sajnos, mindmáig nem léteznek bizonyítékokon alapuló terápiás vezérfonalak az SS kezelésére, a terápiás döntések rendszerint személyes tapasztalaton, szakértői véleményen vagy néhány, nem túl nagy betegszámú tanulmányon alapulnak.

A nemzetközi szerzőcsoport célja ebben a szisztematikus irodalmi áttekintésben az volt, hogy elemezze és összegezze a felnőtt primer SS-es betegek főbb klinikai manifesztációinak bizonyítékokon alapuló helyi és szisztémás gyógyszeres kezelését. A MEDLINE és EMBASE adatbázisok 1986. január 1.–2010. április 30. közötti azon angol nyelvű cikkeit elemezték, amelyeket felnőtt SS-es betegek gyógyszeres terápiájáról írtak. A beválasztott tanulmányoknak vagy randomizált kontrolláltnak vagy prospektív kohorsznak kellett lenniük (review-kat, retrospektív kohorsz tanulmányokat és esetriportokat nem választottak be). Az alkalmazott szerek hatásáról a vizsgált klinikai paraméterekre világos adatokat kellett adnia a tanulmánynak, a kontroll kezelés placebo vagy elfogadott standard terápia lehetett. A végső analízisbe 56 vizsgálatot vontak be, ezek közül 37 kontrollált study (5-ben cross-over, wash-out tervezés szerepelt) és 19 prospektív kohorsz vizsgálat volt. Hat vizsgálat nem alkalmazott placebo kezelést és a vizsgált gyógyszert a standard terápiával (műkönny) vagy más kezelési formával hasonlították össze (sucralfat, szembe lokálisan adott diclofenac, könnypontelzárás). Az alkalmazott terápiák között szemcseppek (NSAID, glukokortikoid vagy ciclosporin), per os szialogógok (pilocarpin és cevimelin), immunmoduláns vagy immunszuppresszív szerek és biológiai terápiák szerepeltek. A beválasztott vizsgálatok időtartama 4 héttől egy évig terjedt. Világosan meghatározott primer és szekunder végpontok csak 12 tanulmányban szerepeltek, ahol nem volt ilyen definiálva, az összefoglaló szerzői a statisztikailag szignifikáns eredményeket összegezték.

A szerzők elsőként a szemcseppekkel folytatott vizsgálatok eredményeit tekintették át.

Egy, a helyileg adott glukokortikoid kezelést (1%-os metilprednizolon) vizsgáló study szignifikáns javulást mutatott a kiindulási értékekhez képest a szemészeti score-okban, de a súlyos xerophthalmia a betegek 21%-ában visszatért. Három placebokontrollált vizsgálatban kapott összesen 1451 beteg helyi ciclosporint a közepes vagy súlyos szemtünetek enyhítésére. Sall és munkatársai vizsgálata két dózist (0,05% és 0,1%) tesztelt, és szignifikáns javulást észleltek mindkét dózis adásánál a Schirmer-teszt értékeiben, de a corneafestési score-okban csak a 0,05%-os csoportban ($p = 0,008$, ill. $p = 0,06$ a 0,1%-os csoportban). A kisebb ciclosporin dózist kapó betegek kifejezett javulást mutattak a szem diszkomfort érzés egyes elemeiben egy ötpontos skálán ($p <0,01$) és csökkenést a műkönny használatában ($p = 0,006$). A vizsgálat 12 hónapos kiterjesztése a 0,1%-os dózissal nem hozott további előnyöket, viszont a 0,1%-os dózist kapó páciensekben magasabb százalékban fordultak elő mellékhatások a placebót kapottakhoz viszonyítva. Egy másik kontrollált study a különböző ciclosporin dózisok közül a 0,05 és 0,1%-ot kapó betegekben mutatta a legkifejezettebb javulást. Egy 6 hónapos prospektív vizsgálat szignifikáns javulást ($p <0,001$) észlelt a szubjektív és objektív „száraz szem" paraméterekben 0,05%-os ciclosporin helyi alkalmazása esetén. Egy placebokontrollált tanulmányban a helyileg adott ocularis diquafosol, egy purinerg P2Y2-receptor-agonista 2 dózisát (1 és 2%) hasonlították össze 527 betegben és jobb cornealis festési score-okat találtak (0,81 és 0,83 vs. 0,94 a placebót kapottakban, $p <0,05$), de az idegentest-érzés nem mutatott javulást.

A nyálmirigy-szekréció stimulálásával kapcsolatos vizsgálatok elsősorban az orális muszkarinagonisták, a pilocarpin és a cevimelin hatásait elemezték. Három placebokontrollált tanulmányban kaptak a betegek (673 fő) pilocarpint. A legnagyobb vizsgálatban 2 dózist (6 óránként adott 2,5, illetve 5 mg-ot) tanulmányoztak, és az 5 mg-os csoportban nagyobb javulást észleltek a száraz száj (61% vs. 31%, $p <0,001$) és a száraz szem (42% vs. 26%, $p = 0,009$) tüneteiben, míg a 2,5 mg-ot kapottakban ez nem volt megfigyelhető. Egy tajvani, placebokontrollált, kettős vak, dóziskereső vizsgálatban a betegek 23%-ánál csökkenteni kellett a 6 óránkénti 7,5 mg-os dózist 5 mg-ra a fellépő mellékhatások miatt.

