

IX. ÉVFOLYAM 4. SZÁM 2017. DECEMBER

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

TRPV1, TRPA1, SSAO és ízületi gyulladás, fájdalom

Extracelluláris vezikulák

Sejtközvetített immunitás, asthma, terhesség

Kultúrkör

EULAR 2017

Immunológiai szótár

ISSN 2061-0203

**Kedves Doktornő!
Kedves Doktor úr!**



A Roche Magyarország Kft.
szíves figyelmébe ajánlja
ANCA asszociált vasculitis online képzés
című 8 előadásból álló
online edukációs sorozatát.

Ne szalassza el a kreditpont-szerzés lehetőségét!
**A 24 darab tesztkérdés 75 %-ának helyes megoldásával
8 kreditpont megszerzésére nyílik lehetősége.**

Szeretettel várjuk online továbbképzésünkön és hasznos időtöltést kívánunk!

A vasculitisek nehezen felismerhető és kezelhető autoimmun gyulladásos kórképek. Ritkán fordulnak elő, nagyon változatos formában jelentkezhetnek, ezért kevesen gondolnak rá. Legtöbbször, amikor diagnosztizálásra kerülnek már előrehaladott, több szervet is érintő károsodással szembesül a kezelőorvos, akár az életet is veszélyeztető állapotban is lehet a beteg.

A képzés jelentősége ezen a területen kiemelkedő, hiszen minél korábban ismeri fel a kezelőorvos a betegséget és kezdi el a célzott terápiát, annál nagyobb az esélye annak, hogy a beteg tartós remisszióba kerül és a lehető legkevesebb szerv károsodik.

Az előadások hiánypótlóak, hiszen nemcsak általános áttekintést adnak, hanem részletesen, a legfontosabb társszakmák szemszögéből, gyakorlati szempontok alapján ismertetik a vasculitiseket az adott terület kiemelkedő szakemberei által.

Tekintse meg a Vasculitis Akadémia előadásait ebben a rendkívül fontos témakörben!

Prof. Dr. Czirják László: Vasculitisek jelentősége, klasszifikáció
Dr. habil Kovács László: A kórkép patogenezise
Prof. Dr. Kiss Emese: Tünetek, diagnosztika
Prof. Dr. Kiss Emese: Terápiás lehetőségek
Prof. Dr. Kovács Tibor: Az EULAR/ERA-EDTA guideline (2016)
Prof. Dr. Müller Veronika: Tüdő érintettség
Dr. Deák György, orv. tud. kandidátusa: Nefrológiai szempontok
Prof. Dr. Szűcs Gabriella: Az immunreumatológus szemszögéből



Roche (Magyarország) Kft.
2040. Budaörs, Edison u. 1.
Telefon: 36 23 446 800
Fax: 36 23 446 860
www.roche.hu

<http://anca-asszocialt-vasculitis.olo.hu/>

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

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

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

BALOGH PÉTER • CZIRJÁK LÁSZLÓ • PROHÁSZKA ZOLTÁN • SZÉLL MÁRTA • ZEHER MARGIT

Kiadói szerkesztő

CORNIDES ÁGNES

Szerkesztőbizottság

**BÁCSI ATTILA • BÁLINT GÉZA • BERKI TímeA • BODOLAY EDIT • BUZÁS EDIT • CONSTANTIN TAMÁS • CSABA BÉLA • CSIKI ZOLTÁN • DOBOZY ATTILA
ERDEI ANNA • FALUS ANDRÁS • GÉHER PÁL • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BÉLA • HELYES ZSUZSANNA • HODINKA LÁSZLÓ • HUDECZ FERENC
HUNYADI JÁNOS • JÁNOSSY TAMÁS • KACSKOVICS IMRE • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOTLÁN BEATRIX • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ
MÓCSAI ATTILA • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ • NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • PÉNTEK MÁRTA • POÓR GYULA • RAJNAVÖLGYI ÉVA
REMEYIK ÉVA • SÁRMAy GABRIELLA • SIPKA SÁNDOR • SURÁNYI PÉTER • SZAMOSI SZILVIA • 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, LENGYELNÉ BARTA ANETTA**

e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítóterv, tipográfia: **BEDE TAMÁSNÉ**

Nyomdai előkészítés: **GAR-WIND Bt.**

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

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

Felelős vezető: **VÉRTES GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES

A tranziens receptor potenciál vanilloid 1 és ankyrin 1 receptorok és a szemikarbazidszenzitív aminoxidáz szerepe, valamint kapcsolata ízületi gyulladásban és fájdalomban / Role and relationship of transient receptor potential vanilloid 1 and ankyrin 1 receptors and semicarbazide-sensitive amine oxidase in joint inflammation and pain 4

Horváth Ádám, Helyes Zsuzsanna, Mátyus Péter

Extracelluláris vezikulák gyulladásos és onkológiai betegségekben / Extracellular vesicles in inflammatory and oncological diseases 16

Kovács Orsolya Tünde, Marton Nikolett, Buzás Edit, Nagy György

EREDETI KÖZLEMÉNY / ORIGINAL ARTICLE

A sejtközvetített immunitás változása asthmával szövődött terhességben / Cellular immunological changes in asthmatic pregnancy 21

Tamási Lilla, Bíró Andrea, Dombai Brigitta, Oroszi Dóra, Losonczy György

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

Herkulesfürdő, az egykori Osztrák–Magyar Monarchia legnépszerűbb hazai gyógyfürdője (a korabeli képes levelezőlapok tükrében) 2. / Herkulesfürdő, the most popular spa in long-ago Austro-Hungary (according to old postcards) 2. 34

Jakó János

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓ / CONGRESS REPORT

Jubileumi EULAR kongresszus, 2017. június 14–17., Madrid / Jubilee EULAR Congress, 14–17 June 2017, Madrid 39

Domján Andrea, Gulyás Kata, Marcsik Ákos, Pethő Zsófia, Szántó Sándor, Szűcs Gabriella, Végh Edit, Szekanecz Zoltán

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 48

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Lassan közeleg az év vége, és azt hiszem 2017 a korábbiaknál is mozgalmasabb, „zajosabb” volt, legalábbis ami az egészségpolitikát illeti. Mindig nehéz megállni, hogy a zajló eseményeket ne kommentálja az ember, de korábban is megígértük, hogy csak a szakmára koncentrálunk. Mint azt az Immunológiai Szemle előző, 3. száma is jelezte, az immunológia területén hál’ Isten-

nek továbbra is pezseg az élet. Ezt bizonyítja az a 85 eredeti absztrakt, amit a kollégák a MIT kongresszusán prezentáltak Velencén október 18–20. között. A kongresszus szokás szerint igen magas színvonalú volt.

Az idei utolsó számban három, a nemzetközi élvonalhoz tartozó munkacsoportok által készített közleményt adunk közre. Pécselt Helyes Zsuzsa professzornő munkacsoportja a fájdalom és gyulladás mechanizmusaival foglalkozik. Ezúttal Horváth Ádám és munkatársai mutatják be, számos kitűnő publikációra alapozva, a TRPV1 és ankyrin 1 receptorok, valamint

az SSAO szerepét ízületi gyulladásban. Buzás Edit professzornő (SE Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest) múlt évi 4. számunkban írt az extracelluláris vezikulák alapvető sajátosságairól és a vezikulakutatás módszertanáról. E „mini sorozat” folytatásaként Kovács Orsolya Tünde és munkatársai a téma klinikai vonatkozásait boncolgatják onkológiai és gyulladásos betegségek kapcsán. Végül, Tamási Lilla professzornő (SE Pulmonológiai Klinika) és munkatársai közleményükben a sejtközvetített immunitás sajátosságait elemzik asthmás terhesekben.

A Kultúrkör rovatban Jakó János (Nyíregyháza) folytatja Herkulesfürdő bemutatását korabeli levelezőlapok alapján.

Előző számunkban ígértük, hogy az EULAR idei, madridi kongresszusáról is ebben a lapszámban számolunk be. Munkatársaimmal a konferencia számos újdonságát bemutatjuk Önöknek.

Magam és munkatársaim nevében minden kedves olvasónknak szeretettel kívánok áldott karácsonyt és békés új esztendőt!

Szekanecz Zoltán
főszerkesztő



A tranziens receptor potenciál vanilloid 1 és ankyrin 1 receptorok és a szemikarbazidszenzitív aminoszáz szerepe, valamint kapcsolata ízületi gyulladásban és fájdalomban

HORVÁTH ÁDÁM^{1, 2}, HELYES ZSUZSANNA^{1, 2, 3}, MÁTYUS PÉTER⁴

¹Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

²Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont, Molekuláris Farmakológiai Kutatócsoport

³MTA-PTE NAP B Krónikus Fájdalom Kutatócsoport, Pécs

⁴Semmelweis Egyetem, Egészségügyi Közzolgálati Kar, Digitális Egészségtudományi Intézet

A gyulladásos ízületi betegségek közül gyakoriságát és súlyosságát tekintve elsősorban a rheumatoid arthritis (RA) jelenti a legkomolyabb népegészségügyi problémát. Tisztázatlan etiológiája és patomechanizmusa miatt kezelése, főleg a krónikus fájdalomra vonatkozóan, nem megoldott, ezért óriási szükség van a patomechanizmus alaposabb megértésére és új gyógyszer-célpontok felfedezésére. Ebben segíthet a betegség elhanyagolt neurogén gyulladásos komponenseinek, valamint a perifériás és centrális szenzitizációs mechanizmusok vizsgálata, amelyben az ízületet gazdagon beidegző kapszaicinérzékeny érzőideg-végződések kulcsszerepet játszanak. Ezeken az idegvégződéseken számos ligand- és feszültségfüggő ioncsatorna, G-proteinhez és tirozinkinázhoz kapcsolt receptor expresszálódik, közülük is különösen fontos szerepük van az előbbi csoportba tartozó tranziens receptor potenciál vanilloid 1 (TRPV1) és ankyrin 1 (TRPA1) receptoroknak. Ezek az ioncsatornák a neurális elemeken kívül immunsejteken és ereken is megtalálhatók, ezért az elmúlt időszakban a neuroimmun és neurovaszkuláris interakciókban betöltött funkciójuk vizsgálata az érdeklődés fókuszába került. A TRPA1 és TRPV1 csatornák és a sokáig csak klasszikus adhéziós molekulának gondolt szemikarbazidszenzitív aminoszáz (SSAO), más néven vascularis adhéziós protein-1 (VAP-1) érdekes kapcsolatát munkacsoportunk vetette fel a közelmúltban. A korábban már ismert leukocita-extraszatióban, metabolikus zavarokban és neovascularizációban betöltött szerepe mellett bizonyítottuk jelentőségét egyéb gyulladásos mechanizmusokban és fájdalomban is. Jelen közleményünkben a TRPA1 és a TRPV1, valamint az SSAO ízületi gyulladásban és fájdalomban betöltött szerepének összefoglalása mellett bemutatjuk a bennük rejlő jövőbeli potenciális gyógyszerfejlesztési perspektívákat is.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, fájdalom, kapszaicinérzékeny érzőideg-végződések, TRPV1, TRPA1, SSAO

ROLE AND RELATIONSHIP OF TRANSIENT RECEPTOR POTENTIAL VANILLOID 1 AND ANKYRIN 1 RECEPTORS AND SEMICARBAZIDE-SENSITIVE AMINE OXIDASE IN JOINT INFLAMMATION AND PAIN

Rheumatoid arthritis (RA) is the most serious public health problem among inflammatory joint diseases due to its high prevalence and severity. Its treatment, mainly the severe chronic pain, is a great unresolved problem, because its etiology and pathophysiological mechanisms are still unknown. Therefore, it is an urgent need to understand its molecular processes, identify the key molecules and novel targets for analgesic drug development. Intensive investigation of the still neglected neurogenic inflammatory components, as well as peripheral and central sensitization mechanisms mediated by capsaicin-sensitive sensory nerves densely innervating the joints, can open new perspectives in the arthritis research. Several ligand- and voltage-gated ion channels, G-protein- and tyrosine-kinase-coupled receptors are expressed on these nerve endings, but the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) and anykrin 1 (TRPA1) receptors are likely to be among the most important ones in the first group. Besides the neuronal elements, they are also expressed on immune and vascular cells, therefore the examination of their functions in the neuro-immune and neuro-vascular interactions has become particularly important in last years. Recently, our group raised an interesting relationship between the TRPA1/TRPV1 channels and the semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO), also known as vascular adhesion protein-1 (VAP-1) originally thought to be a conventional adhesion molecule. We discovered its pronociceptive function in addition to its earlier known role in leukocyte extravasation, metabolic disorders and neovascularization. In the present review we summarize the roles of these molecules in chronic arthritis and also focus on potential novel drug developmental perspectives.

Keywords: rheumatoid arthritis, pain, capsaicin-sensitive sensory nerves, TRPV1, TRPA1, SSAO

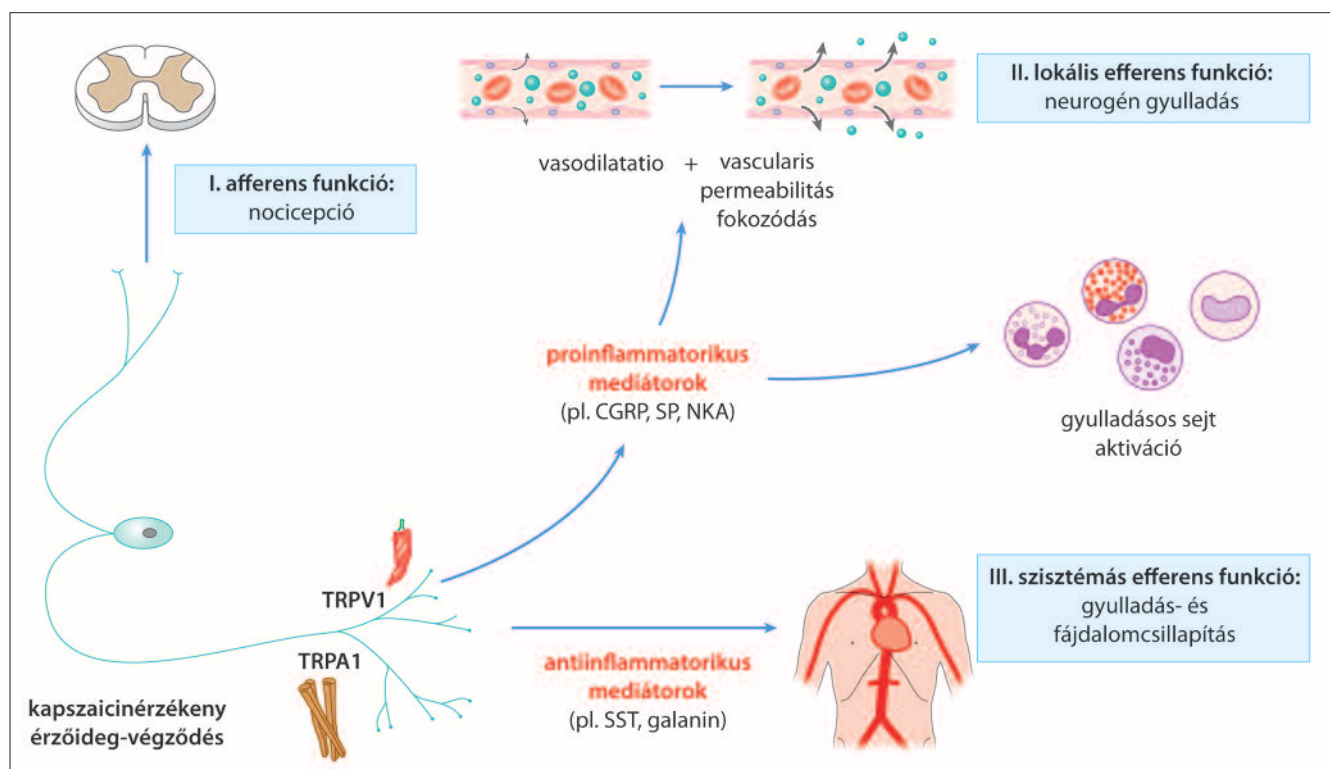
Bevezetés

A gyulladásos ízületi betegségek a reumatológiai kórképek egyik legnagyobb csoportját képezik, Magyarországon kb. 130–150 ezer beteget érintenek [1]. Közülük gyakoriságát és súlyosságát tekintve kiemelkedik a reumatoid arthritis (RA), amely ismeretlen eredetű, krónikus, progresszív sokízületi gyulladás és destrukcióval járó szisztémás autoimmun kórkép. Az egyik leggyakoribb mozgáskorlátozottságot okozó csont-izom rendszeri betegségnek számít, világszerte a lakosság kb. 1%-át, Magyarországon 0,3–0,5%-át érinti [2–4]. Nemcsak az életminőséget rontja jelentősen, hanem a várható élettartamot is megrövidíti 3–10 évvel, ezért jelentős népegészségügyi problémának tekinthető [5].

Az RA pontos etiológiája és patomechanizmusa nem ismert, ezért intenzív kutatások zajlanak ennek minél mélyebb felderítése érdekében. A jól feltérképezett immunológiai aspektusok mellett a betegségnek van egy kevésbé ismert neurogén gyulladásos komponense is, amelyet az ízületi tokot és a synoviumot gazdagon beidegző kapszaicinérzékeny érzőideg-végződések közvetítenek [6–8]. Ezek polimodális nociceptorok, amelyek az A δ - és a C-rostok 40–50%-át teszik ki [9]. Nevüket onnan kapták, hogy a csípős paprika (*Capsicum annuum*) fő alkaloidja, a kapszaicin szelektíven képes akti-

válni és deszenzitizálni őket egy ligandfüggő kationcsatorna, a tranziens receptor potenciál vanilloid 1 (TRPV1) receptor izgatásával [10, 11]. Aktivációjuk és szenzibilizációjuk a TRPV1-en kívül számos más, ligand- [pl. tranziens receptor potenciál ankyrin 1 (TRPA1) és purinerg 2X (P2X) receptor] és feszültségfüggő ioncsatornán (pl. Na⁺- és Ca²⁺-csatornák), illetve G-proteinhez (pl. bradikinin- és prosztanoidreceptorok) és tirozinkinázhoz kapcsolt receptoron [pl. tumornekrózis faktor (TNF-) és interleukin-1- (IL-1-) receptorok] keresztül valósul meg [12].

Különlegességük, hogy peptiderg alcsoportjuk egyedülálló módon hármas funkcióval rendelkezik (1. ábra). A klasszikus afferens funkció révén nemcsak az ízületi tok feszülését és a fájdalmat közvetítik, hanem lokális és szisztémás efferens funkciójuk is van. Előbbi következtében a beidegzési területen az immunválaszt erősítő, valamint a csont- és porcátépülést befolyásoló gyulladás- és fájdalomkeltő neuropeptidek szabadulnak fel, míg utóbbi révén a keringésbe jutó gyulladás- és fájdalomcsillapító mediátorok ürülnek [13–16]. A kapszaicinérzékeny érzőideg-végződések által közvetített neurogén gyulladás jelentőségét a gyulladásos betegségek közül RA-ban írták le elsőként [6, 7], de emellett fontos szerepet játszik pl. asthma bronchialisban, psoriasisban, kontakt dermatitisben, migrénben és gyulladásos bélbetegségben is [17]. Az RA patomechanizmusában játszott szerepük már



1. ábra.

A kapszaicinérzékeny érzőideg-végződések hármas funkciója

A klasszikus afferens működés során a receptorok aktivációja következtében Na⁺-ionok áramlanak be az idegvégződésbe, így kialakul az akciós potenciál, tovaterjedésével pedig a fájdalomérzet. Emellett azonban Ca²⁺-influx is zajlik, amely gyulladás- és fájdalomkeltő neuropeptidek felszabaduláshoz vezet (pl. kalcitonin gén rokon peptid: CGRP, P-anyag: SP, neurokinin A: NKA). A beidegzési területen a CGRP elsősorban artériás vasodilatációt okoz, a tachikininnek (pl. SP, NKA) pedig a venulák érpermeabilitását fokozva plazmafehérje-kiáramlást váltanak ki, illetve leukocita- és hízósejt-stimulációt idéznek elő (lokális efferens funkció). A szisztémás efferens funkció következtében pl. szomatosztatin (SST) és galanin szabadul fel, amelyek a keringésbe jutva szisztémás gyulladásgátló és fájdalomcsillapító hatásokkal rendelkeznek.

több mint három évtizede ismert, azonban pontos funkciójukat az RA és ízületi gyulladás számos rágszálómodelljében történt vizsgálat ellenére sem sikerült teljesen feltárni. Ennek következtében még egyetlen gyógyszercsoporttal sem rendelkezünk, amely hatékonyan gátolná a betegség neurogén gyulladásos komponensét. Kémiai úton való szelektív kikapcsolásukat követően kapott kísérletes eredményeink alapján arra következtethetünk, hogy ezek a különleges érzőidegvégződéses komplex szabályozó funkciókkal rendelkeznek ízületi gyulladásban (és más gyulladásos kórképben is), mivel mind gyulladást/fájdalmat fokozó, mind gátló szerepük lehet [18–21]. Ezt a különböző rágszálómodellek közti mechanizmusbeli különbségek, illetve az idegvégződésekből felszabaduló pro- és antiinflammatorikus neuropeptidok hatáshelytől és receptorális mintázattól függő hatásai okozhatják. Pontos szerepük feltérképezésében segíthet az utóbbi évtizedben elterjedt holisztikus gondolkodásmód, amely az ideg-, az immun- és a vascularis rendszert egészen kívánja vizsgálni. Ennek alapja, hogy az idegvégződéseken lévő receptorok nagy többsége az immunsejteken és az ereken egyaránt expresszálódik, így a közös ligandok ezeken kifejtett hatásai hozzájárulnak az eredő hatás kialakulásához [22–25]. E komplex neuro-immun-vascularis interakciók vizsgálata elengedhetetlen a patomechanizmus megértéséhez.

A betegség hátterében zajló folyamatok precízebb feltérképezése új gyógyszerátadáspontok felfedezése miatt is fontos, hiszen az RA gyógyszeres kezelése, főleg a krónikus fájdalmat tekintve, nem megoldott. Bár a biológiai terápia a strukturális progresszió szempontjából forradalmasította a betegség kezelését, sőt a TNF- α -gátló terápiára elsődlegesen reagáló betegek gyakran a gyulladásos tünetek javulását megelőző gyors fájdalomcsökkenésről is beszámolnak, többségük később a megfelelő terápiás válasz ellenére mégis perzisztáló fájdalomról panaszkodik [26–30]. Ennek oka a betegség korai, gyulladásos fázisa során kialakuló perifériás és/vagy centrális szenzitizáció, amely irreverzibilis változásokat okoz a központi idegrendszerben, és ez később a gyulladás megszűnése ellenére is neuropathiás jellegű fájdalmat eredményez [26, 31]. Az ebben az esetben alkalmazott tüneti szerek (nem szteroid gyulladáscsökkentők, szteroidok, opioidok) sajnos csak limitált hatékonyságúak, hosszú távú szisztémás alkalmazásuk során pedig súlyos mellékhatásokkal kell számolni [32–34]. Ezért óriási szükség lenne súlyos mellékhatásoktól mentes, új hatásmechanizmusú, hatékony fájdalomcsillapító szerek kifejlesztésére, amelyek jelentős életminőségbeli javulást eredményezhetnek az érintett betegpopuláció számára. Új gyógyszerátadáspontok lehetnek a kapszaicin-érzékeny érzőidegvégződéseken, illetve az immunsejteken és az ereken is egyaránt elhelyezkedő struktúrák, mint pl. a TRPV1 és a TRPA1 receptorok, amelyek talán a legnagyobb figyelmet kapták az elmúlt húsz évben. Ígéretes átadáspont lehet a TRPA1/V1 receptort aktiváló szöveti irritánsokat termelő enzim, a szemikarbazidszenzitív aminoszáz (SSAO)

is, amely új potenciális gyógyszerfejlesztési célmolekula. Az összefoglaló célja a TRPV1 és TRPA1 ioncsatornák és az SSAO bemutatása, valamint szerepük és kapcsolatuk jellemzése ízületi gyulladásban és fájdalomban.

TRPV1

A TRPV1 ligandfüggő nem szelektív kationcsatorna, amely elsősorban a kapszaicinérzékeny érzőneuronok sejttestein és végződésein, illetve a hátsó gyöki és trigeminusganglionokban expresszálódik [11]. Az utóbbi években derült fény nem neurális sejteken való elhelyezkedésére, leírták már synoviocytákon, chondrocytákon, keratinocytacon, CD4+ T-lymphocytacon, dendritikus sejteken, hízósejteken, microgliákon, astrocytacon, endothelsejteken és vascularis simaizomsejteken is [23, 35, 36]. Polimodális szenzorfunctióval rendelkezik, az exogén irritánsok (pl. vanilloidok: kapszaicin, resiniferatoxin stb.) mellett fájdalmas intenzitású hő- (>43 °C), mechanikai és kémiai ingerek [pl. protonok (pH<6), arachidonsav-metabolitok] egyaránt aktiválják, míg egyes proinflammatorikus mediátorok (pl. bradikinin, prosztaglandinok, szertonin, TNF- α stb.) szenzitizálják a receptort [37].

Aktivátorai közül magyar vonatkozása és klinikai gyakorlatban való alkalmazása révén legismertebb a kapszaicin. Hatásait receptorának klónozása előtt már évszázadokkal ismerték, a szárított paprikatermés alkoholos kivonatát (Tinctura capsici) a népi gyógyászatban empirikusan alkalmazták ízületi gyulladás és fájdalom lokális kezelésére. Bár a kapszaicinnal kapcsolatos első tudományos feljegyzés Högyes Endre révén már 1878-ban megszületett [38], a kapszaicinre vonatkozó kutatások fellendülése igazából az 1960-as évekre tehető. Ekkor prof. Jancsó Miklós szegedi élettanász és tanítványa, a később Pécsen munkacsoportot alapító Szolcsányi János munkájának köszönhetően derült fény a kapszaicindeszzenzitizáció jelenségére, illetve a kapszaicinérzékeny érzőidegvégződéses gyulladások hatására [39, 40]. Az 1970-es években Szolcsányi János már feltételezte egy „kapszaicinreceptor” jelenlétét [41, 42], azonban a receptor klónozása csak 1997-ben sikerült egy amerikai kutatócsoport jóvoltából [11]. A kapszaicin iránti tudományos érdeklődést és jótékony hatását bizonyítja, hogy jelenleg három kapszaicintartalmú gyógyszer is forgalomban van Magyarországon (Nicoflex kenőcs, Hansaterm krém, Qutenza külsőleges tapasz), illetve számos gyógyhatású készítményben megtalálható (Inno Rheuma forte krém, Pferdebalsam Hot piros lóbalzsam, Dr. Chen Capsiplast Paprika hőtapasz, Salonplas-Hot rugalmas gyógytapasz, Sinol-M orrspray, GinkoPrim Hot tableta, Klimin slim TRIO kapszula) [43]. A lokálisan alkalmazható készítmények fő indikációs területei továbbra is az ízületi és izomfájdalmak enyhítése, ez alól kivétel magas kapszaicintartalma (8%) miatt egyedülként vényköteles Qutenza tapasz, amelyet postherpeses neuralgiára, illetve diabeteses és AIDS-asszociált neuropathia kezelésére törzskönyveztek a kö-

zelmúltban [44, 45]. A szisztémás hatású készítmények terápiás javallata a fogyókúra kiegészítése, illetve fejfájás és migrén kezelése [46]. Szisztémás alkalmazásának gátat szab, hogy felborítva a szervezet hőszabályozását, hipotermiát okoz, ezért kapszaicintartalmú gyógyszer még nincs törzskönyvezve [47]. További új készítmények fejlesztése folyamatosan zajlik, ígéretes klinikai eredmények születtek korábban a kapszaicin injekciós készítményével (Adlea: ALGRX-4975) posztoperatív neuropathiás fájdalom, illetve a kapszaicin cisz-izomerét (civamid) tartalmazó krémmel és orrspray-vel osteoarthritis fájdalom és cluster fejfájás kezelésében [48–50].

A kapszaicin ízületi gyulladásban és fájdalomban tapasztalt jótékony hatása mellett számos irodalmi adat támasztja alá a TRPV1 fontos szerepét ezekben a folyamatokban. Arthritis rágszálómodelljeiben TRPV1 farmakológiai gátlása és genetikai ablációja egyaránt csökkentette a térd- és bokaízületi arthritis kiváltotta fájdalomküszöb-csökkenést (hyperalgesia), oedemát és szövettani károsodást [51–54]. Az RA patomechanizmusában kulcsszerepet játszó TNF- α intraplantaris (ipl.) adásával kiváltott mechanikai hyperalgesia TRPV1-antagonista centrális adását követően és TRPV1-gén-hiányos egerekben is szignifikánsan kisebbnek bizonyult [55]. Az RA patofiziológiájával sok hasonlóságot mutató osteoarthritis állatmodelljében az intraarticularisan (ia.) adott TRPV1-antagonista a térdízületi afferensek mechanikai ingerek iránti érzékenységét gátolta, míg a kapszaicinanalóg reziniferatoxin a hátsó végtagok terhelését jelző spontán súlyeloszlást javította [56, 57]. Utóbbival megegyező eredményt kaptak kapszaicin és reziniferatoxin ia. adását követően karragénindukált ízületi gyulladás mechanizmusmodelljében is [58, 59]. A TRPV1 azonban nemcsak az arthritises fájdalom gyulladásos, hanem neuropathiás komponensének közvetítésében is részt vesz. Utóbbi vizsgálatára kiválóan alkalmas az ún. szérumsztransfer arthritismodell, amelynek jellegzetessége, hogy spontán arthritises egértörzsből származó, autoantitesteket tartalmazó szérummal kiváltott tranziens gyulladás lezajlását követően a humán RA-hoz hasonlóan a fájdalom perzisztál [60]. A modellnek ebben a fázisában TRPV1-gén-hiányos egereknél szignifikánsan kisebb mechanikai hyperalgesiát figyeltek meg vad típusú társaikhoz képest, amiből arra következtek, hogy TRPV1 jelenléte elősegíti a krónikus ízületi fájdalom kialakulását. Ezzel szemben az oedema és az ízületi gyulladás súlyossága TRPV1-receptor-gén hiánya esetén érdekes módon szignifikánsan nagyobb volt, tehát ebben az esetben TRPV1 megléte protektív tényezőnek bizonyult a modellben [61]. Ez az eredmény összhangban van a kapszaicinérzékeny érzőideg-végződéses jellemzésénél már említett komplex szabályozó szereppel, amelyet az idegvégződésből, pl. TRPV1 aktivációját követően, felszabaduló pro- és antiinflammatorikus neuropeptidek egyensúlya határoz meg [19]. Az említett modellben valószínűleg utóbbiak (pl. szomatosztatin) játszanak fontosabb szerepet, így ezek hiánya vagy csökkent szintje súlyosabb gyulladást eredményez.

Mindezek alapján a TRPV1 szisztémás és lokális antagónizmus vagy éppen agonizmus komoly perspektívát jelenthet gyulladásos ízületi betegségek gyógyszeres kezelésében. A receptor klónozását követően nagy reményeket fűztek a preklinikai vizsgálatokban hatékony fájdalom- és gyulladás-csökkentőnek bizonyuló, szisztémásan adható antagonistá vegyületekhez, azonban a fejlesztésükbe befektetett dollármilliárdok ellenére egy súlyos mellékhatás (hipertermia) miatt ezek a klinikai fázisokban mind megbuktak. Emellett a vizsgálatban résztvevők hőérzékelését is rontották, fokozva az égési sérülések kockázatát [62, 63]. A közelmúltban azonban sikerült tisztázni a hipertermiát okozó mellékhatás pontos hátterét [64], ennek köszönhetően megindulhatott a második generációs, modalitásszelektív szerek fejlesztése, amelyek eddig biztonságosnak és hatásosnak bizonyultak a preklinikai és fázis I. vizsgálatok eredményei alapján [65–68].

TRPA1

A TRPA1 a TRPV1-hez hasonló ligandfüggő nem szelektív kationcsatorna, amely rokonától abban különbözik, hogy N-terminális régiójában jóval hosszabb, szám szerint 17 ankyrinisméltóddal rendelkezik, ami egyedülálló az emlős TRP receptorok között [69]. Szintén elsősorban a kapszaicinérzékeny érzőidegeken helyezkedik el (a TRPA1-et expresszáló szenzoros neuronok 97%-a egyben TRPV1-pozitív is), ahol funkcionális egységet képez a TRPV1-gyel [70]. Nem neurális expressziója is ismert, leírták már többek között synoviocytákon, chondrocytákon, keratinocytákon, CD4+ T-lymphocytákon, monocytákon, astrocytákon, oligodendrocytákon és endothelsejteken is [23, 35, 71, 72]. Polimodális szenzor funkciója révén exogén irritánsok (pl. mustárolaj, fahéjaldehyd), fájdalmas intenzitású hideg (<17 °C), mechanikai és kémiai ingerek (pl. reaktív oxigén- és nitrogéngyökök, poliszulfidok, SSAO-termékek: formaldehyd, metilglioxál, hidrogén-peroxid) aktiválják, míg egyes proinflammatorikus mediátorok (pl. bradikinin, szerotonin) szenzitivizálják a receptort [71, 73].

