

XI. ÉVFOLYAM 1. SZÁM 2019. ÁPRILIS

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Gaucher-kór csontelváltozásai

Anti-TNF-terápia és gyógyszerellenes antitestek

B-sejtek és tumorfelderítés

Kultúrkör

Kongresszusi naptár

Immunológiai szótár

ISSN 2061-0203

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 rheuma 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 idiopathiás arthritis (pJIA) kezelésére MTX-tal kombinálva a korábbi MTX-kezelésre nem megfelelően reagáló, 2 éves és idősebb 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, nem-radiológiai axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA) kezelésére felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló szerrel (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 v. CU diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti és felügyelheti. A SIMPONI-val kezeltéknek egy Betegeknek szóló emlékeztető kártyát kell átadni. A SIMPONI subcutan alkalmazandó. Adagja RA, pJIA (legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek), APS, SA, nr-axiális SpA esetén havonta 50 mg, a hónapnak ugyanazon napján adva, RA és pJIA esetén MTX-tal kombinálva. A pJIA-ban szenvedő, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek részére rendelkezésre áll egy 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll is. CU esetén (80 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek): a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten 100 mg követ. A megfelelően reagáló betegeknek 50 mg-ot kell alkalmazni a 6. héten, majd azután 4 hetente. A nem megfelelően reagáló betegeknek kedvező hatású lehet, ha továbbra is 100 mg-ot kapnak a 6. héten, majd azután 4 hetente. CU esetén (80 kg v. ennél nagyobb testtömegű betegeknek): a kezdő adag 200 mg, melyet a 2. héten, majd azután 4 hetente 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: golimumab-kezelést tilos kezdeni. **Látens tbc:** megfelelő tbc elleni terápiát kell kezdeni a golimumab-kezelés megkezdése előtt. A golimumab-kezelés alatt gondosan ellenőrizni kell az aktív tbc-re utaló panaszokat és tüneteket. Golimumab-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 golimumab-kezelést meg kell szakítani, és hatásos antivirális terápiát, megfelelő szupportív kezelést kell kezdeni. **Roszdindulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek:** TNF-gátlókkal kezelték a lymphomák, leukaemia v. egyéb malignitások kifejlődésének kockázata nem zárható ki. TNF-gátló-kezelés kezdését gondosan mérlegelni kell, ha a kórelőzményben rosszdindulatú daga-

nat szerepel, ill. megfontolandó a kezelés folytatása, ha malignitás alakul ki. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki: az AZA v. 6-MP és a golimumab kombinációjának potenciális veszélye megfontolást igényel. Azon betegeknek, akiknek kórtörténetében vastagbél 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 körültekintést 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. **Sebészeti beavatkozások:** tervezéskor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A kezelés alatt műtendő betegnek 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 megerősített, jelentős hematológiai eltéréseknél meg kell fontolni. **Váltás biológiai DMARD-ok között:** figyelni kell a fertőzések kialakulásának jeleire. **Allergiás reakciók:** súlyos allergiás reakció esetén a golimumab 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 májműködésű betegeknek óvatosan kell adni. Gyermekgyógyászati betegeknek javasolt, hogy a golimumab-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:** golimumab és anakinra, abatacept v. egyéb biológiai terápiák kombinált alkalmazása nem ajánlott. A golimumabbal egyidejűleg nem adhatók élő vakcinák, ill. terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása nem javasolt. Egyidejű MTX-kezelés: az adatok nem utalnak arra, hogy akár a golimumab, 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, felületi gomba-fertőzések, abscessus, leukopenia, neutropenia, anaemia, allergiás reakciók (bronchospasmus, hyperszenzitivitás, urticaria), autoantitest-pozitivitás, depresszió, álmatlanság, szédülés, fejfájás, paraesthesia, hypertensio, asthma és a kapcsolódó tünetek (sípóló légzés, bronchialis hyperaktivitás), dyspepsia, gastrointestinalis és abdominális 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 diszcomfort, 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)! (15/03/2019 EMEA/H/C/992/IAIN/088).

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: 2019. március 28.
HU-GOL-00001

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 REFERÁTUM / REVIEW ARTICLE

Gaucher-kór, fókuszban a csontérintettség / Bone manifestations in Gaucher disease 5

Brúgós Boglárka

EREDETI KÖZLEMÉNYEK / ORIGINAL ARTICLES

Az anti-TNF-terápia során megjelenő gyógyszerellenes antitestek kialakulásában szerepet játszó tényezők vizsgálata / The investigation of different factors contributing to the production of anti-drug antibodies in rheumatoid arthritis patients treated with TNF inhibitors 13

Németh Tamás, Stefán Anikó, Nagy Erzsébet, Hilbert Ágnes, Géher Pál, Nagy György

A tumorszövetekben fellelhető immun B-sejtek a szervezetben rejlő daganatsejtek nyomravezetői lehetnek kulcsfontosságú tumorasszociált antigénfelismerő képességük révén / Tumor-associated antigen revealing capacity could be defined with B cells infiltrating the tumor. The finding that could help tracking the cancer cells in the body 19

Kotlan Beatrix, Csuka Orsolya, Tóth József, Tóth László, Farkas Emil, Horváth Szabolcs, Éles Klára, Plótár Vanda, Kasler Miklós, Liskay Gabriella

KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER

A szárnyaló immunológus. Interjú Magyarics Zoltánnal / The flying immunologist. Interview with Zoltán Magyarics 30

Szekanecz Zoltán

A Palazzo Spada / The Palazzo Spada 35

Krutsay Miklós

Magyar gyógyfürdő emlékek az Osztrák-Magyar Monarchia korából (erdélyi gyógyfürdők 1.) / Hungarian spa memories from the age of Austro-Hungarian Monarchy (Transylvanian spas 1.) 38

Jakó János

Orvostörténeti tudta-e...? / Did you know from medical history? 44

Gömör Béla

Bagyó – Bogyó 45

Mónok Gabriella

Flóra ébredése / Flora's awakening 46

Pozsár Edit

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS CALENDAR 47

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 48

IMMUNOLÓGIAI SZÓTÁR / IMMUNOLOGICAL DICTIONARY 34

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Az idei nem különösebben fagyos tél után odakint süt a Nap és már kipattannak az első rügyek. Némi képzavarral élve, ideje, hogy az Immunológiai Szemle idei első lapszáma is „kipattanjon”...

A Gaucher-kór ritka tárolási betegség, de mivel vannak mozgásszervi vonatkozásai, ezért úgy gondoltuk, a témának helye van a lapban. Brúgós Bog-

lárka (Debrecen), a ritka kórképek szakértője, a Gaucher-kór csontérintettségéről írt referátumot. Ebbe a lapszámba két eredeti közlemény is került. Németh Tamás és munkatársai (Budapest) a reumatológiában alkalmazott biológiai terápia során keletkező gyógyszerellenes antitestekről, a termelő-

dést meghatározó tényezőkről írtak. Kotlán Beatrix és munkatársai (Budapest) az onkoimmunológia területére kalauzolni bennünket a tumorinfiltráló B-sejtekről szóló közleményükkel. A Kultúrkör rovatban elég régen mutattunk be érdekes embereket. Magyarics Zoltán (Bécs) immunológus, aki egyben a repülőgépek és a vonatok szerelmese. Vele készítettünk színes interjút. Krutsay Miklós (Ajka) a Palazzo Spadáról, Jakó János (Nyíregyháza) pedig a Monarchia-korabeli erdélyi gyógyfürdőkről közöl színes és érdekes áttekintést. Rovatunkat két költőnő, Mónok Gabriella és Pozsár Réka versei színesítik.

Magam és munkatársaim nevében minden kedves olvasónknak békés tavaszi feltöltődést, nyugalmas, boldog húsvéti ünnepeket kívánok.