Négy placebokontrollált vizsgálat összesen 376 betegben elemezte az orális cevimelin hatását. A legnagyobb betegszámú vizsgálat két dózist (8 óránként adott 15, illetve 30 mg) értékelt, és nagyobb frekvenciában talált javulást a száraz száj (45% a 15 mg-os és 66% a 30 mg-os csoportban vs. 37% placebo, $p = 0,006$ és $p <0,001$), a száraz szem (31%, illetve 39% vs. 24% placebo, $p <0,05$ és $p = 0,04$) és az általános szárazság (32%, illetve 66% vs. 36%-placebo, $p >0,05$ és $p <0,001$) tekintetében. Egy prospektív study négy hetes cevimelin adást követően a stimulált teljes nyál független prediktoraiként nagyobb alap nyáltermelést ($p <0,001$), ke-

vesebb lymphocytainfiltrációt a kis nyálmirigy biopsziás mintában (p = 0,003) és kevésbé előrehaladott szialográfiás stage-et (p = 0,004) igazolt.

Az immunmodulátor/immunszuppresszív szerek közül Kruize és munkatársai egy kétéves cross-over vizsgálatban napi 400 mg hydroxychloroquint alkalmaztak 19 betegben, és nem találtak szignifikáns különbséget a placebóval szemben a sicca tünetek, a parotismegnagyobbodás, a fáradtság, myalgia, arthralgia vagy a szemtünetek terén. Egy kisebb betegszámú prospektív vizsgálat a süllyedésben (27 vs. 43 mm/h, p <0,05), a CRP-értékben (21 vs. 34 mg/l, p <0,05) és az IgG-szintben (1560 vs. 2350 mg/dl, p <0,05) talált szignifikáns javulást. További vizsgálatok történtek azathioprin, ciclosporin, methotrexat, leflunomid és nátrium-micofenolat alkalmazásával, de csak kismértékű javulást találtak a sicca tünetek vonatkozásában. Egy thalidomiddal végzett kontrollált vizsgálatot az észlelt súlyos mellékhatások miatt kellett idő előtt befejezni. Több tanulmány is foglalkozott az orálisan adott napi 150 IU interferon-alfa-2a szerepével. Míg egy egyes vak, sucralfatkontrollált vizsgálat szignifikánsan megnövekedett időfüggő teljes nyálprodukciót talált 3, de nem 6 hónap alkalmazás után, egy nagy esetszámú (497 beteg) placebokontrollált study csak a nem stimulált teljes nyálszekréció vonatkozásában talált szignifikáns javulást (p = 0,01) a vizsgált 28 paraméter közül, és jóval gyakoribbak voltak a mellékhatások is (40% vs. 25% a placebo csoporthoz képest, p <0,001).

A biológiai terápiás szerek hatását is több tanulmány vizsgálta primer SS-ben. 103 beteget vontak be egy placebokontrollált vizsgálatba infliximabbal, ahol is nem találtak különbséget a primer kimenetel (legalább 30%-os különbség az ízületi fájdalom, fáradtság és sicca tünetek vizuális analóg skáláján). Egy korábbi, kis betegszámú study ezzel ellentétben szignifikáns javulást mutatott a szubjektív és objektív sicca tünetekben. Egy másik TNF-gátlóval, etanercepttel végzett vizsgálatok sem tudtak szignifikáns különbséget igazolni a vizsgált primer és szekunder kimenetelekben (szem- és szájtünetek, laboratóriumi jelek).

A B-sejt-depletáló rituximab (2 × 1000 mg iv. adása 15 nap különbséggel) szerepével az SS tüneteinek csökkentésében két placebokontrollált study foglalkozott. Az első, 48 hetes vizsgálatba 30 beteget vontak be, akiknek a stimulált nyáltermelésük 0,15 ml/min vagy több volt, és a betegek elérték a primer kimenetelt (a stimulált nyáltermelés javulása) a placebo csoporthoz képest a 12. héten (0,87 vs. 0,28 ml/min), de nem a vizsgálat végén. Csak a száraz szem VAS score javult a 48. héten szignifikánsan (46 vs. 76, p <0,05), míg egyéb másodlagos kimenetelek javultak különböző időpontokban, de nem a 48. héten.

A másik tanulmányban 17 SS-es beteg szerepelt, akiknek az alap fáradtsági VAS score-ja 50 feletti volt. A 2008-as vizsgálat nem érte el a primer kimenetelt a placebo csoporthoz képest (legalább 20%-os javulás a fáradtsági VAS score-ban) (87% vs. 56%, p = 0,36).

Két másik, prospektív vizsgálat szignifikáns javulást igazolt úgy a sicca, mint az általános tünetek vonatkozásában a kiindulási viszonyokhoz képest. Egy, a humanizált anti-CD22 antitesttel, epratuzumabbal végzett study szignifikáns javulást mutatott a fáradtság, valamint a betegség beteg és orvos általi szubjektív megítélése terén.

Az egyéb szerekkel végzett vizsgálatok közül említést érdemel egy placebokontrollált study, melyben 26 beteg kapott per os N-acetil-ciszteint. Szignifikáns javulást tapasztaltak a van Bijsterweld-score-ban és a szem- és szájszárazságban a kiinduláshoz képest. Különféle gyógyszereket teszteltek további placebokontrollált (doxycyclin, dehidroepiandroszteron, lamivudin) és prospektív (nizatidin, mizoribin, zidovudin, D-penicillamin) vizsgálatokban, de szignifikáns haszon nélkül.

A review véleménye szerint a primer SS kezelésében használt gyógyszerek többsége csak nagyon alacsony szintű evidenciával rendelkezik, és a vizsgálatoknak csak kis százalékában alkalmaztak teljesen korrekt klinikai tervezést a szerek összehasonlítására. A főbb szimptómák kezelésére mindazonáltal néhány ajánlás levonható, a továbbiakban ezek ismertetése következik.

A xerophthalmia kezelésére a tartósítószer-mentes műkönnyek ajánlhatók, míg a szemkenőcsöket éjszakai alkalmazásra ajánlják. Kontrollált tanulmányok támogatják a helyileg alkalmazott 0,05%-os ciclosporin cseppek napi kétszeri adását az enyhétől a súlyos fokúig terjedő szemszárazságra, bár egyes eredmények szerint nem mutatkozott 6 hónapos kezelés után további javulás. Nagyon súlyos terápiarefrakter szemtünetekben szenvedő betegeknél lokális NSAID vagy glukokortikoid adása válhat indokolttá, bár ezeket a szereket csak szemész szakorvos írhatja fel, és a hosszú távú mellékhatások miatt csak a lehető legrövidebb ideig alkalmazzuk.