Miután a TRPV1 receptor klónozását és a génhiányos eger-
ek előállítását követően hamar igazolódott a receptor gyul-
ladásban és fájdalomban játszott fontos szerepe, így ennek
köszönhetően egyre nagyobb figyelem irányult a TRP re-
ceptor család más tagjaira, köztük a TRPA1-re is. A TRPA1
szenzoros neuronokon való lokalizációjára a 2000-es évek
elején derült fény, ami felvetette neurogén gyulladásban és
fájdalomban játszott mediátor szerepét [74]. Ezt követően
egyre több publikáció jelent meg a receptorral kapcsolatban,
amelyek többsége elsősorban hidegérzékelésben és akut
gyulladásban játszott szerepével foglalkozott. Eredetileg
hidegérzékelő receptorként írták le, azonban később kiderült,
hogy a hidegérzékelésért valószínűleg nem kizárólag a TRPA1
felelős, csak hozzájárul a 17 °C alatti hőmérséklet érzékelésé-
hez. Nagyobb szerepet tulajdonítanak neki a gyulladást és
idegsérülést kísérő nem fájdalmas hideginger által kiváltott

fájdalomérzet (hidegallodinia) kialakulásában [69, 75, 76]. Akut gyulladásban és fájdalomban játszott szerepét többféle rágcslómodellben igazolták TRPA1-antagonistákkal és génhiányos egerekkel egyaránt. Két különböző szerkezetű, lokálisan és szisztémásan adott szelektív antagonistá egyaránt csökkentette az akut gyulladást és az ezt kísérő fájdalmat egerben és patkányban is [77–81]. Ezzel összhangban a TRPA1-gén-hiányos egerekben sem alakult ki mechanikai hyperalgesia az ipl. bradikinin vagy mustárolaj adást követően, illetve a fájdalmas hidegexpozícióra és a mechanikai stimulusokra is kevésbé voltak érzékenyek [82, 83]. Arról is vannak adatok azonban, hogy a TRPA1 nem esszenciális az említett folyamatokban, mivel két különböző modellben sem találtak szignifikáns különbséget a génhiányos és vad egerek között akut mechanikai hyperalgesia és ízületi duzzadás tekintetében [77, 84].

Krónikus ízületi gyulladásban és fájdalomban játszott szerepével kapcsolatban jóval kevesebb publikáció áll rendelkezésünkre. Krónikus térdízületi arthritis és osteoarthritis rágcslómodellekben TRPA1 receptor gén kiütését követően szignifikánsan kisebb mechanikai hyperalgesziát detektáltak [55, 85, 86]. Érdekes módon előbbi modellben szerepe korfüggőnek bizonyult, hiszen az idősebb génhiányos egyedek a fiatalabbakhoz képest kevésbé voltak érzékenyek a fájdalmas stimulusokra [86]. A boka- és láb kis ízületeit érintő arthritis állatmodelljében az előbbi modellekkel ellentétben azonban nemcsak a mechanikai hyperalgesia, hanem az oedema, a szövettani károsodás, a neutrofil mieloperoxidáz (MPO) aktivitás és a plazmafehérje-kiáramlás mértéke is szignifikánsan kisebbnek bizonyult [84]. Neutrofil granulocita aktivációban játszott szerepét egy RA-s betegeken végzett vizsgálat is megerősítette a közelmúltban, hiszen a TRPA1 expressziója perifériás leukocytaikon a fájdalom, a mozgáskorlátozottság és a CD14+ sejt aktiváció mellett a neutrofil granulocita számmal is korrelált [87]. TRPV1-hez hasonlóan TRPA1 is részt vesz a TNF- α -indukált fájdalom közvetítésében, hiszen ezt a perifériásan és centrálisan adott TRPA1-antagonista és a TRPA1 gén kiütése is csökkentette [55]. Ezzel szemben a fentebb már jellemzett szérumtranszfer arthritisben sem fájdalom, sem gyulladásos paraméterek tekintetében nem találtak különbséget a vad és génhiányos egyedek között, mindössze a vascularis permeabilitás fokozódás mérséklésében feltételezhetjük részleges protektív szerepét, mivel késői fázisban szignifikánsan nagyobb plazmafehérje-kiáramlást tapasztaltak a TRPA1-gén-hiányos csoportban [61]. A génhiányos egerekkel végzett kísérletek pozitív eredményeit szelektív TRPA1-blokkolóval végzett kísérlet erősíti meg, hiszen a szisztémásan, lokálisan és centrálisan adott antagonistá egyaránt csökkentette az arthritisindukált mechanikai hyperalgesziát a bokaízületben [88]. Ezt a fájdalomcsökkentő hatást azonban nem figyelték meg osteoarthritis állatmodelljében, ugyanis a szisztémásan és ia. adott antagonistá nem tudta gátolni akutan az osteoarthritises fájdal-

mat [89]. Egy szisztémásan adott másik vegyület bár csökkentette a magas intenzitású mechanikai stimulusok által kiváltott neuronális válaszokat, a spontán idegi aktivitást nem befolyásolta osteoarthritis állatokban [90].

Szembetűnő lehet, hogy a különböző modellekben látólag ellentmondó eredmények születettek a receptor funkcióját illetően, amit a TRPA1 széles szöveti eloszlásával magyarázhatunk. Számos adat bizonyítja, hogy a gyulladás során lokálisan keletkező endogén TRPA1-agonisták különböző módon képesek befolyásolni a receptor működését az érzőideg-végződéseken és a nem neurális sejteken, ami a gyulladásos kaskád aktiválását vagy épp gátlását eredményezheti [23]. Mindent összevetve, a TRPA1 a TRPV1-hez hasonlóan fontos mediátor ízületi gyulladásban és fájdalomban egyaránt, ezért ígéretes támadáspontja lehet új hatásmechanizmusú gyulladás- és fájdalomcsillapító szereknek. Gyógyszerfejlesztés szempontjából a TRPA1 nagy előnye a TRPV1-hez képest, hogy nem vesz részt a hőszabályozásban, így antagonistái mentesek a hipertermizáló mellékhatástól [91]. A TRPA1-antagonisták számos gyulladásos és neuropathiás fájdalom modellben bizonyultak eddig hatékonynak és biztonságosnak, sőt a közelmúltban egyikük (GRC 17536, Glenmark Pharmaceuticals, Mumbai, India) sikeresen teljesített egy diabeteses neuropathiában szenvedő betegeken végzett fá- zis II. vizsgálatot is [71].

SSAO

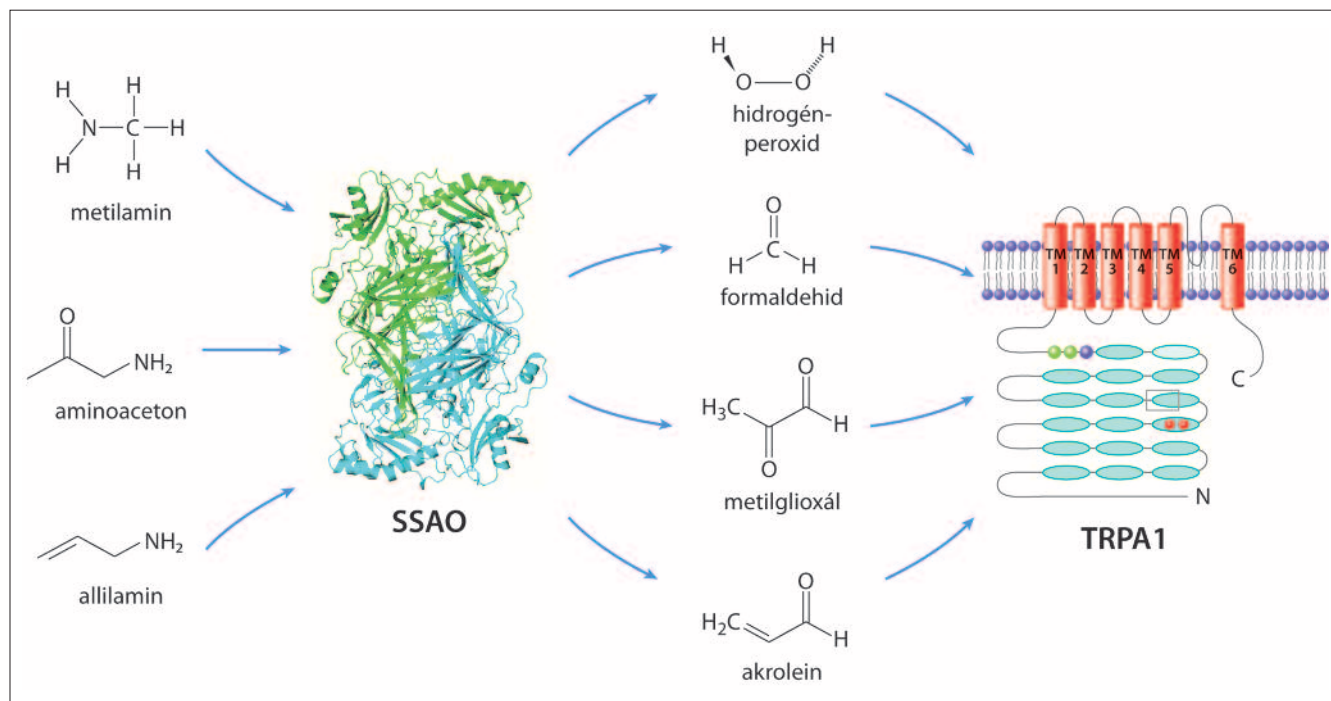
Az SSAO az aminoszavak családjába tartozó réztartalmú enzim, ami a primer aminok oxidatív dezaminációját végzi a szervezetben. A reakció során citotoxikus aldehidek, hidrogén-peroxid és ammónia keletkezik [92]. Legismertebb rokonától, a monoaminoxidáz (MAO) enzimcsaládtól többek között azoktól eltérő kofaktora, sejten belüli megoszlása, funkciója, szubsztrátjai és inhibitorai különböztetik meg. A szervezetben plazmában oldott vagy membránhoz kötött formában fordul elő. Széles körű szöveti eloszlást mutat, azonban elsősorban endothelsejtekben, vascularis simaizomsejtekben és adipocytaiban expresszálódik [93]. Élettani szerepe nem teljesen tisztázott, az endogén aminok (pl. az adrenalin, a kreatin, a kreatinin, a kolin vagy patológiás körülmények között a glicin katabolizmusából származó metilamin és többek között a treonin katabolizmusában keletkező aminoacetone) lebontása mellett az exogén aminok (pl. allilamin) detoxifikálását végzi. Szerepe van a vascularis kötőszöveti mátrix kialakulásában és fenntartásában, illetve a glükóztanszport szabályozásával az adipocytá, a vascularis simaizomsejt és a chondrocytadifferenciációban [92,94–96]. Kórélettani szerepe jóval ismertebb, a gyulladásos területen zajló leukocytá-extravasatióban, a neovascularisatióban és a nocicepcióban is jelentős szerepet játszik.

Leukocytá-extravasatióban betöltött szerepére az addig klasszikus adhézións molekulának vélt vascularis adhézións pro-

tein-1 (VAP-1) klónozása során derült fény, amikor igazolták a két molekula szekvenciaazonosságát [97]. A felfedezést követően kis molekulájú SSAO-inhibitorok, anti-SSAO antitestek és SSAO-hiányos egerek segítségével is bizonyították az SSAO/VAP-1 fehérjének ezt a funkcióját [98–105]. Ennek tükrében nem meglepő, hogy számos gyulladásos komponenssel rendelkező betegségben, mint pl. gyulladásos máj-, izom- és szembetegségekben, cukorbetegségben (különösen annak szövődményeiben), pangásos szívelégtelenségben, atherosclerosisban, stroke-ban, elhízásban, krónikus vesebetegségben, psoriasisban, sclerosis multiplexben, Alzheimer-kórban és osteoarthritisben detektáltak szignifikánsan emelkedett SSAO-expressziót vagy plazmaszintet [96, 92, 106]. Eleinte csak biomarkerként való alkalmazhatóságát vizsgálták, majd később potenciális gyógyszer-célpontként is a figyelem középpontjába került. Az SSAO-gátlók számos mechanizmus- és betegségmodellben, többek között RA, asthma bronchiale, atherosclerosis, colitis, krónikus gyulladásos májbetegség, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), sclerosis multiplex, időskori maculadegeneráció, diabeteses retinopathia és egyes daganatok állatmodelljeiben bizonyultak hatékonynak gyulladás- és angiogenezisgátló hatásuk miatt [99, 105, 107–112]. Ennek köszönhetően számos SSAO-gátlót fejlesztettek ki az elmúlt 15 évben terápiás céllal, azonban ezek többségének klinikai fázisban való tesztelését nem megfelelő szelektivitásuk, kedvezőtlen fizikokémiai tulajdonságaik vagy potenciális toxicitásuk megakadályozta [113, 114]. A

gyógyszerjelöltek közül eddig csak egy kis molekulájú inhibitor, a PXS-4728A (Pharmaxis, Sydney, Ausztrália) és egy humán SSAO-ellenes monoklonális antitest, a BTT-1023 (Biotie, Turku, Finnország) jutott el klinikai fázisig. Előbbivel még jelenleg is fázis II. vizsgálatok zajlanak nem alkoholos steatohepatitis (NASH) betegek bevonásával, de nagy reményeket fűznek hozzá COPD kezelésében is [115, 116]. Utóbbival a közelmúltban zárultak le a klinikai vizsgálatok, amelyek végén a készítmény „orphan” gyógyszer megjelölést kapott az Európai Unióban (EU) primer sclerotizáló cholangitis kezelésére [117].

A közelmúltban kutatócsoportunk fedezte fel az SSAO fájdalomban betöltött szerepét és az SSAO-gátlók fájdalomcsillapító hatásait, amelyet az SSAO-aktivitás során keletkező termékek (hidrogén-peroxid, formaldehid, metilglioxál, akrolein) TRPA1-aktiváló képességére alapoztunk (2. ábra) [118]. Fájdalomban betöltött szerepét egy új, munkacsoportunk által szabadalmaztatott, komplex hatásmechanizmusú SSAO-inhibitorral, az SZV 1287-tel [3-(4,5-dipheyl-1,3-oxazol-2-yl) propanal oxim] in vivo bizonyítottuk [119]. Az SZV 1287 az ismert ciklooxygenáz- (COX-) inhibitor oxaprozin oxim analógja, „aktív prodrugja”. Az új többtámadáspontú elv szerint tervezett molekula önmagában SSAO-gátló, amelyből metabolizmus révén COX-gátló oxaprozin képződik [120]. Kutatócsoportunk bizonyította, hogy a fő hatásától és hatásmechanizmusától függetlenül az SZV 1287 az érzőneuronokon és az érzőideg-végződéseken lévő TRPA1 és TRPV1 receptorokon



2. ábra.

SSAO és TRPA1 feltételezett kapcsolata

A primer endogén (pl. metilamin, aminoaceton) és exogén (pl. allilamin) aminosav oxidatív dezaminációja során keletkező kémiai irritánsok (hidrogén-peroxid, formaldehid, metilglioxál, akrolein) aktiválják a peptiderg érzőideg-végződéseken expresszáldó TRPA1-et. Ezzel a mechanizmussal az érzőideg-végződések közvetett stimulációját és szenzitizációját idézik elő a periférián és a gerincvelő hátsó szarvában egyaránt

közvetlen antagonista hatást is kifejt [118]. Gyulladásgátló hatását más kis molekulájú inhibitorokhoz hasonlóan már korábban bizonyították [121], azonban fájdalomcsillapító hatását mi írtuk le először. Kutatócsoportunk a vegyület analgetikus és gyulladásgátló hatásait két különböző mechanizmusú, egy aktív és egy passzív immunizáció alapuló krónikus arthritis modellben bizonyította. E modellekben megfigyelhető hatékony gyulladásgátló hatás mellett egy, az irodalomban több helyen is alkalmazott referenciavegyülethez (LJP 1207) hasonlóan szignifikánsan csökkentette a gyulladásos hyperalgesiát, illetve a gyulladásos tünetek megszűnését követően fennálló neuropathiás jellegű fájdalmat is [61, 122]. A hidrazinszármazék referenciavegyület azonban *in vivo* porcdestrukciót okozott, és *in vitro* chondrocyta sejt-kultúrában csökkentette a metakromáziásan festődő porcmátrix mennyiségét, az SZV 1287 azonban ilyen mellékhatásokat nem okozott. A gyulladás lezajlását követően megfigyelt fájdalomcsillapító hatás arra utal, hogy ez nemcsak az érzőideg-végződés perifériás szenzitizációjának, hanem a centrális szenzitizáció gátlásának is köszönhető. Ezt támasztja alá, hogy az arthritises egerek lumbalis gerincvelőjének hátsó szarvában az SZV 1287 szignifikánsan csökkentette a centrális szenzitizációban fontos szerepet játszó microglia-aktivációt [61]. Az arthritismodellek mellett az SZV 1287 egy tisztán neuropathiás mechanizmusú fájdalommodellben, a nervus ischiadicus részleges lekötésével kiváltott traumás mononeuropathia modellben is hatékonyan bizonyult, amely szintén a gyulladáscsökkentő hatásától független fájdalomcsillapító hatását erősíti meg [61].

Ismert TRPA1/TRPV1 antagonistaként azt is megvizsgáltuk, hogy ez mennyiben lehet felelős az arthritises tüneteket csökkentő és fájdalomcsillapító hatásáért. Akut kemonocifen-zív és hyperalgesia modellekben az SZV 1287 szignifikánsan csökkentette a gyorsan kialakuló, TRPV1- és TRPA1-aktiváció által indukált akut termális hyperalgesiát és fájdalomelhárító reakciót, illetve a lassan kialakuló mechanikai hyperalgesiát, míg a referenciavegyület csak utóbbit csökkentette mindkét modellben [61]. Ez arra enged következtetni, hogy a fájdalomcsillapító hatásért elsősorban az SSAO-gátlás felelős, míg a közvetlen TRPA1/TRPV1 blokkoló hatásnak az érzőideg-végzések gyors perifériás szenzitizációjának gátlásában lehet csak szerepe. Szérumtranszfer arthritismodellben génhiányos egerek segítségével vizsgáltuk az ioncsatornák szerepét a vegyület hatásmechanizmusában. Mechanikai hyperalgesia tekintetében a TRPV1, oedemacskökkentés tekintetében a TRPA1 és a TRPV1, míg a neutrofil granulocyták MPO-aktivitásának csökkenése tekintetében a TRPA1-gén-hiányos egerekben nem figyeltünk meg hatást, így az SZV 1287 anti-hyperalgesias hatása valószínűleg TRPV1-, oedemagátló hatása TRPA1- és TRPV1-, míg neutrofil granulocytá aktivációt gátló hatása TRPA1-függő folyamat. Traumás mononeuropathia modellben egyik génhiányos csoportban sem csökkentette a mechanikai hyperalgesiát, ami arra utal, hogy an-

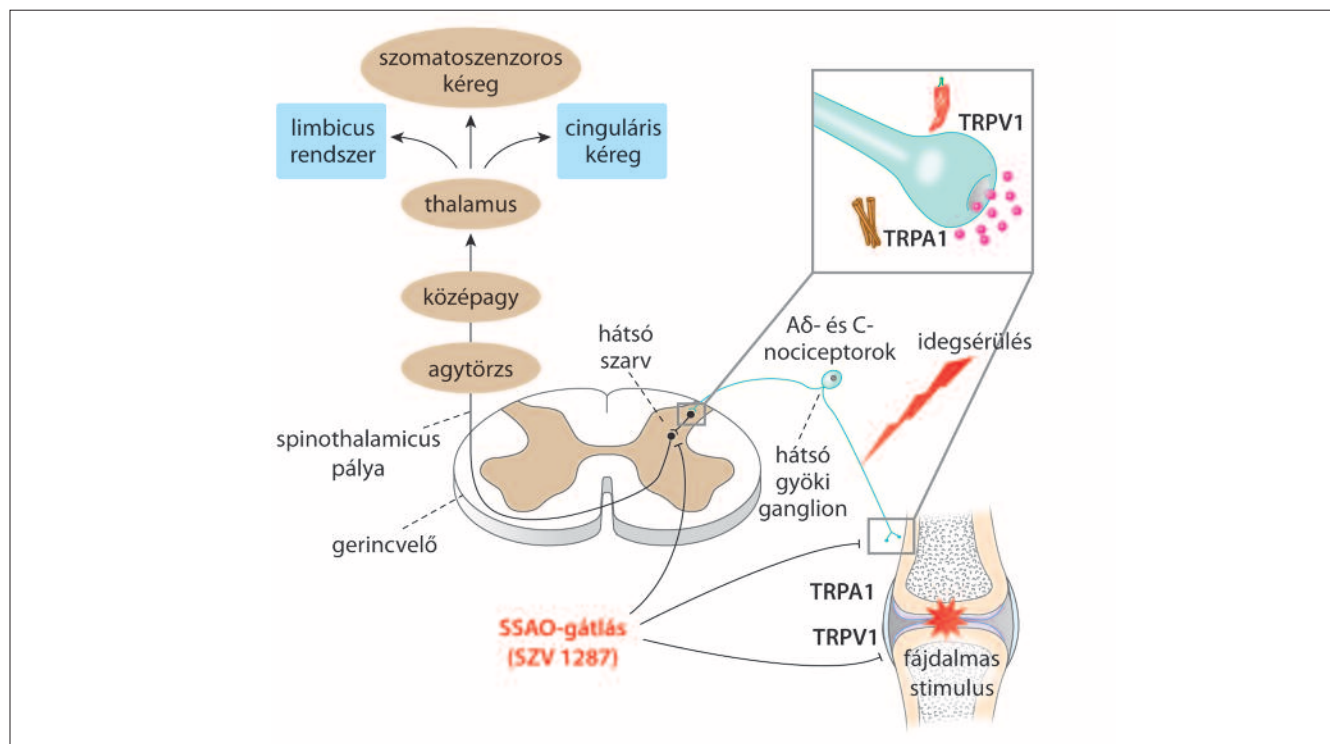
ti hyperalgesias hatását mindkét, az érzőideg-végződésen funkcionális egységet képező receptor közvetíti [61]. Tehát az SZV 1287 potens fájdalomcsillapító hatással rendelkezik neuropathiás mechanizmusú, krónikus fájdalom modellekben, amely TRPV1-mediált immunarthritisben, míg TRPA1/TRPV1 mediált traumás mononeuropátiában (3. ábra).

Összességében elmondhatjuk, hogy a gyulladásos komponenssel rendelkező betegségek mellett az SSAO kiváló terápiás célpont lehet pl. ízületi gyulladás, traumás idegkárosodáshoz, bizonyos daganatokhoz kapcsolódó krónikus fájdalomállapotokban is. Ezeknek a betegségeknek a kezelésében áttörést hozhat egy új, magyar fejlesztésű vegyület, az SZV 1287, amely preklinikai dossziéjának összeállítása folyamatban van. Ennek lezárása 2019, míg a humán fázis I. vizsgálaté 2020 végére várható. Reményeink szerint amennyiben a gyógyszerjelölt sikerrel veszi az előtte álló akadályokat, a szelegilin után egy újabb akadémiai fejlesztésű hatóanyag kerülhetne piacra.

Megbeszélés

A TRPV1, a TRPA1 és az SSAO fontos mediátorai szerepet játszanak gyulladásos betegségek, többek között ízületi gyulladás és annak fájdalomkomponensének patomechanizmusában. Ennek tükrében nem meglepő, hogy mindhárom célmolekula a gyógyszerfejlesztés középpontjába került az elmúlt évtizedekben. A három közül egyértelműen a TRPV1 rendelkezik a legjelentősebb múlttal, története jól példázza a gyógyszerfejlesztés nehézségeit. A kezdeti buktatók után azonban a közelmúltban megindult a hipertermiát okozó mellékhatástól mentes, második generációs TRPV1-antagonisták fejlesztése is, így a TRPV1-agonista kapszaicin mellett újabb gyógyszerek kerülhetnek majd az arthritis terápiás palettájára is [65–68]. Későbbi felfedezése miatt érthető módon a TRPA1-et célzó vegyületekkel kapcsolatban kevesebb vizsgálat történt, azonban a TRP-csatornák közül a TRPV1 után a legígéretesebb gyógyszer-célpontnak tartják. Ezt támasztja alá, hogy a közelmúltban egy TRPA1-antagonista (GRC 17536, Glenmark Pharmaceuticals, Mumbai, India) már sikeresen teljesített egy diabeteses neuropathiában szenvedő betegeken végzett fázis II. vizsgálatot is [71]. SSAO-val kapcsolatban szintén ígéretes kísérleti adatok állnak rendelkezésünkre, azonban az enzimgátló vegyületek fejlesztése még itt is gyerekcipőben jár. Eddig csak egy humán monoklonális antitestet (BTT-1023, Biotie, Turku, Finnország) törzskönyveztek az EU-ban primer sclerotizáló cholangitis kezelésére, míg egy kis molekulájú inhibitorral (PXS-4728A, Pharmaxis, Sydney, Ausztrália) NASH-ban szenvedő betegeken fázis II. vizsgálatok zajlanak [115, 117]. Intenzív további felfedező és gyógyszerfejlesztési vizsgálatok zajlanak SSAO-gátlókkal, köztük az általunk szabadalmaztatott SZV 1287 preklinikai tesztelése is, amely idegi eredetű fájdalom csillapításában hozhat áttörést.

Számos adat áll rendelkezésünkre, amely alapján a be-



3. ábra.

Az SSAO-gátlók potenciális analgetikus mechanizmusa

Az SSAO-gátlás következtében csökken a TRPA1 és TRPV1 receptorok endogén agonistáinak mennyisége, így gátlódik a periférián és centrálisan egyaránt elhelyezkedő receptorok aktivációja, ezáltal pedig perifériás és centrális szenzitizációjuk

tegségmódosító szerek (disease modifying antirheumatic drugs, DMARD) TRPV1 és TRPA1 receptorra kifejtett hatását feltételezhetjük. Ismert, hogy a $\text{TNF-}\alpha$ saját receptorán keresztül direkt, illetve TRPV1 receptoron keresztül indirekt módon is képes az érzőideg-végződés és a synoviocyták aktiválására, illetve $\text{TNF-}\alpha$ -indukált gyulladás modellben is bizonyították TRPV1 és TRPA1 mediátor szerepét génhiányos egerek és receptorantagonista segítségével [55, 123, 124]. Következésképpen e receptorok csökkent expressziója és érzékenysége szerepet játszhat a $\text{TNF-}\alpha$ -antagonisták gyulladás- és fájdalomcsillapító hatásában. Ezt a TRPA1 receptorral kapcsolatban egy RA-s betegeken végzett vizsgálat is alátámasztja, amelyben adalimumab- és leflunomidterápia mellett is kisebb mértékű leukocytá-TRPA1-expressziót detektáltak a kezeletlen kontroll csoporthoz képest [87]. A konvencionális DMARD szerek közül a metotrexatról igazolták, hogy képes gátolni a humán synovialis fibroblastok reaktív oxigéngyök termelését, amelyek TRPA1 ismert endogén agonistái [125]. Emellett van adat arról is, hogy a nonresponder betegek esetén szóba jövő aranyvegyületek közül az auranofin az egyéb TRP-csatornákkal, köztük a TRPV1-gyel ellentétben közvetlenül képes aktiválni a TRPA1 receptort, amely a vegyület egyes mellékhatásaiért lehet felelős [126].

Összegezve, a TRPV1-et, a TRPA1-et és az SSAO-t gátló vegyületek a gyulladásos és fájdalommechanizmusok új tá-

madáspontokon keresztül történő gátlásával ígéretes lehetőséget jelenthetnek mind a gyulladásos, mind a degeneratív ízületi betegségek kezelésében, amelyet egy saját vegyület, az SZV 1287 biztató preklinikai eredményei is alátámasztanak.

Köszönetnyilvánítás

Az összefoglaló alapját képező saját kutatási eredmények az Emberi Erőforrások Minisztériuma ÚNKP-17-3-III. kódszámú Új Nemzeti Kiválóság Programjának, illetve az Európai Unió és Magyarország támogatásával a TÁMOP 4.2.4A/2-11-1-2012-0001 azonosító számú „Nemzeti Kiválóság Program-Hazai hallgatói, illetve kutatói személyi támogatást biztosító rendszer kidolgozása és működtetése konvergencia program”, a GINOP-2.2.1-15-2016-00020 azonosító számú K + F versenyképességi és kiválósági együttműködések „Új, több támadáspontú innovatív fájdalomcsillapító fejlesztése: hatás-tani, preklinikai és humán fázis I. vizsgálatok”, a GINOP-2.3.3.-15-2016-00050 azonosító számú Stratégiai K+F műhelyek kiválósága „PEPSYS: A peptiderg szignalizáció komplexitása és szerepe szisztémás betegségekben”, a NAP B KTIA_NAP_13-2014-0022 (Krónikus Fájdalom Kutatócsoport) és az EFOP-3.6.1-16-2016-00004 támogatásával készültek.

IRODALOM

- [1] Poór G: Áttörés az ízületi gyulladások kezelésében. *Magy Tudomány* 2014; 175: 958–64.
- [2] Tierney M, Fraser A, Kennedy N: Physical activity in rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Phys Act Health* 2012; 9: 1036–48.
- [3] Gibofsky A: Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care* 2012; 18 (13 Suppl): S295–302.
- [4] Szekanecz Z: A rheumatoid arthritis gyakorlati kérdései. *Háziorvos Továbbképző Szle.* 2004; 9: 17–22.
- [5] Alamanos Y, Drosos AA: Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2005; 4: 130–6.
- [6] Levine JD, Moskowitz MA, Basbaum AI: The contribution of neurogenic inflammation in experimental arthritis. *J Immunol.* 1985; 135 (2 Suppl): 843s–847s.
- [7] Levine JD, Collier DH, Basbaum AI, et al: Hypothesis: the nervous system may contribute to the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1985; 12: 406–11.
- [8] McDougall JJ: Arthritis and pain. *Neurogenic origin of joint pain.* *Arthritis Res Ther* 2006; 8: 220.
- [9] Holzer P: Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 143–201.
- [10] Szolcsányi J: Selective responsiveness of polymodal nociceptors of the rabbit ear to capsaicin, bradykinin and ultra-violet irradiation. *J Physiol* 1987; 388: 9–23.
- [11] Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, et al: The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816–24.
- [12] Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D: Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 2009; 139: 267–84.
- [13] Szolcsányi J: Capsaicin-sensitive sensory nerve terminals with local and systemic efferent functions: facts and scopes of an unorthodox neuroregulatory mechanism. *Prog Brain Res* 1996; 113: 343–59.
- [14] Pintér E, Helyes Z, Szolcsányi J: Inhibitory effect of somatostatin on inflammation and nociception. *Pharmacol Ther* 2006; 112: 440–56.
- [15] Botz B, Bölcskei K, Kereskai L, et al: Differential regulatory role of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide in the serum-transfer arthritis model. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 2739–50.
- [16] Botz B, Kemeny A, Brunner SM, et al: Lack of Galanin 3 Receptor Aggravates Murine Autoimmune Arthritis. *J Mol Neurosci.* 2016; 59: 260–9.
- [17] Pintér E, Pozsgai G, Hajna Z: Neuropeptide receptors as potential drug targets in the treatment of inflammatory conditions. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77: 5–20.
- [18] Helyes Z, Szabó Á, Németh J, et al: Antiinflammatory and Analgesic Effects of Somatostatin Released from Capsaicin-Sensitive Sensory Nerve Terminals in a Freund's Adjuvant-Induced Chronic Arthritis Model in the Rat. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1677–85.
- [19] Borbély É, Botz B, Bölcskei K, et al: Capsaicin-sensitive sensory nerves exert complex regulatory functions in the serum-transfer mouse model of autoimmune arthritis. *Brain Behav Immun* 2015; 45: 50–9.
- [20] Borbély E, Sándor K, Markovics A et al: Role of capsaicin-sensitive nerves and tachykinins in mast cell tryptase-induced inflammation of murine knees. *Inflamm Res.* 2016; 65: 725–36.
- [21] Horváth Á, Borbély É, Bölcskei K et al: Regulatory role of peripheral peptidergic sensory nerves in the proteoglycan-induced chronic autoimmune arthritis model of the mouse. *Közlésre benyújtva.*
- [22] Levine JD, Khasar SG, Green PG: Neurogenic inflammation and arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1069: 155–67.
- [23] Fernandes ES, Fernandes MA, Keeble JE: The functions of TRPA1 and TRPV1: Moving away from sensory nerves. *Br J Pharmacol* 2012; 166: 510–21.
- [24] Stangenberg L, Burzyn D, Binstadt BA, et al: Denervation protects limbs from inflammatory arthritis via an impact on the microvasculature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 11419–24.
- [25] Schaible H-G: Nociceptive neurons detect cytokines in arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 470.
- [26] Walsh DA, McWilliams DF: Mechanisms, impact and management of pain in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 581–92.
- [27] Hess A, Axmann R, Rech J, et al: Blockade of TNF-alpha rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 3731–6.
- [28] Taylor P, Manger B, Alvaro-Gracia J, et al: Patient perceptions concerning pain management in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Int Med Res* 2010; 38: 1213–24.
- [29] Lee YC, Cui J, Lu B, et al: Pain persists in DAS28 rheumatoid arthritis remission but not in ACR/EULAR remission: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R83.
- [30] Smolen JS, Strand V, Koenig AS, et al: Discordance between patient and physician assessments of global disease activity in rheumatoid arthritis and association with work productivity. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 114.
- [31] Koop SMW, ten Klooster PM, Vonkeman HE, et al: Neuropathic-like pain features and cross-sectional associations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 237.
- [32] Ballantyne JC, Shin NS: Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *Clin J Pain* 2008; 24: 469–78.
- [33] Coutinho AE, Chapman KE: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 335: 2–13.
- [34] Day RO, Graham GG: Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ.* 2013; 346: f3195.
- [35] Parenti A, De Logu F, Geppetti P, Benemei S: What is the evidence for the role of TRP channels in inflammatory and immune cells? *Br J Pharmacol.* 2016; 173: 953–69.
- [36] Kong W-L, Peng Y-Y, Peng B-W: Modulation of neuroinflammation: Role and therapeutic potential of TRPV1 in the neuro-immune axis. *Brain Behav Immun* 2017; 64: 354–66.
- [37] Cui M, Gosu V, Basith S: Polymodal Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1 Nociceptor: Structure, Modulators, and Therapeutic Applications. *Adv Protein Chem Struct Biol* 2016; 104: 81–125.
- [38] Högyes E: Beiträge zur physiologischen Wirkung der Bestandteile des Capsicum annum. *Arch Exp Pathol Pharmacol* 1878; 9: 117–30.