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő



2020. március 19-21.
Debrecen, Kölcsey Központ
sebészet, fogászat, fül-orr-gégészet, urológia,
gyermekreumatológia, rehabilitáció, sürgősségi, ritka betegségek
www.congress-service.hu

HATÉKONYSÁG ÖSSZAHANGBAN A TERÁPIÁS CÉLOKKAL¹⁻¹³


Cerezyme
imiglucerase

A GAUCHER-KÓR KEZELÉSE

- **Felnőttek – Gyermekek – 1-es típus – 3-as típus¹**
- **Tapasztalat világszerte több mint 6000 beteggel¹⁴**
- **Terápiás célok elérése: a csontrendszeri, hematológiai, vizsцерális paraméterek és az életminőség javítása¹⁻¹³**
- **Igazolt hosszú távú hatásosság és biztonságossági profil^{10,11,15}**
- **Terhességben is alkalmazható¹**



A Cerezyme (imiglucéraz) olyan bizonyítottan diagnosztizált, nem neuropátiás (1-es típusú) vagy krónikus neuropátiás (3-as típusú) Gaucher-kórban szenvedő betegek hosszan tartó enzimszubsztitúciós terápiájára javallott, **akiknél a betegség klinikailag jelentős, nem neurológiai tünetekkel jelentkezik.** A Gaucher-kór nem neurológiai manifesztációját az alábbi állapotok közül egynek vagy többnek a megjelenése jelenti:

- egyéb okok — például vashiány — kizárása után fennálló anaemia
- thrombocytopenia
- egyéb okok — például D-vitaminhiány — kizárása után fennálló csontbetegség
- hepatomegalia vagy splenomegalia

A GYÓGYSZER NEVE Cerezyme 400 egység por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. Egy injekciós üveg 400 egységnyi imiglucérazt tartalmaz. Az oldat a beadást követően ml-enként 40 egység (kb. 1,0 mg) imiglucérazt tartalmaz (400 E/10 ml). Formakészítés: csomagolt, enzim - imiglucéraz (rekombináns DNS-technológiával készült, morfológián ható β -glükocerebrosidáz), ATC kód: A14AB02 **TERÁPIÁS JAVALLATOK** A Cerezyme olyan bizonyítottan diagnosztizált, nem neuropátiás (1. típusú) vagy krónikus neuropátiás (3. típusú) Gaucher-kórban szenvedő betegek hosszan tartó enzimszubsztitúciós terápiájára javallott, akiknél a betegség klinikailag jelentős, nem neurológiai tünetekkel jelentkezik. A Gaucher-kór nem neurológiai manifesztációját az alábbi állapotok közül egynek vagy többnek a megjelenése jelenti: egyéb okok (pl. vashiány) kizárása után fennálló anaemia, thrombocytopenia, egyéb okok (pl. D-vitaminhiány) kizárása után fennálló csontbetegség, hepatomegalia vagy splenomegalia. **ADAGOLÁS ÉS ALKALMAZÁS** Az adagolás minden beteg esetén egyénre szabott. A szokásos infúziós gyakoriság a 2 hetente egyszeri beadás, beadást és hígítást követően iv. infúzióban. Az első infúziók alvaimával a beadási sebesség nem haladhatja meg a 0,5 egység/kg/perc értéket. Később a sebesség növelhető, de nem haladhatja meg az 1 egység/kg/perc értéket. Gyermekek esetében adagmódosítás nem szükséges. **KLINIKAI JELLEMZŐK Ellenjavallatok** A készítmény hatásával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. **Figyelmeztetések** IgG antitestek kialakulásának ellenőrzése javasolt (eggyenként a kezelés első 6 hónapjában, jelennek meg). IgG antitesttel rendelkező betegek esetén nagyobb a túlérzékenységi reakciók kialakulásának kockázata. Nátriumot tartalmaz, és 0,9%-os nátrium-klorid-osztályozású oldat formájában kerül beadásra, ami nátriumhiány esetén figyelembe kell venni. **Gyógyszerkölcsönhatások** Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. **Termékenység, terhesség és szoptatás** Terhesség/szoptatás esetén kockázat-értékelést kell végezni, a kezelést fogamzási előtti megkezdése megfontolandó. **Mellékhatások** Túlérzékenységi reakciók, dyspnoe, köhögés, urticaria/angioödéma, pruritus, szédülés. **A további mellékhatásokra vonatkozóan kérjük olvassa el az alkalmazási előírást!** **A FORGALOMBA HOZATÁSI ENGEDÉLY SZÁMAI** EU/1/97/003/003, EU/1/97/003/004, EU/1/97/003/005 **ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS AZONOSÍTÓJA** EMEA/H/C/000157/HG/10003 **Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!**

A készítmény kiheideletti árral nem rendelkezik.

Referenciák:

1. Cerezyme EU Summary of Product Characteristics (SmPC) Genzyme Europe BV [07/2016] 2. Biegstraaten M et al. Management goals for type 1 Gaucher disease: an expert consensus document from the European Working Group on Gaucher Disease. Blood Cells, Mol Dis. 2018; 68:203-208 3. Weinreb NJ et al. Effectiveness of Enzyme Replacement Therapy in 1028 Patients with type 1 Gaucher Disease after 2 to 5 Years of Treatment: a Report from the Gaucher Registry. Am J Med. 2002; 113(2):112-9 4. Smeets KB et al. Improvement of bone disease by imiglucéraz (Cerezyme®) therapy in patients with skeletal manifestations of type 1 Gaucher disease: results of a 48-month longitudinal cohort study. Clin Genet. 2008; 73(5):430-40 5. Maas M et al. Quantification of Bone Involvement in Gaucher Disease: MR Imaging Bone Marrow Burden Score as an Alternative to Dixon Quantitative Chemical Shift MR Imaging Initial Experience. Radiology. 2003; 229(2):554-61 6. Wenstrup RJ et al. Effect of Enzyme Replacement Therapy with imiglucéraz on BMD in type 1 Gaucher disease. J Bone Miner Res. 2007; 22(1):119-26 7. Mistry PK et al. Osteopenia in Gaucher disease develops early in life: response to imiglucéraz enzyme therapy in children, adolescents and adults. Blood Cells Mol Dis. 2011; 46(1):66-72 8. Mistry PK et al. Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type 1 Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. Br J Haematol. 2009; 147(4):561-570 9. Weinreb N et al. Imiglucéraz (Cerezyme®) improves quality of life in patients with skeletal manifestations of Gaucher disease. Clin Genet. 2007; 71(6):576-88 10. Weinreb NJ et al. Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucéraz treatment. J Inher Metab Dis. 2012; 35(3):543-53 11. Weinreb N et al. A benchmark analysis of the achievement of therapeutic goals for type 1 Gaucher disease patients treated with imiglucéraz. Am J Hematol. 2008; 83:890-5 12. Anderson H et al. Eight-Year Clinical Outcomes of Long-Term Enzyme Replacement Therapy for 884 Children With Gaucher Disease Type 1. Pediatrics. 2008; 122(6):1182-90 13. Kojouhar R et al. Delayed Growth and Puberty in Patients with Gaucher Disease Type 1: Natural History and Effect of Splenectomy and/or Enzyme Replacement Therapy. Br Med Assoc J. 2000; 321:684-83 14. Weinreb NJ and Kaplan P. The history and accomplishments of the CGS Gaucher registry. Am J Hematol. 2015; 90: page 2015: 90 Suppl 1: S2-S15. Storz K et al. The long-term international safety experience of imiglucéraz therapy for Gaucher disease. Mol Genet Metab. 2007; 90(2): 157-63

Gaucher-kór, fókuszban a csontérintettség

BRÚGÓS BOGLÁRKA

Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Ritka Betegségek Részleg, Debrecen

A Gaucher-kór a β -glükózidáz enzim deficienciája miatt kialakuló, leggyakoribb hereditár lizoszomális tárolási betegség, azonban felismerését nehezíti, hogy ritkán gondolnak rá. Jellegzetes tünetei, mint a thrombocytopenia miatt jelentkező vérzékenység, az anaemia, a splenomegalia, a csontfájdalmak, a neuropathia, hasonlóak sok más malignus hematológiai betegség tüneteivel. Sokszor a diagnózis akár 10 évet is késhet. A diagnózis felvethető egy egyszerű vizsgálattal, a száritott vércseppből meghatározott β -glükózidáz enzim aktivitásának mérésével. Pozitivitás esetén a publikációban részletezett algoritmus nyújt segítséget a diagnózis megerősítésében. Időben felismert betegség esetén a különböző kezelési lehetőségek alkalmazásával az irreverzibilis szövődmények, mint az osteonecrosis, megelőzhetők, a betegek életminősége és életkilátásai javulnak.

Kulcsszavak: Gaucher-kór, splenomegalia, thrombocytopenia, csontérintettség, vércseppteszt, imiglucéraz

BONE MANIFESTATIONS IN GAUCHER DISEASE

Gaucher disease is the most common lysosomal hereditary disorder caused by the deficiency of β -glucosidase enzyme. Thrombocytopenia, bleeding, anaemia, splenomegaly, bone pain, neuropathy are the presenting symptoms which are similar to other haematological malignancies. Because of non-specific symptoms patients with Gaucher disease could have long diagnostic delay up to 10 years. The screening could be made by the simple dried blood spot test, and confirmed using the algorithm detailed in this paper. When the diagnosis is made the enzyme replacement therapy could be started to prevent the irreversible and life-threatening complications as osteonecrosis.