Nyálhelyettesítő termékek és cukormentes rágógumik hatásosak lehetnek az enyhétől közepes fokúig terjedő xerostomia terápiájában. Az alkohol- és nikotinfogyasztás kerülendő, míg a gondos szájhigiéné alapvető fontosságú. Maradék nyálmirigyfunkcióval rendelkező betegeknek a per os pilocarpin és cevimelin adása lehet a megfelelő terápiás választás. Ezen két szer hatásosságát még nem hasonlították össze. A hatásosság és a mellékhatások közt leginkább jól egyensúlyozó dózisnak a 6 óránként adott 5 mg pilocarpin és a 8 óránként adott 30 mg cevimelin bizonyult. Muszkarinagonistákra intoleráns vagy egyéb ellenjavallattal bíró SS-es betegeknek N-acetil-cisztein adása javasolt.

Az általános tünetek (izom- és ízületi fájdalom, fáradtság) kezelésében nem mutatták ki a hydroxychloroquin jótékony hatását kontrollált prospektív vizsgálatok, ezt csak retrospektív study-k támogatták. A biológiai terápiás gyógyszerek a súlyos extraglandularis manifesztációk kezelésére jelenleg csak off-label alkalmazhatók, ezek nem támogatottak.

Csak korlátozott bizonyítékokkal rendelkezünk a gluko-

kortikoidok és immunszuppresszív szerek jótékony hatásáról az extraglandularis érintettség kezelésében, mivel a kontrollált prospektív vizsgálatok száma kicsi, és azokat is döntően a sicca tünetek vizsgálatára tervezték. A rituximabkezelés hozott érdemi javulást SS-ben, egy közelmúltbéli kontrollált study-ban a vasculitis, három nem kontrollált vizsgálatban pedig a neuropathia, glomerulonephritis és arthritis terén. Amíg nem születnek meg a várt nagyobb betegszámú kontrollált eredmények, a standard terápiára refrakter betegekben jó választás lehet a rituximab alkalmazása.

A súlyos, életet fenyegető szituációk kezeléséről csak néhány retrospektív study-ból és elszórt esetismertetésből vannak nem túl részletes adataink. Ezeket az adatokat a szakértői véleményekkel egybevetve kitűnik, hogy intravénás methylprednisolon és cyclophosphamid lökéskezeléseket (ha lehetséges, plazmacserével együtt) érdemes alkalmazni gyorsan progrediáló extraglandularis manifesztációk (glomerulonephritis, neuropathia, interstitialis tüdőbetegség, myelitis vagy kiterjedt szisztémás vasculitis) esetén. Egyre gyakrabban kerül alkalmazásra a rituximab életveszélyes helyzetekben és B-sejtes lymphoma esetén.

Az elmúlt évtizedekben a primer SS terápiás próbálkozásai elsősorban a sicca tünetek szubsztituálását szolgáló szerek és szisztémás érintettség esetén glukokortikoidok és immunszuppresszív ágensek adását jelentették. Az újabb immunmoduláló szerek és a biológiai terápia bevezetése kiszélesítette a súlyosabb megjelenési formák esetén alkalmazható terápiás fegyvertárat, de ezek használatát a specifikus engedélyezettség hiánya akadályozza. Ez az összefoglaló rávilágított az SS kezelésében leggyakrabban használt szerek hatékonyságának korlátozottan bizonyított voltára és a terápiás ajánlások adásának nehézségeire. Még kevesebb bizonyíték áll rendelkezésre azon betegek terápiáját illetően, akik nem reagálnak az első vonalbeli kezelésre. Nemzetközi összefogás szükséges nagy multicentrikus tanulmányok végzéséhez és indokolt konszenzusos végpontok megállapítása a főbb kimenetelek homogén megítéléséhez. A leginkább ígéretes jövőbeni terápiának a B-sejt-depletáló kezelések tűnnek, főleg a rituximab, amit már több mint száz betegben alkalmaztak. Hasonlóan ígéretes kezelési stratégia lehet a jövőben a BAFF (a tumornecrosis faktor család B-sejt-aktiváló faktora) gátlása is. A primer SS etiopatogenezisében szerepet játszó molekuláris szintű mechanizmusok pontosabb ismerete elősegítheti még hatásosabb, szelektívebb gyógyszerek kifejlesztését, amelyeknek a standard, nem szelektív szereknél jóval kevesebb mellékhatásuk lehet.

Kovács Attila

CD 19; ígéretes B-sejt-célpont rheumatoid arthritisben

(Tedder, T. F.: CD 19; a promising B cell target for Rheumatoid Arthritis. Nat. Rev. Rheumatol.; 2009; 5: 572-577.)

Az összefoglaló közleményben a nem konjugált monoklonális antitest terápiák összehasonlításáról, hatékonyságukról, valamint jövőbeni terápiás alkalmazásukról olvashatunk.

Ismert tény, hogy a B-lymphocyták képezik a humorális immunitás alapját, hozzájárulnak az autoimmunitás kialakulásához, valamint jelentős szerepet játszanak a haemopoeticus malignus folyamatok kialakulásában. Következésképpen a B-sejtek által termelt sejtfelszíni molekulák lényeges terápiás támadáspontot jelenthetnek.