- [39] Jancsó M: Role of nerve terminals in the mechanism of inflammatory reactions. *Bull Milliard Fill Hosp Buffalo NY* 1960; 7: 53-77.
- [40] Jancsó M, Jancsó-Gábor A, Szolcsányi J: Direct evidence for neurogenic inflammation and its prevention by denervation and by pretreatment with capsaicin. *Br J Pharmacol Chemother* 1967; 31: 138-51.
- [41] Szolcsányi J, Jancso-Gabor A: Sensory effects of capsaicin congeners I. Relationship between chemical structure and pain-producing potency of pungent agents. *Arzneimittelforschung* 1975; 25: 1877-81.
- [42] Szolcsányi J, Jancso-Gabor A: Sensory effects of capsaicin congeners. Part II: Importance of chemical structure and pungency in desensitizing activity of capsaicin-type compounds. *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 33-7.
- [43] Kuzma M: Kapszaicinoidok és szalicilátok metabolikus átalakulásainak in vitro és in vivo vizsgálata. Doktori (PhD) értekezés. Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar; 2016.
- [44] Anand P, Bley K: Topical capsaicin for pain management: the therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth* 2011; 107: 490-502.
- [45] Derry S, Sven-Rice A, Cole P, et al: Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev* 2013; (2): CD007393.
- [46] Szallasi A, Blumberg PM: Vanilloid (Capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 159-212.
- [47] Hori T: Capsaicin and central control of thermoregulation. *Pharmacol Ther* 1984; 26: 389-416.
- [48] Saper JR, Klapper J, Mathew NT, et al: Intranasal civamide for the treatment of episodic cluster headaches. *Arch Neurol* 2002; 59: 990-4.
- [49] Remadevi R, Szallasi A: Adlea (ALGRX-4975), an injectable capsaicin (TRPV1 receptor agonist) formulation for longlasting pain relief. *IDrugs* 2008; 11: 120-32.
- [50] Schnitzer TJ, Pelletier J-P, Haselwood DM, et al: Civamide cream 0.075% in patients with osteoarthritis of the knee: a 12-week randomized controlled clinical trial with a longterm extension. *J Rheumatol* 2012; 39: 610-20.
- [51] Szabo A, Helyes Z, Sandor K, et al: Role of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in adjuvant-induced chronic arthritis: in vivo study using gene-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 111-9.
- [52] Barton NJ, McQueen DS, Thomson D, et al: Attenuation of experimental arthritis in TRPV1R knockout mice. *Exp Mol Pathol* 2006; 81: 166-70.
- [53] Honore P, Chandran P, Hernandez G, et al: Repeated dosing of ABT-102, a potent and selective TRPV1 antagonist, enhances TRPV1-mediated analgesic activity in rodents, but attenuates antagonist-induced hyperthermia. *Pain* 2009; 142: 27-35.
- [54] Helyes Z, Sandor K, Borbely E, et al: Involvement of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in protease-activated receptor-2-induced joint inflammation and nociception. *Eur J Pain* 2010; 14: 351-8.
- [55] Fernandes ES, Russell FA, Spina D, et al: A distinct role for transient receptor potential ankyrin 1, in addition to transient receptor potential vanilloid 1, in tumor necrosis factor ??-induced inflammatory hyperalgesia and Freund's complete adjuvant-induced monoarthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 819-29.
- [56] Kelly S, Chapman RJ, Woodhams S, et al: Increased function of pronociceptive TRPV1 at the level of the joint in a rat model of osteoarthritis pain. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 252-9.
- [57] Kim Y, Kim EH, Lee KS, et al: The effects of intra-articular resiniferatoxin on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain in rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 2016; 20: 129-36.
- [58] Kissin EY, Freitas CF, Kissin I: The effects of intraarticular resiniferatoxin in experimental knee-joint arthritis. *Anesth Analg* 2005; 101: 1433-9.
- [59] Abdullah M, Mahowald ML, Frizelle SP, et al: The effect of intra-articular vanilloid receptor agonists on pain behavior measures in a murine model of acute monoarthritis. *J Pain Res* 2016; 9: 563-70.
- [60] Christianson CA, Corr M, Firestein GS, et al: Characterization of the acute and persistent pain state present in K/BxN serum transfer arthritis. *Pain* 2010; 151: 394-403.
- [61] Horváth Á, Tékus V, Bencze N, et al: Analgesic effects of the novel semicarbazide-sensitive amine oxidase inhibitor SZV 1287 in mouse pain models with neuropathic mechanisms: involvement of transient receptor potential vanilloid 1 and ankyrin 1 receptors. *Közlésre benyújtva*.
- [62] Xia R, Samad TA, Btresh J, et al: TRPV1 signaling: mechanistic understanding and therapeutic potential. *Curr Top Med Chem* 2011; 11: 2180-91.
- [63] Kaneko Y, Szallasi A: Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 2474-507.
- [64] Garami A, Shimansky YP, Pakai E, et al: Contributions of different modes of TRPV1 activation to TRPV1 antagonist-induced hyperthermia. *J Neurosci* 2010; 30: 1435-40.
- [65] Watabiki T, Kiso T, Kuramochi T, et al: Amelioration of neuropathic pain by novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist AS1928370 in rats without hyperthermic effect. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 336: 743-50.
- [66] Reilly RM, McDonald HA, Puttfarcken PS, et al: Pharmacology of modality-specific transient receptor potential vanilloid-1 antagonists that do not alter body temperature. *J Pharmacol Exp Ther* 2012; 342: 416-28.
- [67] Chiche D, Brown W, Walker P: (420) NEO6860, a novel modality selective TRPV1 antagonist: results from a phase I, double-blind, placebo-controlled study in healthy subjects. *J Pain* 2016; 17(4S): S79.
- [68] Arendt-Nielsen L, Harris S, Whiteside GT, et al: A randomized, double-blind, positive-controlled, 3-way cross-over human experimental pain study of a TRPV1 antagonist (V116517) in healthy volunteers and comparison with preclinical profile. *Pain* 2016; 157: 2057-67.
- [69] Kwan KY, Allchorne AJ, Vollrath MA, et al: TRPA1 contributes to Cold, Mechanical, and Chemical Nociception but Is Not Essential for Hair-Cell Transduction. *Neuron* 2006; 50: 277-89.
- [70] Spahn V, Stein C, Zollner C: Modulation of transient receptor vanilloid 1 activity by transient receptor potential ankyrin 1. *Mol Pharmacol* 2014; 85: 335-44.
- [71] Chen J, Hackos DH: TRPA1 as a drug target-promise and challenges. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2015; 388: 451-63.

- [72] Hamilton NB, Kolodziejczyk K, Kougoumtzidou E, Attwell D: Proton-gated Ca(2+)-permeable TRP channels damage myelin in conditions mimicking ischaemia. *Nature*. 2016; 529: 523–7.
- [73] Bautista DM, Pellegrino M, Tsunozaki M: TRPA1: A gatekeeper for inflammation. *Annu Rev Physiol* 2013; 75: 181–200.
- [74] Story GM, Peier AM, Reeve AJ, et al: ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 2003; 112: 819–29.
- [75] Obata K, Katsura H, Mizushima T, et al: TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 2393–401.
- [76] Katsura H, Obata K, Mizushima T, et al: Antisense knock down of TRPA1, but not TRPM8, alleviates cold hyperalgesia after spinal nerve ligation in rats. *Exp Neurol* 2006; 200: 112–23.
- [77] Petrus M, Peier AM, Bandell M, et al: A role of TRPA1 in mechanical hyperalgesia is revealed by pharmacological inhibition. *Mol Pain* 2007; 3: 40.
- [78] McNamara CR, Mandel-Brehm J, Bautista DM, et al: TRPA1 mediates formalin-induced pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007; 104: 13525–30.
- [79] Eid SR, Crown ED, Moore EL, et al: HC-030031, a TRPA1 selective antagonist, attenuates inflammatory- and neuropathy-induced mechanical hypersensitivity. *Mol Pain* 2008; 4: 48.
- [80] Bonet IJM, Fischer L, Parada CA, Tambeli CH: The role of transient receptor potential A 1 (TRPA1) in the development and maintenance of carrageenan-induced hyperalgesia. *Neuropharmacology* 2013; 65: 206–12.
- [81] Moilanen LJ, Laavola M, Kukkonen M, et al: TRPA1 contributes to the acute inflammatory response and mediates carrageenan-induced paw edema in the mouse. *Sci Rep* 2012; 2: 380.
- [82] Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, et al: TRPA1 Mediates the Inflammatory Actions of Environmental Irritants and Proalgesic Agents. *Cell* 2006; 124: 1269–82.
- [83] Kwan KY, Allchorne AJ, Vollrath MA, et al: TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron* 2006; 50: 277–89.
- [84] Horvath A, Tekus V, Boros M, et al: Transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) receptor is involved in chronic arthritis: in vivo study using TRPA1-deficient mice. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 6.
- [85] Moilanen LJ, Hämäläinen M, Nummenmaa E, et al: Monosodium iodoacetate-induced inflammation and joint pain are reduced in TRPA1 deficient mice - potential role of TRPA1 in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil* 2015; 23: 2017–26.
- [86] Garrison SR, Stucky CL: Contribution of transient receptor potential ankyrin 1 to chronic pain in aged mice with complete Freund's adjuvant-induced arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 2380–90.
- [87] Pereira IC d. P, Mendes SJF, Pereira DMS, et al: Transient receptor potential ankyrin 1 channel expression on peripheral blood leukocytes from rheumatoid arthritic patients and correlation with pain and disability. *Front Pharmacol* 2017; 8: 1–9.
- [88] da Costa DSM, Meotti FC, Andrade EL, et al: The involvement of the transient receptor potential A1 (TRPA1) in the maintenance of mechanical and cold hyperalgesia in persistent inflammation. *Pain* 2010; 148: 431–7.
- [89] Okun A, Liu P, Davis P, et al: Afferent drive elicits ongoing pain in a model of advanced osteoarthritis. *Pain* 2012; 153: 924–33.
- [90] McGaraughty S, Chu KL, Perner RJ, et al: TRPA1 modulation of spontaneous and mechanically evoked firing of spinal neurons in uninjured, osteoarthritic, and inflamed rats. *Mol Pain* 2010; 6: 14.
- [91] Chen J, Joshi SK, DiDomenico S, et al: Selective blockade of TRPA1 channel attenuates pathological pain without altering noxious cold sensation or body temperature regulation. *Pain* 2011; 152: 1165–72.
- [92] Dunkel P, Gelain A, Barlocco D, et al: Semicarbazide-sensitive amine oxidase/vascular adhesion protein 1: recent developments concerning substrates and inhibitors of a promising therapeutic target. *Curr Med Chem* 2008; 15: 1827–39.
- [93] Andres N, Lizcano JM, Rodriguez MJ, et al: Tissue activity and cellular localization of human semicarbazide-sensitive amine oxidase. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 209–17.
- [94] Magyar K, Mészáros Z, Mátyus P: Semicarbazide-sensitive amine oxidase. Its physiological significance. *Pure Appl Chem* 2001; 73: 1393–400.
- [95] El Hadri K, Moldes M, Mercier N, et al: Semicarbazide-sensitive amine oxidase in vascular smooth muscle cells: differentiation-dependent expression and role in glucose uptake. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 89–94.
- [96] Filip A, Pinzano A, Bianchi A, et al: Expression of the semicarbazide-sensitive amine oxidase in articular cartilage: Its role in terminal differentiation of chondrocytes in rat and human. *Osteoarthritis Cartil* 2016; 24: 1223–34.
- [97] Smith DJ, Salmi M, Bono P, et al: Cloning of vascular adhesion protein 1 reveals a novel multifunctional adhesion molecule. *J Exp Med* 1998; 188: 17–27.
- [98] Salmi M, Jalkanen S: VAP-1: An adhesin and an enzyme. *Trends Immunol* 2001; 22: 211–6.
- [99] Salter-Cid LM, Wang E, O'Rourke AM, et al: Anti-inflammatory effects of inhibiting the amine oxidase activity of semicarbazide-sensitive amine oxidase. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 553–62.
- [100] Wang EY, Gao H, Salter-cid L, et al: Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Semicarbazide-Sensitive Amine Oxidase (SSAO) Inhibitors with Anti-inflammatory Activity. *J Med Chem* 2006; 49: 2166–73.
- [101] Tohka S, Laukkanen M, Jalkanen S, Salmi M: Vascular adhesion protein 1 (VAP-1) functions as a molecular brake during granulocyte rolling and mediates recruitment in vivo. *FASEB J* 2001; 15: 373–82.
- [102] Lalor PF, Edwards S, McNab G, et al: Vascular adhesion protein-1 mediates adhesion and transmigration of lymphocytes on human hepatic endothelial cells. *J Immunol* 2002; 169: 983–92.
- [103] Bonder CS, Norman MU, Swain MG, et al: Rules of recruitment for Th1 and Th2 lymphocytes in inflamed liver: A role for alpha-4 integrin and vascular adhesion protein-1. *Immunity* 2005; 23: 153–63.
- [104] Stolen CM, Marttila-Ichihara F, Koskinen K, et al: Absence of the endothelial oxidase AOC3 leads to abnormal leukocyte traffic in vivo. *Immunity* 2005; 22: 105–15.
- [105] Marttila-Ichihara F, Smith DJ, Stolen C, et al: Vascular amine oxidases are needed for leukocyte extravasation into inflamed joints in vivo. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2852–62.
- [106] Pannecoeck R, Serruys D, Benmeridja L, et al: Vascular adhe-

- sion protein-1: Role in human pathology and application as a biomarker. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52: 284–300.
- [107] Lalor PF, Sun PJ, Weston CJ, et al: Activation of vascular adhesion protein-1 on liver endothelium results in an NF-kappaB-dependent increase in lymphocyte adhesion. *Hepatology* 2007; 45: 465–74.
- [108] Noda K, She H, Nakazawa T, et al: Vascular adhesion protein-1 blockade suppresses choroidal neovascularization. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol* 2008; 22: 2928–35.
- [109] Noda K, Nakao S, Zandi S, et al: Vascular adhesion protein-1 regulates leukocyte transmigration rate in the retina during diabetes. *Exp Eye Res* 2009; 89: 774–81.
- [110] Marttila-Ichihara F, Castermans K, Auvinen K, et al: Small-molecule inhibitors of vascular adhesion protein-1 reduce the accumulation of myeloid cells into tumors and attenuate tumor growth in mice. *J Immunol* 2010; 184: 3164–73.
- [111] Schilter HC, Collison A, Russo RC, et al: Effects of an anti-inflammatory VAP-1/SSAO inhibitor, PXS-4728A, on pulmonary neutrophil migration. *Respir Res* 2015; 16: 42.
- [112] Peng Y, Wang J, Zhang M, et al: Inactivation of semicarbazide-sensitive amine oxidase stabilizes the established atherosclerotic lesions via inducing the phenotypic switch of smooth muscle cells. *PLoS One* 2016; 11: 1–15.
- [113] O'Rourke AM, Wang EY, Miller A, et al: Anti-inflammatory effects of LJP 1586 [Z-3-fluoro-2-(4-methoxybenzyl)allylamine hydrochloride], an amine-based inhibitor of semicarbazide-sensitive amine oxidase activity. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 867–75.
- [114] Foot JS, Yow TT, Schilter H, et al: PXS-4681A, a potent and selective mechanism-based inhibitor of SSAO/VAP-1 with anti-inflammatory effects in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 347: 365–74.
- [115] Jarolimek W, Charlton B: Phase 1 results from PXS-4728A, a selective SSAO/VAP-1 inhibitor, for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* [Internet] 2015; 62: S274–5. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827815301768>
- [116] Jarnicki AG, Schilter H, Liu G, et al: The inhibitor of semicarbazide-sensitive amine oxidase, PXS-4728A, ameliorates key features of chronic obstructive pulmonary disease in a mouse model. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 3161–75.
- [117] A trial of BTT1023 in patients with primary sclerosing cholangitis [Internet]. [cited 2016 May 29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02239211>
- [118] Payrits M, Ságghy, Mátyus P, et al: A novel 3-(4,5-diphenyl-1,3-oxazol-2-yl)propanal oxime compound is a potent Transient Receptor Potential Ankyrin 1 and Vanilloid 1 (TRPA1 and V1) receptor antagonist. *Neuroscience* 2016; 324: 151–62.
- [119] Helyes Z, Mátyus P, Tékus V, Scheich B: Semicarbazide-sensitive amine-oxidase inhibitors, as analgesics in traumatic neuropathy and neurogenic inflammation. *Hungarian and USA PCT P1400205*, 2014.
- [120] Matyus P, Chai CLL: Metabolism-Activated Multitargeting (MAMUT): An Innovative Multitargeting Approach to Drug Design and Development. *ChemMedChem* 2016; 11: 1197–8.
- [121] Tábi T, Szöke É, Mérey A, et al: Study on SSAO enzyme activity and anti-inflammatory effect of SSAO inhibitors in animal model of inflammation. *J Neural Transm* 2013; 120: 963–7.
- [122] Horvath A, Menghis A, Botz B, et al: Analgesic and Anti-Inflammatory Effects of the Novel Semicarbazide-Sensitive Amine-Oxidase Inhibitor SzV-1287 in Chronic Arthritis Models of the Mouse. *Sci Rep* 2017; 7: 39863.
- [123] Hensellek S, Brell P, Schaible H-G, et al: The cytokine TNFalpha increases the proportion of DRG neurones expressing the TRPV1 receptor via the TNFR1 receptor and ERK activation. *Mol Cell Neurosci* 2007; 36: 381–91.
- [124] Kochukov MY, McNearney TA, Yin H, et al: Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) enhances functional thermal and chemical responses of TRP cation channels in human synovial cells. *Mol Pain* 2009; 5: 49.
- [125] Sung JY, Hong JH, Kang HS, et al: Methotrexate suppresses the interleukin-6 induced generation of reactive oxygen species in the synovial cells of rheumatoid arthritis. *Immunopharmacology* 2000; 47: 35–44.
- [126] Hatano N, Suzuki H, Muraki Y, Muraki K: Stimulation of human TRPA1 channels by clinical concentrations of the antirheumatic drug auranofin. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013; 304: C354–61.

(Dr. Horváth Ádám, Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet, 7624 Pécs, Szigeti út 12. e-mail: adam.horvath@aok.pte.hu)

Immunológiai szótár

ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) Immunológiai módszer antigén vagy antitest kimutatására. Lényege olyan, enzimhez kötött antitesttel való kapcsolódás, amely az adott antigénre vagy immunglobulinra specifikus. A módszer elvileg hasonló az indirekt fluoreszcenciás módszerek szendvics- és kettős rétegű változatához, azzal a különbséggel, hogy a fluorokróm helyén enzim található. Antitest kimutatása: antigént adszorbeálnak a szövettenyésztő tálca, műanyag kémcső vagy műanyag szemcsék felszínéhez, amelyet az ellenőrzendő minta követ. A kötetlen anyagokat mosással eltávolítják és az antigén-antitest komplexek, amelyek a tesztelendő minta adásakor keletkeztek, enzimhez kötött antiimmunglo-

bulin alkalmazásával kimutathatók. Amikor ezt a szubsztráttal reagáltatják, színes termék keletkezik, amely kolorimetrikusan mérhető. Gyakran használt enzim a torna-peroxidáz és az alkalikus foszfatáz. A keletkező szín intenzitása arányos a mérendő antitest koncentrációjával. Antigén kimutatása: az antigén elleni specifikus antitestet a szövettenyésztő tálca felszínéhez kötik és a minta hozzáadása után a felszínhez kötődött antigén egy más fajtából származó, másodlagos antitesttel kimutatható. Antigénhez való kapcsolódása enzimmegkötött anti-immunglobulinnal mutatható ki, hasonlóképpen, mint az antitest esetében.

Extracelluláris vezikulák gyulladásos és onkológiai betegségeiben

KOVÁCS ORSOLYA TÜNDE¹, MARTON NIKOLETT^{1, 2}, BUZÁS EDIT^{1, 3}, NAGY GYÖRGY^{1, 4}

¹Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet

²Jahn Ferenc Dél-pesti Kórház

³MTA-SE Immunproteogenomikai Extracelluláris Vezikula Kutatócsoport

⁴Budai Irgalmasrendi Kórház, I. Sz. Reumatológiai Osztály

Mind jobban megismerjük az extracelluláris vezikulák jelentőségét fiziológiás és patológias körülmények között, például gyulladásos ízületi és onkológiai betegségek patomechanizmusában. A vezikulák számának és molekuláris összetételének vizsgálata hozzájárulhat újszerű orvosi diagnosztikai eljárások fejlesztéséhez. A jövőben a vezikulák eltávolítása a daganatos betegségek adjuváns terápiájaként, valamint génterápiás és gyógyszerszállító eszközként történő alkalmazása új mérföldkövet jelenthet az orvostudományban.

Kulcsszavak: extracelluláris vezikula, exoszóma, mikrovezikula, gyulladásos betegség, onkológiai betegség

EXTRACELLULAR VESICLES IN INFLAMMATORY AND ONCOLOGICAL DISEASES

The emerging role of extracellular vesicles is widely accepted in both physiological pathological processes, e.g. inflammatory and oncological diseases. Studying the number and the molecular composition of the vesicles may contribute to the development of novel medical diagnostic methods. Removal of vesicles as adjuvant therapy in oncology and application of vesicles as gene therapy and drug delivery vehicles may provide new milestones in medicine.

Keywords: extracellular vesicles, exosome, microvesicle, inflammatory disease, oncology

Bevezetés

Az extracelluláris vezikulákról 1946-ban azt írták le, hogy vérlemezke-eredetű prokoaguláns részecskék [1], később vérlemezkeporoknak nevezték őket [2]. A tudomány mai állása szerint minden sejt konstitutívan bocsát ki jelvivő extracelluláris vezikulákat. Bár klasszifikációjuk alapvetően biogenezisük alapján történik, egyértelmű molekuláris markerek hiányában egyelőre a vezikulák legbiztonságosabb nomenklatúrája a méretükön alapul. Eszerint nagyméretű vezikulákat (apoptotikus testek), közepes méretű vezikulákat (mikrovezikulák) és kis vezikulákat (exoszómák) különítünk el [3]. Ahogy a nevezéktanuk egységesítésére, úgy az izolálásukra, illetve különféle módon történő jellemzésükre is standardizációs törekvések zajlanak [4]. Mára már szinte az összes típusú sejtől és biológiai folyadékból izoláltak vezikulákat [5]. Több területen leírták a szervezet működésének fenntartásában betöltött szerepüket. A központi idegrendszerben például a neuron-astrocyta kommunikációban [6], a nyálban található vezikuláknak pedig a sebgyógyulásban van fontos szerepük [7]. A szoptatás első hat hónapjában az anyatej olyan vezikulákat tartalmaz, amelyek nagy mennyiségben hordoznak miRNS-eket.

Ez utóbbiak révén valószínűleg hozzájárulnak a csecsemő immunrendszerének fejlődéséhez [8]. Az urogenitalis rendszerben a mikroorganizmusok szervezetbe jutásának megakadályozásában játszanak szerepet [9], valamint a megtermékenyítésben is alapvető jelentőségük van [10]. A fiziológiás állapotokon kívül patológias körülmények közt is kimutathatók, továbbá részt vesznek egyes betegségek patomechanizmusában. A vezikulákról szóló összefoglaló cikksorozat eme második része a vezikulák betegségeiben betöltött szerepéről fog szólni. Az első rész a vezikulák képződéséről és szerkezetéről szóló általános bevezető [11].

EV-k szerepe gyulladásos betegségeiben

Számos gyulladásos – mind szervspecifikus, mind szisztémás – autoimmun betegségben, például rheumatoid arthritisben (RA), szisztémás lupus erythematosusban és Sjögren-szindrómában leírták, hogy a betegek vérében több vérlemezke-eredetű mikrovezikula detektálható, mint az egészséges kontrollokban. Ennek hátterében az állhat, hogy az autoimmun betegségekre általánosságban jellemző fokozott immunsejt-aktiváció hatására megnő a sejtek mikrovezikula-kibocsá-

tása. Ezen jelenséget alapul véve a jövőben akár biomarkerként is mérhetőek lehetnek a mikrovezikulák gyulladásos betegségeiben [12]. Rheumatoid arthritisben a vérlemezke-eredetű mikrovezikulák száma korrelál a betegség súlyosságával [13], valamint a gyulladt ízületből származó synovialis folyadék is tartalmaz vérlemezke, leukocita- és makrofágeredetű mikrovezikulákat is. Leírták a leukocytaeredetű mikrovezikulák koaguláns hatását, így feltételezhetően arthritisekben a gyulladt ízületben a mikrovezikuláknak szerepük lehet a lokális hiperkoagulációban és fibrindepozícióban [14]. RA-ban jellegzetes synovialis mikrovezikula-profilok figyelhetők meg; a CD3+CD8+ T-sejt eredetű mikrovezikulák száma szignifikánsan nő RA-ban osteoarthritishez és juvenilis idiopathiás arthritishez képest. Így elméletileg a nem differenciált arthritis kimenetele megjósolható lehet a biomarkerek, többek között a synovialis folyadékban található mikrovezikulák analízisével [15]. Szisztémás lupus erythematosusban (SLE) a vérlemezke-eredetű mikrovezikulák száma nem korrelált a betegség súlyosságával, azonban negatív korrelációt mutatott az anti-DNS antitestek mennyiségével és az sPLA2- (foszfolipáz A2) aktivitással. Ennek az lehet a magyarázata, hogy súlyosabb betegségeken a megnövekedett szekretoros foszfolipáz (főleg sPLA2) aktivitás a keringő vezikulák destrukciójához vezet. Ilyen esetekben a mikrovezikula-szám meghatározása mellett az sPLA2 aktivitásának egyidejű mérése is szükséges [12]. A vérlemezke-eredetű mikrovezikulák növekedése hozzájárulhat rheumatoid arthritisben a kardiovaszkuláris társbetegségek kialakulásához, mert azok prokoaguláns és vérlemezke proinflammatorikus aktivátor tulajdonságúak [16], illetve csökkenthetik az endothelialis sejtek protektív funkcióját és angiogenezist indukálhatnak [17]. Szisztémás lupus erythematosusban pedig a trombózis- és kardiovaszkuláris kockázat növekedéséhez járulhat hozzá a mikrovezikulák mennyiségének növekedése [18]. Szisztémás sclerosisban szintén emelkedik a vérben keringő vezikulák száma, amely fordítottan korrelál a módosított Rodnan-féle bőrpontszámmal (MRSS; a bőrtünetek súlyosságát jelzi szisztémás sclerosisban) [19].

Nemcsak a vezikulaszám változásának, hanem a vezikulák molekuláris összetételének is jelentősége lehet egyes betegségek patomechanizmusában. A gyulladás iniciációs fázisában PAMP és DAMP, azaz patogén- és szöveti károsodás asszociált molekuláris mintázat tartalmú vezikulák is szerephez juthatnak, melyek inflammatorikus reakcióhoz vezethetnek az antigénprezentáló sejteken keresztül [20]. A vezikulákban található autoantigének, mint pl. a citrullinált fehérjék, a DEK fehérje és az alfa-enoláz alapján feltételezhető a vezikulák fontos szerepe az autoimmun folyamatokban [21, 22]. A gyulladásos betegségek propagációs fázisában a proinflammatorikus citokineket, mint az IL-1 β és IL-18, kemokineket, lipid mediátorokat és mikroRNS-eket hordozó vezikuláknak lehet jelentőségük [23, 24]. RA-ban a gyulladás effektor fázisában a synovialis fibroblastok által kibocsátott mät-

rixdegradáló glikozidáz enzimeket tartalmazó vezikulák részt vesznek a csontteroziók kialakulásban [25]. Makrofágeredetű proteolitikus mátrix metalloproteináz tartalmú vezikulák dohányzás hatására történő felszabadulását írták le humán mintákban [26].

EV-k szerepe onkológiai betegségeken

A vezikulakibocsátás általános jelenség, minden emberi sejt termel extracelluláris vezikulákat, így a daganatsejtek is. Tumoros transzformált sejtek esetében kifejezetten nagy mennyiségű vezikula kibocsátását figyelték meg. Méretük és felszíni enzimeik révén a tumoreredetű vezikulák maguknál a daganatsejteknel hamarabb kerülhetnek ki a vérkeringésbe.

Az exoszómák szerepe az onkológiai betegségek patomechanizmusában sokrétű. Egyrészt a tumoreredetű exoszómák onkogéneket szállíthatnak, melynek következtében közvetetten képesek lehetnek egészséges sejtek daganatsejteké transzformálására [27]. Másrészt a tumoreredetű exoszómák akár immunosuppresszív hatásúak is lehetnek azáltal, hogy az általuk hordozott FasL a T-sejtek apoptózisához vezethet [28]. TGF β szállításával pedig a regulatórikus T-sejtek képződését/aktiválódását indukálhatják, valamint az NK- (natural killer) sejteket és a citotoxikus T-sejteket gátolhatják [29]. Harmadrészt pedig jelentős szerepük lehet a metasztázisok képzésében is, mivel a tumoreredetű exoszómák lehetővé tehetik a tumorsejtek számára, hogy az immunológiai őrizet alól elszökjenek, valamint előkészítik a premetasztázis területet a véráramba került tumorsejtek kitapadásához. Erre jó példa, hogy a vezikulák egy őrszemnyirokcsomóba eljutva ott a MAPK vagy a VEGF jelátviteli útvonalakat aktiválhatják, így képesek lehetnek előkészíteni a mikrokörnyezetet a tumor számára [30].

A mikrovezikuláknak is jelentős szerepük van a daganatok progressziójában, metasztázisképzésében [31], a tumor angiogenezisben [32] és -túlélésben, valamint az „immunológiai felügyelet” kikerülésében [33]. A daganatellenes gyógyszerrel szemben a tumor a mikrovezikulák közvetítésével is rezisztenssé válhat azáltal, hogy a mikrovezikulák funkcionális rezisztencia fehérjéket szállíthatnak, például P-glikoproteint (P-gp) és multidrug rezisztens proteint (MRP-1) a rezisztens tumorsejtekről a szenzitív tumorsejtekre [34, 35]. Megemelkedett mikrovezikula-számot írtak le nem kissejtes tüdőcarcinómában [36] és glioblastomában is az egészséges populációhoz viszonyítva [37], valamint az emlőrákos páciensekben is magasabb volt a mikrovezikulák száma az egészségesekhez és a jóindulatú emlődaganatos páciensekhez képest egyaránt [38]. Egyes daganatokban a betegség progressziójával folyamatosan nőtt a vezikulák száma. Tehát a vezikulaszám mérése akár a daganatok malignitásának diagnosztikus markere és progressziójának jelzője is lehet a jövőben [39]. Számos extracelluláris vezikulák által szállított fe-

hérjéről és mikroRNS-ről leírták már, hogy szignifikánsan nagyobb számban fordult elő egymagában vagy más molekulákkal együtt daganatos betegek vezikuláiban, mint egészségesekben. Ezeknek a patológiás körülmények között megváltozott expressziójú mikroRNS-eknek és fehérjéknek a mérése akár a jövőben egyes daganattípusok diagnosztizálására is szolgálhat [40]. A tumorsejtek által nagy mennyiségben kibocsátott vezikulák vizsgálatával a vérből, vagy a biopszia során nyert mintából arról is információt kaphatunk a jövőben, hogy az egyénnek melyik terápia lenne a legmegfelelőbb, illetve a daganat státuszáról is pontos képet szerezhethünk, így személyre szabott kezelések válhatnak kivitelezhetővé.