Keywords: Gaucher disease, splenomegaly, thrombocytopenia, bone manifestation, dried blood spot test, imiglucéraz

Bevezetés

A Gaucher-kór a leggyakoribb lizoszomális tárolási betegség, a glycosphingolipoidosisok csoportjába tartozik. A betegséget 1882-ben Charles Ernest Gaucher írta le egy 32 éves beteg esete kapcsán, aki cachexia és hepatosplenomegalia miatt halt meg és a háttérben a lép malignus betegségét vélelmezték [1]. A fenti szisztémás tünetek rapidan progresszív neurodegeneratív betegséggel való társulását 1927-ben, majd kevésbé súlyos neurológiai tünetekkel járó formáját 1959-ben írták le Svédországban [1]. A betegséget okozó lizoszomális savi β -glükózidáz enzim defektusának leírása Roscoe Brady nevéhez köthető (1965) [2]. A lizoszomális glükocerebrozidáz kódoló gén a GBA1, amelyen több mint 250 mutációt sikerült kimutatni. Glükocerebrozidáz hiányában az enzim szubsztátja, a glükocerebrozid felhalmozódik a szöveti macrophagokban, amelyek infiltrálva a májat, lépét, nyirokcsomókat, tüdőt és a csontvelőt, létrehozzák a betegségre jellemző tüneteket [3]. A glükocerebroziddal telített macrophagokat Gaucher-sejteknek nevezzük. A leggyakoribb tüne-

tek a hematológiai abnormalitásokból adódnak (thrombocytopenia, anaemia, leukopenia): fáradékonyság, gyakori infekciók, orrvérzés. A hepatosplenomegalia jelzi a szervek infiltrációját, hasi diszkomforthoz vezet. A vázrendszert érintő tünetek a krónikus csontfájdalom, csontinfarktus, osteonecrosis, osteolysis és a patológiás csonttörések [3], a növekedés elmaradása, illetve az életminőség-romlás szintén gyakori. Egyéb szervek – tüdő, nyirokrendszer, szem, bőr, vese és szív – érintettsége ritkább.

Gaucher-kórban a jellemző tünetek megjelenése és súlyossága változatos, ezek alapján a betegség három fenotípusra osztható.

A Gaucher-kór 1. típusa a nem neuropathiás forma, az esetek 90%-a. Prevalenciája 1 : 50 000–100 000 világszerte, de az askenázi zsidó populáció körében 1 : 850–1000 az előfordulása [4, 5]. Ez a forma általában fiatal felnőttkorban igazolódik, a legkedvezőbb a kórlefolyása. Jellemzői a hepatosplenomegalia, anaemia, thrombocytopenia, neutropenia, csontlaesiók, növekedési retardáció, fokozott infekciójajlam. Egyéb kísérő eltérések a hyperferritinaemia, az alacsony HDL-ko-

leszterin-szint, epekövesség, osteoporosis és gammopathia. Az askenáziak 70%-ában az N370S homozigóta mutáció fordul elő leggyakrabban [5], és esetükben a csontrendszeri tünetek a gyakoribbak, ez a mutáció védelmet jelent a központi idegrendszeri érintettséggel szemben. Világszerte a leggyakoribb mutáció a GBA1 génben az L444P mutáció, amely súlyosabb tünetekhez vezet. Enyhe neurológiai tünetek (perifériás neuropathia) és Parkinson-kór ebben a csoportban is jelentkezhet [5, 6].

A Gaucher-kór 2. típusa vagy akut neuropathiás forma az esetek 1%-a, csecsemő- vagy kisgyermekkorban manifesztálódik, súlygyarapodási zavar, gyorsan progrediáló idegrendszeri tünetek (strabismus, spasticitas, görcsök, mentális retardáció), illetve a laryngospasmushoz társuló stridor jellemzők [4].

A krónikus neuropathiás vagy 3. típus gyakorisága 7%, nagyobb gyermekekben jelentkezik, de csecsemőkorban is manifesztálódhat. Jellemző tünet a supranuclearis látásbénulás, illetve az enyhe mentális retardáció, a choreoathetosis és a görcsrohamok. A myoclonusok kialakulása kedvezőtlen jel, encephalopathiába torkollhat [7].

A világon nyilvántartott betegeket az International Collaborative Gaucher Group (ICGG) által vezetett „Gaucher Registry” nevű adatbázis tartalmazza (www.gaucherregistry.com) [3].

A Gaucher kór volt az első lizoszomális tárolási betegség, ahol az enzimpótló kezelést sikeresen alkalmazták. 1991-ben placentaeredetű glükocerebrozidáz került bevezetésre (alglucéraz), amelyet 1994-ben felváltott a rekombináns glükocerebrozidáz (imiglucéraz), amely kiválóan alkalmas a hematológiai és visceralis szövődmények visszafordítására [6], továbbá a Gaucher-kór 1. és 3. típusában a nem neuropathiás tünetek kezelésére. Egyes csontszövődmények, mint az osteonecrosis, osteofibrosis, litikus laesiók irreverzibilisek, enzimpótló kezelésre nem reagálnak. A szubsztátredukciós kezelések közül az eliglustat, az első elsővonalbeli orális terápia, nemcsak az enyhébb kórfarmák kezelésére alkalmas [5].

A Gaucher-kór korai diagnózisa rendkívül fontos, mert az időben elkezdett enzimpótló (ERT, enzyme replacement therapy) vagy szubsztátredukciós kezeléssel (SRT, substrate reduction therapy) az irreverzibilis szövődmények megelőzhetők.

A Gaucher-kór diagnózisa

A betegség leggyakoribb tünetei a krónikus anaemia, thrombocytopenia, leukopenia, splenomegalia nem specifikusak, nagyon sok más hematológiai malignus betegség általános tünetei is egyben. A fenti tünetekkel leggyakrabban a hematológusok találkoznak, ezért gyakran történik csontvelővizsgálat, amelynek során a Gaucher-sejtek felismerhetők. A betegség diagnózisához azonban, ha gondolunk rá, nem szükséges a csontvelő vizsgálata. A Gaucher-regiszter adatai alapján a splenomegalia a betegek 86%-ában, míg a thrombo-

cytopenia 60%-ukban fordul elő a diagnózis felállításakor [3, 8]. Az aspecifikus tünetek miatt sokszor a diagnózis akár 10 évet is késhet. Egy 406 hematológus-onkológus bevonásával készült tanulmány adatai alapján az anaemia, thrombocytopenia, hepatomegalia, splenomegalia és csontfájdalom együttes meglétekor a hematológusoknak csak 20%-a gondolt Gaucher-kór lehetőségére, és a megkérdezett orvosok közül is csak 47% kért célzottan β -glükozidáz enzim aktivitás mérést [8].

Mistry és munkacsoportja 2011-ben ismertette azt a két algoritmust, amely megkönnyíti a Gaucher-kóros betegek felismerését az askenázi és nem askenázi populációban (1. és 2. ábra). Ismert tény, hogy az askenázi zsidók körében a Gaucher-kór előfordulása gyakori, 1 : 800-hoz, szemben a különböző hematológiai malignus betegségekkel, amelyek előfordulása 1 : 2500-hoz [5]. Ebben a csoportban ezért a splenomegalia és cytopeniák esetében először a Gaucher-kórra kell gondolni, és javasolt az enzimaktivitás mérése.

A nem askenázi populációban kevésbé gyakori a betegség előfordulása (1 : 40 000), szemben a hematológiai malignus betegségekkel (40 : 100 000). Ebben a csoportban tehát a malignitás kizárását követően kell Gaucher-kórra is gondolni, ezekben az esetekben rendszerint történik csontvelővizsgálat, amely alapján felmerül a betegség gyanúja. A portális hipertenziót az algoritmus alkalmazása előtt ki kell zárni.

A szerzők felhívják a figyelmet, hogy a fenti algoritmusok az egyik leggyakoribb tünetet, a splenomegaliát veszik alapul, de ennek hiánya sem zárja ki a Gaucher-kórt, hiszen idősebb korban az N370S mutációra nézve homozigóta betegeknek nincs vagy csak enyhe a lépnyaggyobbodása [9].

A Gaucher-kór diagnózisának megerősítéséhez a β -glükozidáz enzim aktivitásának mérése szükséges a leukocytákban (normálérték: 2,1–5,3 μ mol/l/óra), továbbá a molekuláris diagnosztika, a GBA1 gén mutációjának kimutatása.