Az összefoglaló először a már ismert és a klinikumban használatos CD20 sejtfelszíni molekulát targetként célzó rituximabterápia tünetjavító hatását taglalja RA-ban, szisztémás sclerosisban, idiopathiás thrombocytopeniás purpurában, haemolyticus anaemiában, valamint más, hasonló immunmediált betegségekben. Mivel azonban nem a teljes B–sejtvonal expresszálja a CD20 sejtfelszíni molekulát, így rituximab hatására nem történik meg az összes autoreaktív B-sejt, valamint patológiás viselkedésű autoantitestet termelő plazmasejt eltávolítása, tehát a terápia hatékonysága nem mondható teljesnek.

Ezzel ellentétben a klinikumban eddig terápiásan nem használt CD19 sejtfelszíni molekula a malignus B–sejt-vonalak többségében magas szinten expresszálódik, így tehát szélesebb körben alkalmazható célpontot jelenthet a nem konjugált monoklonális antitest terápiában. A CD19-et kizárólag a B-sejtek expresszálják folyamatosan a korai pre-B-sejt stádiumtól egészen a plazmasejtek korai stádiumáig. A CD19 egy jelentős jelátviteli elem egy szignáltranszdukciós komplexben, amely magába foglalja a CD21, CD81, valamint a CD225 molekulákat is. Mivel a CD21 a C3 komplementfragmentek receptora, ily módon a CD19 kapcsolatban van a szerzett és az öröklött immunitással is. A CD19 tulajdonképpen a Lyn és egyéb Src családba tartozó tirozinkinázok aktivációját fokozza, mely folyamat tovább erősíti a B-sejtek antigénreceptora által generált jelet az ADCC során.

A CD19 sejtfelszíni sűrűségének megváltozása génmanipulált vagy transzgénikus egerekben szignifikánsan befolyásolja a B-sejt antigénreceptor által indukált szignálküszöböt, valamint hasonló módon hat a B-sejt-aktivációra, -proliferációra, valamint a humorális immunitásra. CD19-deficiens egerekből és emberekből származó B-sejtek csökkent transzmembrán szignált és ily módon csökkent immunválaszt váltanak ki. Ezzel szemben a humán CD19 túlzott mértékű termelődése transzgénikus egerekben túlérzékennyé teszi a

transzmembrán jelátvitelt, fokozza a humorális immunválaszt, befolyásolja az immuntolerancia mértékét és a spontán autoantitest-termelés szabályozását. A cikk kitér arra, hogy ezzel szemben szokatlan módon a B-sejtek CD19-expressziója 20%-kal magasabb lehet szisztémás sclerosisban szenvedő betegek esetében az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, mely hozzájárulhat a betegség kialakulásához, illetve korrelálhat a betegség iránti hajlammal.

Számos preklinikai tanulmány történt már a CD19 vizsgálatára, melyek főként a véráramban történt változásokkal foglalkoztak, így azonban az emberi lymphocyta pool mindössze 2%-át vizsgálták. A vérben jelen levő lymphocyták alacsony aránya nehézzé teszi, hogy pontosan megismerjük az immunterápiák hatását a perifériás nyirokszervekben jelen levő B-sejtek többségében. Az egérmodellek használata ugyanakkor betekintést nyújtott a B-sejtekhez kapcsolódó immunterápia mechanizmusának és hasznosságának megértésében. Összegezve ezen tanulmányok eredményeit, a szerzett és veleszületett antitestválaszok is gyengülhetnek a hatékony B-sejt-depléciót kiváltó CD19 monoklonális antitest terápiát követően. Ezzel szemben a CD20 monoklonális antitest kezelés nem csökkenti a szérumban az immunglobulinok szintjét, sem az antigénekre adott korai IgM-választ, valamint a legtöbb egérmodellben az autoimmun betegségekben létrejött autoantitestszinteket.

Legalább kettő nem konjugált CD19 monoklonális antitestet fejlesztése van folyamatban emberi terápiás felhasználásra. Egér xenograft modellekben leírtak egy Fc-módosított, affinitáserősített, humanizált anti-CD19 monoklonális antitestet (XmAb®5574), melynek Fcγ-receptor-kötő képessége fokozott, erősebb ADCC-vel, valamint tumorellenes hatékonysággal rendelkezik. Majmokban dózisfüggő és gyors 95%-os csökkentést ért el, a lymphoid szövetekben levő B-sejtek 65–82%-os csökkenése mellett.

Habár a CD19 és a CD20 monoklonális antitestek közös effektormechanizmusokkal bírnak, a CD19-et megcélzó terápiáknak számos egyedi előnye lehet az RA terápiájában. A CD19 monoklonális antitest terápiát követően a csontvelői pre-B-sejtek többsége elhal, a perifériás B-sejt-csökkenés egerekben kétszer tartósabb, mint CD20-ellenes kezelés esetében. A CD19-ellenes monoklonális antitestek egerekben hatékonyan csökkentik a hasüregben jelen levő B-sejtek számát, amelyek a CD20-ellenes kezeléssel szemben sokkal ellenállóbbak. Ráadásul arra is vannak adatok, hogy a CD19- és a CD20-ellenes terápiák kombinációja még tovább fokozza a B–sejt-depléciót. Emellett a CD19 monoklonális antitest terápia azon képessége, hogy egerekben csökkenti az immunválaszt, új terápiás stratégiát jelenthet az olyan betegek számára, akikben valamilyen oknál fogva a humorális immunterápia kerülendő, például a transzplantáltak esetében.