EV-k terápiás alkalmazása

Felvetődik, hogy daganatos betegségekben adjuváns terápiaként lehetne-e majd alkalmazni a jövőben a vezikulák eltávolítását a keringésből. A tumorok növekedésében és túlélésében szerepet játszó vezikulák eltávolításával a HER2-t (humán epidermalis növekedési faktor receptor 2-es típusa) túlexpresszáló mellrákban az anti-HER2 trastuzumab is hatékonyabb lenne, mert azt így nem kötnék meg az onkofehérjét szállító, felszínükön HER2 receptort hordozó exoszómák. Erre kínálhat megoldást az Aethlon Medical cég által kifejlesztett ADAPT (adaptive dialysis-like affinity platform technology = adaptív, dialízisszerű, affinitásalapú technológia) rendszer, mely képes a 200 nm alatti részecskéket kiszűrni a vérből extracorporalisan [41].

A génterápiában a vezikulák RNS- és DNS-szállító képességét kihasználva lehet a jövőben biotechnológiai úton előállított targetált exoszómákkal célzott kezeléseket alkalmazni [42]. 2017 januárjában publikált közlemény szerint az AAV (adenoasszociált vírus) tartalmú exoszómák hatékonyan juttatnak transzgéneket egér belső fül halló- és egyensúlyozó szőrsejtjeihez. A süketség egyik egérmódelijén végzett kísérlet eredményeként az egerek részlegesen visszanyerték hallásukat, és egyensúlyzavaruk is helyreállt [43]. A célzott, osteoclastogenezist gátló targetált exoszómák gyulladásos ízületi betegségekben, osteoporosisban, osteopeniában, Paget-kórban vagy akár az óriássejtes csonttumor és a csonttáttétek terápiájában is hatásos kezelések lehetnek a jövőben.

A liposzomális gyógyszerkészítményekhez hasonlóan gyógyszermolekulák célba juttatására is képesek lehetnek a vezikulák. A célzott hatóanyag-bevitelnek számos előnye van a gyógyszer kémiai stabilitásának, oldhatóságának és bihasznosulásának növekedésétől elkezdve a szabályozott felszabaduláson át a dózis és a mellékhatások csökkenéséig, ami kis terápiás szélességű hatóanyagoknál különösen fontos a farmakológiában [44]. Sun és munkatársai a hatékony anti-inflammatorikus és antioxidáns polifenol vegyületet, a kurkumint vitték be exoszómákba. A gyógyszer szállító vezikulák előnye a liposzomális készítményekkel szemben az lehet,

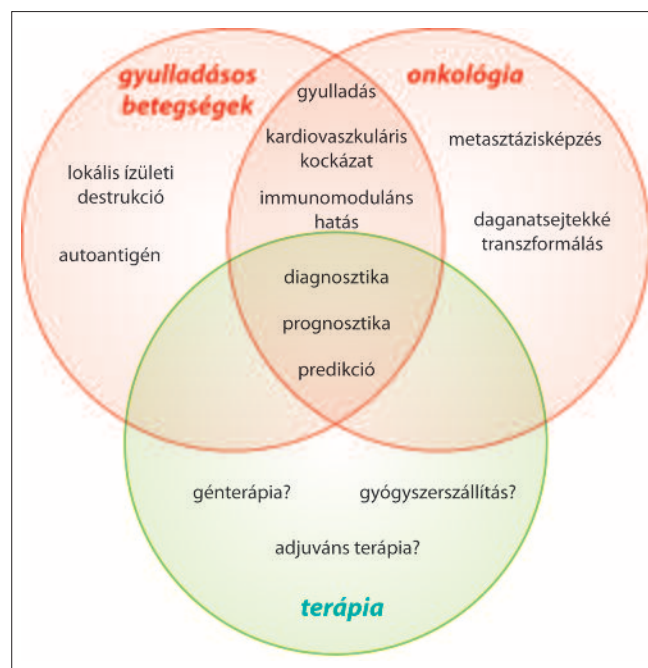
hogy nem indukálnak a szervezetben immunválaszt, illetve egy célsejten több útvonal stimulálására is képesek lehetnek egy időben [45].

Összegzés

RA-s betegek synovialis folyadékában található vérelemzés és leukocytaeredetű mikrovezikulák fontos szerepet játszhatnak a gyulladás és a lokális ízületi destrukció kialakulásában a synovialis fibroblastok aktiválása révén. RA-ban és SLE-ben a megnövekedett vezikulaszám növelheti a kardiovaszkuláris betegségek kockázatát. A vezikulák autoantigének és proinflammatorikus citokinek szállításával aktívan részt vehetnek számos gyulladásos betegség patomechanizmusában (1. ábra).

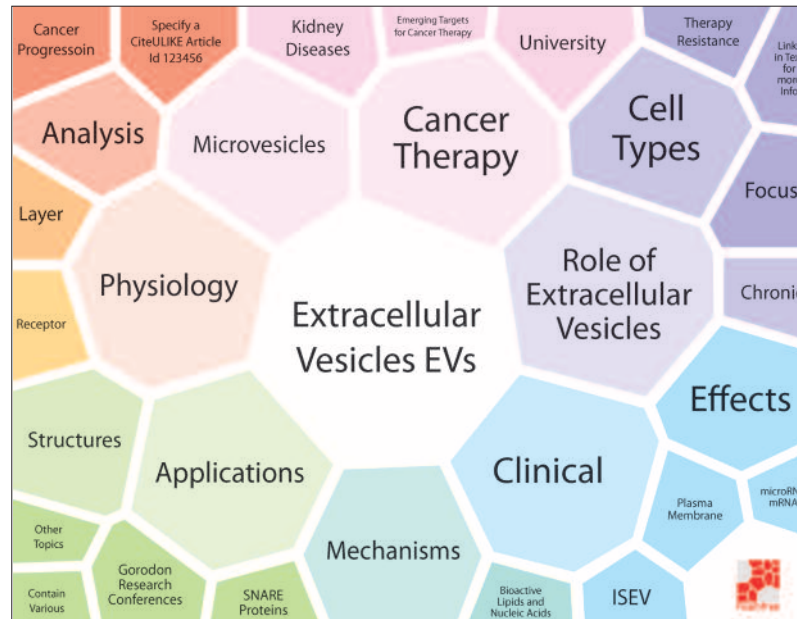
A tumoreredetű exoszómák és mikrovezikulák képesek az egészséges sejtek transzformálására, immunszuppresszív hatásúak lehetnek, és a metasztázisok kialakításában is jelentős szerepük lehet. A vezikulák vizsgálata az egyes daganattípusok diagnosztizálására, osztályozására, valamint progressziójának és malignitásának megítélésére szolgálhat a jövőben, továbbá az egyén számára legmegfelelőbb terápiás terv felállításában is a szakemberek segítségére lehet (1. ábra).

Az orvostudomány a jövőben a daganatok adjuváns terápiájaként alkalmazhatja a vezikulák szervezetből történő eltávolítását, emellett a génterápiában is új lehetőségek nyílnak meg a vezikulák alkalmazásával és a vezikulák új gyógyszer szállító eszközökként is felhasználásra kerülhetnek. A jövőben a keringő vezikula profil vizsgálatának számos beteg-



1. ábra.

Extracelluláris vezikulák szerepe gyulladásos és onkológiai betegségekben, valamint terápiás alkalmazásuk



2. ábra.

„EV therapy” keresési kulcsszavakra kapott FoamTree a carrot2.org oldalon

ség diagnosztikájában, prognosztikájában vagy predikciójában is szerepe lehet. A vezikulák számának, koncentrációjának és molekuláris összetételének a vizsgálata nagyban segítheti az orvosi döntéshozatalt a jövőben (2. ábra).

IRODALOM

- [1] Chargaff E, West R: The biological significance of the thromboplastic protein of blood. *J Biol Chem* 1946; 166(1): 189-97.
- [2] Wolf, P.: The nature and significance of platelet products in human plasma. *Br J Haematol* 1967; 13(3): 269-88.
- [3] Gyorgy B, Szabó TG, Pásztói M, et al.: Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68(16): 2667-88.
- [4] Inal JM, Kosgodage U, Azam S, et al.: Blood/plasma secretome and microvesicles. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1834(11): 2317-25.
- [5] Yanez-Mo M, Siljander PR, Andreu Z, et al.: Biological properties of extracellular vesicles and their physiological functions. *J Extracell Vesicles* 2015; 4: 27066.
- [6] Morel L, Regan M, Higashimori H, et al.: Neuronal exosomal miRNA-dependent translational regulation of astroglial glutamate transporter GLT1. *J Biol Chem*, 2013. 288(10): p. 7105-16.
- [7] Berckmans RJ, Sturk A, van Tienen LM, et al.: Cell-derived vesicles exposing coagulant tissue factor in saliva. *Blood* 2011; 117(11): 3172-80.
- [8] Zhou Q, Li M, Wang X, et al.: Immune-related microRNAs are abundant in breast milk exosomes. *Int J Biol Sci* 2012; 8(1): 118-23.
- [9] Kleinjan A, Böing AN, Sturk A, et al.: Microparticles in vascular disorders: how tissue factor-exposing vesicles contribute to pathology and physiology. *Thromb Res* 2012; 130 (Suppl 1): S71-3.
- [10] Sullivan R, Saez F: Epididymosomes, prostasomes, and liposomes: their roles in mammalian male reproductive physiology. *Reproduction* 2013; 146(1): R21-35.
- [11] Försönits A, Pálóczi K, Buzás E: Extracelluláris vezikulák. *Immunológiai Szemle/Immunology Quarterly*, 2016; 8: 4-9.
- [12] Sellaam J, Proulle V, Jüngel A, et al.: Increased levels of circulating microparticles in primary Sjogren's syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and relation with disease activity. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(5): R156.
- [13] Knijff-Dutmer EA, Koerts J, Nie R, et al.: Elevated levels of platelet microparticles are associated with disease activity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(6): 1498-503.
- [14] Berckmans RJ, Nieuwland R, Tak PP, et al.: Cell-derived microparticles in synovial fluid from inflamed arthritic joints support coagulation exclusively via a factor VII-dependent mechanism. *Arthritis Rheum* 2002; 46(11): 2857-66.
- [15] Gyorgy B, Szabó TG, Turiák L, et al.: Improved flow cytometric assessment reveals distinct microvesicle (cell-derived microparticle) signatures in joint diseases. *PLoS One*, 2012; 7(11): e49726.
- [16] Wang H, Wang ZH, Kong J, et al.: Oxidized low-density lipoprotein-dependent platelet-derived microvesicles trigger procoagulant effects and amplify oxidative stress. *Mol Med* 2012; 18: 159-66.
- [17] Rautou PE, Vion AC, Amabile N, et al.: Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. *Circ Res*, 2011. 109(5): p. 593-606.
- [18] Pereira J, Alfaro G, Goycoolea M, et al.: Circulating platelet-derived microparticles in systemic lupus erythematosus. Association with increased thrombin generation and procoagulant state. *Thromb Haemost* 2006; 95(1): 94-9.
- [19] Guiducci S, Distler JH, Jüngel A, et al.: The relationship between plasma microparticles and disease manifestations in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(9): 2845-53.

- [20] Goh FG, Midwood KS: Intrinsic danger: activation of Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(1): 7-23.
- [21] Turiak L, Misják P, Szabó TG, et al.: Proteomic characterization of thymocyte-derived microvesicles and apoptotic bodies in BALB/c mice. *J Proteomics* 2011; 74(10): 2025-33.
- [22] Skriner K, Adolph K, Jungblut PR, Burmester GR: Association of citrullinated proteins with synovial exosomes. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 3809-14.
- [23] Kojima F, Kapoor M, Kawai S, Crofford LJ: New insights into eicosanoid biosynthetic pathways: implications for arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2006; 2(2): 277-91.
- [24] Gulinelli S, Salaro E, Vuerich M, et al.: IL-18 associates to microvesicles shed from human macrophages by a LPS/TLR-4 independent mechanism in response to P2X receptor stimulation. *Eur J Immunol* 2012; 42(12): 3334-45.
- [25] Lo Cicero A, Majkowska I, Nagase H, et al.: Microvesicles shed by oligodendroglioma cells and rheumatoid synovial fibroblasts contain aggrecanase activity. *Matrix Biol* 2012; 31(4): 229-33.
- [26] Li CJ, Liu Y, Chen Y, et al.: Novel proteolytic microvesicles released from human macrophages after exposure to tobacco smoke. *Am J Pathol* 2013; 182(5): 1552-62.
- [27] Al-Nedawi K, Meehan B, Micallef J, et al.: Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells. *Nat Cell Biol* 2008; 10(5): 619-24.
- [28] Martinez-Lorenzo MJ, Anel A, Alava MA, et al.: The human melanoma cell line MelJuSo secretes bioactive FasL and APO2L/-TRAIL on the surface of microvesicles. Possible contribution to tumor counterattack. *Exp Cell Res* 2004; 295(2): 315-29.
- [29] Liu C, Yu S, Zinn K, et al.: Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function. *J Immunol* 2006; 176(3): 1375-85.
- [30] Hood JL, San, RS, Wickline SA: Exosomes released by melanoma cells prepare sentinel lymph nodes for tumor metastasis. *Cancer Res* 2011; 71(11): 3792-801.
- [31] Gong J, Luk F, Jaiswal R, et al.: Microparticles Mediate the Intercellular Regulation of microRNA-503 and Proline-Rich Tyrosine Kinase 2 to Alter the Migration and Invasion Capacity of Breast Cancer Cells. *Front Oncol* 2014; 4: 220.
- [32] Kim CW, Lee HM, Lee TH, et al.: Extracellular membrane vesicles from tumor cells promote angiogenesis via sphingomyelin. *Cancer Res* 2002; 62(21): 6312-7.
- [33] Huber V, Fais S, Iero M, et al.: Human colorectal cancer cells induce T-cell death through release of proapoptotic microvesicles: role in immune escape. *Gastroenterology* 2005; 128(7): 1796-804.
- [34] Bebawy M, Combes V, Lee E, et al.: Membrane microparticles mediate transfer of P-glycoprotein to drug sensitive cancer cells. *Leukemia* 2009; 23(9): 1643-9.
- [35] Lu JF, Luk F, Gong J, et al.: Microparticles mediate MRP1 intercellular transfer and the re-templating of intrinsic resistance pathways. *Pharmacol Res* 2013; 76: 77-83.
- [36] Fleitas T, Martínez-Sales V, Vila V, et al.: Circulating endothelial cells and microparticles as prognostic markers in advanced non-small cell lung cancer. *PLoS One* 2012; 7(10): e47365.
- [37] Reynes G, Vila V, Fleitas T, et al.: Circulating endothelial cells and procoagulant microparticles in patients with glioblastoma: prognostic value. *PLoS One* 2013; 8(7): e69034.
- [38] Toth B, Nieuwland R, Liebhadt S, et al.: Circulating microparticles in breast cancer patients: a comparative analysis with established biomarkers. *Anticancer Res* 2008; 28(2a): 1107-12.
- [39] Kim HK, Nieuwland R, Liebhadt S, et al.: Elevated levels of circulating platelet microparticles, VEGF, IL-6 and RANTES in patients with gastric cancer: possible role of a metastasis predictor. *Eur J Cancer* 2003; 39(2): 184-91.
- [40] Tanaka Y, Kamohara H, Kinoshita K, et al.: Clinical impact of serum exosomal microRNA-21 as a clinical biomarker in human esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer*, 2013; 119(6): 1159-67.
- [41] Marleau AM, Chen CS, Joyce JA, Tullis RH: Exosome removal as a therapeutic adjuvant in cancer. *J Transl Med* 2012; 10: 134.
- [42] Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H, et al.: Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol* 2011; 29(4): 341-5.
- [43] Gyorgy B, Sage C, Indzhukulian AA, et al.: Rescue of Hearing by Gene Delivery to Inner-Ear Hair Cells Using Exosome-Associated AAV. *Mol Ther* 2017; 25(2): 379-391.
- [44] Antal I, Klebovich I, Ludányi K: Kémiai ellenőrző vizsgálatok a gyógyszertechnológiában. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2012.
- [45] Sun D, Zhuang X, Xiang X, et al.: A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. *Mol Ther* 2010; 18(9): 1606-14.

(Dr. Kovács Orsolya Tünde, Semmelweis Egyetem Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, 1089 Budapest, Nagyvárad tér 4., e-mail: kovacsorsolyatunde@gmail.com)

SZERETETTEL VÁRJUK A MEDICINA KÖNYVESBOLTJAIBAN

1091 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 91/A

1088 BUDAPEST, BAROSS U. 21.

A sejtközvetített immunitás változása asthmával szövődött terhességben

TAMÁSI LILLA, BÍRÓ ANDREA, DOMBAI BRIGITTA, OROSZI DÓRA, LOSONCZY GYÖRGY

Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, Budapest

Az asthma bronchiale a terhességben előforduló egyik leggyakoribb krónikus betegség. A terhesség és az asthma kölcsönhatása kétirányú: a terhesség befolyásolja az asthma klinikai tüneteit, és fordítva, az anyai asthma is hatással van a terhesség kimenetelére. Asthmával szövődött terhességben a betegség lefolyását, tünetességét a betegség és a graviditás kétirányú immunológiai kölcsönhatása befolyásolja. A magzat szemiallograft az anyai immunrendszer számára, ezért a fiziológiás terhesség nélkülözhetetlen eleme az aktív immuntolerancia: az egészséges terhességet a perifériás T-helper-(Th-) 2 lymphocyták túlsúlya, illetve a regulatorikus T-sejtek (Treg-) prevalenciájának emelkedése jellemzi. Az IL-17 termelése alapján Th17-nek elnevezett sejtek proinflammatorikus hatását a Treg-sejtek ellensúlyozzák. Az allergiás asthmára légúti és perifériás Th2-dominancia jellemző, továbbá, a Treg-sejtek perifériás aránya alacsonyabb. Az asthma patogenezisében a kórosan magas arányú légúti és keringő Th17-immunitásnak is igazolt szerepe van. Míg korai asthmában, az atópia kialakulása során döntően a Th1/Th2 egyensúly elvesztése (Th2-dominancia) az alapvető, a már fennálló asthma tüneteinek fokozódása inkább a Th17/Treg egyensúly elvesztésének (Th17-dominancia) következménye. A jelen közlemény részben az egészséges és asthmás terhességben eddig ismert perifériás T-sejt-változásokat összegzi, részben ez irányú saját kutatásainkat ismerteti. Eredményeink alapján megállapítható, hogy az egészséges terhességre jellemző Th1/Th2 és Treg/Th17 lymphocyták arányok érzékeny egyensúlya asthmával szövődött terhességben megváltozik: a legfontosabb változás a Treg/Th17 sejtarány csökkenése, ami együtt jár a sejtimmunológiai jellemzők és magzati növekedés kapcsolatának megszűnésével.

Kulcsszavak: asthma, terhesség, sejtközvetített immunitás, Treg-sejt, Th17-sejt

CELLULAR IMMUNOLOGICAL CHANGES IN ASTHMATIC PREGNANCY

Asthma is a chronic disease frequently complicating pregnancy. Asthma and pregnancy are interrelated in a bidirectional way: pregnancy affects the clinical presentation of asthma, while asthma may influence the outcome of the pregnancy. Immunological interaction between asthma and gestation has an effect on the symptoms and severity of asthma during pregnancy. Immune system of the expectant woman recognises the fetus as a semi-allograft, therefore the active immune-tolerance observed in gestation plays an inevitable role preserving a healthy pregnancy. Physiological gestation is characterized by an increased prevalence of regulatory T (Treg) cells and a peripheral dominance of type 2 helper T lymphocytes (Th2 cells). Treg cells antagonize the proinflammatory effect of the type 17 helper T cells, which produce interleukin-17 (IL-17). Allergic asthma is characterized by the dominance of the Th2 cells and a decreased ratio of the Treg lymphocytes. High prevalence of Th17 cells in the airways and the circulation also contributes in the pathogenesis of asthma. The loss of balance between the presence of Th1 and Th2 cells seems to be the basis of atopy and developing asthma, while the worsening of existing asthma can be traced back to the escalating dominance of the Th17 lymphocytes. Our review summarizes the previously discovered changes in the peripheral T cell subtypes in healthy pregnancy and pregnancy complicated with asthma, and describes our own research in this field. Our results indicate that the delicate balance between Th1/Th2 and Treg/T17 lymphocytes changes in asthmatic pregnancy: the most important phenomenon is the decrease in the ratio of Treg/T17 cells.

Keywords: asthma, pregnancy, cellular immune responses, Treg cells, Th17 cells

Az asthma bronchiale klinikai jellemzői

Az asthma bronchiale a légutak krónikus gyulladásos megbetegedése. A vezető tünetek a nehézlégzés, köhögés, mellkasi

nyomásérzés és a tüdők felett hallható sípolás, bűgás. A betegség lefolyása változó, a tünetek spontán vagy gyógyszer hatására megszűnnek, ugyanakkor váratlanul súlyos, akár életveszélyes állapotromlás alakulhat ki [1, 2].

Magyarországon 300 000 a regisztrált asthmások száma, közülük 180 000 nőbeteg, legnagyobb gyakorisággal a fogamzóképes korosztályban [3], ami miatt az asthma az egyik leggyakoribb terhességet komplikáló krónikus betegség [4]. Becsült adatok alapján Európában a terhes asszonyok legalább 4%-a szenved asthmában [5].

A diagnózis a tünetek mellett a jellemző légzésfunkciós eltérések detektálásán alapszik. A legfontosabb légzésfunkciós paramétereket erőltetett kilégzési manőver során mérjük; ezek az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV_1 – forced expiratory volume in 1 second; l), az erőltetett kilégzés során mért vitálkapacitás (FVC – forced vital capacity; l), a FEV_1 /FVC aránya, és a kilégzési csúcsáramlás (PEF – peak expiratory flow; l/sec) [1, 2]. Az asthma osztályzásának alapja a kontroll szintje, a kezelés célja pedig a minél teljesebb tünetmentesség, a betegség ún. kontrollált állapotának elérése és fenntartása, minél kisebb jövőbeli rizikó mellett. Az

1. táblázat az asthma kontrollszint alapján történő osztályozását, illetve az exacerbatio jövőbeli kialakulásának kockázati tényezőit mutatja be. Fontos kiemelni, hogy a terhesség asthma-ban önmagában is exacerbatio kockázati tényezőnek számít [1, 2].

Az asthma és a terhesség klinikai kölcsönhatásai

A fejlett országokban a várandósok 8,3–13,9%-a asthmás [6]. A két állapot között kétirányú kölcsönhatás áll fenn: egyrészt az asthma befolyásolhatja a terhesség kimenetelét, másrészt maga a várandósság is hatással van az asthma tünetességére, súlyosságára [7]. Régóta ismert az ún. „egyharmados szabály”: az asthmás terhesek tünetei tekintetében az esetek egyharmadában romlás, egyharmadában javulás figyelhető

1. táblázat. Az asthmakontroll szintjének meghatározása (A) és a betegség exacerbatiójának kockázati tényezői (B) [1, 2]

A) AZ ASTHMA KLINIKAI KONTROLLJÁNAK MEGHATÁROZÁSA (LEHETŐSÉG SZERINT 4 HETES PERIÓDUSRA VONATKOZTATVA)			
JELLEMZŐK	KONTROLLÁLT (mindegyik igaz)	RÉSZLEGESEN KONTROLLÁLT (bármelyik jellemző jelenléte bármely héten)	NEM KONTROLLÁLT
Nappali tünetek	nincs (≤ 2 alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2×	Bármely héten a részlegesen kontrollált asthma legalább három jellemzője fennáll
Fizikai aktivitás korlátozottsága	nincs	van	
Éjszakai tünetek, ébredések	nincs	van	
Rohamoldó gyógyszer iránti szükséglet	nincs (≤ 2 alkalom/hét)	gyakrabban, mint heti 2×	
Légzésfunkció (PEF vagy FEV_1)*	normális	< a kívánt érték vagy személyes maximum 80%-a	
Az asthma exacerbatiója kimeríti a nem kontrollált asthma fogalmát, és a fenntartó kezelés megfelelő voltának újraértékelését indokolja			
B) AZ ASTHMAEXACERBATIO KOCKÁZATI TÉNYEZŐI	Nem kontrollált, tünetes asthma		
	Nagy mennyiségű SABA használata		
	Elégtelen ICS-kezelés, rossz adherencia/eszközhasználat		
	Alacsony FEV_1 -érték (főleg, ha <60%)		
	A PEF-érték nagyfokú változékonysága		
	Jelentősebb pszichológiai vagy szociális-gazdasági problémák		
	Dohányzás		
	Szenzitizáltság esetén allergéneknek való kitettség		
	Társbetegségek: obesitas, rhinosinusitis, táplálékallergia		
	Köpet- vagy véreosinophilia		
	Terhesség		
	Asthma miatti intubáció vagy intenzív osztályos kezelés a kórelőzményben ≥ 1 súlyos exacerbatio az elmúlt 12 hónapban		

SABA: rövid hatású β_2 -receptor-agonista; ICS: inhalációs kortikoszteroid; FEV_1 : erőltetett kilégzési másodperctérfogat; PEF: kilégzési csúcsáramlás

meg a terhesség alatt, míg az esetek egyharmadában nincs változás az asthma lefolyásában [8, 9]. Az asthma az esetek 60%-ában az első várandósság során megfigyelt irányban változik a későbbi terhességek alatt is, valamint a terhességet megelőzően fennálló súlyos asthma [10], illetve a rossz asthma-specifikus életminőség a korai terhesség idején [11] növekszik a várandósság alatt az asthmás tünetek romlásának kockázatát. A tünetek súlyosságát befolyásolhatja a magzat nem: lánymagzatok esetén magasabb a hospitalizációk száma [12], súlyosabbak az asthmás tünetek [13], illetve nagyobb a gyógyszerigény [14]. Ugyanakkor a magzat nemének hatását vizsgáló legnagyobb esetszámú kanadai vizsgálatban nem találtak a magzat nemétől függő különbséget az akut exacerbációk gyakoriságában és a gyógyszerhasználatban [15]. A betegség fellángolása, az asthmás exacerbációk a várandósság alatt bármelyik időpontban kialakulhatnak, ezek gyakorisága a második trimeszter végén, illetve a súlyos asthmások körében magasabb [16, 17]. Az inhalációs kortikoszteroid (ICS) terápia elégtelensége [18], a légúti vírusinfekciók [19], az elhízás [20] mind a terhesség alatti kontrollvesztés és az akut állapotromlás kockázati tényezői közé tartoznak. Az asthma terhesség alatt történő diagnosztikájának és kezelésének ismertetésétől terjedelmi okok miatt eltekintünk.

Másik oldalról, ismert az asthmás várandós nők esetében megmutatkozó magasabb kockázat a kedvezőtlen perinatalis kimenetel tekintetében [21–24]. Asthmával szövődött terhességben magasabb rizikóval fordul elő praeeclampsia, koraszülés, perinatalis mortalitás, alacsony születési súly, a gesztációs időhöz képest kis súly, terhességi hypertonia, császármetszés. Az anyai asthma okozta perinatalis történések rizikója befolyásolható megfelelő ellátással, a tünetmentes állapot és exacerbatiómentesség fenntartásával, az anyai asthmás gyulladás kontrolljával.

Sejtközvetített immunitás asthmával szövődött terhességben

A Th1-, Th2-, Th17- és Treg-sejtek aránya és szerepe fiziológiás terhességben

A magzat az apai eredetű antigének hordozása miatt szemiallograft az anyai immunrendszer számára. Egészséges terhességre ezért fiziológiás immunszupprimált állapot, immun-tolerancia jellemző, számos olyan mechanizmussal, amelyek kiiktatják az aktív anyai effektor immunválaszt a magzati antigének ellen [25]. Régen ismert tény, hogy az anyai immunrendszer felismeri a magzati antigéneket, amit igazol, hogy az anyai plazma az apai T-sejt receptorra (TCR) specifikus antitesteket tartalmaz. A fiziológiás, aktív maternofetalis immunválasz a sikeres, a magzat szempontjából „immunotrophic” terhesség nélkülözhetetlen folyamata. Ez azonban ak-

tív toleranciát eredményező immunválasz. A magzati antigének prezentációja például tolerogén aktív immunválaszt iniciál, nem klasszikus humán leukocytaantigén (HLA-) E és HLA-G révén történik [26–28]. A tolerancia kialakulásában további fontos lépés a Th2 típusú immunitás felé való eltolódás, amelyet a humorális immunválasz dominanciája jellemmez, míg a magzatot jobban veszélyeztető celluláris válasz gyengébb. Humán kutatások szerint ennek hiányában, a decidualis T-lymphocyták Th1 irányú differenciálódása, illetve az így kialakuló IFN- γ - és TNF- α -termelés mellett, spontán abortusz alakul ki [29]. Egészséges terhességben a Th2 irányú eltolódás mind a méhen belüli környezetben, mind a szisztémás anyai keringésben megfigyelhető, és hiányában a fiziológiás gesztáció fenntartása sérül [30]. Ismert azonban az is, hogy Th2-dominancia esetén is kialakulhat visszatérő vetélés, ugyanakkor IL-4-, IL-5- és IL-13-hiányos egérben normálisan zajló vemhességet írtak le. Ez arra utalhat, hogy a Th2-túlsúly talán mégsem az egyetlen és nélkülözhetetlen szabályzó elem a terhesség fenntartásában. Valószínű, hogy inkább a Th1/Th2 egyensúly igen pontos beállítása a döntő, amely Th2-dominanciával jellemezhető, de mind a Th1, mind a Th2 immunitás túlzott aktivitása káros a terhesség szempontjából [25].

A Treg-sejtek a terhesség alatt kulcsfontosságú résztvevők a perifériás tolerancia fenntartásában [31]. A keringő Treg-sejtek aránya a fiziológiás terhesség előrehaladtával folyamatosan emelkedik, a második trimeszterben eléri maximumát, majd a harmadik trimeszter alatt fokozatosan [31], szülés után pedig gyorsan csökken. A perifériás Treg-expanszió a fiziológiás terhesség nélkülözhetetlen eleme [32].

Az anya immunrendszere nem kizárólag a placenta rétegein át találkozik a magzati antigénekkal, hanem az anya perifériás keringésében is találhatók magzati eredetű fragmentumok [33]. A magzati sejtek antigénjeit az éretlen dendritikus sejtek felveszik, és perifériás toleranciát hoznak létre a regulátoros T-sejtek indukcióján, T-sejt-deléción vagy anergia létrehozásán keresztül [34].

A perifériás Th17-sejtek arányáról egészséges terhességben kevés adat áll rendelkezésre. Nakashima és mtsai vizsgálatában mindhárom trimeszterben hasonló volt a Th17-sejtek aránya a nem terhes egészségesekben megfigyelhetőhöz [35]. Ezzel ellentétben Santner-Nanan és mtsai a harmadik trimeszterbeli Th17-arányt alacsonyabbnak mérték, viszont – meglepő módon – a Th17-sejt-gyakoriság a decidualban magasabb volt, mint a perifériás vérben. Erre az lehet a magyarázat, hogy a méh ürege nem teljesen steril, és így a Th17-sejteknek az extracelluláris mikrobák elleni védekezésben lehet szerepe [36]. További vizsgálatok a perifériás Th17-sejtek arányának fiziológiás terhességre jellemző csökkenésének hiányát igazolták spontán vetélésben és praeeclampsiaiban [37, 38].

A keringő Th1- és Th2-sejtek aránya és szerepe asthmával szövődött terhességben

Asthmás asszonyok terhessége során bekövetkező immunológiai változások még jórészt ismeretlenek, ezen a területen kevés vizsgálat történt. Munkacsoportunk egy korábbi vizsgálatban, többnyire nem jól kontrollált asthmás várandósok esetében, nagy számban észlelt perifériás Th1- és Th2-sejteket. E két sejtcsoport aránya és a légzésfunkciós értékek között szignifikáns negatív korrelációt igazoltunk. A fentiek alapján arra következtettünk, hogy az asthmás várandós asszonyok légzésfunkciós károsodása összefüggésben áll a perifériás T-sejt-aktivációval. A Th1- vagy Th2-sejtek száma és az újszülöttek születési súlya között szintén negatív korreláció volt kimutatható, ami arra utalt, hogy a gátolt intrauterin növekedés hátterében, asthmával szövődött terhességben az aktív, asthmaasszociált anyai immunreakció állhat [39].

Egy későbbi, döntően kontrollált betegek bevonása mellett történt vizsgálatunkban arra utaló eredmények születtek, hogy az allergiás reakciók a terhességi immuntolerancia hatására gyengülhetnek is. Ebben a munkában nem terhes asthmásokban, valamint egészséges terhesekben is az immunrendszer aktiválódását emelkedett aktivált CD4+ és CD8+ effektor T-sejt arány jelezte. A többnyire jól kontrollált asthmás terhesekben azonban nem volt megfigyelhető további, additív vagy szinergista lymphocytaaktiváció, tehát az asthma és terhesség által okozott perifériás sejtimmunológiai változások nem „adódtak össze”. Emellett a betegség hatására bizonyos fiziológiás terhességi változások elmaradását észleltük. Egészséges terhesekben, a fokozott T-lymphocyta-apoptózis jeleként, magasabb számban voltak detektálhatók CD95+ T-sejtek, mint egészséges nem terhesekben (a CD95 a sejt-apoptózishoz, programozott sejthalálhoz vezető sejt felszíni antigén), és a CD95+ T-sejt-szám pozitív korrelációt mutat az egészséges terhesek újszülöttjeinek születési súlyával. Asthmával szövődött terhességben ez az immuntolerancia része-

ként kialakuló CD95+ sejtarány-emelkedés, valamint ennek összefüggése a születési súllyal nem volt kimutatható [40].