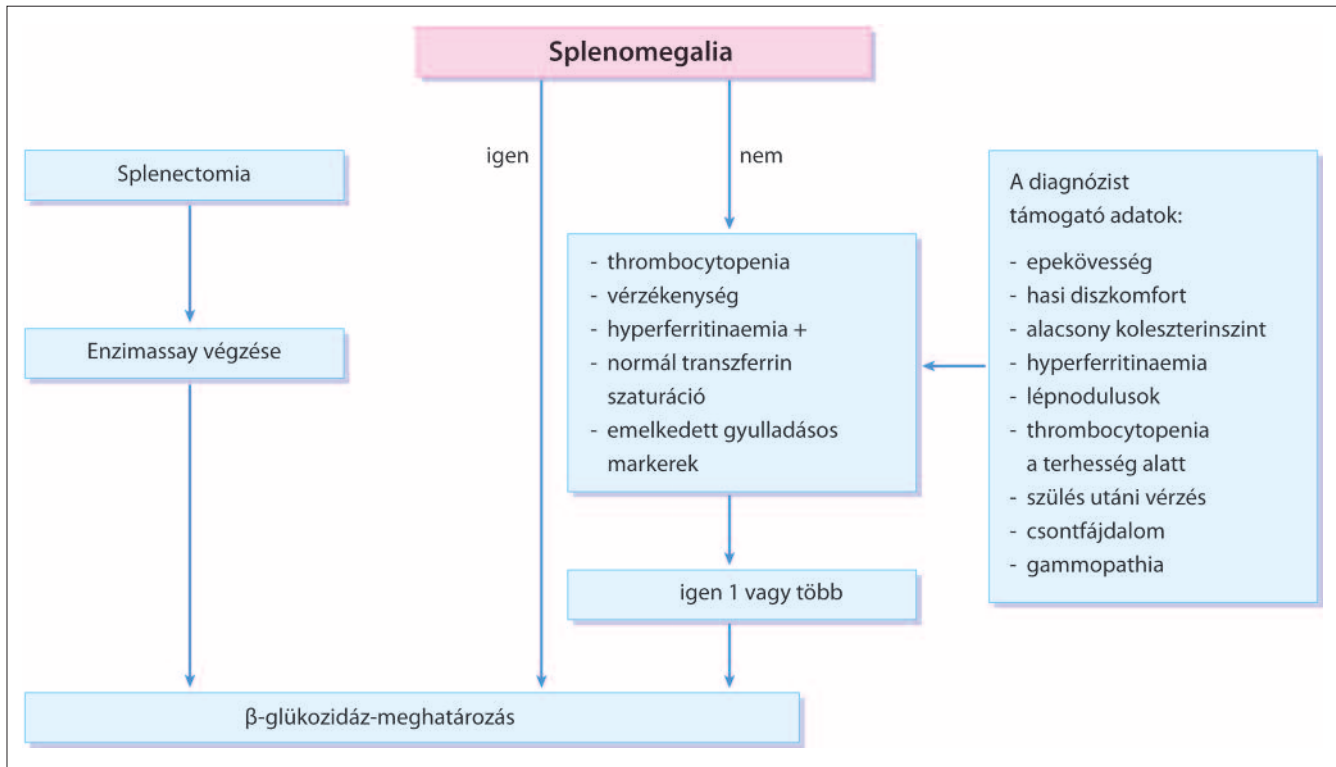
Rutin csontvelő-biopszia nem szükséges a diagnózis felállításához, sőt, sokszor téves diagnózishoz vezet a pszeudo-Gaucher-sejtek miatt, amelyek myeloma multiplexben, myelodysplasiában, krónikus myeloid leukaemiában, tüdőtuberculosisban, sarlósejtes anaemiában is előfordulhatnak [5].

Az egyéb biokémiai markerek, mint az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE), tartarátrezisztens savi foszfatáz (TRAP), kitoriozidáz, CCL18 kemokin a mindennapi gyakorlatban nem rutinszerűen alkalmazott markerek [5, 10].

Az egyszerű differenciáldiagnosztikai tesztként használatos vércsepptesztet egy olasz centrumban vezették be (Gaslini Laboratórium) a Gaucher-kóros betegek követésére [11–13].

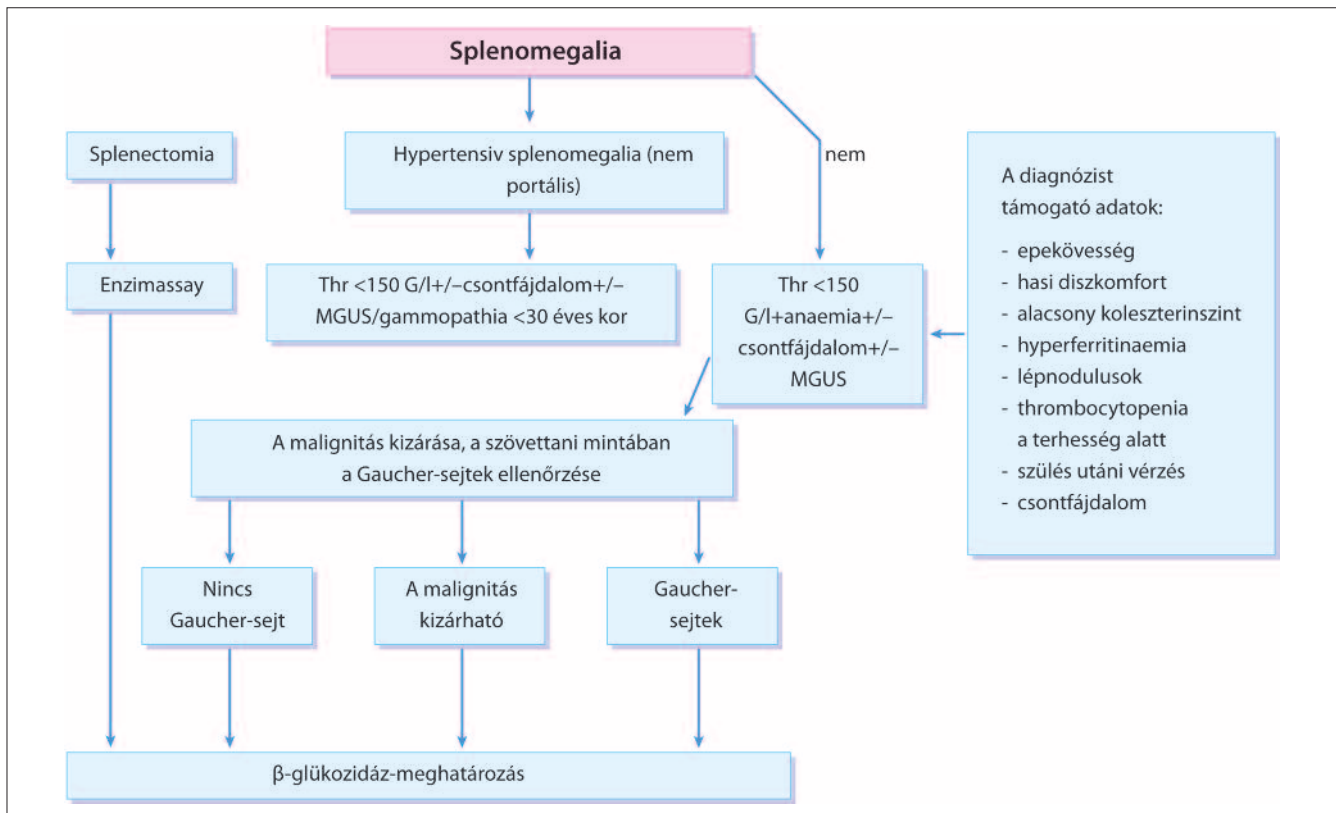
A Gaucher-kór kezelése

A korai diagnózis az irreverzibilis tünetek kialakulása előtt elkezdett kezelés miatt nagyon jelentős. A diagnózis felállítását követően személyre szabott terápia, illetve a kezelés eredményességének monitorozása szükséges. A diagnózis



1. ábra

Az askenázi zsidók esetében alkalmazható diagnosztikus algoritmus (Gaucher-kór frekvenciája 1 : 800, hematológiai malignitás 1 : 2500)



2. ábra

A nem askenázi zsidók esetében alkalmazható diagnosztikus algoritmus (Gaucher-kór frekvenciája 1 : 40 000–100 000, hematológiai malignitás 40 : 100 000)

MGUS: monoclonal gammopathy of undetermined significance

felállítását követően fel kell mérni a beteg státuszát. Életminőséget és a betegség súlyosságát jelző pontszám segíti a kezelés megtervezését. Alap hematológiai laboratóriumi vizsgálatokon (hemoglobin, thrombocyta-, fehérvérsejtszám, vérzési idő, hemosztázisparaméterek), májfunkción, hepatitisz-szerológiai vizsgálatokon túl biomarkervizsgálatok (ACE, TRAP, kitotriozidáz), illetve szérumvas, ferritin, transzferrinszaturáció, B₁₂-vitamin-szint, szérumlipidek és immunglobulinok vizsgálata javasolt. Képalkotó vizsgálatokkal – CT, MRI – kell felmérni a lép/máj méreteit, a csontrendszer vizsgálata során röntgen-, MRI-vizsgálat, illetve csontdenzitometria elvégzésére van szükség. A tüdő állapotát a mellkas-röntgenvizsgálat mutatja, illetve fontos az EKG és az echokardiográfia végzése is. Idegrendszeri tünetek vizsgálata során ki kell térni a szemmozgások, ataxia, tremor, illetve a Parkinson-kór, perifériás neuropathia tüneteinek vizsgálatára.

A Gaucher-kór heterogén tünetei és krónikus lefolyása miatt minden beteg esetén egyedi, személyre szabott terápia szükséges. Néhány tünetmentes beteg esetén nem szükséges specifikus kezelés, csak követés javasolt. Enyhe tünetek esetén is indokolt lehet a megfelelő ERT/SRT kezelés.