Szakirodalmi adatok alátámasztják, hogy napjainkban a nem konjugált, egér hCD19 monoklonális antitesteket kizárólag non-Hodgkin-lymphomában szenvedő betegek kezelésére használják. Egy tanulmányban 6 páciensből kettőnél ideiglenesen csökkent a keringő tumorsejtek száma IgG2a izotípusú CD19 (CLB-CD19) infúziót követően. Az egyik betegben kettejük közül részleges remissziót sikerült elérni 8 hónapon belül, kettő CD19 monoklonális antitest infúziót követően. Egy későbbi tanulmányban ugyanezen hatóanyag IL-2-vel történő kombinációban való alkalmazása részleges remissziót eredményezett hétből egy betegnél, míg a keringő leukaemiás B-sejtek számát több mint a felére csökkentette egy másik beteg esetében. Ugyanakkor a maradék 5 páciens esetében négynél változatlan maradt a keringő B-sejtek száma. Jelenleg I. és II. fázisú klinikai tanulmányok igazolják, hogy az egér IgG1 anti-CD19 monoklonális antitest alapú immunotoxinok elfogadható mellékhatásprofillal hatékonynak bizonyulnak a B-sejt-alapú malignus betegségek kezelésében.

Az egereken és majmokon végzett preklinikai tanulmányok optimizmussal bíztatnak a jövőbeni klinikai kutatások kimenetelére nézve, melyek a CD19 monoklonális antitest terápia hatásosságát vizsgálják majd emberi autoimmun megbetegedésekben. Mindezt annak ellenére, hogy ismeretes, miszerint a hosszabb távú CD20-ellenes kezelés által okozott B-sejt-depléció megnövelheti az RA-ban, SLE-ben és egyéb autoimmun cytopeniában szenvedő betegek esélyét a progresszív multifokális leukoencephalopathia kialakulására. Mivel ez a vírusinfekció azonban inkább lehet a következménye a kombinált immunszuppresszív terápiának, mint a CD20-ellenes monoklonális antitestnek önmagában, ezért ezt a lehetőséget nagyon óvatosan kell majd követni, amint a CD19 monoklonális antitest terápiával elkezdődnek az első klinikai vizsgálatok.

A cikket összegezvén elmondhatjuk, hogy a CD19 egy valós, indokolt terápiás célpont az RA kezelésében, amely lehetőséget ad arra, hogy csökkentsük az éretlen és érett autoreaktív B-sejtek számát. Az autoreaktív B-sejtek számának csökkentése lehetőséget adhat a normál B-sejtek kialakulására a CD19-ellenes monoklonális antitest terápiát követően. A CD20 monoklonális antitest terápia emberekben kiváltott B-sejt-csökkentő hatásának sikeres alkalmazására alapozva a jelenlegi állatkísérletek előrevetíthetik a CD19 monoklonális antitestek sikerét emberekben.

Gulyás Kata

A JIA molekuláris mintázata előrejelezheti a kimenetelt?

(Hunter, J. P., Wedderburn, L. R.: Can molecular profiling predict the future in JIA? Nature Reviews, 2009; 5: 593-594.)

A juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) autoimmun betegségek egész sorát foglalja magába, amelyek közös jellemzője a 16 éves életkor előtt kialakuló krónikus ízületi gyulladás. A leggyakoribb megjelenési forma az oligoarticuarils JIA, amely maximum 4 ízület érintettségével jár. Ezen belül beszélhetünk perzisztens és kiterjedt (extendált) formáról, amely utóbbi esetén több mint 4 ízület gyulladása lép fel a betegség első 6 hónapját követően. Polyarticularis JIA állapítható meg 5 ízület érintettségének fennállásakor, alcsoportjait a rheumatiod faktor (RF) státus alapján határozhatjuk meg. További formák a psoriasisasszociált (PsA), az enthesitisasszociált (ERA), illetve a mindennapos lázzal, rash-sal és egyéb szisztémás tünetekkel járó szisztémás kezdetű JIA (soJIA). Ez a klasszifikációs rendszer ugyanakkor nem szolgál információval a betegség prognózisát, a kezelés hatékonyságát illetően, hiszen tudjuk, hogy ezen tényezők tekintetében nagymértékű heterogenitás figyelhető meg a szubtípusokon belül és között.

Nagy kihívás olyan biomarkereket találni, amelyek előrejelezhetik a betegség lefolyását, illetve a terápiás választ. Ennek érdekében kiterjedt genetikai és proteinexpressziós profil vizsgálatok vannak folyamatban. Hunter és Wedderburn három vizsgálat eredményeit foglalta össze cikkében. Az egyik a teljes vér mononuklearis sejtjeinek (PBmCs), míg a másik az ízületi folyadék mononuklearis sejtjeinek (sFmCs) transzkripciós profil vizsgálata révén egy bizonyos „mintázat"-ra hívja fel a figyelmet, amely által egyrészt megkülönböztethető az arthritisek típusa, másrészt utalhat a betegség kimenetelére. Egy proteomikai vizsgálatot végző munkacsoport eredményeit mutatják be továbbá, amely szerint az ízületi folyadékban jelen lévő proteinek expressziója alapján az egyes klinikai szubtípusok elkülöníthetők.

Barnes és mtsai megkíséreltek szubtípusspecifikus géneket identifikálni, olyan módon, hogy PBmCs sejtek génexpresszióját vizsgálták olyan gyermekekben, akik a betegség korai szakaszában voltak (vagyis a vizsgálat időpontjában még nem részesültek kezelésben), eredményeiket egészséges kontrollok adataival vetették össze. Azt figyelték meg, hogy számos gén eltérően expresszálódott a JIA betegekben a kontrollokhoz viszonyítva, ez legmarkánsabban a soJIA csoportban volt feltűnő. Ugyanakkor jelentős heterogenitást írtak le egyazon klinikai szubtípuson belül is. Meg kell ugyanakkor jegyezni, hogy az oligo/polyarticularis, enthesitisasszociált JIA-betegek körülbelül negyede egy csoportba esett a kontrollokkal, vagyis nem biztos, hogy a PBmCs sejtek olyan központi szerepet játszanak a betegség patomechanizmusában, amely biztosítaná, hogy jellemzőiket prognosztikai faktorként alkalmazhassuk a jövőben. A pathway-analízis 163 lehetséges kanonikus jelátviteli utat mutatott ki, amelyből 46 kifejezetten érintettnek bizonyult a JIA-patogenezisben. Az egyes jelátviteli útvonalak eltérő módon voltak érintettek az egyes szubtípusok között.