Korábbi eredményeink alapján tehát a szövődménymentes terhesség fiziológiás immunosuppresszív hatása csökkentheti az asthmára jellemző lymphocytaaktivációt, ami főleg kontrollált, tünetmentes esetekre jellemző. Másrészt, a tünetes, nem megfelelően kontrollált betegség fokozott Th1- és Th2-sejt-aktivációval jár, és a felerősödő celluláris immunfolyamatok nem csupán az asthmás panaszok kiújulását okozhatják, hanem a fiziológiás magzati növekedést is gátolhatják.

Az asthma és terhesség közötti kapcsolat sejtimmunológiai alapjainak pontosabb leírása azonban még várat magára. A Treg- és Th17-sejtek arányával, ezek klinikai jellemzőkkel való összefüggésével kapcsolatosan kutatásaink előtt nem volt adat.

Célkitűzés

A terhesség és asthma kétirányú kölcsönhatásai hátterében álló T-sejtes immunválaszok még nem kerültek leírásra, így kutatómunkánk legfőbb célja a perifériás T-sejtes immunológiai egyensúly feltérképezése volt asthmával szövődött terhességben. A vizsgált perifériás vérben keringő lymphocyta-populációk legfontosabb ismert jellemzőit a 2. táblázat foglalja össze.

Módszerek

A keresztmetszeti vizsgálatokba rendre az alábbi csoportok kerültek bevonásra:

- egészséges nem terhes reprodukív korú nők (ENT),
- egészséges terhes asszonyok (ET),
- asthmás nem terhes reprodukív korú nők (ANT),
- asthmás terhes asszonyok (AT).

2. táblázat. A vizsgált sejtpopulációk és keringő potenciális biomarkerek legfontosabb ismert jellemzői

Sejtpopuláció	Legfontosabb fiziológiás funkció	Ismert adatok terhességben	Ismert adatok asthmában
Th1	Proinflammatorikus (antimikrobás védelem)	Perifériás prevalencia csökken	Perifériás prevalencia csökken/változatlan
Th2	Proinflammatorikus (eozinofil gyulladás)	Perifériás prevalencia emelkedik	Perifériás prevalencia emelkedik
Treg	Antiinflammatorikus, immunosuppresszív	Perifériás prevalencia emelkedik	Perifériás prevalencia csökken
Th17	Proinflammatorikus (neutrofil gyulladás)	?	Perifériás prevalencia emelkedik

(Th: T-helper lymphocyta; Treg: regulatorikus T-lymphocyta)

Az asthmás betegek minden vizsgálatban enyhe vagy közepesúlyos perzisztáló allergiás asthmások voltak, akik betegségét legalább 6 hónapja diagnosztizáltuk és a hatályos nemzetközi irányelv [2] alapján kezeltük. Az egészséges várandósok bevonása és vizsgálata a Semmelweis Egyetem I. Sz. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán történt.

Az asthmás betegek esetében részletes anamnéziszfelvétellel történt, rögzítésre kerültek a korábbi allergiás bőrpróba eredményei, a társbetegségek és a gyógyszerelés adatai, majd megtörténtek a légzésfunkciós és vérgázvizsgálatok, illetve a tünetek rögzítése. Légzésfunkciós és vérgázvizsgálatra, illetve asthmakontroll-meghatározásra a tanulmányok során rendre a két asthmás csoportban (AT, ANT) került sor. Az asthmakontroll szintjét az Asthmakontroll Teszt (ACT) kitöltésével mértük.

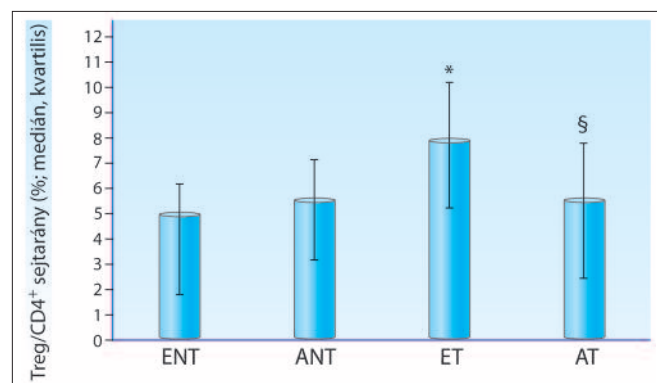
Az egyes sejtpopulációk (Th1/Th2/Treg/Th17) előfordulásának meghatározása áramlási citometriával történt a Semmelweis Egyetem I. Sz. Gyermekgyógyászati Klinikájának Molekuláris Biológiai Kutatólaboratóriumában.

Eredmények

A keringő Treg-sejt-arány változása és magzati fejlődéssel való összefüggése asthmával szövődött terhességben

A vizsgálatba bevont személyek adatait a 3. táblázat tartalmazza. A négy vizsgálati csoportban hasonló volt az életkor, a terhes csoportokban a vérévételkor és a szüléskor sem különbözött az átlagos terhességi hét, és a trimeszterenkénti megoszlás is hasonló volt a mintavétel idején. A születési súlyban nem találtunk eltérést az egészséges, ill. asthmás várandósok újszülöttjei között, aminek hátterében az asthma kontrolláltsága állhatott.

A keringő Treg-sejt-populációk arányában az ENT és ANT csoport között nem találtunk különbséget (4,88% [1,82, 6,19] vs. 5,51% [3,20, 7,21]; $p > 0,05$), ami feltehetően a hatékony antiinflammatorikus kezelésnek és jó asthmakontrollnak volt köszönhető az ANT csoportban. Egészséges terhességben, a vártak megfelelően, az ENT csoporthoz képest emelkedett volt a Treg-prevalencia (7,82% [5,27, 10,37] vs. 4,88% [1,82, 6,19]; $p < 0,05$). Az AT csoportban azonban a Treg-sejt-arány terhességre jellemző megemelkedése elmaradt; az AT csoportban az ET-től eltérő, az ANT csoport értékeihez hasonló, alacsonyabb Treg-prevalenciát észleltünk (5,53% [2,45, 7,83]; $p < 0,05$ vs. ET; 1. ábra).



1. ábra.

Treg- ($CD4+CD25+Foxp3+/CD4+$) sejtarányok a négy csoportban (a prevalencia a $CD4+$ sejtek %-ában kifejezve; * $p < 0,05$ ET vs. ENT; § $p < 0,05$ AT vs. ET; ENT – egészséges nem terhes, ANT – asthmás nem terhes, ET – egészséges terhes, AT – asthmás terhes)

Az ICS-t használó és nem használó ANT betegek Treg-prevalenciája nem különbözött szignifikánsan ($5,2\% \pm 0,5$ vs. $5,9\% \pm 0,6$; $p = 0,24$), és az AT csoportban is csak trend volt megfigyelhető az ICS-t használók javára ($6,3\% \pm 0,6$ vs.

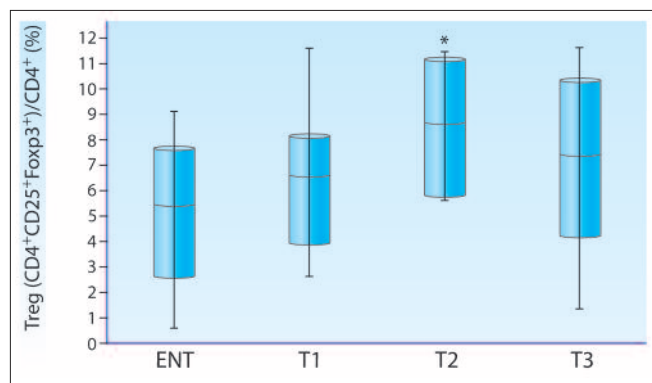
3. táblázat. A vizsgálatba bevont személyek adatai

	Egészséges nem terhes (ENT; n = 15)	Asthmás nem terhes (ANT; n = 62)	Egészséges terhes (ET; n = 33)	Asthmás terhes (AT; n = 61)
Kor (év; átlag $\pm$ SD)	35 $\pm$ 4	32 $\pm$ 5	33 $\pm$ 3	30 $\pm$ 3
Gesztációs kor (hét; átlag $\pm$ SD)	NA	NA	25 $\pm$ 9	24 $\pm$ 9
FEV1 (kívánt érték %; átlag $\pm$ SD)	NM	89 $\pm$ 10	NM	91 $\pm$ 6
ICS napi dózis (μ g, BDP-ekvivalens)	NA	400 (320–762)	NA	400 (240–400)
Születési súly (g; medián, kvartilis)	NM	NM	3235 (3053–3473)	3150 (2750–3465)

átlag $\pm$ SD; minden $p > 0,05$; BDP: beclomethason dipropionat

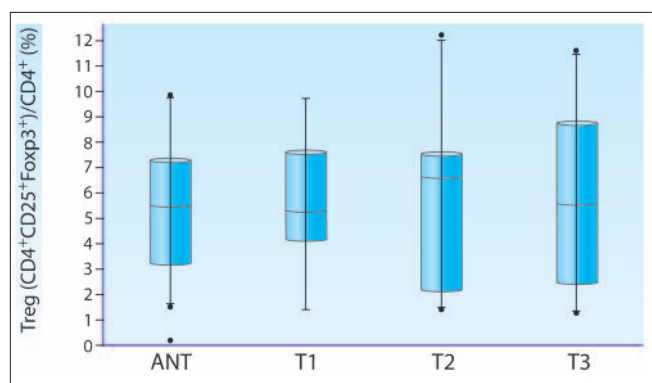
4,6% $\pm$ 0,5; $p = 0,06$). Az ACT teljes pontszám nem korrelált a Treg-gyakorisággal egyik asthmás csoportban sem.

Trimeszterenként elemezve a Treg-sejtek előfordulását, az ET asszonyokban a második trimeszterben (T2) szignifikáns Treg-prevalancia-emelkedés volt észlelhető az első (T1) trimeszterhez, illetve az ENT értékhez képest (2. ábra) – az AT csoportban ez az emelkedés elmaradt (3. ábra).



2. ábra.

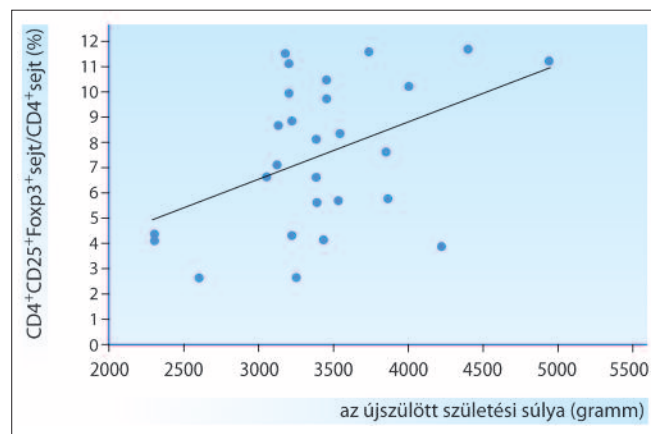
A Treg- (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) sejt-arány az egészséges terhesség trimeszterei (T) során ($p = 0,47$ T1 vs. ENT; $p = 0,025$ T2 vs. ENT; $p = 0,14$ T3 vs. ENT)



3. ábra.

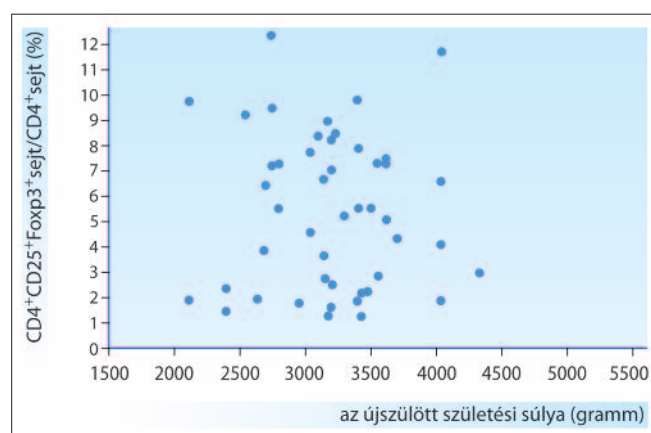
A Treg- (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) sejt-arány az asthmával szövődött terhesség trimeszterei (T) során (p minden esetben $>0,05$)

Az perifériásan is megnyilvánuló anyai T-sejtes immuntolerancia és a magzat egészséges fejlődése között feltételezett összefüggést megerősítette a Treg-arány és az újszülöttkori születési súly pozitív korrelációja egészséges terhes asszonyokban ($n = 27$, $r = 0,44$, $p = 0,02$; 4. ábra). Ezt az összefüggést azonban a konkomitáló asthma megszüntette: az AT csoportban a Treg-sejtek születési súlyal való összefüggése elmaradt, akár az összes újszülöttet elemeztük ($n = 47$, $r = 0,04$, $p = 0,76$; 5. ábra), akár fiúk és lányok csoportja szerinti bontásban (fiúk: $n = 21$, $r = 0,12$, $p = 0,6$; lányok: $n = 6$, $r = 0,07$, $p = 0,73$). Mindez arra utalt, hogy asthmával szövődött terhességben az immuntolerancia működése sérül, ami gátolhatja a magzati fejlődést.



4. ábra.

A Treg (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) prevalencia és a születési súly korrelációja egészséges terhességben ($n = 27$, $r = 0,44$, $p = 0,02$)



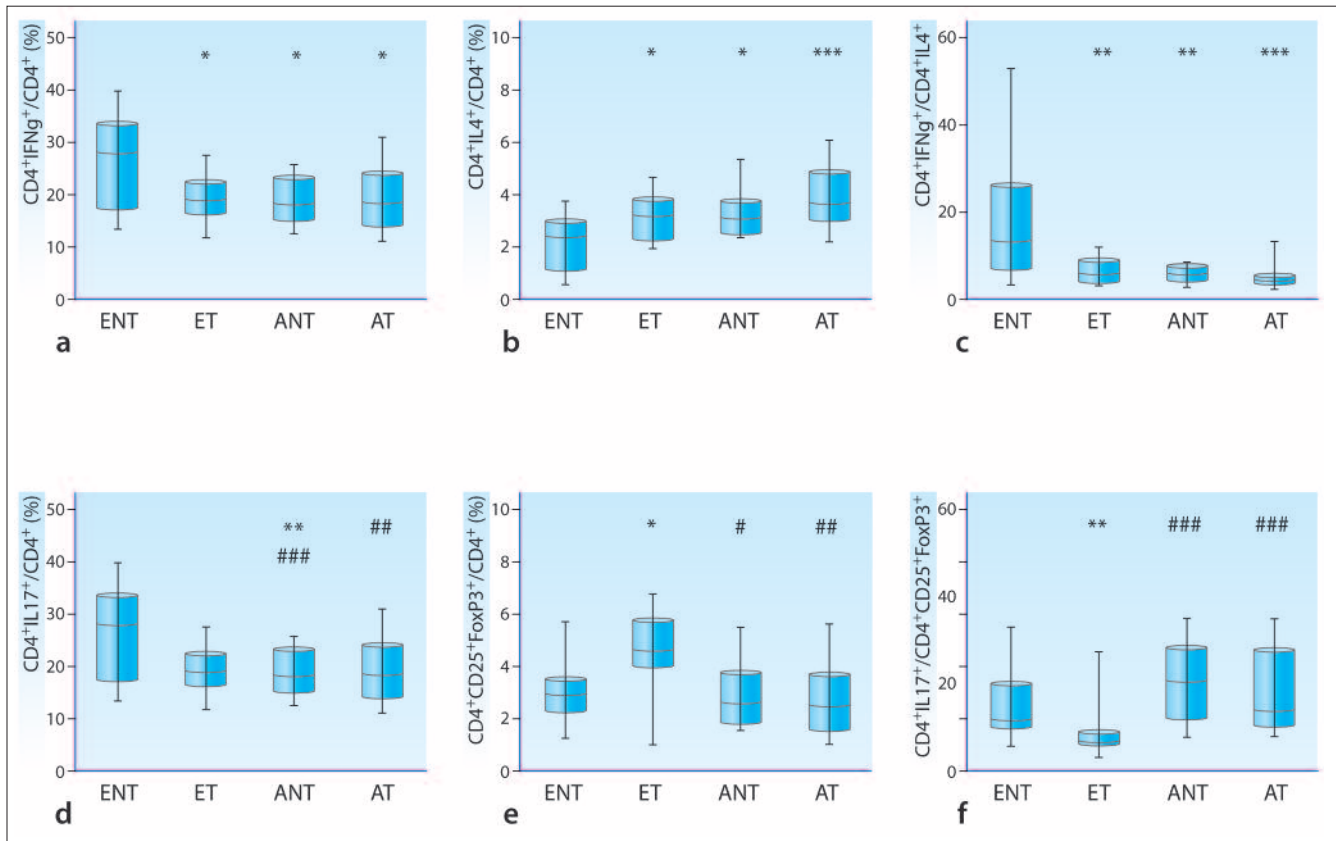
5. ábra.

A Treg- (CD4+CD25+Foxp3+/CD4+) prevalencia és a születési súly korrelációjának hiánya asthmával szövődött terhességben ($n = 47$, $r = 0,04$, $p = 0,76$)

Perifériás Th1-, Th2-, Th17- és Treg-sejt-arányok asthmával szövődött terhességben

Ebben a vizsgálatban részben a korábbi adatainkat validáltunk, részben új megfigyelések születtek ENT ($n = 24$), ET ($n = 23$), ANT ($n = 15$) és AT ($n = 15$) csoportok bevonása mellett. A T-sejtes immunválasz elemei közül a Th1-lymphocyták prevalenciája alacsonyabb (6. ábra, a), míg a Th2-lymphocyták prevalenciája magasabb (6. ábra, b) volt az ET, ANT és AT csoportokban, mint az ENT kontrollcsoportban. A Th1/Th2 sejtarányt így módon az egészséges terhesség és az asthma is csökkentette, de asthmás terhességben további csökkenés nem volt megfigyelhető (6. ábra, c).

A Th17-sejtek arányát maga az asthma növelte (6. ábra, d) mind nem terhes, mind terhes betegek esetében, ami azt eredményezte, hogy asthmás várandósságban a Th17-sejtek aránya magasabb volt, mint egészséges terhességben (ANT



6. ábra.

A T-sejtes immunválasz egyes összetevőinek perifériás aránya az ENT, ANT, ET és AT csoportokban: a Th1- (a), Th2- (b), Th17- (d) és Treg- (e) prevalencia a CD4+ sejtek arányában, illetve a Th1/Th1 (c) és Th17/Treg (f) arányok. A box plot ábrákon a vízszintes vonal a mediánt, a doboz az interkvartilis tartományt, a szegély a mintaterjedelmet jelenti. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 vs. ENT; #p < 0,05, ##p < 0,01, ###p < 0,001 vs. ET (ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asthmás nem terhes, AT – asthmás terhes)

vs. ENT és AT vs. ET p < 0,05). Továbbá – előző vizsgálatunk eredményeinek megfelelően – az egészséges terhességet Treg-prevalencia-emelkedés kísérte (az ENT alanyokhoz képest), és ez a fiziológiás terhesség indukálta Treg-arány-emelkedés asthmás terhességben elmaradt (6. ábra, e).

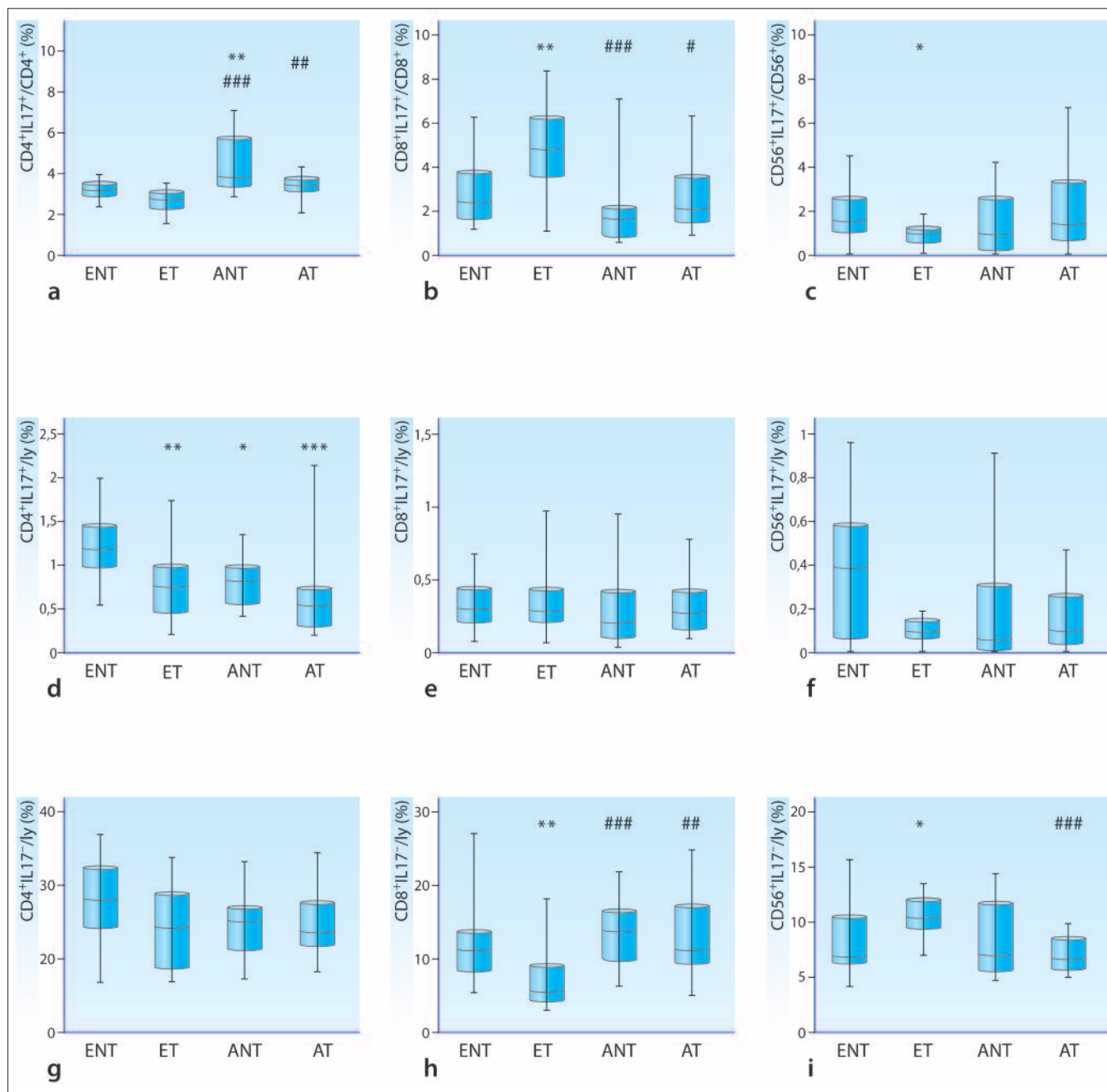
A fenti változások eredményeként a Th17/Treg arány ET-ben az ENT kontrollcsoportéhoz képest csökkent. AT-ben ez a változás is elmaradt, és a Th17/Treg arány jelentősen magasabb volt, mint az ET csoportban (6. ábra, f).

Az asthmás terhességet jellemző T-lymphocytaprofil pontosabb megítélés céljából a CD8+ (T-citotoxikus; Tc-) és CD56+ (NK-) sejteken belül is vizsgáltuk az IFN- γ -, IL-4-, valamint IL-17-termelő sejtek arányát. A CD8+ sejtek közül a Tc1- (IFN- γ +) és a Tc2- (IL-4+) sejtek arányában nem találtunk eltérést az összehasonlított csoportok adatai között (nem ábrázolt eredmény). A Tc17- (CD8+ IL-17+) sejtek prevalenciája viszont a CD8+ sejteken belül az ET csoportban magasabb volt, mint ENT alanyokban, és ez az emelkedés az AT csoportban nem volt jelen: itt az ET csoportéhoz képest alacsonyabb Tc17-prevalencia volt detektálható (7. ábra, b). Tehát a Tc17-sejtek aránya egészséges várandósságban emel-

kedett, asthmás terhességben pedig ehhez képest csökkent értéket mutatott.

Eredményeink alapján tehát mind a perifériás Th17-, mind pedig a Tc17-sejtek aránya ellentétes irányba változik egészséges és asthmás terhességben. Asthmával szövődött terhesség esetén a proinflammatorikus hatású Th17-sejtek aránya magasabb, az inkább reguláló szerepű Tc17-sejtek aránya pedig alacsonyabb, mint egészséges várandósságban.

A fenti különbség okát keresve a teljes lymphocytapopuláción belül is megvizsgáltuk az IL-17+ sejtek arányát (7. ábra, d és e), a CD4+IL-17-, ill. a CD8+IL-17- sejtek arányának meghatározásával együtt (7. ábra, g és h). Az eredmények a Th17- és Tc17-lymphocyták esetében eltértek egymástól. A Th17-sejtek aránya ugyanis nem csupán a CD4+ sejteken belül mutatott különbséget a vizsgált csoportok között, hanem a teljes lymphocytapopuláción belül vizsgálva is azonos irányú eltérések voltak igazolhatók (7. ábra, a és d). A CD4+IL-17- sejtek aránya továbbá azonos volt a 4 csoportban (7. ábra, g). Ezek alapján a Th17-sejtek számában észlelt különbség abszolút különbségnek felel meg, amit ténylegesen és teljes mértékben a Th17-sejtek arányának eltérései okoznak.

**7. ábra.**

Az IL-17⁺ sejtek prevalenciája a CD4⁺, CD8⁺ és CD56⁺ lymphocyták között (a-c) és a teljes lymphocytapopulációban (d-f), valamint az IL-17-sejtek prevalenciája a teljes lymphocytapopulációban (g-i) az ENT, ET, ANT és AT csoportokban. A box plot ábrákon a vízszintes vonal a mediánt, a doboz az interkvartilis tartományt, a szegély a mintaterjedelmet jelenti. *p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001 versus ENT; #p < 0,05, ##p < 0,01, ###p < 0,001 versus ET (ENT – egészséges nem terhes, ET – egészséges terhes, ANT – asztmás nem terhes, AT – asztmás terhes)

Ezzel ellentétben a teljes lymphocytapopuláción belül vizsgálva a Tc17-sejtek gyakorisága nem különbözött a négy csoport között (7. ábra, e), hanem a CD8+IL-17⁺ sejtek prevalenciájában volt észlelhető ellentétes irányú különbség (7. ábra, h). A Tc1-sejtekhez képest inkább proinflammatorikusnak tartott CD8+IL17⁺ sejtek aránya egészséges terhességben csökkent az egészséges nem terhes csoporthoz képest, asztmával szövődött terhességben pedig ez a sejtcsoport magasabb

arányban volt jelen, mint egészséges várandósság esetén. A Tc17-sejtek prevalenciájának egészséges és asztmával szövődött terhességben detektált különbségének hátterében tehát részben a CD8+IL-17⁺ sejtek arányának eltérése állt.

Végül, a CD56+(NK)IL-4⁺ sejtek száma hasonló volt a négy csoportban, míg a CD56+IFN-γ⁺ sejtek prevalenciája AT betegekben alacsonyabb volt, mint ET alanyokban (nem ábrázolt eredmények). A proinflammatorikus hatású CD56+IL-

17+ (IL-17-termelő NK-) sejtek prevalenciája alacsonyabb volt az ET csoportban, mint az ENT-ben, és ez a csökkenés asthmával szövődött terhességben hiányzott (7. ábra, c). A teljes lymphocytapopulációban vizsgálva hasonló trend látszott ($p = 0,09$; 7. ábra, f). Mivel azonban a CD56+IL-17- sejtek prevalenciája ET-ben magasabb volt, mint az ENT kontrollokban (7. ábra, i), a CD56+IL-17+ arányban megfigyelt eltérés részben a megváltozott CD56+IL-17- sejtek gyakoriságának következménye lehetett (hasonlóan a Tc17-arány különbségéhez). Röviden, az immuntolerancia sérülését asthmával szövődött terhességben a Tc17-sejtek alacsonyabb aránya, az IL-17- Tc-lymphocyták magasabb aránya, illetve az IL-17+ NK-sejtek prevalenciája is jelzi.

Megbeszélés

Első vizsgálatunk célja a fiziológiás terhességre jellemző Treg-sejt-arány-emelkedés jelenlétének igazolása vagy elvetése volt asthmával szövődött terhességben, valamint a Treg-sejt-arány trimeszterenkénti meghatározása asthmás és egészséges terhességben. Elemeztük továbbá a Treg-sejt-arány és a magzati fejlődés közötti összefüggést egészséges és asthmával szövődött terhességben. Eredményeink alapján a perifériás Treg-sejt-prevalencia egészséges terhességre jellemző, trimeszterfüggő emelkedése asthmával szövődött terhességben nem alakul ki. Míg egészséges terhességben a Treg-arány pozitív korrelációt mutat az újszülöttek születési súlyával, asthmával szövődött terhességben a Treg-prevalencia és újszülöttkori születési súly közötti, egészséges terhességre jellemző összefüggés nem mutatható ki.

Mind az allergiás asthmát, mind az egészséges terhességet hagyományosan Th2-polarizációjú állapotnak tartják, így teoretikusan a Th2-immunválaszok felerősödése az asthmás tünetek terhesség alatti rosszabbodását okozhatná minden betegnél. A klinikai megfigyelések szerint azonban az asthma a terhességek csupán egyharmadában súlyosbodik [10]. Jelen vizsgálatunkban (amelyben a betegek között nagyrészt jól kontrollált asthmások szerepeltek) nem találtunk eltérést a Th1- vagy Th2-sejtek prevalenciájában a négy vizsgált csoport között. Ez összhangban áll korábbi kutatásunkkal, amelyben szintén nem találtunk additív Th2-arány-emelkedést asthmával szövődött terhességben az asthmás nem terhes, valamint egészséges terhes asszonyokra jellemző, a kontrollnál eleve magasabb Th2-arányon túl [39]. Tehát az asthmára és terhességre jellemző Th2-polarizáció nem „adódik össze” asthmával szövődött terhességben, nincs kumulatív Th2-polarizáció a két effektus, az asthma és a terhesség hatásának összeadódása nyomán.

A jelen vizsgálatban a perifériás Treg-arány szignifikáns, döntően a második trimeszterben kialakuló növekedését mutattuk ki egészséges terhességben. Ez összhangban áll a korábbi adatokkal, melyek szerint a Treg-sejteknek szerepük van az egészséges humán terhességi immuntoleranciában [31].

A terhességi Treg-prevalencia-növekedés egyik lehetséges magyarázata, hogy a hormonális hatások miatt több CD4+ T-sejt expresszál Foxp3-at. Fertilis korú nem terhes nőkben ugyanis a perifériás CD4+CD25+Foxp3+ Treg-szám növekedését írták le a menstruációs ciklus késői follicularis fázisában, ami szoros összefüggést mutatott a szérum ösztadiolszintjével [41]. Ezzel ellentétben vetélésen átesett asszonyok placenta-szövetmintáiban az egészséges terhesekhez képest alacsonyabb Foxp3 mRNS-szintet mértek [42]. A Treg-sejtek arányának emelkedése nemcsak a magzat kilökődésének elkerüléséhez szükséges, hanem feltehetően a megfelelő növekedéséhez is, hiszen egészséges terhességben pozitív korreláció mutatható ki a Treg-prevalencia és az újszülöttek születési súlya között. Ez a megfigyelés az anyai immuntolerancia felerősödése és a magzat fiziológiás növekedése közti szoros kapcsolatra utal. Az alacsony Treg-arány viszont akadályozhatja az anyai tolerancia kialakulását a magzattal szemben, és a fiziológiás magzati növekedés sérüléséhez vezethet. Jelen vizsgálatunkban alacsonyabb Treg-prevalenciát találtunk AT nőkben, aminek szerepe lehet a korábban asthmás terhességekben megfigyelt megzavart magzati növekedés kialakulásában [10, 39]. Az asthmás terhes csoportban megszünt továbbá az egészséges terhességre jellemző összefüggés a magzati fejlődés és a Treg-arány között.