Csontérintettség Gaucher-kórban

Patogenezis

A csontrendszer érintettsége a Gaucher-kóros betegek 90%-ában jelentkezik, főként az 1. és 3. típusokban. A csontelváltozások patogenezise részleteiben nem tisztázott, de mind a szervetlen csontállomány, mind a csontvelő érintett. A patológiai folyamat első lépése a glükocerebrozid csontvelőben való felhalmozódása, a Gaucher-sejtek csontvelői infiltrációja károsítja az érrendszert, érelzáródást, illetve kompressziót okoz, ezáltal csontinfarktushoz és necrosishoz vezet [14].

A glükocerebrozid-felhalmozódás aktiválja a macrophagokat, ezáltal fokozódik a citokinek és egyéb gyulladásos mediátorok szintézise. A termelt interleukin- (IL-) 1, IL-6, tumor-nekrózis faktor alfa (TNF- α) befolyásolja az osteoclastok és osteoblastok normális működését. Az IL-10 gátolja az osteoblastok aktivitását, míg az IL-1b, IL-6, M-CSF (macrophag kolóniastimuláló faktor) csökkenti az osteoclastaktivitást [14]. Az IL-6 és IL-10 szérumkoncentrációját szignifikánsan magasabbnak találták egy egészséges kontroll csoporthoz képest [15]. A MIP-1a és MIP-1b (macrophag inflammatorikus protein), amely myeloma multiplexben növeli az osteoclastaktivitást és a csontreszorpció mértékét, szintén emelkedett Gaucher-kórban [14].

A normális növekedés és átépülés, az osteoclastok által mediált csontfelszívódás és az osteoblastok által mediált csontképződés folyamatának összehangolásával megy végbe. Gaucher-kórban tehát felborul a két folyamat egyensúlya, ami miatt az osteoclastok felszívják a csontszövetet, miközben az osteoblastok általi csontépülés lelassul. Korlátozott értékű

vizsgálatokban a csontok nagyobb arányú átalakulását és a csontozati lerakódás csökkenését tapasztalták, ami az osteoblastok és osteoclastok működészavarára utal. A generalizált csonttömegvesztés majdnem általános jelenség, még az enyhe Gaucher-kórban szenvedő betegeket is érinti.

A Gaucher-sejtek citokinek, például interleukin-1, interleukin-6 és TNF- α elválasztása révén interferálhatnak az osteoblastok és osteoclastok normál aktivitásával. A Gaucher-sejtek által kiválasztott lizoszomális enzimek a Gaucher-sejtekhez vonzzák és aktiválhatják az osteoclastokat. Emiatt az osteoclastok csontszövetet szívnak fel és csökkentik az osteoblastok aktivitását a csontban [14].

Csontrendszeri eltérések Gaucher-kórban

Gaucher-kóros betegekben a csontrendszer patológiás eltérései változatos kombinációkban fordulhatnak elő.

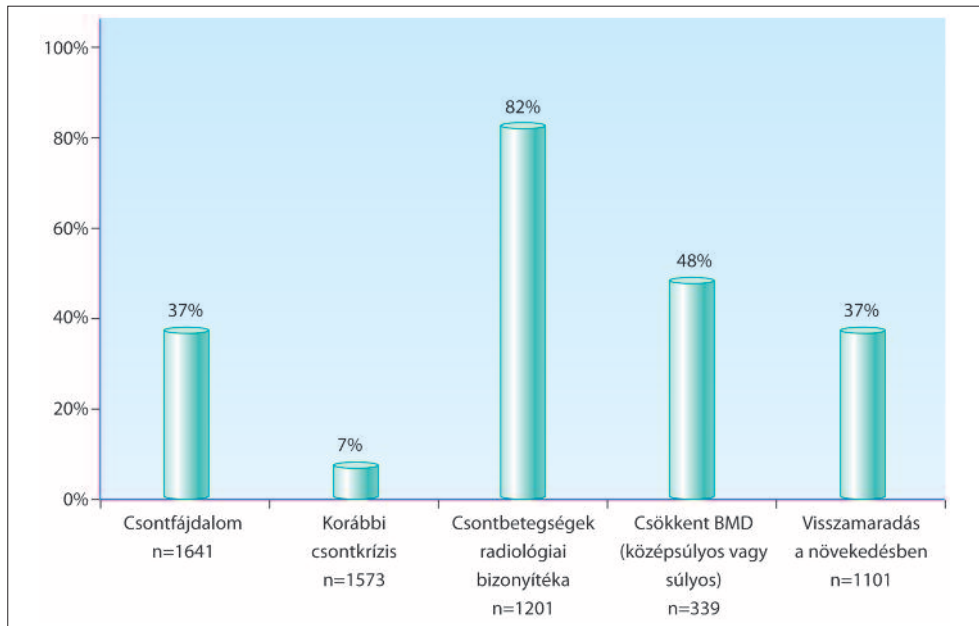
Az egyik lényeges történés a csont átépülésének elmaradása. Gaucher-kórban a hosszú csöves csontok (különösen a combcsont distalis része) nem megfelelően épülnek át, így a metaphysisek (a fellángolásokkal érintett szakaszok) rendellenesen szélesek. Ez Erlenmeyer-lombik-deformitásként (EFD, Erlenmayer flask deformity) manifesztálódik (3. ábra). A Gaucher regiszter adatai alapján (1698 beteg adatai) a betegek 82%-ánál (ebből 94% az 1. típusú Gaucher-kóros beteg) észlelhető radiológiai csonteltérés a kezelés megkezdése előtt (4. ábra) [14, 16]. A fenti tünet független a szervérintettség súlyosságától, és az életminőséget befolyásoló legfontosabb tünet.

A csökkent csontdenzitás (BMD) gyakori Gaucher-kóros betegekben; nemtől és életkortól függetlenül osteopenia és osteoporosis észlelhető. Az első csontdenzitometriai (DXA) mérések alapján minden régióban szignifikánsan csökkent volt a



3. ábra

Erlenmayer-lombik-deformitás (átvéve [14])



4. ábra

I. típusú Gaucher-kóros betegek csontmanifesztációi a kezelés előtt (átvéve [16])

csontsűrűség az elvárhatóhoz képest [17]. Az adatok korreláltak a csontrendszeri érintettség súlyosságával és a klinikai súlyosságot jelző többi paraméterrel.

Gyakran előforduló tünet az intermittáló vagy krónikus csontfájdalom. Nem meghatározott, tompa, fokozatosan kialakuló fájdalom, amely önkorlátozó, 1-2 napig tartó rohamokban jelentkező fájdalom. A fennálló mechanikai eredetű fájdalmat kóros csonttörés vagy ízületi károsodás okozhatja.

A csontkrízisek a súlyos lokalizált csontfájdalom epizódjai, valószínűleg infarktus miatt alakulnak ki a Gaucher-sejtek infiltrációjának köszönhetően. Helyi duzzanat, láz és bő izzadás jellemzi. A rohamok jellemzően mozdulatlanságra kényszerítik a beteget; rendszerint 5-10 nap alatt enyhülnek és 2-4 hét alatt elmúlnak. A súlyos lokalizált fájdalom epizódjait gyakran láz és kifejezett leukocytosis kíséri. Bár az életet nem veszélyeztetik, a csontkrízisek mégis alapvetően befolyásolják az életminőséget [14].

Gaucher-kórban ritka a spontán bakteriális osteomyelitis, és nem könnyű különbséget tenni az aszeptikus („csontkrízis”) és a pyogen osteomyelitis között.

A legsúlyosabb érintettség az osteonecrosis (AVN, avascular necrosis) (5. ábra). A krónikus csontinfarktusból eredő lokalizált csontelhalás gyakori a súlyos csontérintettséggel járó Gaucher-kórban. Ez az állapot jelentős fájdalommal jár. Az érúterekben felhalmozódó és azokat elzáró Gaucher-sejtek vagy az embolisációval járó események miatt kialakuló osteonecrosis a hosszú csöves csontok diaphysisét és epiphysisét érinti. A folyamat irreverzibilis és főként a femur distalis, illetve a humerus proximalis részén alakul ki. Ez a súlyos szövődmény főként az enzimpótló kezelés bevezetése előtti időszakban volt gyakoribb. Mistry és mtsai rámutattak arra, hogy az osteonecrosis gyakoribb, ha a diagnózis felál-



5. ábra

Osteonecrosis (fehér nyíl, átvéve [14])

lítását követően legalább 2 évet késik a kezelés, valamint a splenectomizált betegekben [18].

Ritkább tünetek az osteosclerosis, amely a csont rendellenes megkeményedéséhez vagy sűrűségének növekedéséhez vezethet a csontszövet helyreállító folyamatainak túlműködése miatt. Ez rendszerint tünetmentes, viszont ha ízületben található csontrészeket érint, akkor nagyon fájdalmas is lehet. A csont lokalizált károsodása miatt kialakuló apró eróziók litikus laesióként ábrázolódnak, amit a Gaucher-sejtek szoros „beékelődése” okoz az intramedullaris térbe, a corticalis rész elvékonyodásához és patológiás csonttöréshez vezet. A litikus laesiók kialakulásáért az aktivált osteoclastok megnövekedett katepszin K exkréciója tehető felelőssé [19].