Az extendált oligoarticularis JIA prediktív faktoraival számos munkacsoport jelenleg is foglalkozik, amelyekben olyan sFmCs sejtek génexpressziós profilját készítik el, amelyek oligoarticularis JIA betegek első (intraarticularis medikációt megelőző) ízületi punctatumából származnak. Ezeket a betegség első egy évének lefolyása alapján vizsgálták aszerint, hogy a gyermeknél extendált vagy perzisztens oligo-JIA alakult ki. A vizsgálat a két JIA csoportban a tünetek progressziójának hátterében egy olyan molekuláris jelátviteli út érintettségét írja le, amely még a klinikai tünetek manifesztálódását megelőzően aktiválódik az ízületben. Érdekes felfedezés, hogy a komplement útvonal is részt vesz a betegség kiterjedésében.

A cikkben áttekintett másik tanulmányt Griffin és mtsai végezték, akik az RF-pozitív/negatív polyarticularis JIA szubtípusokat helyezik reflektorfénybe három expressziós mintázat vizsgálatának során. Az első olyan transzkriptumokat foglal magába, amelyeket monocyták expresszálnak. Ezt figyelték meg leggyakrabban RF-pozitív polyarticularis JIA betegekben, noha a mintázat nem kizárólagosan ezekben a betegekben volt kimutatható. A második mintázat – amely minden RF-negatív gyermekben volt detektálható – jellemző egy olyan génre, amely a transzformáló növekedési faktor alfa (transforming growth factor alpha, TGF-α) által szabályozott. A TGF-alfa szupprimálhatja az immunválaszt mind direkt úton, mind a regulátoros T-sejtek működésén keresztül. Ebben a csoportban alacsonyabb volt a perifériás vérben a CD8+ T-sejtek aránya, illetve a specifikus CD8-expresszió, amely egy enyhébb fenotípus megjelenésével társult, mint a többi csoportban. Ez hasonló eredmény, mint amelyet Hunter és mtsai közöltek: azokban az oligoarticularis JIA betegekben, akiknél az ízületi folyadékban alacsonyabb titerben voltak jelen CD8+ T-sejtek, a legkisebb valószínűséggel alakult ki extendált JIA. Továbbá a magas CD4 : CD8 sejtarány prediktor volt a kedvező kimenetel irányában. A Griffin által leírt harmadik génexpressziós mintázatot – amelyet kapcsolatba hoztak a korai immunválasszal – betegek és kontrollok is hordozták. Egy további csoportba kerültek azok a minták, amelyek a három fent említett mintázat közül egyiket sem mutatták. Megfigyelték, hogy ezeknek a betegeknek nagy része ANA-pozitív volt.

Gibson és mtsai az ízületi folyadék nagy extracelluláris proteinjeinek identifikálását végezték. Azokat a proteineket keresték, amelyek különböztek az oligo-/polyarticularis JIA szubtípusokban, valamint extendált/nem extendált JIA esetében. Azt találták, hogy a fehérjék minősége nem különbö-

zött, illetve a kimeneteltől függően nem változott a vizsgált csoportokban, viszont ugyanazon proteinek különböző izoformáit vagy poszttranszlációs modifikációját figyelték meg. Ennek a jelentőségét az adja, hogy ez az első olyan vizsgálat, amely során identifikálni tudtak olyan proteineket, amelyek által megjósolhatóvá válhat a betegség progressziója egy oligo-JIA-ban szenvedő beteg számára.

A szerzők felhívják a figyelmet, hogy ezek a vizsgálatok csupán a kezdeti lépéseket jelentik egy nagy, globális összegző analízis irányában, ami végül lehetővé tenné a személyre szabott terápia kidolgozását.

Garan Diána, Constantin Tamás

Még egy ok az IL-6-gátlásra

[Cash, H. et al.: Interleukin 6 (IL-6) deficiency delays lupus nephritis in MRL-Faslpr mice: the IL-6 pathway as a new therapeutic target in treatment of autoimmune kidney disease in systemic lupus erythematosus. J. Rheumatol., 2010; 37: 60–70.]

Hannes Cash és mtsainak a The Journal of Rheumatology-ban publikált cikke szerint az IL-6 egy potenciálisan új terápiás célpont lehet a veseérintettséggel járó SLE-s betegeknél.

Több bizonyíték is alátámasztja ennek a pleiotrop citokinnek a szerepét a lupus nephritis kialakulásában, valamint az SLE-s betegek és egerek szérumában nagy koncentrációban mutatható ki az IL-6; ezért kezdték vizsgálni az IL-6-hiányos SLE-s egereket. Cash és mtsai IL-$6^{-/-}$ MRL-Fas^{lpr} egereken 6 hónapon keresztül tanulmányozták a vesefolyamatokat, a gyulladásos markerek szintjét és a citokinek szérumkocentrációját.

A vizsgálat ideje alatt a túlélési arány 100%-os volt IL-$6^{-/-}$ MRL-Fas^{lpr} egerekben, míg a kontrollcsoportban (MRL-FasIpr egerek) ez az arány csak 25% volt, az elhalálozás a veseelégtelenség vagy a jelentős proteinuria és általános gyengeség miatt következett be. Az IL-$6^{-/-}$ MRL-Fas^{lpr} egerek csoportjában a haematuria és proteinura csak a vizsgálat utolsó 2-3 hetében kezdett fokozódni, míg a kontroll csoportban kezdettől fogva fokozatosan romló vesefunkciót észleltek. A vizsgálat végén az IL-$6^{-/-}$ MRL-Fas^{lpr} egerek csoportjában a kontrollhoz képest jelentősen alacsonyabb volt a karbamid- és a kreatininszint is.