A második vizsgálatban a Th1-, Th2-, Th17- és Treg-sejtek prevalenciáját vizsgáltuk asthmás és egészséges terhes nőkben. A perifériás celluláris kép részletesebb és tágabb feltérképezése céljából az IL-17-termelő CD8+ és NK-sejtek arányait is megmértük. Legfontosabb eredményeink alapján az egészséges terhességre jellemző, keringő Th1-, Th2-, Th17- és Treg-sejtek egyensúlyát a konkomitáló, jól vagy részlegesen kontrollált asthma megváltoztatja. A Th1/Th2 sejtek előfordulásának egymáshoz viszonyított aránya egészséges terhességben és kontrollált asthmában is csökken (az egészséges nem terhes állapothoz képest), aminek oka részben a Th1-prevalencia csökkenése, részben pedig a Th2-prevalencia emelkedése mind asthmában, mind pedig terhességben. Asthmával szövődött terhességben a Th1/Th2 arány további, kumulálódó hatást sejtető csökkenése nem figyelhető meg; tehát a terhesség és asthma okozta Th2 irányú „polarizáció” nem adódik össze. Nem kontrollált asthmával szövődött terhességben azonban korábbi adataink szerint [39] más a helyzet: itt mind a Th1-, mind pedig a Th2-sejtek aránya emelkedik oly módon, hogy a Th1/Th2 hányados is emelkedik. Ez az emelkedés nem kontrollált asthmás terhességben is megvan, ami azt eredményezi, hogy tünetes asthmával szövődött terhességben magasabb a Th1/Th2 hányados, mint egészséges terhesség esetén.

A perifériás Treg-sejt-arány egészséges terhességben emelkedik, asthmával szövődött várandósságban nem. A Th17-sejtek aránya viszont adataink alapján ezzel ellentétesen viselkedik: asthmával szövődött graviditásban emelkedik, míg az egészséges terhesség nem befolyásolja a Th17-

sejtek számát. A fentiek eredményeképpen asthmás terhesekben a keringő Th17-sejtek prevalenciája magasabb, a Treg-sejteké alacsonyabb, mint egészséges várandósokban. A Th17/Treg arány tehát egészséges terhességben csökken (az egészséges nem terhes állapothoz képest), asthmával szövődött terhességben ez a csökkenés elmarad. Adataink alapján a keringő Th17-sejtek prevalenciáját az asthma emelte mind nem terhes, mind pedig terhes állapotban. Asthmával szövődött terhességben tehát az egészséges terhességhez képest emelkedett arányú Th17-sejttel kell számolni, ami még kontrollált asthma esetén is kimutatható a periférián. Elképzelhető, hogy az asthmadependens Th17-emelkedés szerepet játszhat az asthmával szövődött terhesség során gyengülő immuntoleranciában, negatívan befolyásolva az intrauterin magzati növekedést. Az immuntolerancia asthma okozta gyengüléséért a terhesség során azonban a Th17-aránynak emelkedése mellett a Treg-prevalencia egészséges vá-

randósoknál tapasztalt növekedésének elmaradása is felelős. A Th17- és Treg-sejtek arányának asthma okozta változása miatt tehát a fiziológiás gesztációra jellemző Th17/Treg arány csökkenése asthmával szövődött terhességben nem alakul ki, illetve a Th17/Treg arány inkább az asthmás nem terhes csoportéhoz hasonló. Ez meggyengült immuntoleranciát jelent, hiszen a megfelelő perifériás Th17/Treg sejtarány fontosságát a fiziológiás terhességi tolerancia fenntartásában számos kutatás igazolta, illetve, a Th17/Treg arány növekedését patológiás terhességekben is (koraszülés, praeeclampsia) leírták [36–38].

A Th1/Th2/Treg/Th17 sejtprofil mellett CD8+ Tc-lymphocyta és az NK-sejtek is befolyásolhatják az immunválaszokat asthmával szövődött terhességben, és ezeknek a sejteknek is van olyan populációja, amely képes az IL-17 termelésére. Kiszámú adat utal arra, hogy terhességgel egy időben fennálló rendellenességekben az IL-17-termelő Tc- és NK-sejtek hoz-

4. táblázat. A sejtes immunválaszra vonatkozó kutatómunka során leírt legfontosabb perifériás lymphocita prevalencia változások összefoglalása (az egészséges nem terhes kontrolladatainkhoz képest; az asthmás terhességben az egészséges várandóssághoz képest észlelt különbségek *dőlt* betűvel szerepelnek)

Sejtpopuláció	Legfontosabb fiziológiás funkció	Változás asthmában	Változás egészséges terhességben	Változás asthmás terhességben
Th1	Proinflammatorikus	↓	↓	Azonos mértékben ↓, mint egészséges terhességben
Th2	Proinflammatorikus	↑	↑	Azonos mértékben ↑, mint egészséges terhességben
Treg	Antiinflammatorikus, immunszuppresszív	↓	↑	→ <i>alacsonyabb, mint egészséges terhességben</i>
Th17	Proinflammatorikus	↑	→	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
Tc17	Kevésbé proinflammatorikus, inkább immunszuppresszív	↓	↑	↓ <i>alacsonyabb, mint egészséges terhességben</i>
CD8+IL17- (IL17-Tc)	Proinflammatorikus	↑	↓	↑ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>
NK17	Proinflammatorikus	→	↓	→ <i>magasabb, mint egészséges terhességben</i>

Th: T-helper lymphocita; Treg: regulatorikus T-lymphocita; Tc: T-citotoxikus lymphocita; CD8+IL17-(IL17-Tc): interleukin-17-expressziót nem mutató Tc-lymphocita; NK17: IL-17-expresszálo természetes ölüsejt

zájárulnak a gyulladásos immunstátusz kialakításához [43]. A fentiek miatt, illetve az asthmával szövődött terhességre jellemző adaptív immunválasz celluláris folyamatainak jobb megismerése és megértése érdekében, e sejtpopulációk perifériás arányát is megmértük kutatásunkban, a szakirodalomban elsőként. Eredményeink alapján egészséges terhességben a Tc17-sejtek prevalenciája emelkedést, míg az IL-17-termelő NK-sejtek prevalenciája csökkenést mutatott az egészséges nem terhes kontrollokra jellemző arányhoz képest. Ezek a fiziológiás terhességre jellemző változások asthmával szövődött terhességben nem voltak detektálhatók. Közelebről megvizsgálva az eredményeket azonban a Tc17-sejtek száma nem abszolút értékben nőtt, csak a CD8+ sejtek közötti részarányuk emelkedett, mivel a CD8+IL-17- sejtek aránya ugyanebben a sejtpopulációban csökkent. E megfigyelés magyarázataként az szolgálhat, hogy a Tc17-sejtek citotoxikus aktivitása kisebb, mint a CD8+IL-17- sejteké [44], tehát az egészséges terhességben tapasztalt alacsonyabb CD8+IL-17- sejtarány a terhességi tolerancia mechanizmusok részfolyamata lehet. Eredményeink alapján asthmával szövődött terhességben ez a tolerancia irányába ható mechanizmus is elmarad.

A perifériás IL-17-termelő NK-sejtek esetében egészséges terhességben az egészséges nem terhes arányhoz képest alacsonyabb prevalenciát figyeltünk meg mind a CD56+ sejtek között, mind pedig a teljes lymphocytapopuláción belül vizsgálva. Ugyanakkor az AT csoportban ezek a változások is hiányoztak, ami szintén az egészséges terhességben létrejövő immuntoleranciára, illetve asthmával szövődött terhességben annak gyengülésére utalhat. Egy nemrégiben publikált kutatás kimutatta továbbá, hogy az IFN- γ + NK-sejteknek szerepe van a fiziológiás terhességre jellemző érfejlődésben [45]. Ezen sejtek általunk megfigyelt alacsonyabb prevalenciája asthmás terhességben az egészséges graviditáshoz képest szintén része lehet az immunológiai egyensúly megbillenésének, ami hozzájárulhat az asthmával szövődött terhesség kedvezőtlen kimeneteléhez. Meg kell azonban jegyezni, hogy a fent leírt sejteknek az asthma patogenezisében vagy a terhesség fenntartásában betöltött pontos szerepéről még nagyon hiányosak az ismereteink.

Összefoglalva, a keringő lymphocytapopulációk arányainak kutatása során asthmával szövődött terhességben a 4. táblázatban összefoglalt változásokat írtuk le [46, 47]. A Th1-, Th2-, Treg-, illetve Th17-lymphocyták prevalenciájának egészséges terhességre jellemző egyensúlyát a konkomitáló asthma megváltoztatja: a legfontosabb változás a Treg/Th17 sejtarány csökkenése. A lymphocyt-egyensúlyban észlelhető változás asthmával szövődött terhességben együtt jár a sejtimmunitás jellemzőinek és a magzati növekedés fiziológiás kapcsolatának megszűnésével.

Köszönetnyilvánítás: A munka az MTA Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (Tamási Lilla) támogatásával készült.

IRODALOM

- [1] Tamási L, Balikó Z, Bálint B, et al: Az asthma diagnosztikájának, kezelésének és gondozásának alapelvei felnőttkorban. *Medicina Thoracalis* 2012; 5: 307-328.
- [2] Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Elérhető: <http://gin-asthma.org/2016-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> [megtekintés dátuma 2016. 04. 04.].
- [3] Korányi Bulletin 2015. Elérhető: <http://www.koranyi.hu/index.php/koranyi-bulletin-9936> [megtekintés dátuma 2016. 04. 04.].
- [4] Kwon HL, Belanger K, Bracken MB: Asthma prevalence among pregnant and childbearing-aged women in the United States: estimates from national health surveys. *Ann Epidemiol* 2003; 13 (5): 317-324.
- [5] Kukla L, Bouchalova M, Shkiriak-Nyzhnyk Z, et al: Chronic morbidity in women, namely in pregnancy (comparative study between West, Central and East European countries) *Lik Sprava* 2008; 1-2: 43-60.
- [6] Charlton RA, Hutchison A, Davis KJ, de Vries CS: Asthma management in pregnancy. *PLoS One* 2013; 8(4): e60247.
- [7] Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG: Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006; 61(2):169-176.
- [8] Schatz M: Asthma and pregnancy. *Lancet* 1999; 353(9160): 1202-1204.
- [9] Murphy VE, Gibson P, Talbot PI, Clifton VL: Severe asthma exacerbations during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005, 106:1046-1054.
- [10] Schatz M: Interrelationships between asthma and pregnancy: a literature review. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(2 Pt 2): S330-S336.
- [11] Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute Of Child Health And Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network And The National Heart Lung And Blood Institute: The relationship of asthma-specific quality of life during pregnancy to subsequent asthma and perinatal morbidity. *J Asthma* 2010; 47(1):46-50.
- [12] Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, et al; OTIS Collaborative Research Group: Fetal Sex and Maternal asthma Control in pregnancy. *J Asthma* 2008; 45(5): 403-407.
- [13] Beecroft N, Cochrane GM, Milburn HJ: Effect of sex of fetus on asthma during pregnancy: blind prospective study. *Br Med J* 1998; 317(7162): 856-857.
- [14] Dodds L, Armson BA, Alexander S: Use of asthma drugs is less among pregnant with boys rather than girls. *BMJ* 1999; 318(7189): 1011.
- [15] Firoozi F, Ducharme FM, Lemièrre C, et al: Effect of fetal gender on maternal asthma exacerbations in pregnant asthmatic women. *Respir Med* 2009; 103(1):144-1451.
- [16] Tamási L, Horváth I, Bohács A, et al: Asthma in pregnancy – Immunological changes and clinical management. *Respir Med* 2011; 105(2): 159-164.
- [17] Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al: Asthma morbidity during pregnancy can be predicted by severity classification. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(2): 283-288.

- [18] Schatz M, Leibman C: Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95(3): 234-238.
- [19] Murphy VE, Powell H, Wark PA, Gibson PG: A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013; 144(2):420-427.
- [20] Hendler I, Schatz M, Momirova V, et al: Association of obesity with pulmonary and nonpulmonary complications of pregnancy in asthmatic women. *Obstet Gynecol* 2006; 108(1):77-82.
- [21] Murphy VE, Namazy JA, Powell H: A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG* 2011; 118(11): 1314-1323.
- [22] Murphy VE, Wang G, Namazy JA, et al: The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2013; 120: 812-822.
- [23] Namazy JA, Murphy VE, Powell H, et al: Effects of asthma severity, exacerbations and oral corticosteroids on perinatal outcomes. *Eur Respir J* 2013; 41: 1082-1090.
- [24] Wang G, Murphy VE, Namazy J, et al: The risk of maternal and placental complications in pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(9): 934-42.
- [25] Saito S, Nakashima A, Shima T, Ito M: Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(6): 601-610.
- [26] Suciú-Foca N, Reed E, Rohowsky C, et al: Anti-idiotypic antibodies to anti-HLA receptors induced by pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80(3): 830-4.
- [27] Loke Y, King A: Immunology of human placental implantation: clinical implications of our current understanding. *Molecular Medicine Today* 1997; 3(4): 153-159.
- [28] Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, et al: Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2000; 15(3): 713-718.
- [29] Piccinni MP, Beloni L, Livi C, et al: Defective production of both leukaemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortion. *Nature Med* 1998; 4(9): 1020-1024.
- [30] Saito S, Sakai M, Sasaki Y, et al: Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol* 1999; 117(3): 550.
- [31] Somers DA, Zheng Y, Kilby MD, et al: Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112(1): 38-43.
- [32] Saito S, Sakai M, Sasaki Y, et al: Inadequate tolerance induction may induce pre-eclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76(1-2): 30-39.
- [33] Ranella A, Vassiliadis S, Mastora C, et al: Constitutive intracellular expression of human leukocyte antigen (HLA)-DO and HLA-DR but not HLA-DM in trophoblast cells. *Hum Immunol* 2005; 66(1): 43-55.
- [34] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC: Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003; 21:685-711.
- [35] Nakashima A, Ito M, Yoneda S, et al: Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63(2): 104-109.
- [36] Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, et al: Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol* 2009; 183(11): 7023-7030.
- [37] Wang WJ, Hao CF, Lin Y, et al: Increased prevalence of T helper 17 (Th17) cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J Reprod Immunol* 2010; 84(2): 164-170.
- [38] Toldi G, Rigo J, Stenczer B, et al: Increased prevalence of IL-17-producing peripheral blood lymphocytes in pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66(3): 223-229.
- [39] Tamási L, Bohács A, Pállinger É, et al: Increased interferon-gamma- and interleukin-4-synthesizing subsets of circulating T lymphocytes in pregnant asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(9): 1197.
- [40] Bohács A, Pállinger É, Tamási L, et al: Surface markers of lymphocyte activation in pregnant asthmatics. *Inflamm Res* 2010; 59(1): 63-70.
- [41] Arruvito L, Sanz M, Banham AH, Fainboim L: Expansion of CD4+CD25+ and FOXP3+ regulatory T cells during the follicular phase of the menstrual cycle: implications for human reproduction. *J Immunol* 2007; 178(4): 2572-2578.
- [42] Schumacher A, Brachwitz N, Sohr S, et al: Human chorionic gonadotropin attracts regulatory T cells into the fetal-maternal interface during early human pregnancy. *J Immunol* 2009; 182(9): 5488-5497.
- [43] Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW: NK cells and preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2007; 76(1-2): 40.
- [44] Huber M, Heink S, Grothe H, et al: A Th17-like developmental process leads to CD8(+) Tc17 cells with reduced cytotoxic activity. *Eur J Immunol* 2009; 39(7): 1716-1725.
- [45] Zhang J, Chen Z, Smith GN, Croy BA: Natural killer cell-triggered vascular transformation: maternal care before birth? *Cell Mol Immunol* 2011; 8(1): 1-11.
- [46] Bohács A, Cseh Á, Stenczer B, et al: Effector and Regulatory Lymphocytes in Asthmatic Pregnant Women. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64(6): 393-401.
- [47] Toldi G, Molvarec A, Stenczer B, et al: Peripheral Th1/Th2/-Th17/regulatory T-cell balance in asthmatic pregnancy. *Int Immunol* 2011; 23(11): 669-677.

(Dr. Tamási Lilla, Semmelweis Egyetem, Pulmonológiai Klinika, 1125 Budapest, Diós árok 1/c, tel: +36 1 3559 733, e-mail: tamasi.lilla@med.semmelweis-univ.hu)

Hyperuricaemia húgysavlerakódással – Egy szisztémás kórkép¹

SUA > 360 $\mu\text{mol/l}$
Adenuric

Adenuric[®]
(febuxosztat)

Csökkentse célértékre napi² kezeléssel!³

Figyelmeztetés

Igazolt ischaemiás szívbetegekben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztat-tal kezelni.²

**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Innovációval az életminőség javításáért.

Berlin-Chemie/A. Menarini Kft.
2040 Budaörs, Neumann J. u. 1.
Tel.: 23/501-301

Az ADENURIC[®] a Teijin Pharma Ltd. Tokió, Japán bejegyzett védjegye.

Adenuric[®] 80 mg, 120 mg filmtabletta Rövidített alkalmazási előírás

Hatóanyag: 80 mg ill. 120 mg febuxosztat filmtablettaként. **Javallatok:** 80 mg ill. 120 mg febuxosztat: Krónikus hyperurikaemia kezelése olyan állapotokban, amikor a húgysav lerakódás már bekövetkezett (beleértve tophusok és/vagy arthritis urica fennállását vagy körelőzményét). 120 mg febuxosztat: Az ADENURIC hyperurikaemia megelőzésére és kezelésére javallott olyan, kemoterápiában részesülő, rosszindulatú hematológiai kórképekben szenvedő felnőtt betegeknek, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) közepes vagy magas kockázata áll fenn. Az Adenuric felnőttek kezelésére javallott. **Adagolás:** Köszvény: A javasolt per os adag naponta egyszer 80 mg, étkezéstől függetlenül. Ha a szérum húgysavszint 2-4 hét elteltével 6 mg/dl (357 $\mu\text{mol/l}$) felett van, megfontolható naponta egyszer 120 mg adása. A köszvény heveny fellángolásának megelőzésére legalább 6 hónapos profilaxis javasolt. A javasolt adag enyhe májkárosodásban szenvedő betegek számára 80 mg. **Tumor lysis szindróma:** javasolt per os adag naponta egyszer 120 mg, étkezéstől függetlenül. Adását 2 nappal a cytotoxikus terápia megkezdése előtt kell elkezdni és legalább 7 napig kell folytatni. A kezelés akár 9 napra is meghosszabbítható, a klinikai megítélés szerint alkalmazott kemoterápia időtartamának megfelelően. **Ellenjavallatok:** A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Különleges figyelmeztetések:** Ischaemiás szívbetegekben vagy pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeket nem ajánlott febuxosztat-tal kezelni. A vizsgálatok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események (beleértve a cardiovascularis eredetű halálozást, a nem fatális kimenetelű myocardialis infarktust és a nem fatális kimenetelű stroke-ot) gyakorisága az APEX- és a FACT-vizsgálatokban számszerűen nagyobb volt a teljes febuxosztat-csoportban, mint az allopurinol-csoportban (1,3 vs. 0,3 esemény/100 beteg-év (PY)), míg a CONFIRMS-vizsgálatban ez nem volt megfigyelhető. A vizsgálatok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága a fázis III (APEX, FACT és CONFIRMS) vizsgálatok összesített értékelésekor 0,7 vs. 0,6 esemény/100 beteg-évnek adódott. A hosszú távú kiterjesztés vizsgálatok során a vizsgálatok által jelentett szív- és érrendszeri APTC események gyakorisága 1,2 esemény/100 beteg-év volt a febuxosztat-csoportban, míg 0,6 volt az allopurinol-csoportban. Statisztikailag szignifikáns különbségeket nem mutattak ki, és a febuxosztat-tal sem bizonyítottak ok-okozati összefüggést. A kemoterápiában részesülő, hematológiai malignitásokban szenvedő betegeknek, akiknél a tumor lysis szindróma (TLS) közepes vagy magas kockázata áll fenn és ADENURIC kezelést kapnak, cardialis monitorozást kell végezni, ha ez klinikailag indokolt. **Leggyakoribb mellékhatások (>0,1%):** A vér emelkedett pajzsmirigyserkentő hormon szintje, köszvényes roham, diabetes mellitus, hyperlipidemia, csökkent étvágy, testsúlynövekedés, csökkent libido, álmatlanság, fejfájás, szédülés, paraesthesia, hemiparesis, aluszékonyság, izérés megváltozása, hypaesthesia, hyposmia, pitvarfibrilláció, szívdobogásérzés, EKG elváltozások, balszár blokk (TLS-ben), sinus tachycardia (TLS-ben), magas vérnyomás, kipirulás, hőhullám, haemorrhagia (TLS-ben), nehézlégzés, bronchitis, felső légúti fertőzés, köhögés, hasmenés, hányinger, hasi fájdalom, a has felpuffadása, gastro-oesophageális refluxbetegség, hányás, szájszárazság, emésztési panaszok, székrekedés, gyakori székürítés, flatulencia, gastrointestinális diszkomfort, májműködési zavarok, cholelithiasis, bőrkütiés (ideértve a bőrkütiés különböző típusait), dermatitis, urticaria, pruritus, a bőr elszíneződése, bőrelváltozás, petechiák, macularis kütiés, maculopapularis kütiés, papularis kütiés, ízületi fájdalom, arthritis, myalgia, mozgásszervi fájdalom, izomgyengeség, izomgörcs, izomfeszülés, bursitis, veseelégtelenség, vesekövesség, haematuria, pollakisuria, proteinuria, erectilis dysfunctio, oedema, fáradtság, mellkasi fájdalom, mellkasi szorító érzés, vér emelkedett amiláz-szintje, trombocytaszám csökkenés, fehérvérsejtszám csökkenés, lymphocytaszám csökkenés, a vér kreatinszint emelkedése, a vér kreatininszint emelkedése, haemoglobin-szint csökkenése, a vér karbamid-szintjének emelkedése, hypertriglyceridaemia, emelkedett koleszterinszint, csökkent hematokrit, emelkedett laktát-dehidrogenáz (LDH) -szint, a vér káliumszintjének emelkedése. **Kiadhatóság:** Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! EU/1/08/447/001-024. Alkalmazási előírás dátuma: 2017.01.13. Közfiznanszírozás alapjául elfogadott ára: Adenuric 80 mg filmtabletta 28x: 9047 Ft, Adenuric 120 mg filmtabletta 28x: 9047 Ft. Szakorvosi javaslatra EU 70% (25. EU 70 pont alapján) ártámogatásban részesül. **Térítési díj:** 2714 Ft, az ártámogatás összege 6333 Ft (mindkét hatáserősségnél). Az esetleges árváltozásról kérjük tájékozódjon a www.oep.hu weboldalon. A dokumentum lezárásának időpontja: 2017.01.18. Az érvényesség ideje: 2018.01.18.

Herkulesfürdő, az egykori Osztrák–Magyar Monarchia legnépszerűbb hazai gyógyfürdője (a korabeli képes levelezőlapok tükrében) 2.

JAKÓ JÁNOS

A Szapáry-fürdőtől észak felé haladva található a fürdőtelep legrégebbi része, főtere, a Herkules-tér, ahol egy szürke márványból faragott kút áll, amelyet az ágyúfémből öntött monumentális, három és fél méter magas vas Herkules-szobor ékesít. A szobor 1847-ben készült egy római kori Herkules-szobor mintájára. A teret két oldalról lezáró emeletes épületek között álló hatalmas Herkules-szobrot a „Herkulesfürdő. / Herkules-szobor.” feliratos képes levelezőlapon láthatjuk (1. ábra), a háttérben a római katolikus templom egy részlete fedezhető fel.

Idekiváncozik egy Herkulesfürdővel kapcsolatos orvostör-

téneti adat. Itt rendezték 1872-ben a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók XVI. Nagygyűlését. Az alkalomra készült, 44 mm átmérőjű vert bronz emlékérem előlapján a Gyógyterem jellegzetes épületének egy része látható, a köriratban „A MAGYAR ORVOSOK ÉS TERMÉSZETVIZSGÁLÓK XVI^{IK} NAGYGYŰLÉSE EMLÉKEÜL” szöveg olvasható (2. ábra). A hátlap a Herkules-szobrot örökíti meg, a szobor talpazatát képező szökőkút alatt „MEHADIA / 1872” felirattal (3. ábra). A fürdő téves meg-



1. ábra
„Herkulesfürdő. / Herkules-szobor.”



2. ábra

A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók XVI. Nagygyűlésének emlékérmé (előlap)



3. ábra

A Magyar Orvosok és Természetvizsgálók XVI. Nagygyűlésének emlékérmé (hátlap)



4. ábra
„Herkulesfürdő / Cserna-híd”

nevezését az alkotóművész (Seidan, W.) tehát bronzban is megörökítette.

„A beteg katonáknak, úgy tisztek mint legénységnek, diszes kórházuk” volt a téren, amelynek északi végén, egy kis dombtetőn áll az 1800-as évek közepén épült, klasszicista stílusú katolikus templom.

A Rezső- és a Ferencz József-udvart a Gyógyteremmel összekötő „födött” sétacsarnok az ugyancsak „födött hidon keresztül” a Cserna jobb partján folytatódott, ahol a távolabb eső Herkules-fürdő kivételével összekötötte egymással a nagyobb épületeket és fürdőket. A „Herkulesfürdő / Cserna-híd” feliratú, 1912 nyarán feladott képeslapon jól látható a híd, a fedett részét határoló nyitott részen néhány nézelődő férfival és egy napernyős hölgygel (4. ábra).

Herkulesfürdőnek igen sok „hévforrása” volt. A hihetetlen vízbőségű, „emberderék sugárban előtörő” Herkules-forrás 56 °C hőmérsékletű konyhasós vize (hazánk egyetlen konyhasós „hévvize”) táplálta a Herkules- és a Mária-fürdőt, de vizét, mint már említettük, a Szapáry-fürdőbe is bevezették. A Mária-fürdőben hegyi forrásvízzel hűtött vizű „úszófürdő” is volt. A forrás vize kénvegyületet nem tartalmaz, ezért „ivógyógymódara” is alkalmazták. Herkulesfürdő „többi hévforrásai mind kénes hévvizek”, amelyek a nagyon ritka és értékes „konyhasós kénes hévvizek közé tartoznak, amelyekhez hasonló forrásokat hazánkban és Ausztriában nem találunk.” A Lajos-, Károly-, Karolin-, Erzsébet-, Nándor-forrás, József-kút és szemfürdőforrás meleg kénes vize a Lajos-, Karolina-, Erzsébet-, Ferencz-, Sarolta- és Diana-fürdőt, valamint a katonai fürdőt látta el. „A Lajos-, Karolina-, Erzsébet- és Ferencz-fürdők márványkádakkal és medencékkel vannak felszerelve...” Az említett „kifakadó” forrásokon kívül az 1885-ben fúrt artézi kút is adott „nagy mennyiségben hévvizet”, amelyet a Szapáry-fürdőben értékesítettek. A fürdőtelepen jól berendezett hidegvíz-gyógyintézet is működött.

Herkulesfürdő éghajlata enyhe, olvasható egy 1892-es ismertetőben, „léghőmérséklete megfelel déli fekvésének, márciusban már minden zöld, a nyár ugyan meleg, de hőségét a völgy keskenysége, a parkok és erdők árnyéka és az átvo-nuló folyó mérséklék. Legkellemesebb évszak az ősz.” A vendégek szórakozására igen sok alkalom nyílt, „naponta zene és táncmulatság, vadászat, halászat stb., kiváltképen a gyönyörű sétautak. A hegyoldalak mind parkozva vannak s több mint 35 kilométerre terjedő legjobb karban tartott sétautak padokkal, kilátási pontokkal, gloriettekkel bőven ellátva a vendégeknek a szabadban való mozgásra elég alkalmat nyujtának. A legszebb pont azonban az 1123 méter magas Domogled hegycsúcsa, melyről elragadó kilátás nyílik a Kárpátok délkeleti havasainak bérceire...” A legnépszerűbb kilátóhely, a Fehér kereszt mellől az egész fürdőtelepet és a Cserna-völgy hosszú szakaszát is látni lehetett. Az Erzsébet királynéről elnevezett egyik szép magaslaton, „kilátó-ponton” létesített, pavilonszerű kis fedett kilátóhelyet a „Herkulesfürdő. / Elisabeth-Höhe.” feliratú képes levelezőlapon mutatom be (5. ábra).

A fürdőtelepnek saját villanytelepe és önálló vízellátása volt, a Domogled oldalán fakadó bővizű, hideg hegyi forrás vizét csövekben levezetve biztosították a fürdőhely „egészséges, üde ivóvízzel” történő ellátását. Érdekessége és ritk-sága miatt adom közre az 1910-es évek elején készült, „Herkulesfürdő. / Villany telep” feliratú képes levelezőlap képét (6. ábra).

A fürdők vizét sikerrel alkalmazták általános gyengeség, vérszegénység, ideggyengeség, vese- és hólyagbajok, arany-ér, „alhasi pozsga /vérbőség/, malaricus /váltóláz, mocsárláz/ cachexiák, görvélyesség /nyaki nyirokcsomó gümőkór/, mirigydagánatok, bujasenyv /szifilisz/, higany- és ólommérgezés, idegbajok, bénulások, légzőszervek, főleg a gége hurutos bántalmai, rekedtség, garathurut, nőgyógyá-



5. ábra
„Herkulesfürdő. / Elisabeth-Höhe.”

szati problémák, bőrbajok, fekélyek, izom- és ínsugorodás, ízületi merevség, csúsz, köszvény, csontbántalmak és különféle izzadmányok kezelésére.

Egy 1907-es tájékoztató szerint „Herkulesfürdőnek a Budapest-Orsovai vasuti fővonalon elsőrendű vasuti állomása van, ahol az összes express-, gyors- és személyvonatok is megállanak.” A vasútállomás „mesébe illő”, színes kerámiával burkolt kupolás épületétől konflis szállította az újonnan érkező vendégeket a 20 percrenyire lévő fürdő valamelyik elegáns szállodájába.

A gyógyfürdő a magyar királyi kincstár tulajdonában volt, a temesvári takarékpénztár bérelte és kezelte.

Az 1890-es évek elején „Dr. Litsek Ákos, Dr. Vuja, Dr. Németi, Dr. Popovics”, tíz évvel később „dr. Litsek Ákos, a fürdő egészségügyi felügyelője, dr. Arányi Zsigmond, dr. Craciunescu Sándor, dr. Klein Eberhard, dr. Pártos Sándor, dr. Pop Mihály” voltak a fürdő orvosai.

A méltán híres Monarchia-korabeli gyógyfürdők ismeretetését egy Herkulesfürdő feliratú, több „négylevelű lóherével” díszített kis fürdőpohár bemutatásával zárom. A fürdőhelyeken kapható szebbnél szebb ivó- és díszpoharak a legdivatosabb emléktárgyak közé tartoztak abban az időben, miután sokáig és hűségesen megőrizték a fürdőkben töltött kellemes idők emlékét. Az aranyozott és zöld zománcdíszítésű, 9,5 cm magas üvegpohár képét a 7. és 8. ábrán láthatjuk.

Herkulesfürdő Baile Herculane néven Románia kedvelt gyógyfürdői közé tartozik ma is, egész évben üzemel. Régi, klasszikus épületei azonban – néhány kivételtől eltekintve – elhanyagolt, nemritkán romos állapotban vannak, emellett az új építkezések (modern szállodák, panziók, éttermek, köz-



6. ábra
„Herkulesfürdő. / Villany telep”



7. ábra
A fürdőpohár Herkulesfürdő felirattal



8. ábra
A fürdőpohár „lóhereleveles” díszítése

épületek, üzletek, sportcsarnok, strandok) miatt is sokat veszített egykori szépségéből.

Köszönetnyilvánítás: A bemutatott képeslapok fényképeinek elkészítéséért a nyíregyházi Kállay Rudolf Orvostudományi Szakkönyvtár munkatársainak, az érem fényképének elkészítéséért és rendelkezésemre bocsátásáért Blahák Eszternek és Nagy Anitának (Simmelweis Orvostörténeti Múzeum, Budapest), a fürdőpohár fényképének elkészítéséért Tátrai Gábornak (Nyíregyháza) tartozom köszönettel.

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák:

A Pallas Nagy Lexikona. Az összes ismeretek enciklopédiája tizenhat kötetben. Pallas Irodalmi és Nyomdai Részvénytársaság, Budapest, 1893–1897.

Boleman István: Magyar gyógyfürdők és ásványvizek. A Magyar Szent Korona Országai Balneológiai Egyesületének kiadványa, Budapest, 1892.

Csiffáry Gabriella: Régi magyar fürdővilág. Helikon Kiadó, Budapest, 2004.

Erdős József: Magyar fürdő-kalauz. Hatodik kiadás. Engländer és Társa Könyvnyomtató Műhelye, Tata, 1911.

Gáspár Ferenc: Herkulesfürdői emlék. Magyar Krónika, 2017/6. Legeza László, Szacsavay Péter: Bácska és Bánság. Officina Nova Könyv- és Lapkiadó Kft., Budapest, 1992.

Papp Samu, Hankó Vilmos (szerk.): A Magyar Birodalom ásványvizei és fürdőhelyei. A Magyar Balneológiai Egyesület kiadványa, Budapest, 1907.

Révai Nagy Lexikona. Az ismeretek enciklopédiája. I–XXI. kötet. Révai Testvérek Irodalmi Intézet Részvénytársaság, Budapest, 1911–1935.

Románia (útikönyvek), 2. átdolgozott kiadás. Panoráma, 1973.