A Gaucher-kórral összefüggő csontkárosodás súlyos, gyakran krónikus fájdalommal és rokkantsággal és/vagy deformitással járhat. Gyermekek esetén késleltetett növekedés, valamint a pubertás késése jelentkezhet.

Tovább bonyolítja a helyzetet, hogy felnőtt betegeknél lassabban megy végbe a csontok átépülése, mint fiatalabbaknál, valamint a csontok gyógyulása tovább tart, mint a zsigereké. Ez valószínűleg magyarázatot ad arra, hogy miért bizonyult az ERT-re adott csontrendszeri válasz lassabbnak a hematológiai és a visceralis válasznál.

A csonttömeg gyarapodása és fenntartása az osteoblastok által mediált csontképződés és az osteoclastok által mediált csontfelszívódás által meghatározott dinamikus folyamat. Kisgyermekkorban és serdülőkorban különösen gyors a csontképződés (magas az osteoblastok aktivitása). Gyermekkorban és serdülőkorban a csontképződés dominál, aminek következtében nő a csonttömeg és a csontok nagysága.

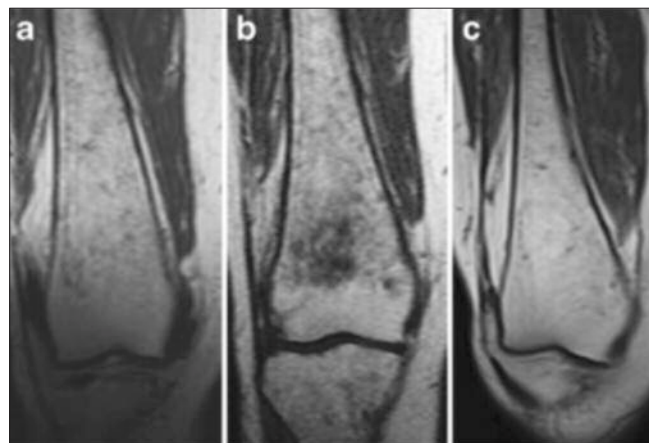
A Gaucher-kór hozzávetőlegesen kétharmadát 20 éves kor előtt diagnosztizálják, közülük is majdnem minden másodikat 10 éves kor előtt. A gyermekkori diagnózis rendszerint a betegség súlyosabb formáját jelzi [20].

Csontbiomarkerek szerepe

A csontturnover specifikus biomarkerekkel mérhető. Ezek többségét Gaucher-kórban is vizsgálták [21]. Évente javasolt a szérum- és vizeletkalcium és -foszfor meghatározása, a csonteredetű alkalikus foszfatáz (BALP), mellékpajzsmirigy-hormon és a 25-hidroxi-D-vitamin meghatározása. Ciana és mtsai azt találták, hogy Gaucher-kóros betegekben a csontképződést jelző I. típusú prokollagén karboxiterminális propeptid (PICP) szintje szignifikánsan csökkent volt a kontrollhoz képest, míg a csontreszorpciót jelző I. típusú kollagén C-terminális telopeptid (ICTP) koncentrációja szignifikánsan emelkedett volt [22]. Van Dussen és mtsai a vizsgált Gaucher-kóros betegek 50%-ában szignifikánsan csökkentnek találták a csontképződést jelző oszteokalcinszintet, míg az ICTP-szint, amely az osteoclast aktivitás jelzője, normál tartományban volt [23].

Enzimpótló kezelés csontérintettség esetén

Az ERT kezelés bevezetése szignifikánsan javította a Gaucher-kóros betegek skeletális manifesztációit. A legtöbb adat az imiglustattal végzett tanulmányokból igazolja a fenti megállapítást, a kezelés megelőzi a súlyos szövődmények (csonttörés) kialakulását. Az ERT a visceralis tüneteket már a kezelés első évében javítja, a csontérintettség javulásához legalább 3 éves kezelésre van szükség [21]. A csontdenzitometriával kimutatott csontsűrűség-csökkenés javulásához pedig legalább 8 év szükséges. Így tehát a kezelés minél előbbi elkezdése jobb kimenettel jár a csonttüneteket illetően, de a progresszió lassítására is képes.



6. ábra

55 éves Gaucher-kóros nő distalis femur érintettségének javulása 60 hónapos eliglustatkezelést követően [25]

Másik lehetőség az SRT kezelés, amely csökkenti a glükosztingolipid-felhalmozódást azáltal, hogy gátolja a glükosilceramil prekursor szintézisét [21]. Az eliglustatkezelés szignifikánsan javította a lumbalis gerinc BMD-t egy II. fázisú vizsgálatban (6. ábra) [24]. A nyolcéves utánkövetés során a csontsűrűsége vonatkozó paraméterek a normál tartományban maradtak [25]. Az ERT/SRT kezelésen túl a Gaucher-kóros betegek kezelésében is javasolt antiporotikum alkalmazása. 40 mg/nap alendronat szignifikánsan javította a lumbalis BMD-értéket Gaucher-kóros betegekben [21].

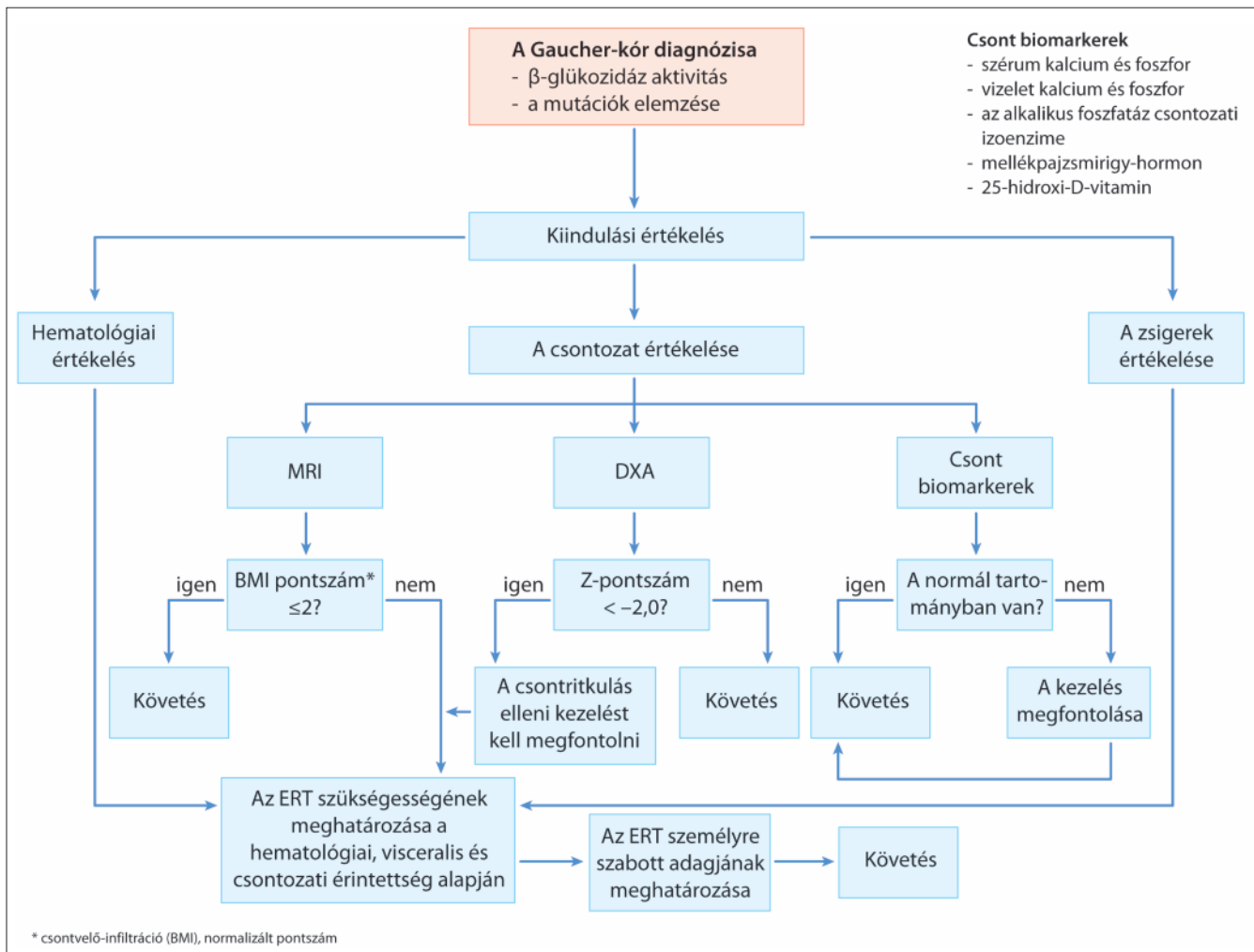
Diagnosztikus algoritmus

A Gaucher-kór I. típusában jelentkező csontérintettség változó, de mindenképpen fájdalommal, mozgáskorlátozottsággal és az életminőség romlásával jár. A betegek rendszeres ellenőrzést, követést igényelnek. Képalkotó vizsgálatok közül a Nemzetközi Kollaboratív Gaucher-csoport (International Collaborative Gaucher Group, ICGG) által kiadott, a Gaucher-kórban szenvedő betegek csontrendszeri kóros tüneteinek értékelésére vonatkozó ajánlásaiban röntgen-, MRI- és DXA-vizsgálatok rendszeres elvégzését javasolják.