IL-6 hiányában a vesét infiltráló macrophagok száma jelentősen csökkent, kisebb mértékű csökkenés a CD4+ és CD8+ T-sejtek számában is megfigyelhető volt, valamint kevesebb apoptotikus sejtet észleltek a vesében. A kontroll csoporttal összehasonlítva, a VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule) expressziója is csökkent, és IL-6 hiányában az IgG szintjében és a C3 immundepozitumokban is csökkenést lehetett észlelni.

Cash és mtsai azt is kimutatták, hogy az IL-6-hiány következtében az IL-10 és IFN-gamma szérumszintje nőtt. (Az IL-10-nek antiinflammatoricus hatást tulajdonítunk, az IFN-gamma kettős hatású: anti- és proinflammatoricus hatással is rendelkezik.)

Egyéb cikoninek, IgG altípusok, dsDNS elleni antitestek szintjében szignifikáns változást nem észleltek.

Az mRNS-ek vizsgálata során a gyulladásban és autoimmunitásban részt vevő gének expressziójának csökkenését észlelték, amely szintén hozzájárulhat az IL-$6^{-/-}$ MRL-Fas^{lpr} egereknek a kontrollhoz képest megnövekedett élettartamához.

Végül pedig, bőrlaesio IL-6 hiányában egyáltalán nem jelentkezett, míg a kontroll csoportban 30%-ban észleltek bőrérintettséget.

Bár a humanizált IL-6-receptor-ellenes antitesttel, a tocilizumabbal végzett előzetes vizsgálatok eredményeire még várni kell, úgy tűnik, új terápiás célpont került a fókuszba.

Baráth Zsuzsa

A shared epitóp allélok és a dohányzás kölcsönhatása rheumatoid arthritisben

(van der Woude, D., Huizinga, T. W.J.: Every shared epitope for itself? Nature Reviews/Rheumatology 2009; 5: 477.)

A szerzők közleményükben arra keresik a választ, hogy milyen összefüggés áll fenn a rheumatoid arthritisre (RA) hajlamosító genetikai és környezeti kockázati tényezők között. Egy nemrégiben megjelent tanulmányról is írnak, amely új részleteket tárt fel a HLA-DRB1 shared epitópok (SE) és a dohányzás kölcsönhatásáról, valamint arról, hogy ez a kölcsönhatás hogyan növeli az autoantitest-pozitív RA kialakulásának kockázatát.

A szerzők beszámolnak arról, hogy bár az RA genetikai és környezeti kockázati tényezőit már sokan és igen alaposan

tanulmányozták, ez a terület nemrégiben mégis egy jelentős „lökést" kapott, ami igazi paradigmaváltáshoz vezetett. A citrullinált fehérje elleni antitestek (ACPA) felfedezése rávilágított arra, hogy az ismert rizikófaktorok nagy része vagy az ACPA-pozitív, vagy az ACPA-negatív betegségformára specifikus. Az American College of Rheumatology (ACR) kritériumainak megfelelően diagnosztizált RA-s betegeknek körülbelül kétharmada ACPA-pozitív. Számos kockázati tényezőről, amelyről eddig úgy gondolták, hogy általában az RA-hoz köthető, kiderült, hogy specifikusan ezekhez az ACPA-pozitív betegekhez kapcsolható. A legprominensebb példa a HLA-DRB1 SE allélok csoportja, melyek a legnagyobb kockázatot jelentik az összes ismert genetikai faktor közül. A HLA-DRB1 SE allélok specifikusan az ACPA-pozitív RA-ra predisponálnak, és semmilyen hatással nincsenek az ACPA-negatív betegség kialakulására. Ugyanez igaz az RA legfontosabb környezeti rizikófaktorára: a dohányzásra. Ha egy személy egyszerre hordozza a HLA-DRB1 SE allélokat és dohányzik is, esetében sokkal nagyobb az ACPA-pozitív RA kialakulásának az esélye, mintha a két kockázati tényező külön-külön lenne jelen: ez a jelenség a kockázati tényezők kölcsönhatása. Ez a gén-környezet kölcsönhatás, amely az ACPA-pozitív RA-ra hajlamosít, számos populáció esetében kimutatható.

A cikkben beszámolnak Lundström és mtsai egyik tanulmányáról [1], amely még részletesebb információkkal szolgál a HLA-DRB1 SE allélok és a dohányzás kölcsönhatásáról ACPA-pozitív és ACPA-negatív RA-s betegek esetében. E munkacsoport vizsgálatainak célja az volt, hogy meghatározzák, vajon mindegyik HLA-DRB1 SE allél képes-e kölcsönhatásba lépni a dohányzással, vagy a kölcsönhatás csak bizonyos allélcsoportokra korlátozódik. Az 1319 beteget és 943 kontroll személyt magába foglaló tanulmány lehetőséget teremtett arra, hogy a különböző HLA-DRB1 SE allélokkal kapcsolatba hozható kockázatokat és kölcsönhatásokat részletekbe me-nően vizsgálják. Eredményeik szerint mind a HLA-DRB1*04 allélcsoport, mind a DRB1*01/*10 allélcsoportok kölcsönhatnak a dohányzással az ACPA-poztív RA-ra való hajlam kialakítása során. Bár a DRB1*01/*10 allélcsoportok közismerten alacsonyabb genetikai kockázatot jelentenek, mint a DRB1*04 allélok (és ezt szintén megfigyelték a jelen tanulmány során is), a kölcsönhatás erőssége hasonló volt a különböző allélcsoportok esetében. ACPA-negatív RA tekintetében Lundström és munkatársai megerősítették, hogy nem jelent megnövekedett kockázatot sem a HLA-DRB1 SE allélok hordozása, sem a dohányzás.