Immunológiai szótár

ELISPOT-technika Specifikus antitestet termelő B-sejtek számának mérésére szolgáló technika. Az antigént nitrocellulóz membránhoz kötik, amely egy többlyukú tenyésztőtálca alapfelszínét képezi. A sejtszuspenziót a tálcában inkubálva az egyes sejtek által termelt antitest a sejtekből radiálisan kifelé diffundál, és a membránhoz kötött antigénnel komplexet képez közvetlenül a sejt körüli területen. A sejteket ekkor mosással eltávolítják és a kötött antitestet egy másodlagos antitesttel – enzimkonjugált immunglobulinnal – mutatják ki. Enzimmént általában torma-peroxidázt vagy alkalikus foszfatázt használnak, és a színreakció kromogén szubsztrát adásakor játszódik le, amely oldhatatlan színes terméké alakul át. Ez a felszínen kicsapódva színes foltként jelenik meg. A foltok

száma megegyezik az antitesttermelő sejtek számával. Az ELISPOT-technika a korábban használt, Jerne és Cunningham féle plak-képző sejt teszt helyére lépett, mivel megbízhatóbb, sokrétűbb, és az egyes sejtek által termelt antitestek osztálya az immunglobulin-osztályra specifikus másodlagos antitesttel könnyen kimutatható. Az ELISPOT-technika szendvics módszerrel elméletileg bármilyen molekulát szekretáló sejtek számszerű kimutatására módosítható. Antigén helyett a membránhoz az illető molekulára specifikus antitestet kötnék. A foltokat a molekula elleni, másodlagos antitesttel hozzák létre. Ezt a változatot citokint termelő sejtek mennyiségi meghatározására alkalmazzák.

Egy anti-TNF, ami elkísér

A SIMPONI hatásossága 5 éven át fennmaradt,
kb. 70%-os terápián maradással¹⁻³

havi
Simponi[®]
golimumab

Az aktív évekért

SIMPONI (golimumab) 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1x), ill. előretöltött fecskendőben (1x) (fogyasztói ára: 318 740 Ft; tb-támogatás: 100%, tételes elszámolás alá eső készítmény a 70/2011. (XII. 23.) és a 2/2012. (I. 3.) NEFMI rendeletek alapján [esetleges változások: www.oep.hu]). **Javallatok:** 1. *Rheumatoid arthritis (RA)*: metotrexáttal (MTX) kombinálva: közepesen súlyos/súlyos aktív RA kezelésére felnőtteknél, ha a betegség lefolyását módosító reuma elleni gyógyszerekkel (DMARD-ok, beleértve a MTX-et is) a terápiás válasz nem volt megfelelő; súlyos, aktív, progresszív RA kezelésére korábban MTX-tal nem kezelt felnőtteknél. 2. *Polyarticularis juvenilis idiopathias arthritis (pJIA)* kezelésére MTX-tal kombinálva a korábbi MTX-kezelésre nem megfelelően reagáló, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél. 3. Aktív és progresszív *arthritis psoriatica* (APs) kezelésére felnőtteknél monoterápiában v. MTX-tal kombinálva, ha a korábbi DMARD-ok hatása nem volt megfelelő. 4. Axiális spondyloarthritis: súlyos, aktív *spondylitis ankylopoetica* (SA) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre; a gyulladás objektív tüneteit mutató (melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol) súlyos, aktív, *non-radiológiai axiális spondyloarthritis* (nr-axiális SpA) kezelésére felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn. 5. Középsúlyos-súlyos *colitis ulcerosa* (CU) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint v. az azatioprint is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálták, ill. azokkal szemben orvosi ellenjavallat áll fenn. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával v. bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis (tbc) v. egyéb súlyos fertőzés, pl. szepszis, opportunista fertőzések. Közepesen súlyos v. súlyos szívelégtelenség (NYHA III/IV stádium). **Adagolás és alkalmazás:** a kezelést csak RA, pJIA, APs, SA, nr-axiális SpA vagy CU diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A SIMPONI-val kezelt betegeknek egy Betegtájékoztató kártyát kell kapniuk. Adagja RA, pJIA (legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek), APs, SA, nr-axiális SpA esetén havonta 1x 50 mg sc., a hónapnak ugyanazon a napján adva, RA és pJIA esetén MTX-tal kombinálva. CU esetén a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg, majd ezután minden 4. héten a 80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek 50 mg, a 80 kg, v. ennél nagyobb testtömegű betegeknek 100 mg követ. A fenntartó kezelés során a kortikoszteroidok fokozatosan leépíthetők a klinikai gyakorlati útmutatóknak megfelelően. A klinikai válasz rendszerint 12-14 hét (3-4 dózis) után jelentkezik. Ha ebben az időszakban nem mutatkozik semmilyen terápiás előny, a kezelés folytatását át kell gondolni. **Figyelmeztetések:** **Infekciók:** a kezelés előtt, alatt és befejezése után akár 5 hónapig gondosan figyelni kell az infekciókra, beleértve a tbc-t is. A TNF-gátlót kapók fogékonyabbak a súlyos fertőzésekre. A kezelés előtt vizsgálni kell az aktív v. inaktív (látens) tbc és a HBV-fertőzés meglétét. Aktív tbc: SIMPONI-kezelést tilos kezdeni. Látens tbc: megfelelő tbc elleni terápiát kell kezdeni a SIMPONI-kezelés megkezdése előtt. A SIMPONI-kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell az aktív tbc-re utaló panaszokat és tüneteket. SIMPONI-kezelést igénylő, HBV-t hordozó betegek: a kezelés alatt és befejezése után több hónapig gondosan figyelni kell a reaktiválódás jeleire. A HBV reaktiválódásának megelőzésére TNF-gátlóval egyidejűleg adott antivirális terápia hatásossága nem ismert. A HBV reaktiválódása esetén a SIMPONI-kezelést meg kell szakítani, és hatáson antivirális terápiát, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. **Roszcindulátu daganatok és lymphoproliferatív betegségek:** TNF-gátlókkal kezelt felnőtteknél a lymphomák, leukémia v. egyéb malignitások kifejlődésének kockázata nem zárható ki. TNF-gátló-kezelés kezdetét gondosan mérlegelni kell, ha a kórelőzményben roszcindulátu daganat szerepel, ill. megfontolandó a kezelés folytatása, ha malignitás alakul ki. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki: az AZA v. 6-MP és a SIMPONI kombináció-

jának potenciális veszélye megfontolást igényel. Azon betegeknek, akiknek kórtörténetében vas-tagból dysplasia v. carcinoma szerepel, vagy akiknél fokozott ezek kialakulásának veszélye, rendszeres időközönként szűrővizsgálatokat kell végezni a kezelés megkezdése előtt, valamint a betegség fennállásának ideje alatt, ill. akiknél újonnan diagnosztizáltak dysplasiát, át kell gondolni, hogy a terápia folytatható-e. A TNF-gátlók alkalmazása körülmények között igényel COPD-s, valamint a malignitások szempontjából az erős dohányzás miatt magasabb kockázatú betegek esetén. Időszakos bőrvizsgálat javasolt, különösen a bőrreakciók kockázati tényezőivel rendelkező betegeknek. **Pangásos szívelégtelenség:** körültekintően kell alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II). **Neurológiai események:** demyelinisációs kórkép esetén a kezelés előtt gondosan mérlegelni kell annak előnyeit és kockázatait. Ha ezek a kórképek kialakulnak, mérlegelni kell a kezelés leállítását. **Szélsőséges beavatkozások:** tervezésükkor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A kezelés alatt műtendő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. **Autoimmun folyamatok:** lupus-szerű szindrómára utaló tünetek és kétszálú DNS elleni antitest-pozitivitás esetén a kezelést abba kell hagyni. **Hematológiai reakciók:** a kezelés leállítását megértesített, jelentős hematológiai eltéréseknél meg kell fontolni. **Váltás biológiai DMARD-ok között:** figyelni kell a fertőzések kialakulásának jeleire. **Allergiás reakciók:** súlyos allergiás reakció esetén a SIMPONI adását azonnal be kell fejezni, és megfelelő kezelést kell kezdeni. **Latex szenzitivitás:** az injekciós toll tűjének védőkupakja latex tartalmú, az arra érzékenyeknél allergiás reakciót válthat ki. **Különleges betegcsoportok:** idős (≥65 év) kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. Beszűkült vese- v. májműködésű betegeknek nem végeztek specifikus vizsgálatokat. Beszűkült májműködésű betegeknek óvatosan kell adni. Gyermekgyógyászati betegknél javasolt, hogy a SIMPONI-kezelés megkezdése előtt a hatályos védőoltási irányelveknek megfelelően megkapjanak minden védőoltást. 18 évesnél fiatalabb betegeken a pJIA-tól eltérő indikációkra vonatkozóan nem igazolták biztonságosságát és hatásosságát. **Interakciók:** SIMPONI és anakinra, abatacept v. egyéb biológiai terápiák kombinált alkalmazása nem ajánlott. A SIMPONI-val egyidejűleg nem adhatók élő vakcinák, ill. terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása nem javasolt. Egyidejű MTX-kezelés: az adatok nem utalnak arra, hogy akár a SIMPONI, akár a MTX adagjának megváltoztatására lenne szükség. **Terhesség és szoptatás:** terhes nőknél nem ajánlott. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk, és azt folytatni kell az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig. A kezelés alatt és az utolsó adagtól számítva min. 6 hónapig nem szabad szoptatni. **Főbb mellékhatások (≥1%):** felső légúti infekciók (nasopharyngitis, pharyngitis, laryngitis, rhinitis), bakteriális fertőzés (cellulitis), alsó légúti fertőzés (pneumonia), vírusfertőzés (influenza, herpes), bronchitis, sinusitis, felületes gombafertőzések, abszcessus, anaemia, allergiás reakciók (bronchospasmus, hyperszenzitivitás, urticaria), autoantitest-pozitivitás, depresszió, álmatlanság, szédülés, fejfájás, paraesthesia, hypertensio, asthma és a kapcsolódó tünetek (sípóló légzés, bronchialis hyperaktivitás), dyspepsia, gastro-intestinalis és abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladásos megbetegedések (gastritis, colitis), stomatitis, ALT/AST-emelkedés, pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis, láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, urticaria, induratio, fájdalom, vérálfutás, viszketés, irritáció, paraesthesia), mellkasi diszkomfort, csonttörések. A gyermekgyógyászati vizsgálatban (pJIA) a jelentett nemkívánatos események típusa és gyakorisága általában hasonló volt a felnőttek bevonásával végzett RA vizsgálatokban megfigyeltékhez.

Felírás előtt, kérjük, olvassa el a teljes alkalmazási előírást, különös tekintettel a javallatokra (4.1), az adagolásra (4.2), az ellenjavallatokra (4.3) és a figyelmeztetésekre (4.4)! (03/05/2017 EMEA/H/C/992/IA/076).

Referenciák: 1. Deodhar A, et al. Ann Rheum Dis. 2015; 74(4): 757-761. 2. Kavanaugh A, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73(9): 1689-1694. 3. Keystone EC et al. J Rheumatol. 2016; 43:298-306.



MSD Pharma Hungary Kft.
1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 8.,
Telefon: 06-1-888-5300, Fax: 06-1-888-5388, hungary_msd@merck.com

A dokumentum lezárásának ideje: 2017. augusztus 1.
RHEU-1196202-0033

Jubileumi EULAR kongresszus. Madrid, 2017. június 14–17.

Az Európai Reumaliga (EULAR) 2017. évi kongresszusát Madridban tartotta. Az idei konferenciának különös hangulatot adott a jubileum, hiszen ebben az évben az EULAR 70. születésnapját ünnepelte. Különösen a megnyitó volt igen különleges, amelynek során Gerd Burmester leköszönő EULAR elnökkel egy beszélgetés kapcsán áttekintették a történelmet (jó volt többször is hallani az EULAR eddigi egyetlen magyar elnökének, Gömör Béla professzornak a nevét) és még Iain McInnes professzor is dalra fakadt ...

Ezen a kongresszuson iktatták be az új elnököt, a holland Hans Bijlsmát, és került megválasztásra az új „következő elnök” (president-elect), a skót Iain McInnes és az új pénztáros, az olasz Annamaria Iagnocco. A szakdolgozói bizottság vezetésében is személyi változások álltak be, hiszen az eddigi elnök, a svéd Christina Opava leköszönt, és helyét átvette a dán Anette de Thurah. A szakdolgozói tudományos albizzott-ság élére pedig az osztrák illetőségű Tanja Stamm került.

A néha 37-38 fokos kánikula kissé mindenkit megviselt, de a kongresszusi központ hűvösében ismét nagyszerű előadásokat hallhatott a 14 ezer résztvevő. A szervezés kiváló volt. Összesen 4850 absztrakt érkezett be, 2300 poszter került bemutatásra és 180 szekciót rendeztek a négy nap alatt. A kongresszuson részt vevő debreceni munkatársak felidézik a számunkra legfontosabb üzeneteket.

A krónikus reumatológiai/immunológiai betegségek esetében újabb dimenziók kerültek a középpontba, amelyekkel kapcsolatban aktív kutatás folyik. Ezek a területek a betegség progresszióját, túlélését meghatározó mutatók, biomarkerek, a célirányos (treat-to-target, T2T) terápia, az új terápiás célpontok, valamint a társbetegségek előfordulása és befolyása az alapbetegségre.

Rheumatoid arthritis

A rheumatoid arthritis (RA) mindig kiemelt téma. Főleg az új gyógyszerek kutatása, bevezetése áll előtérben, amit döntően szponzorált szimpóziumok mutattak be, ezekről részletesen nem szólunk.

A legösszetettebb áttekintést McInnes (Egyesült Királyság) adta a 45 perces WIN szekció keretében. Szinte minden lényeges, az RA-val kapcsolatos új patogenetikai elemet érintett. A betegségfázisokat (hajlam, szisztémás autoimmunítás, korai arthritis, RA) párhuzamos összefüggésbe hozta a molekuláris mintázatokkal. Úgy néz ki, hogy a folyamat előrehaladtával más típusú antitestek, citokinek lépnek be. Szó volt, a teljesség igénye nélkül, a dohányzás által a tüdőben okozott patológiai jelenségekről (amely végül RA-hoz vezet), az angiogenesisről és lymphangiogenesisről, az ízületi rezidens makrofágok szerepéről, a funkcionális MRI használatáról a molekuláris mechanizmusok (pl. szerotonin-anyagcsere meg-

változása) megértése végett. Őt pedig Burmester (Németország) követte, aki az RA-val kapcsolatos klinikai és terápiás újdonságokat tekintette át egy másik háromnegyed órában. Szó volt a prognosztikai faktorokról. Az ízületi ultrahang két nagy vizsgálatban sem adott többet, mint a klinikai vizsgálat, így a rutin diagnosztikában nem javasolják.

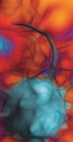
Az akadémiai jellegű előadások között érdekes volt az RA-absztraktok alapján összeállított egyik szekció. Wallman (Svédország) a táppénzes állapotot megelőző tényezők vizsgálatkor kimutatták, hogy leginkább a globális és fájdalom VAS-értéke jelezte előre a következő évben a táppénz szükségességét. A betegségaktivitás és a gyulladás (CRP) nem mutatott összefüggést a táppénz szükségességével. Vanier (Franciaország) a gyors radiológiai progresszió (RRP) előrejelzésére alkalmas MATRIX modellt fejlesztette tovább, és validálta a holland leideni és a francia ESPOIR korai RA kohorszokban. Hagen (Németország) alátámasztotta, hogy szükség lenne olyan laboratóriumi biomarkerre, amely a remissziót, gyógyszerhatékonyságot előre jelzi. Az MBDA olyan multi-biomarker assay, amely gyulladásos faktorokat, citokineket, destruktív porc- és csontmarkereket tartalmaz. Egy háromkarú összehasonlító vizsgálatot végeztek, ahol a betegek biológiai terápiáját folytatták, dózisfelezést hajtottak végre, vagy leállították. Az ACPA- és MDBA-negatív betegekben könnyebb volt leállítani a terápiát. Az MBDA-pozitív, de ACPA-negatív betegeknek a dóziscsökkentést ajánlották, a kettős pozitív betegekben azonban nem szabad a dózist csökkenteni.

Természetesen slágertéma a biohasonlók kérdésköre, különösen, miután publikálták a várva várt NOR-SWITCH tanulmány eredményeit. Ezen túl az újabb biohasonlók [infliximab (Flixabi), etanercept (Benepali), adalimumab (Solymbic)] végzett összehasonlító vizsgálatok igazolták, hogy alapvetően a betegségre adott válasz tekintetében nem volt szignifikáns különbség a különböző originátor biologikumok és biohasonlók hatása között.

Spondylarthritisek

Ami a spondylarthritisek (SpA) patogenezisét illeti, a dohányzás és az RA kialakulása közötti összefüggés régóta ismert, ugyanakkor az SpA létrejöttére és progressziójára kifejtett hatása kevésbé egyértelmű. Egy török munkacsoport az utóbbi összefüggést elemezte, és a randomizált kontrollált vizsgálatok metaanalízise alapján arra a következtetésre jutott, hogy a dohányzás gyorsítja a radiológiai progressziót SPA-ban.

Az SpA-k képalkotó vizsgálatával foglalkozó szekció első előadásában az alacsony dózisz CT-vizsgálat alkalmazhatóságát elemezték a csontújdonságképződés követésében. Úgy vélték, hogy a módszer sokkal jobban alkalmazható a hagyományos röntgenvizsgálatokkal összehasonlítva, mivel érzéke-



A kongresszusi központ

nyebben jelzi az újonnan létrejött syndesmophytákat. Dougados (Franciaország) a DESIR kohorsz 6 éves eredményeit mutatta be 2 prezentáció keretében, a sacroiliacalis ízület és a gerinc vonatkozásában. Az első előadás megállapítása szerint az említett beteganyagban röntgenvizsgálattal egyértelmű, de mérsékelt radiológiai progresszió volt kimutatható a sacroiliacalis ízületekben, míg a második részben annak igazolását mutatta be, hogy a kiinduláskor észlelt sacroiliacalis ízület körüli csontvelőoedema a nem röntgen/röntgen SpA-átalakulás legfontosabb prediktív tényezője. Weber (Kanada) a fiatal sportolók körében észlelt mechanikus, más néven non-SpA sacroileitisek előfordulását elemezte. Azt tapasztalta, hogy a csontvelőoedema az alsó-hátú csípőcsont régiójában volt a legkifejezettebb. Ez az eredmény segíthet az SpA differenciáldiagnosztikájában. A GESPIC kohorsz adatai alapján elemezték a sacroiliacalis ízületben észlelt röntgenelváltozások hatását az SpA-s betegek funkcionális állapotára. Azt tapasztalták, hogy gyenge, de a betegségaktivitás és a gerinc radiológiai állapota által nem befolyásolt összefüggés mutatható ki a fenti paraméterek között. Maksymowych kanadai munkacsoportja a sacroiliacalis ízületben MRI-vizsgálattal kimutatható csontos elváltozások (erózió és ankylosis)

relevanciáját vizsgálta oly módon, hogy azonos betegeknél az arany standardnak tekinthető CT-vizsgálatot is elvégezte. Azt tapasztalta, hogy az MRI is kellő szenzitivitással és specificitással képes detektálni az említett elváltozásokat.

Az SpA-k kezelésében bekövetkezett fejlődést bemutató blokkban van der Heijde (Hollandia) elemezte a RAPID ax-SpA klinikai vizsgálat 4 éves radiológiai utánkövetésének eredményeit. Eszerint a TNF- α -gátló certolizumab pegol kezelés mellett a terápia 2. és 4. éve között tovább lassult a kezdetben észlelt egyébként is mérsékelt radiológiai progresszió, mind a sacroiliacalis ízület, mind a gerinc vonatkozásában. Egy finn munkacsoport elemezte a subcutan alkalmazott TNF- α -gátló szerek elleni antitestek szérumszintjét, azok összefüggését a betegek klinikai adataival. Azt tapasztalták, hogy legmagasabb arányban az adalimumab elleni antitestek voltak kimutathatók, míg etanercept ellen antitestek nem képződtek. A betegek magasabb testtömegindexe hajlamosított, a párhuzamos methotrexat- (MTX-) használat pedig védett az antitestek megjelenésétől, de nem volt egyértelmű összefüggés kimutatható az antitestszint és a betegségaktivitás között. Ugyanakkor, mint a következő előadásban elhangzott, a gyógyszerellenes antitestek detektálására használt eljárások

eredményei között jelentős különbség is lehet. Gyakori kérdés a biológiai terápia mentes remisszió lehetősége spondyloarthritisekben. A genti munkacsoport bizonyította, hogy korai SpA-kban alkalmazott golimumab a betegek nagy százalékában hoz létre remissziót, melyet gyakran tartós terápiamentes remisszió követ. Kínai kutatócsoport igazolta, hogy alacsony dózisu IL-2-kezelés SpA-s betegekben képes helyreállítani a Th17 és Treg sejtek között megbombolt arányt, ugyanakkor az IL-2-terápia biztonságos alkalmazhatósága, kombinálhatósága TNF- α -gátló szerrel további vizsgálatokat igényel. Francia munkacsoport vizsgálta a célzottan alkalmazott sacroiliacalis ízületi kortikoszteroid injekció hatását. A készítmény jól csökkenti a sacroiliacalis eredetű fájdalmat, de nem volt szoros összefüggés az MRI-n észlelt sacroiliacalis gyulladásos jelek és a kezelés kedvező hatása között, viszont a zsíros infiltráció jelenléte esetén a terápia hatékonysága kisebb volt. Végül, a COMOSPA vizsgálat adatai szerint jelentős különbség van világszerte a spondyloarthritis betegek biológiai kezelésének arányában, és ez nem csak a szokásos szocioökonómiai tényezőkkel, mint pl. GDP mutat összefüggést.

Az axiális SpA-k T2T kezelésével foglalkozó szekció bevezető előadásában Braun (Németország) elmondta, hogy a krónikus és nem gyógyítható betegségek, mint a diabetes mellitus, hypertonia, de a reumatológiai kórképek közül az RA és SPA esetén is szükség van ilyen típusú eljárásra, mivel ezzel nemcsak a betegség kimenetele és a várható élettartam javítható, de a társbetegségek manifesztációja is csökkenthető. Ugyanakkor hangsúlyozta, hogy a megfelelő aktivitási paraméter kiválasztása kulcsfontosságú a T2T kezelésben. Dougados a T2T gyakorlati megvalósíthatóságával kapcsolatosan kiemelte, hogy három alapvető szempontot kell tisztázni: 1. mely kimeneteli paraméter használható leginkább, 2. mi ezen paraméter határértéke a remisszió szempontjából, 3. mennyi idő alatt kell elérni ezen határértéket. van der Heijde pedig összefoglalta az aktualizált T2T ajánlásokat. A korábbi (2013-as) ajánláshoz képest több tudományos bizonyíték volt beépíthető a jelenlegi ajánlásba. Fontos megemlíteni, hogy a társbetegségek nagyobb hangsúlyt kaptak az új ajánlásban, és az aktivitás felmérésében a klinikai és laboratóriumi paraméterek együttes alkalmazását (erre az ASDAS alkalmas) javasolják.

Az axiális SpA-k rizikófaktorait és kimeneteli paramétereit magában foglaló szekcióban egy olasz munkacsoport gyulladásos bélbetegség (IBD) miatt TNF- α -gátló kezelésben részesülő betegek újonnan jelentkező arthritisei kapcsán vizsgálta a bél- és synovialis szövetben kimutatható gyulladásos sejteket és – nem meglepő módon – hasonló sejtfelszíni markerekkel (CD68⁺, CD21⁺, CD20⁺, CD3⁺ és CD117⁺) bíró elemeket találtak a két kompartmentben. Bengtsson és munkatársai (Svédország) az SpA-k különböző formáihoz társuló típusos HLA-B27-asszociált (uveitis, psoriasis és IBD), valamint aorta-gyököt és ingerületvezető rendszert érintő társbetegségek

előfordulását vizsgálta. Azt tapasztalták, hogy SPA-ban voltak leggyakoribbak ezek a társuló betegségformák, míg a betegcsoport többi elemeinél jóval gyengébb volt az asszociáció. A DESIR és SPACE betegkohorszokban vizsgálták a korai axiális SpA-kra jellemző potenciális genetikai markereket. Azt tapasztalták, hogy az ERAP-1, melynek fontos szerepet tulajdonítanak az SpA-k patomechanizmusában is, korai, diagnosztikus markernek tekinthető ebben a betegcsoportban. A DESIR kohorszon végzett másik vizsgálat adatai szerint korai axiális SpA-ban 3 év alatt a kezelés mellett bekövetkező betegségaktivitás-csökkenés ellenére a betegek HRQoL-lal mért életminősége csak mérsékelten javult. Bemutatásra kerültek az ABILITY-3 study első eredményei is. Ebben a vizsgálatban korai, axiális SpA-s betegeket kezeltek adalimumabbal, és azt tapasztalták, hogy a 12. hétre remisszió nagyobb valószínűséggel következik be fiatalabb, HLA-B27-pozitív, kisebb funkcionális károsodással és pozitív MRI-jelekkel rendelkező betegeknél. Francia és holland együttműködés keretében két betegkohorsz adatainak elemzésével vizsgálták a pozitív családi anamnézis egyes elemeinek prediktív értékét axiális SpA előfordulása szempontjából. Az találták, hogy a reaktív arthritis, IBD és psoriasis diagnosztikus értéke kisebb, míg az SPA és az akut anterior uveitis családi előfordulása jelentős prediktív tényező. Végül ebben a szekcióban holland SPA-s betegek körében vizsgálták a munkaképesség javulásának mértékét, a foglalkoztatás alakulását biológiai terápia mellett. Érdekes módon, még viszonylag rövid (15 év alatti) betegségfennállás esetén sem tapasztalták a foglalkoztatottság jelentős javulását.

Arthritis psoriatica

A nagy átfogó összefoglaló WIN (What Is New?) szekció keretén belül Lories (Belgium) foglalkozott az arthritis psoriatica (PsA) kezelésével, számos átfogó vizsgálat eredményét mutatta be. Láttuk az ixekizumab hatékonyságát biológiai terápia naiv és korábban TNF-gátlóval kezelt betegek esetében. Felhívja azonban a figyelmet arra, hogy a kezelt PsA-s betegek egyharmada nem meríti ki az MDA (mild disease activity) kritériumát, mind szubjektív, mind objektív mérések alapján marad reziduális betegségaktivitás. Habár a psoriasis és a PsA viszonylag ritka az első ellátás keretében, kérdőívek alkalmazása kellően szenzitív lehet a musculoskeletalis tünetekkel rendelkező psoriasisos betegek szűrésében. A PsA kezelésében kiemelten fontos az individuális kezelés, melyben új célpontok is fontosak lehetnek. A beteg kezelése, illetve a kezelés alatti obszerváció fontos forrása annak, hogy mélyebben megértsük a betegség manifesztációit és lefolyását, a jelenlegi terápiás sikerek további innovációt és kreativitást igényelnek, hogy ezt a heterogén megjelenésű betegséget még hatékonyabban gondozzuk.

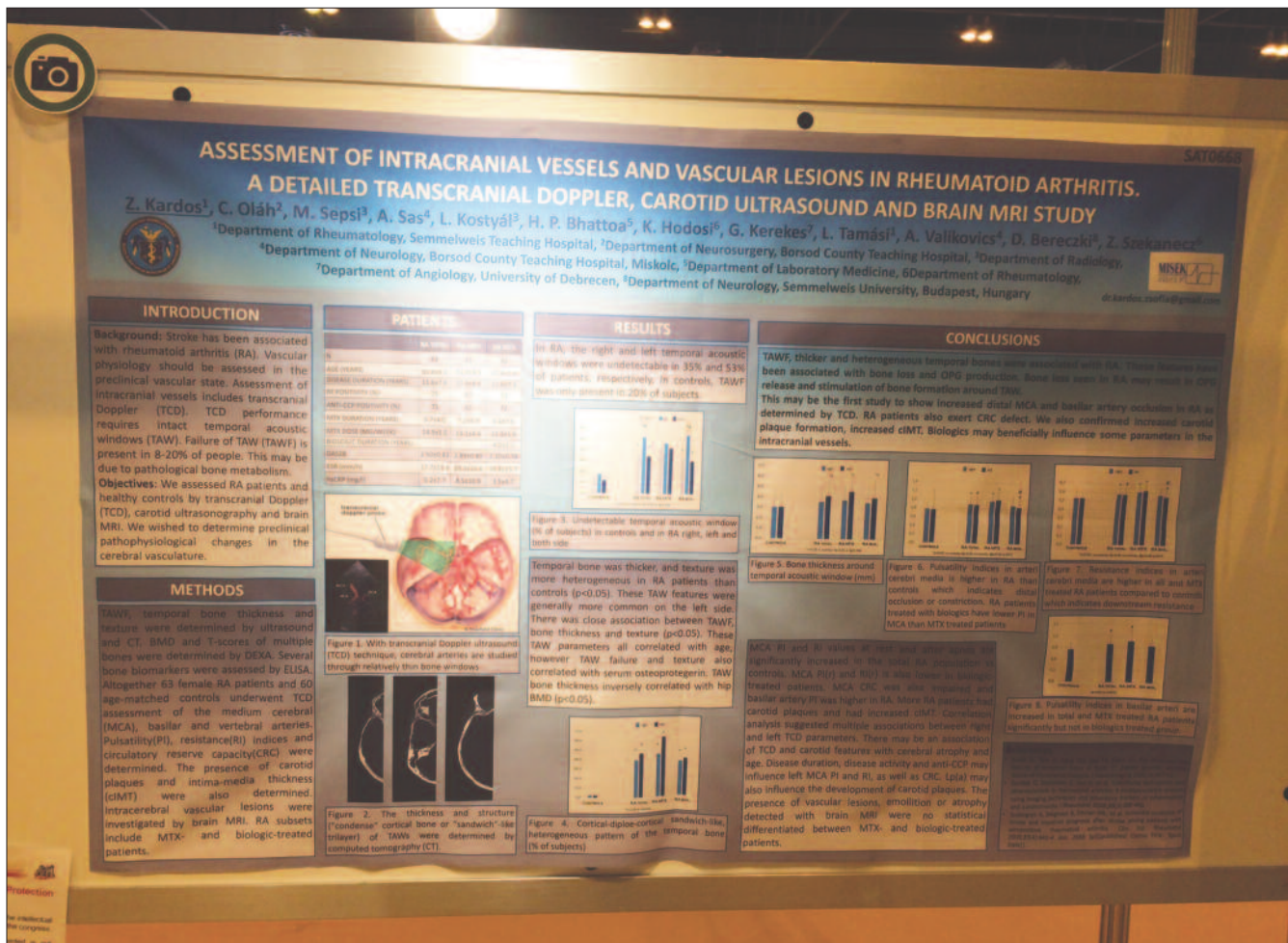
A beküldött absztraktokból összeállított PsA szekcióban Conaghan és mtsai (Anglia) felmérése szerint (782 beteg

adataiból) a biológiai terápia (TNF-gátlók) mellett gyakori, hogy a PsA-s betegeknek fájdalom jelentkezik, ami a betegek egyharmadában súlyos fokúnak volt mondható. Súlyos fokú fájdalom esetén azt tapasztalták, hogy a fájdalomcsillapítókat gyakrabban használták, csökkent volt a fizikai aktivitás és a munkaképesség. A fájdalom komplex jellegű, egyrészt gyulladásos eredetű, másrészt mechanikai. A felmérés korláta az volt, hogy nem regisztrálták, hogy mennyire volt jól kontrollált a gyulladásos betegség. A konklúzió az volt, hogy nemcsak magát a gyulladást kell jól kontrollálni, hanem oda kell figyelni a fájdalomcsökkentésre is. Landewé és mtsai (Hollandia) azt vizsgálták, hogy van-e kapcsolat a radiológiai progresszió gátlása és a gyulladásos aktivitás között PsA-ban szenvedő betegeknek, akik adalimumabot vagy placebót kaptak. Összesen 296 beteget vontak be egy 24 hétig tartó, randomizált, kettős vak vizsgálatba. A módosított totális Sharp score-t vizsgálták kiinduláskor és a végén. Azt észlelték, hogy enyhébb volt a radiológiai progresszió azoknál a betegeknek, akik adalimumabot kaptak (a placebo csoporthoz képest) függetlenül a betegség aktivitástól, de mérsékelt és magas betegségaktivitású csoportoknál ez a különbség szignifikáns is volt. A radiológiai progresszió korrelált a betegségaktivitással a placebo csoportban. Ezek alapján valószínű, hogy az adalimumab nemcsak a gyulladásgátlás révén csökkenti a radiológiai progressziót. Janis és mtsai (Anglia) vizsgálatában a TNF-gátló a gyulladásos ízületi betegségekben szenvedő betegek több mint 40%-ában került leállításra primer ineffektivitás vagy hatásvesztés miatt. Ennek egyik magyarázata az lehet, hogy antitestek képződnek a hatóanyag ellen. Kévs adat van arról, hogy PsA-ban szenvedőknél korrelál-e a klinikai válasz a laborvizsgálattal. Összesen 75 PsA-s beteg végeredményeit használták, akiket etanercepttel vagy adalimumabbal kezeltek 12 hónapon át. Az adalimumabbal kezelt 20%-ában mutattak ki neutralizáló antitestet. Az adalimumab gyógyszer szint szignifikánsan korrelált a klinikai válasszal és HAQ-kal. A gyógyszerellenes antitestek és a BMI összefüggött az alacsony gyógyszer szinttel. Összességében az eredmények azt mutatják, hogy az adalimumab gyógyszer szintje jobb biomarker, mint a gyógyszer elleni antitesteké. Jørgensen (Dánia) arról számolt be, hogy a fáradékonyság a PsA egyik legmarkánsabb és legnagyobb jelentőségű tünete. Nem ismert, hogy a betegség melyik komponense mutat összefüggést a fáradékonysággal. Próbálták meghatározni a fáradékonyság mértékét, illetve próbáltak gyulladásos markereket és nem gyulladásos tényezőket találni, amelyek valamilyen összefüggést mutatnak a fáradékonysággal. Egy vizsgálatba 1062 dán beteget vontak be. Minden 2. betegnek van mérsékelt vagy súlyos fáradékonysága. Végeredményben a gyulladásos aktivitás, a betegség krónikussága, a gyulladás nélküli fájdalom voltak a legkiemelkedőbb faktorok a mérsékelt és súlyos fáradékonyság magyarázataként a PsA-s betegek 63%-ában. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a centrális érzékenység a PsA egyik extraarticularis manifesz-

tációjának számít, és ennek terápiaja is újabb kihívás. Ortolan (Olaszország) kiemelte, hogy a PsA és a psoriasis gyakran társul más betegségekkel, a metabolikus szindróma gyakrabban fordul elő a normál populációhoz képest. A cél az volt, hogy összehasonlítsák a metabolikus szindróma előfordulását a PsA-s és psoriasisos betegek körében, valamint megfigyeljék, milyen gyakran fordul elő májfibrosis, ami a nem alkoholos hepatopathia (NAFLD) végeredménye lehet. Összességében hasonló gyakoriságúnak találták a metabolikus szindrómát, illetve májfibrosist a PsA-s és psoriasisos betegekben. Az NAFLD gyakrabban fordult elő psoriasisos betegeknek. Az inzulinrezisztencia a kulcsmechanizmus a metabolikus szindróma és a májbetegség hátterében.