A Gaucher-kórral járó csontbetegségek vezető szakértői 2006 szeptemberében, valamint egy, a Gaucher-kór kezelésében és diagnosztikájában gyakorlott olasz munkacsoport 2014-ben jelentette meg azt az algoritmust, amelyet a csontérintettség diagnosztikájában és követésében javasolnak (7. ábra) [21, 27].

Összefoglaló megjegyzések

A Gaucher-kór ritka lizoszomális tárolási betegség, amely differenciáldiagnosztikai nehézséget okoz, mert tünetei hasonlóak sok más malignus hematológiai betegség tüneteivel. Legjellemzőbb manifesztációi a thrombocytopenia, vérékenység, a splenomegalia és a csontfájdalmak. A fenti tüne-



7. ábra

Csontérintettség diagnosztikájára és az ERT-kezelés elkezdésére javasolt algoritmus Gaucher-kórban [20]

BMI: csontvelő-infiltráció, normalizált pontszám; ERT: hormonpótló kezelés (enzyme replacement therapy)

tekkel jelentkező betegek esetében mindenképpen gondolni kell erre a ritka tárolási betegségre, amelynek 1. típusa akár felnőttkorban is manifesztálódhat. A betegség jellegzetes tünetei esetén célzott vizsgálat szükséges hematológiai szakrendelésen, de sokszor ezek a betegek elsőként reumatológushoz jutnak el a csontérintettség, osteoporosis miatt.

Egy egyszerű módszer, a szárított vércsepptest elvégzésével felismerhető, ezt követően pedig a publikációban részletezett algoritmus követésével a diagnózis megerősíthető. A kezelés időben való elkezdésével a súlyos, irreverzibilis tünetek – pl. osteonecrosis – megelőzhetők, és a betegek jó életminősége biztosítható.

IRODALOM

- [1] Mistry P, Belmatoug N, vom Dahl S, et al.: Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am J Hematology* 2015; 90: S6-S11.
- [2] Brady R, Kanfer J, Shapiro D: The metabolism of glucocerebrosides. *J Biol Chem* 1965; 240: 39-43.
- [3] Charrow J, Andersson H, Kaplan P, et al.: The Gaucher registry: demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2835-2843.
- [4] Simon G, Erdos M, Maródi L, et al.: Gaucher-kór: A korai diagnózis és terápia jelentősége. *Orvosi Hetilap* 2008; 149: 743-750.
- [5] Mistry P, Capellini M, Lukina E, et al.: A reappraisal of Gaucher disease-Diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematology Educational Material, Consensus Conference* 2011; 86: 110-5.
- [6] Weinreb N, Goldblatt J, Villalobos J, et al.: Long-term clinical outcomes in type 1 Gaucher disease following 10 years of imiglucerase treatment. *J Inherit Metab Dis* 2013; 36: 543-553.
- [7] Harris C, Shawkat F, Russel-Egit I, et al.: Intermittent horizontal saccade failure (ocular motor apraxia) in children. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 151-158.
- [8] Mistry P, Sadan S, Yang R, et al.: Consequences of diagnostic delays in type 1 Gaucher disease: the need for greater awareness among hematologists-oncologists and an opportunity for early diagnosis and intervention. *Am J Hematology* 2007; 82: 697-701.
- [9] Taddei T, Kacens K, Yang M, et al.: The under-recognized prog-

ressive nature of N307S Gaucher disease and high risk of cancer in 403 patients. *Am J Hematology* 2009; 84: 208-214.

- [10] Weinreb N, Aggio M, Andersson H, et al.: Gaucher disease type 1: Revised recommendations on evaluations and monitoring for adult patients. *Semin Hematol* 2004; 41(4 Suppl 5): 15-22.
- [11] Olivova P, Cullen E, Titlow M, et al.: An improved high-throughput dried blood spot screening method for Gaucher disease. *Clin Chim Acta* 2008; 398: 163-4.
- [12] Stroppiano M, Calevo M, Corsoloni F, et al.: Validity of β -D-glucosidase activity measured in dried blood samples for detection of potential Gaucher disease patients. *Clin Biochem* 2014; 47: 1293-6.
- [13] Motta I, Filocamo M, Poggiali E, et al.: A multicentre observational study for early diagnosis of Gaucher disease in patients with splenomegaly and/or thrombocytopenia. *Eur J Hematol* 2016; 96(4): 352-9.
- [14] Marcucci G, Zimran A, Bembi B, et al.: Gaucher disease and bone manifestations. *Calcif Tissue Int* 2014; 95: 477-494.
- [15] Allen M, Myer B, Khokher A, et al.: Pro-inflammatory cytokines and the pathogenesis of Gaucher's disease: increased release of interleukin-6 and interleukin-10. *Q J Med* 1997; 90: 19-25.
- [16] Goker-Alpan O: Therapeutic approaches to bone pathology in Gaucher disease: Past, present, future. *Mol Genet. and Metabolism* 2011; 104: 438-447.
- [17] Pastores G, Wallenstein S, Desnick R, et al.: Bone density in Type I Gaucher disease. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1801-1807.
- [18] Mistry P, Deegan P, Vellodi A, et al.: Timing of initiation of enzyme replacement therapy after diagnosis of type I Gaucher disease: effect on incidence of avascular necrosis. *Br J Haematol* 2009; 147: 561-570.
- [19] Moran M, Schofield J, Hayman A, et al.: Pathologic gene expression in Gaucher disease: upregulation of cysteine proteinases including osteoclastic cathepsin K. *Blood* 2000; 96: 1969-78.
- [20] Andersson H, Kaplan P, Kacena K, et al.: Eight-year clinical outcomes of long-term enzyme replacement therapy for 884 children with Gaucher disease type 1. *Pediatrics* 2008; 122: 1182-90.
- [21] Giuffrida G, Capellini M, Carubbi F: Management of bone disease in Gaucher disease type I: clinical practice. *Adv Ther* 2014; 31: 1197-1212.
- [22] Ciana G, Martini C, Leopaldi a, et al.: Bone marker alterations in patients with type I Gaucher disease. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: 185-189.
- [23] van Dussen L, Lips P, Everts V, et al.: Markers of bone turnover in Gaucher disease: modeling the evolution of bone disease. *J Clin Endocrin Metab.* 2011; 96: 2194-205.
- [24] Lukina E, Watman N, Arreguin E, et al.: A phase 2 study of eliglustat tartarate (Genz-112638) an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease. *Blood* 2010; 116: 893-9.
- [25] Lukina E, Watman N, Dragosky M, et al.: Outcomes after 8 years of eliglustat therapy for Gaucher disease type 1: Final results from the Phase 2 trial. *Am J Hematology* 2018; 93: 1-10.
- [26] Kamath R, Lukina E, Watman N, et al.: Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal Radiol* 2014; 43: 1353-1360.
- [27] vom Dahl S, Poll L, Di Rocco M, et al.: Evidence-based recommendations for monitoring bone disease and the response to enzyme replacement therapy in Gaucher patients. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1045-64.

(Dr. Brúgós Boglárka PhD, Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Ritka Betegségek Részleg, 4012 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., e-mail: brugosb@gmail.com)

Az anti-TNF-terápia során megjelenő gyógyszerellenes antitestek kialakulásában szerepet játszó tényezők vizsgálata

NÉMETH TAMÁS¹, STEFÁN ANIKÓ¹, NAGY ERZSÉBET², HILBERT ÁGNES², GÉHER PÁL¹, NAGY GYÖRGY¹

¹Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai Centrum, Reumatológiai Osztály, Budapest

²Budai Irgalmasrendi Kórház, Központi Laboratórium, Budapest

Ismert tény, hogy a TNF-inhibitorokkal történő kezelés során a rheumatoid arthritises betegek egy része a terápiával szemben rezisztenssé válik (szekunder hatástalanság), melynek hátterében gyakran a bevitt molekulákkal szemben a szervezetben termelődő gyógyszerellenes antitestek állnak. A rheumatoid arthritis kialakulásában és lefolyásában mind a beteg, mind a betegség „oldaláról” számos tényező szerepet játszik. A jelen vizsgálat során az egyes beteg-, illetve betegségjellemzők és a TNF-inhibitor-ellenes antitestek kialakulása közötti összefüggéseket vizsgáltuk. ELISA-módszerrel határoztuk meg három TNF-inhibitor, az infliximab, az adalimumab és az etanercept, valamint az ellenük termelt gyógyszerellenes antitestek szérumszintjét 119, a centrumunkban kezelt rheumatoid arthritises beteg esetében. A blokkoló antitestek jelenlétét ezt követően korreláltattuk a különböző beteg-, illetve betegségkarakteristikákkal. Gyógyszerellenes antitestek a betegek 2,9–17,2%-ában alakultak ki és jelenlétük minden esetben az adott gyógyszer szintjének drasztikus csökkenésével járt. A legmagasabb előfordulási arány az infliximabkezelés, a legalacsonyabb az etanerceptterápia során volt megfigyelhető. Rheumatoid faktor, illetve anti-CCP-antitest-pozitivitás esetén gyakrabban alakultak ki TNF-inhibitor-ellenes antitestek. Hasonlóan befolyásolta a gyógyszerellenes antitestek megjelenését a dohányzás. Munkánk során több esetben sikerült korrelációt kimutatni különböző beteg-, illetve betegségjellemzők és a TNF-inhibitorok elleni antitestek megjelenése között. Eredményeink hozzájárulhatnak a TNF-inhibitorokkal történő kezelés sikerének jövőbeli megbecsléséhez.