Hogyan járul hozzá ez az új tanulmány az RA kockázati faktorainak jobb megértéséhez? Az a felfedezés, hogy a dohányzással való kölcsönhatás nem korlátozódik kizárólag a nagy kockázatú HLA-DRB1*04 allélokra, hanem a DRB1*01/*10 allélcsoportok esetében is létezik, egyrészt megerősíti ezen utóbbi allélcsoportok fontosságát, másrészt alátámasztja egy másik kutatócsoport, Helm-van Mil és kollégái hasonló eredményeit [2]. Annak ellenére, hogy a különböző HLA-DRB1 SE allélok még pontosabb elkülönítése – beleértve a DRB1*01 és DRB1*10 allélok hatásának különálló vizsgálatát – igen érdekes lenne, az eredmények újra megerősítenék azt, hogy a genetikai és környezeti kockázati tényezők különbözőek ACPA-pozitív és ACPA-negatív RA esetében.

Az elmélet, mely szerint az ACPA-pozitív és az ACPA-negatív forma két igen eltérő altípusa az RA-nak, nemcsak azon alapul, hogy eltérnek a kockázati faktorok között létrejövő kölcsönhatások tekintetében, de a két csoport klinikai fenotípusában is különbözik. Az ACPA-pozitív betegekre jellemzőbb a destruktív fenotípus, gyakrabban jelentkezik ízületi destrukció, mint az ACPA-negatív RA-s betegekben. Összességében ezek a megállapítások arra utalnak, hogy eltérő patofiziológiai mechanizmusok játszanak közre az ACPA-pozitív és az ACPA-negatív RA kialakításában. Egy igen érdekes hipotézis került nemrégiben előtérbe, mely a dohányzás és a HLA-DRB1 SE allélok kölcsönhatását magyarázza: a dohányzás hatására fokozódik a citrullináció a tüdőben, ami a citrullinált fehérjékkel szembeni tolerancia elvesztéséhez vezethet. A tolerancia elvesztése főleg a HLA-DRB1 SE allélt hordozó személyeknél fordul elő, mivel valószínűleg ezek a specifikus allélok alkalmasak a citrullinált epitópok bemutatására. Bár e hipotézis nagy része még kísérletes megerősítésre vár, ennek ellenére a betegség kialakulásának egy új modelljét jelentheti, amely olyan új megfigyeléseken alapul, mint amit például Lundström [1] és munkatársai is megállapítottak tanulmányukban.

Mivel eddig igen kevés kockázati faktort sikerült azonosítani az ACPA-negatív RA-val kapcsolatban, igazi kihívást jelent az RA ezen altípusának kialakulására modellt találni. Mostanáig igen kevés genetikai faktort sikerült összefüggésbe hozni az ACPA-negatív RA-val, és azoknak is viszonylag szerény hatásuk igazolódott. Az, hogy az ACPA-pozitív és ACPA negatív betegek között növekvő heterogenitást a kevés adat eredményezi, vagy azon tanulmányok hiánya, amelyek nagyszámú ACPA-negatív betegcsoportot vizsgálnak, máig tisztázatlan. Mivel a genetikai faktorok közreműködését az ACPA-pozitív és ACPA-negatív RA kialakulásában még csak nemrég fedezték fel, még számos genetikai és környezeti faktor, valamint ezek kölcsönhatása vár felfedezésre.

[1] Lündstrom, E., Kallberg, H., Alfredsson, L., et al.: Gene-environment interaction between the DRB1 shared epitope and smoking int he risk of anti-citrullinated protein antibody-positive rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2009; 60: 1597-1603.

[2] Van der Helm-van Mil, A. H. et al.: The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ int he interaction with smoking and antibodies to cyclic citrullinated peptide. Arthritis Rheum., 2007; 56: 425-432.

Kapitány Anikó

Kongresszusi naptár

Hazai és itthon tartott nemzetközi kongresszusok, 2013

2013. április 4–6.
CORA (2nd Controversies in Rheumatology and Autoimmunity)
Budapest (Hotel Novotel Buda)
Információ: www.kenes.com/cora2013

2013. május 9–11.
MAKIT 41. kongresszusa
Balatonalmádi
Információ: www.makit.hu

2013. május 30–június 1.
Magyar Osteológiai Kongresszus
Balatonfüred
Információ: www.osteoporosis.hu

2013. augusztus 31–szeptember 3.
IMPULSE szimpozium
Mátraháza
Információ: www.impluse.org.hu

2013. szeptember 26–29.
Magyar Reumatológusok Egyesülete (MRE) vándorgyűlése
Debrecen (Kölcsey Központ)
Információ: www.mre.hu, www.newcongress.hu

2013. október 9–11.
Magyar Immunológiai Társaság (MIT) vándorgyűlése
Pécs
Információ: www.mit.hu

2015. március 5–7.
European Workshop of Rheumatology Research (EWRR)
Budapest
Információ: www.ewrr.org

Külföldi kongresszusok, 2013

2013. április 4–6.
CORA (2nd Controversies in Rheumatology and Autoimmunity)
Budapest (Hotel Novotel Buda)
Információ: www.kenes.com/cora2013

2013. május 16–18.
Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság (MAKIT) kongresszusa
Balatonalmádi
Információ: www.makit.hu

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. augusztus 31–szeptember 3.
IMPULSE szimpozium
Mátraháza
Információ: www.impluse.org.hu

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. október 25–30.
American College of Rheumatology (ACR) congress
San Diego, CA, USA
Információ: www.rheumatology.org

2013. október 27–november 1.
Hungarian Medical Association of America (HMAA) congress
Sarasota, FL, USA (Hotel Sandcastle)
Információ: www.hmaa.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. március 26–30.
9th International Congress on Autoimmunity
Nice, Frqanciaország
Információ: autoimmunity.kenes.com

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

2015

2015. március 5–7.
European Workshop of Rheumatology Research (EWRR)
Budapest
Információ: www.ewrr.org

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