Szisztémás sclerosis

A sclerodermáról szóló nagy összefoglaló HOT szekciót Denton (Anglia) tartotta. Áttekintést adott jelenlegi tudásunk alapján arról, hogyan kell gondozni a sclerodermás beteget. Kezdetben, majd évente javasolt elvégezni az egyes szervi vizsgálatokat, különös tekintettel a pulmonalis hypertensio, tüdőfibrosis, vese-, szív-, illetve gastrointestinalis érintettség vonatkozásában. A 2009-es EULAR/EUSTAR ajánlásokhoz képest a 2016-osban újdonság, hogy diffúz SSc-ben a bőr érintettsége esetén a kezelésben MTX, cyclophosphamid (CYC), AZA, MMF, összejt-transzplantáció, illetve tacrolimus, biológiai terápiás szerek (rituximab, abatacept, basiliximab, tocilizumab) jöhetnek szóba. Ígéretes az orális tolerancia indukció az I. típusú kollagén ellen, valamint hiperimmun caprine szérum adása (AIMSPRO). Súlyos tüdőfibrosis esetén a jellegzetes antitestprofil az anti-Scl70, anti-Th, anti-PM-Scl, anti-U11/U12. A pulmonalis fibrosis kezelésének szükségességét HRCT segítségével állapítják meg. Amennyiben 20% alatti a fibrosis mértéke, csak megfigyelést igényel, amennyiben nagyobb, akkor kiterjedt formának tekintik, és aktív kezelést igényel. Bizonytalan esetekben a DLCO és az FVC dönt. Ha ez rosszabb, mint 70%, akkor ugyancsak kezelni kell. A fibrosis aktív kezeléseként CYC jön szóba, melyet a 2006-os FAST vizsgálat is alátámaszt (CYC 6 hónapig havonta + AZA vs. placebo). A PAH definíciója: mPAP >25 Hgmm, PAWP <15 Hgmm, PVR >3 WU. PAH esetén alkalmazható terápiák: endotelinreceptor-antagonisták (bosentan, ambrisentan, macitentan), NO-útvonaltstimulálók (sildenafil, tadalafil, riociguat), prosztaciklinanalógok (epoprostenol, treprostinil, iloprost, selexipag, beraprost). Renalis krízis jelei lehetnek a gyors progresszív veseelégtelenség vagy újkeletű akcelerált hypertonia (tünetei: fejfájás, látászavar, encephalopathia, pulmonalis oedema, pericardialis folyadék). Az egyéves túlélés az ACE-inhibitorok használata óta 15%-ról 85%-ra javult. Anti-RNS-polimeráz III pozitív esetén 60%-ban fordul elő renalis krízis, általában a betegség megjelenésétől számított első 3 évben. A gastrointestinalis tünetek javítása gyógyszeresen szegényes, de prokinetikumok, loperamid, opioidok használhatók, székrekedés



Az egyik miskolci-debreceni kollaborációban készült poszter

esetén laxativumok. Székletincontinenciában posterior tibialis idegstimulációval (PTNS) végeztek vizsgálatot, amelyben 23 beteg vett részt 12 héten keresztül jó eredménnyel. A digitális vasculopathia kezelése során parenteralis proz-taciklin, bosentan, PDE5-inhibitorok mellett ACE-gátlók, szta-tinok, thrombocytaaggregáció-gátlók jönnek szóba. Raynaud-szindróma javítására orális vasodilatatorok, SSRI javasolt.

A European Scleroderma Observational Study (EOS) munkacsoport 19 ország 50 centrumának bevonásával vizsgálta a progresszív bőrmegvastagodás prediktív értékét 12 hónapos követés során 3 havonta elvégezve a bőrpontszám vizsgálatát. A vizsgált 326 szisztémás sclerosisos (SSc) beteg eredményei alapján a rövidebb betegség-fennállású, alacsonyabb kiindulási bőrpontszámú betegek állapota nagyobb valószínűséggel progrediált a hosszabb fennállású, magasabb kiindulási pontszámú betegekhez képest. Az anti-RNS-polimeráz III pozitív betegek hamarabb és magasabb Rodnan-bőrpontszámot értek el a negatív betegekhez képest. Ez alapján a napi betegellátásban lehetőség szerint el kell végezni az anti-RNS-polimeráz III antitest vizsgálatát a további követési/kezelési terv felállításához.

Mihai és mtsai (Románia) a korábbi SSc DETECT study to-

vábbi hosszú távú követésével értékelték a korai SSc-ben diagnosztizált pulmonalis artériás hypertonia (PAH) túlélésének prediktív mutatóit. A rövid követési idővel jelentkező PAH progresszió rizikófaktorok voltak a férfi nem, a kiindulási funkcionális kapacitás, a légzésfunkciós tesztek értéke (alacsony DLCO, magas FVC/DLCO arány), ami alapján a PAH diagnózisának minél korábbi felállítására és mielőbbi kezelésére van szükség a gyakorlatban.

A szisztémás sclerosisz manifestációjaként jelentkező intersticiális tüdőbetegség kezelésében évtizedek óta alkalmazzuk a cyclophosphamidot (CYC). Az ezzel kapcsolatos hosszú távú túlélésre vonatkozóan azonban eddig kevés evidencia állt rendelkezésünkre. A kongresszuson a több centrumot felölelő amerikai scleroderma csoport (Volkman és mtsai) az 1 éves CYC-kezelést követő túlélést vizsgálták a betegek 12 éves követése során, ahol az egyéves kezelés sajnos nem csökkentette a hosszú távú halálozást, a szervéltelenség vagy a malignus betegségek kialakulását a CYC-ot nem kapó betegekhez képest. A vizsgálatban ezen túl kimutatták, hogy az FVC romlásának progressziója 2 éven túl fontosabb prediktora a halálozásnak a kiindulási FVC-hez képest.

A 2016-os EULAR kongresszuson már beszámoltak az SSc-

ILD-ben alkalmazott mycophenolate mofetil (MMF) hatékonyságáról (Scleroderma Lung Study II), ami a 2 éves kezelés során az 1 éves CYC-kezelésnek megfelelő hatékonyságot mutatott kevesebb mellékhatással. A jelenlegi kongresszuson Fretheim és mtsai (USA) pedig már a real-life adatokkal is alátámasztották az MMF-kezelés eredményességét.

A szisztémás autoimmun betegségek optimális T2T terápiajának újdonságain túl a kongresszuson kiemelt hangsúlyt kapott e betegségek társbetegségeinek előfordulási gyakoriságán. Egy kanadai munkacsoport SSC-ben vizsgálta a vénás thromboemboliás (VTE) szövődmények előfordulását 1181 beteg bevonásával. A VTE előfordulási aránya alacsony volt (2,7%/1000 betegév), megfelelt az általános populációs arálynak. Ugyanakkor magasabb volt a VTE rizikója a sclerodermás betegek körében PAH, anti-Scl70 és antikardiolipin antitest pozitívitás esetén.

Sjögren-szindróma

Gottenberg (Franciaország) kiemelte, hogy cysticus tüdőbetegség 15-23%-ban fordul elő primer Sjögren-szindrómában. Idősekben, illetve anti-SSA- és anti-SSB-pozitivitás esetén gyakrabban fordul elő, sokszor izolált formában. A lymphoma gyakoribb RF-pozitivitás és fokozott betegségaktivitás mellett. Lymphoma kialakulására nézve prediktív tényező a meg-nagyobbodott nyálmirigy, a lymphadenopathia, a Raynaud-szindróma, az anti-SSA, anti-SSB- és RF-pozitivitás, a monoklonális gammopathia, valamint alacsony C4-szint, cryoglobulinaemia.

Vasculitisek

Az EULAR fénypontját jelentik a WIN és HOT szekciók, melyek egy előadó 45 percben teljes részletességgel áttekinti egy adott terület újdonságait. A szisztémás vasculitisekkel kapcsolatos HOT szekciót a téma nagyjá, Luqmani (Anglia) tartotta. Az EULAR ajánlason végighaladva bemutatta az ANCA-asszociált vasculitisek (AAV) kezelési stratégiáját. Beszért az indukciós kezelés típusairól [cyclophosphamid (CYC) vs. rituximab (RTX)], majd fenntartóként MTX, azathioprin (AZA), mellette fokozatosan csökkentve a kortikoszteroidot. Plazmaferézist a kifejezetten súlyos esetekben (veseelégtelenség) javasolnak. Enyhébb esetekben MTX, AZA vagy mycophenolat mofetil (MMF) is elegendő, szteroiddal kombinálva. Újabb terápiás lehetőségek a CTLA4-Ig vagy a C5 komplement gátlása GPA és MPA esetén. Súlyos EGPA-ban szteroid és CYC ajánlott. A jövőben az IL-5 gátlása mepolizumabbal is ígéretesnek tűnik. GCA esetén a szteroid helyett a tocilizumab is ígéretes terápiás lehetőség. Az apremilast hatékony mucocutan manifesztációban Behcet-szindrómában. Ismert, hogy a relapszus gyakori, a monitorozáshoz az ANCA-titer, illetve a CRP önmagában nem elég. Sokat javultak az ötéves túlélési adatok, döntően a hatékony terápiaának köszönhetően, de to-

vábbra is nagy kihívás a relapszusok és krónikus szervi károsodások megelőzése, kezelése. A társbetegségek közül növekszik a kardiovaszkuláris betegségek (CVD) előfordulása. Esettanulmányok adatai alapján a CVD előfordulása gyakoribb szteroidot használók körében. Prospektív vizsgálatban a szteroid használata független rizikótényezőnek bizonyult a cukorbetegség kialakulásában. A csonttörések előfordulása (főként csigolyákon) gyakoribb a szteroidszedők között. A szteroidmyopathia főként a proximalis izomzatot érinti mind az alsó, mind a felső végtagokon, megjelenése izomgyengeség és atrophia. Szteroidszedőkön 73%-ban fordult elő alvászavar. Szteroid-eufória is gyakori, amikor az anxiétást, illetve depresszió érzését csökkenti.

Osteoarthritis

Az osteoarthritis (OA) újdonságait egy HOT szekció keretében Kloppenburg (Hollandia) foglalta össze. Beszámolt egy 2016-ban publikált vizsgálatról, ahol 300 beteget vontak be, és azt vizsgálták, hogy arthritis (térd, csípő) esetén a nem gyógyszeres terápiaának is mekkora jelentősége lehet. A hagyományos ellátás mellett az egyik csoport telefonos segítséget kapott, hogy miként csökkentse testsúlyát, fizikai aktivitása milyen legyen, milyen fájdalomcsillapítást alkalmazzon. Az utóbbi csoportban az eredmények jobbak voltak. Más vizsgálatban a konvencionális, illetve a speciális cipő használatát hasonlították össze, de nem volt lényegi különbség. A térdarthritis esetén javasolt torna csökkenti a fájdalmat. Tai chi esetén is hasonló eredmények születtek. Összehasonlították a gyógytorna és a tai chi hatékonyságát is térdarthritisban, és azt tapasztalták, hogy mindkét csoportban 12 hét után egyformán csökkent a fájdalom, és rendszeres használatával 52 hetes periódus után is tartós eredmény érhető el. Akik a tai chi-t végző csoportban voltak, a depresszió szempontjából jobb eredményeket értek el. A NSAID-ok tekintetében a PRECISION tanulmány a celecoxibot, naproxent, illetve ibuprofent hasonlította össze, és vizsgálta a kardiovaszkuláris kockázatot 24 ezer betegen. Napi 200 mg celecoxib esetén nem voltak rosszabbak az eredmények a másik kettőhöz képest. A CONCERN vizsgálat a celecoxibot hasonlította össze a naproxennel gastrointestinalis biztonság szempontjából, és végeredményként az találták, hogy a magas rizikójú (mind CV, mind GI) betegek esetén napi 200 mg celecoxib jobb.

Köszvény

So (Svájc) a 2016-os EULAR ajánlást ismertette. A febuxostat vonatkozásában a kardiovaszkuláris mellékhatások nem szignifikánsak. Bőrreakciók/mellékhatások főként azoknál fordultak elő enyhe formában, akiknek korábban már az allopurinollal is voltak problémái. Keresztreakció lehet az allopurinollal. Súlyos veseelégtelenségben szenvedőkben a fe-



A Plaza Mayor

buxostat használatakor néhány esettanulmány tanúsága szerint súlyos mellékhatások is voltak (pl. DRESS-szindróma, eosinophil polymyositis, agranulocytosis). A húgysavszint alapján javasolt ételek ismeretében összeállított diéta kevésbé hoz kedvező eredményt. A DASH diéta viszont (amit hipertóniásoknak javasolnak, és a sóbevitelt helyezi fókuszba) kifejezetten jó hatású volt a húgysavszint csökkentésében.

Társbetegségek

Ami a kardiovaszkuláris (CV) kórképeket illeti, Filhol (Franciaország) összegzése szerint 2000 óta csökkent a CV betegségek incidenciája a reumatológiában. 2000 előtt, illetve után a krónikus szívelégtelenség rizikója 1,25 vs. 1,17, az infarktus előfordulásának rizikója 1,32 vs. 1,18 és a CV mortalitás 1,12 vs. 1,07 volt. A legtöbb esetben a kockázat már nem tér el szignifikánsan az 1-től. Holmqvist (Svédország) szerint is csökken az incidens mortalitás, az RA hosszabb fennállása mellett a rizikó megnő. de Jonge (Belgium) pedig alátámasztotta, hogy paradox módon az elhízott betegekben a radiológiai progresszió csökken (OR 0,58). Végül, Neumann (Németország) a dokozahexénsav (DHA) nevű telítetlen zsírsavval végzett klinikai vizsgálatot RA-ban. Ha a táplálékot

DHA-val dúsították, az alkalmazott gyógyszeres kezelés mellett jelentősebb javulás volt tapasztalható.

Külön szekció szólt a CV biomarkerekről. Choy (Egyesült Királyság) a gyulladás és metabolizmus közös elemeit mutatta be. Szólt az IL-6 és az IL-6-receptor központi szerepéről, a keringő VCAM-1 vaszkuláris adhéziós molekula és a fokozott CV rizikó összefüggéseiről. Gyulladásban a lipidparadoxon szerint csökkent az összkoleszterin, a triglicerid és a HDL-C, csökkent a paraoxonáz 1, viszont nőtt az Lp(a) és proinflammatorikus HDL. Ceglarek (Németország) a különböző lipidek osztályozását és funkcióját tekintette át. Nurmohamed (Hollandia) arra mutatott rá, hogy a biológikumok leállítása kedvezőtlen metabolikus és prothromboticus állapotot hozhat létre. PET-CT-vizsgálattal a vascularis gyulladást is követni lehet. Szekanecz pedig részletesen áttekintette azokat a gyulladásos markereket, amikkel az arthritishez társuló atherosclerosis és CV patológiát követni lehet.

Igen érdekes szekció volt, amelyik a reumatológia és az onkológia határterületeit elemezte számos nézőpontból. Rosen (USA) az autoimmun betegség és a daganatképződés kapcsolatát, genetikai hátterét foglalta össze. Bizonyos antitestek (pl. RNS-polimeráz I/III) összefüggnek az autoimmun alapbetegség (pl. SSC) és a szekunder tumor megjelenése

közi idővel. A szeropozitív betegeknél az időintervallum 1–4 év, a -negatívoknál 9–30 év is lehet. Marabelle (Franciaország) összegezte a tumor-immunterápiával és a checkpoint-gátlókkal kapcsolatos legfrissebb ismereteket. Újdonság a bifázisos antitestek használata tumorokban: a blinatumumab egyrészt a tumorsejtet, másrészt a CD3-molekula révén a T-sejtet ismeri fel, ezáltal a tumort „megtalálja”, és a T-sejtmédiált folyamatokat tudja serkenteni. Schaefferbeke (Franciaország) pedig áttekintette a checkpointgátlók bevezetése óta összegyűjtött adatokat a másodlagos autoimmun kórképekre (mint mellékhatásra) vonatkozóan. Mind a PD1/PD-L1, mind a CTLA4-gátlás kapcsán írtak le autoimmun, ezen belül reumatológiai kórképeket: RA-szerű betegséget, polymyalgiát.

Az egyéb társbetegségek közül kiemelendő, hogy Onishi (Japán) vizsgálata alapján RA-ban a magasabb betegségaktivitás romló vesefunkcióval (csökkent GFR) járt együtt. Ismeretes, hogy a vesekárosodás kialakulásában a TNF- α , IL-6 és CRP is szerepet játszik. Subesinghe (Anglia) pedig a súlyos infekciókat vette górcső alá. A szeptikus arthritis döntően a szeropozitív betegekben és tartós kortikoszteroid-szedés mellett jelentkezett. A kor és a polipragmázia is hajlamosít fertőzésekre.

Reumatológia és terhesség

A kongresszuson többször visszatért a terhesség kérdésköre. Az egyik szekcióban Moltó (Franciaország) előadásában a gyermekvállalás előtti konzultáció és kezelés feladatait mutatta be. Felhívta a figyelmet arra, hogy a krónikus gyulladásos reumatológiai betegségben szenvedő nők esetében viszonylag több idő telik el a teherbeesésig, ami részben a kor, nulliparitás, betegségaktivitás és a fogantatást megelőzően szedett NSAID és szteroid-szedés függvénye. A családtervezés és a betegségkontroll fontossága, a fogantatás előtt alkalmazható gyógyszeres kezelési lehetőségek mind fontosak, mert az aktív betegség nemcsak a fertilitásra van hatással, de növeli a vetélés, koraszülés rizikóját is. Nelson-Piercy (Anglia) a legfrissebb ajánlásokat mutatta be a krónikus reumatológiai betegségben szenvedő terhesek kezelésére, mert bizonyított, hogy a betegségaktivitás a terhesség alatt is magas anyai és magzati kockázatot jelent. Mivel nem minden immunuszuppresszív szer alkalmas az anyai betegségaktivitás csökkentésére érdemleges magzati rizikó nélkül, a bDMARD-ok közül az etanercept és a certolizumab pegol folytatását javasolták. Segítséget kaptunk az ún. RID (relative infant dose) kiszámításához, ami ha az adott gyógyszer esetében 10% alatt van, általánosságban kicsi a klinikai jelentősége a magzatra nézve. Clowse (USA) a szoptatás és a post partum felángolás (flare) kezelési lehetőségeit mutatta be. Mivel az anyatejes táplálás az anya és a gyermek szempontjából is előnyös hatású, szakmai célunk, hogy a szoptatás alatt jelentkező flare kezelésére ezzel kompatibilis szert válasszunk. Áttekintettük az alkalmazható gyógyszereket, ill. emellett,

amennyiben bizonytalanok lennénk, a „lactmed” weboldalt ajánlotta.

Egy másik nagyon érdekes szekció is foglalkozott a témával. Ebben Ostensen (Norvégia) a terhesség során alkalmazható gyógyszerekről beszélt. Az előadás a kezeletlen esetek anyai veszélyeire, valamint az alkalmazott gyógyszerek magzatra kifejtett hatására hívta fel a figyelmet. Az alkalmazott szereket 3 csoportba osztotta. A „piros címkés” készítmények egyértelműen és bizonyítottan károsak a magzatra, ezeket a hatásokat számos prospektív vizsgálattal is igazolták. Leginkább az MTX teratogenitását emelte ki, vizsgálatokkal alátámasztva megtudhattuk, hogy az első trimeszterben alkalmazott kezelés kockázata még a fogantatás előtti 10 hétben alkalmazott kezelésnél is jelentősen nagyobb. A „fekete jelzésű” szerek alkalmazása a remisszió fenntartásához szükséges. Idetartozik a hydroxichloroquin, amely jelentősen csökkenti az SLE aktivitását, azonban a magzat tekintetében nem emeli szignifikánsan a komplikációk gyakoriságát. Az NSAID-ok is ide tartoznak, habár a 3. trimeszterben alkalmazott szerek a ductus arteriosus szűkítésével a magzatban pulmonalis hipertenziót okozhatnak, illetve a magzati vese-funkciót rontó hatásuk miatt oligohydramnion kialakulásához vezethetnek. Szintén „fekete” jelzésű szernek tekinthetők a kortikoszteroidok 10 mg/nap prednisolon vagy ezzel ekvivalens dózisz methylprednisolon formájában. A biológikumok közül a TNF-gátlókat vizsgálták leginkább. A transplacentalis transzport a szerkezettől, a féléletidőtől és a foetalis FcR-hez való affinitástól függ. A fekete jelzésű csoportba sorolandó az infliximab, etanercept, certolizumab és az adalimumab. A harmadik csoport a „szürke zóna”. Ezekről a készítményekről nagyon kevés információ áll rendelkezésünkre, így használatukat inkább kerülni kell. Csak abban az esetben jön szóba nagy megfontolással használatuk, ha semmilyen egyéb módszerrel nem javítható az anya állapota. Idetartozik a leflunomid, a belimumab, az abatacept, a tocilizumab, az anakinra és az ustekinumab. Terápiarefrakteritás esetén szóba jön iv. immunglobulin adása is. Férfi betegek esetében a spermatogenezis befolyásolása, valamint az örökítőanyag károsodása miatt kialakuló malformatiók gyakorisága a kérdés. Itt a legkérdésesebb gyógyszer az MTX, amely nem emelte szignifikánsan a malformatiók gyakoriságát. Ezt követően Fischer-Betz (Németország) az SLE-ben szenvedő nőbetegek terhességi rizikójáról szólt. Áttekintette az alapbetegséghez társuló elsődleges rizikótényezőket terhesség esetén, majd a PROMISSE vizsgálat eredményeit ismerhettük meg. Összességében arra a következtetésre jutott, hogy leginkább az aktív alapbetegség, a lupus nephritis és az antifoszfolipid antitestek jelenléte a befolyásoló tényező a terhesség kiviselése kapcsán. A vizsgálat egyértelműen tükrözi azonban, hogy abban az esetben, ha megfelelő, pontos és tervezett a betegek kezelése, figyelembe véve a fertilitási igényt is, akkor az élveszülések és a komplikációmentes terhességek száma potenciálisan szignifikánsan emelkedik.

Szakdolgozók

Az idén gyarapodott a magyarországi szakdolgozók képviselete, ugyanis 7 fő szakdolgozó vett részt a rendezvényen. A tudományos programban egy poszterrel és egy absztraktkönyvben való megjelenéssel jeleskedtünk. Az egyik legérdekesebb előadást Wilfred (Hollandia) tartotta egy audiovizuális technikai újítás bevezetéséről. A munkacsoport olyan animációs filmeket készített, amelyek a reumatikus betegek mindennapi életéhez kapcsolódnak, és a betegek vizuálisan tudják elsajátítani a helyes mozgáskombinációkat térd- és csípőízületi arthrosis esetén. Az animációs kisfilmek egyik nagy előnye, hogy némák, azaz nincs nyelvi akadály a megértésnek, így a világ bármely országában alkalmazhatók lennének.

Ekiz és mtsai (Törökország) az alacsony dózisu lézerkezelés (LLLT) hatásait vizsgálták térdarthrosisban. Összesen 60, térd-OA-ban szenvedő beteget választottak be. Az egyik csoport aktív LLLT kezelést kapott (hélium-neon, 4 mV, 632 nm), a másik csoport placebokezelést. A betegeket két héttel kezelték, hetente 5 alkalommal, összesen 10 kezelést kaptak, és az eredményeket a kezelést megelőzően, közvetlenül utána, majd 1 és 3 hónap után értékelték. Az LLLT biztonságosnak és hatékonyan bizonyult térd-OA-ban a fájdalom és a funkcionális paraméterek tekintetében. Aktív lézerterápiára javult az aktív-passzív ízületi mozgástartomány.

A VAS-ok vonatkozásában egy portugál előadó arra világított rá, hogy az egyes szavak értelmezésének és a definícióknak milyen nagy jelentősége van a kérdőívek kitöltésekor. Ez azért is érdekes, mert Magyarországon is készül egy ilyen felmérés a 2017. évi szakdolgozói kongresszusra, ahol épp azt vizsgáljuk, hogy hogyan lehet a betegeket tanítani arra, hogy valóban a kérdésre válaszoljanak. Például a betegek nagy többsége nem tud különbséget tenni a között, hogy milyen volt a fájdalma az elmúlt 24 órában és hogy milyennek értékelné azt az elmúlt héten vagy az elmúlt két hétben. Mivel többnyire az aktuális helyzet „van a fejükben”, ezért az aznapi állapotát fogja nagyrészt tükrözni a korábbi állapotára vonatkozó kérdésre adott válasz is. A „social media” és az internet kínálta egyéb eszközök és lehetőségek az idén is nagy figyelmet kaptak a szakdolgozói szekcióban is. Mind a kutatás, mind a betegoktatás terén bővül a lehetőség-

gek köre. Talán már túl sok is a lehetőség. Az EULAR szakdolgozói tudományos bizottsága nagy hangsúlyt fektet a szakdolgozói kutatásokra, amire ezúton is buzdítunk minden kedves reumatológiában dolgozó szakdolgozót.

Szakmapolitika

Szólnunk kell a magyar részvételről és a szakmapolitikai kérdésekről is. A tudományos bizottság tagjaként részt vettünk a kongresszus tudományos programjának összeállításában. A citokintaxonómia témában szervezhetünk egy szekciót, és több kardiovaszkuláris témájú szekcióban is szerepet kaptunk. Kollégáink továbbra is aktívan tevékenykednek az EULAR különböző orvosi és szakdolgozói bizottságaiban.

Ami a magyar kongresszusi szereplést illeti, 2017-ben összesen 28 absztraktot nyújtottak be hazánkból (a korábbi három évben ez a szám 24-30-27 volt). Ezen felül számos kollégánk volt társszerző összesen 18 nemzetközi kollaboráción alapuló (pl. EUSTAR, Sjögren Big Data, gyermekreumatológia, gyógyszervizsgálatok) prezentációkban. A 28 valóban magyar absztrakt közül kettőt (mindkettő Szekanecz Zoltán) előadásnak fogadtak el. Emellett 7 poszter volt (Szűcs Gabriella, Horváth Ágnes, Kardos Zsófia, Pusztai Anita, Griger Zoltán, Dulic Sonja és a szakdolgozó Kazár-Tóth K és mtsai), amelyek közül egyet (Dulic Sonja) posztersétára is kiemelték. Emellett 14 absztraktot publikációra fogadtak el (ebből egy szakdolgozói) és csak 5 került elutasításra.

Természetesen mindezt a tudományos aktivitást a jövőben még tovább lehet fokozni. Nagyon köszönjük a szponzoroknak, hogy számos magyar kollégának is lehetővé tették e színvonalas kongresszuson való részvételt.

Jövőre Amszterdamban folytatjuk!

Domján Andrea
Gulyás Kata
Marcsik Ákos
Pethő Zsófia
Szántó Sándor
Szűcs Gabriella
Végh Edit
Szekanecz Zoltán

Immunológiai szótár

elkötelezett sejt Olyan sejt, amelynek egy bizonyos differenciálódási vagy fejlődési úton kell végighaladnia. A csontvelőben az elkötelezett sejtek a multipotenciális őssejtekből származnak és a vér különféle sejtjeinek prekursoraivá válnak.

ellenáramlásos immunelektroforézis Gyors precipitanteszt, amelynek az érzékenységet úgy növelik, hogy a komponensek (az antigén és az antitest) reakcióját elektromos árammal segítik elő.

Kongresszusi naptár

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2018				
január 25-27.	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)	Szeged	Dr. Kovács László	office.reumak@med.u-szeged.hu
február 22-24.	38 th EWRR (European Workshop for Rheumatology Research)	Genf	Cem Gabay, EWRR	www.ewrr.org
március 21-24.	11 th European Lupus Meeting	Düsseldorf	AIM Group International	www.lupus2018.com
március 22-24.	DROP7 (ortopédia, reuma-sebészet, sportmedicina, gerontoreumatológia)	Debrecen, Kölcsey Központ	Prof. Dr. Szekanez Zoltán, Congress Service	www.congress-service.hu/2018/drop7/index.html
április 12-14.	XVII. Mediterranean Congress of Rheumatology	Genova	Prof. Maurizio Cutolo	www.mediterraneanrheuma.com
április 13-14.	XVI. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvosjelölt Fórum	Pécs	Prof. Dr. Czirják László	czirjak.laszlo@pte.hu
május 16-20.	11 th International Congress on Autoimmunity	Lisszabon	Kenes	autoimmunity.kenes.com
május 29-június 1.	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)	Pécs	Prof. Dr. Czirják László	czirjak.laszlo@pte.hu
június 13-16.	EULAR kongresszus	Amszterdam	EULAR	www.eular.org
október 4-7.	MRE 90. éves jubileumi vándorgyűlése	Budapest	MRE	www.mre.hu
december 6-8.	CECR (Central European Congress of Rheumatology)	Zágráb	Prof. Branimir Anic, MRE	titkarsag@mre.hu
2019				
február	Kötelező szintentartó tanfolyam (reumatológia)	Debrecen	Prof. Dr. Szekanez Zoltán	reuma.titkarsag@med.unideb.hu
tavas	5 th CORA (Controversies in rheumatology and autoimmunity)	Firenze	Kenes	cora.kenes.com

NÉZZÉK,

ÚJRA AKTÍV LEHETEK, MINT AZELŐTT!*



Cosentyx® az első és egyetlen humán IL-17A gátló terápia spondylitis ankylopoetica kezelésére

* A 150 mg Cosentyx kezelésben részesült spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegek 61%-a elérte az ASAS 20 választ a MEASURE 2 vizsgálatban a 16. héten. Ezekben a betegekben a betegségaktivitás jelentősen csökkent (BASDAI), a gerincmobilitás (BASMI) a kiinduláshoz képest jelentősen javult a 16. héten placebohoz hasonlítva. Ezenkívül az egészségi állapottal összefüggő életminőségben (ASQoL), a fizikális funkciókban (BASFI) és a fáradtság (FACIT-F) tekintetében is jelentős javulás mutatkozott a placebohoz képest. A tapasztalat javulások fennmaradtak az 52. hétig.

COSENTYX® 150 mg szekukinumab előretöltött injekciós tollban

Kiadhatóság: Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

Osztályozási kategória SZ. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője: Novartis Hungária Kft. (Pharma részleg), 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47. Tel: 06-1-457-6500, Fax: 06-1-457-6600.

A forgalomba hozatali engedély száma: **EU/1/14/980/005**

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos „alkalmazási előírás” teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) vagy az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapokon.

Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat.

Elérési útvonat: <http://www.neak.gov.hu>; szakmának; gyógyszer/gyógyfűrdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertörzs; végleges; Publikus gyógyszertörzs – lakossági tájékoztató.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.





Roche

**RoActemra®: A teljes remisszió lehetősége
akár MTX nélkül is¹**

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását: www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon a Publikus gyógyszertörzs – lakossági tájékoztató alatt található információkat. A dokumentum zárásának időpontja: 2017.08.30.

¹Gabay C, et al. Lancet 2013; 381: 1541–1550.



Roche

További információ:

Roche (Magyarország) Kft. 2040 Budaörs, Edison u. 1.
Tel: 06-23-446 800, Fax: 06-23-446 860
Email: hungary.medinfo@roche.com
Internet: www.roche.hu

 **RoACTEMRA®**
tocilizumab

HU/RA/0817/0021