Kulcsszavak: rheumatoid arthritis, TNF-inhibitor, immunogenitás, gyógyszerellenes antitestek, rizikófaktorok

THE INVESTIGATION OF DIFFERENT FACTORS CONTRIBUTING TO THE PRODUCTION OF ANTI-DRUG ANTIBODIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH TNF INHIBITORS

It is a well-known fact that during TNF inhibitor treatment, a significant proportion of patients become resistant to therapy (secondary inefficiency), which is often a consequence of the appearance of anti-drug antibodies (ADABs). The development of rheumatoid arthritis is dependent on several factors. Here, we investigated the relationship between some patient- or disease-specific characteristics and the presence of anti-TNF inhibitor antibodies. By the help of a special validated ELISA method, we determined the levels of three TNF inhibitors (infliximab, adalimumab and etanercept) and the produced anti-drug antibodies in 119 rheumatoid arthritis patients. The presence of ADABs were correlated with the different disease- and patient-characteristics. Anti-drug antibodies appeared in 2,9-17,2% of patients and the presence of ADABs resulted in a dramatic decrease of the levels of the different TNF inhibitors. The highest ADAB rate was observed in connection with infliximab treatment, while the lowest was seen in the etanercept group. The presence of rheumatoid factor (RF) or anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) enhanced the likelihood of the development of ADABs. Smoking also adjusted the possibility of the appearance of ADABs. In this study, we managed to show positive correlations with some disease- or patient-characteristics and the presence of anti-drug antibodies. These results can help clinicians to estimate the potential success of TNF inhibitor treatment in some cases that could save time and money.

Keywords: rheumatoid arthritis, TNF inhibitor, immunogenicity, anti-drug antibodies, risk factors

Bevezetés

A szisztémás autoimmun betegségek az immuntolerancia sérülése következtében kialakuló, az immunsejtek nem meg-

felelő működésével jellemezhető kórképek, melyek a társadalom jelentékeny hányadát érintik és a krónikus jelleg, valamint a potenciális funkcionális károsodások miatt komoly terhet rónak a betegekre, családjaikra, valamint a társada-

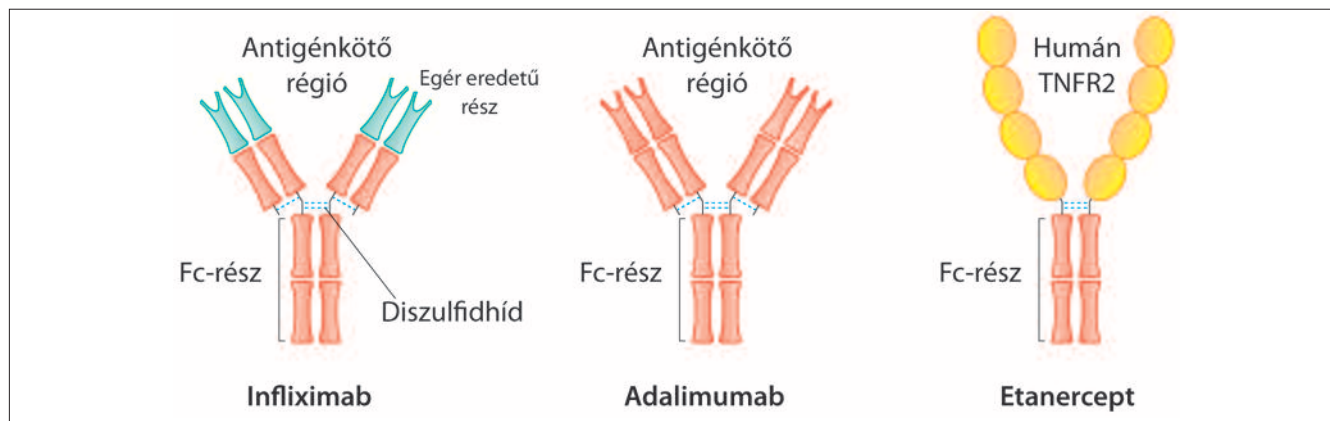
lomra [1]. A rheumatoid arthritis (RA) olyan – dominánsan az ízületeket érintő – szisztémás autoimmun betegség, mely a világ lakosságának körülbelül 0,5–1%-át érinti; a magyarországi prevalencia adatok hasonló értéket mutatnak [2–5]. Az RA, mint krónikus, progresszív kórkép, érdemi kezelés nélkül, vagy nem megfelelő terápia mellett komoly funkcióvesztéshez, szisztémás szövődményekhez, kardiovaszkuláris komorbiditásokhoz és az egészséges populációval összevetve korábbi halálához vezet, mely miatt a jelenlegi ajánlások alapján is a korai, agresszív terápia bevezetése a cél a mielőbbi remisszió elérése végett [6].

A különféle biológiai terápiák – és ezek közül is a TNF-inhibitorok – bevezetése és alkalmazása az elmúlt évtizedekben forradalmasította az RA terápiáját, jelentősen növelve a betegségaktivitás-mentes időszakok számát és komoly életminőségbeli javulást okozva [7]. Ugyanakkor a kezdeti jó terápiás válaszkészség nem feltétlenül jelent hosszabb távon is fennmaradó remissziót a potenciálisan bekövetkező hatásvesztés következtében (másodlagos hatástalanság), melynek hátterében leggyakrabban a fehérjealapú terápia immunogenitása áll (mely jelentősen növelheti a kezelés szövődményeinek számát is például akut hiperszenzitivitási reakció révén) [8, 9]. Több tanulmány is azt sugallja, hogy a csökkent hatékonyság alacsony gyógyszer-szinttel és az azt eredményező gyógyszerellenes antitestek (anti-drug antibodies, ADABs) megjelenésével hozható összefüggésbe. Gyógyszerellenes antitest akár az infliximabbal kezelt betegek 12–44%-ában is megjelenhet, jelentősen befolyásolva az antitest biohasznosulását, farmakokinetikáját és farmakodinamikáját, többek között azáltal, hogy megakadályozza a gyógyszer vérkeringésbe való kerülését vagy fokozza annak eliminációját immunkomplex-képződés révén [10]. Az infliximab mellett az etanercept és az adalimumab is képes ADAB-termelődést provokálni, mely jelentősen csökkenthető kombinált bázisterápiás kezeléssel (például metothrexat adásával) [10]. A három TNF-inhibitor szerkezete jelentős különbségeket mutat: míg az infliximab egy egérmolekula-részleteket is tartalmazó

kiméra antitest, addig az adalimumab csak humán eredetű részeket tartalmaz, az etanercept pedig egy speciális összetételű fehérje, melyet a TNF 2-es típusú receptorának és az IgG1 Fc-részének fúziójából alakítottak ki; mindezek jelentősen befolyásolják az immunogenitást (1. ábra).

A gyógyszerellenes antitestek képződése és hatása nem elhanyagolható tényező a betegek kezelése során, mely felveti különféle validált metodikák (pl. ELISA) bevezetésének fontosságát a gyógyszer-szintek és a gyógyszerellenes antitestek mennyiségének meghatározására a TNF-inhibitor-kezelés hatástalansága esetén, mint azt egy hasznos algoritmus javasolja is [11]. Az immunogenitás meghatározása az optimális terápiás döntés meghozatalában fontos lehet, bár az addicionális költségeket is figyelembe kell venni [12–14].

Kifejezetten előnyös volna mind az idő-, mind a gyógyszer-finanszírozás/társadalombiztosítás oldaláról, ha az ADAB megjelenésében szerepet játszó tényezőket vagy azok egy részét megismernénk, mivel ezáltal a betegek potenciálisan gyorsabban kaphatnák meg a megfelelő biológiai terápiát, ezzel egyúttal elkerülve felesleges költségek megjelenését. Tekintettel a rheumatoid arthritis multifaktoriális kialakulására, erre számos jellemző adódik mind a betegség, mind a beteg „oldaláról”. A rheumatoid arthritis kialakulása például erős korrelációt mutat a betegek dohányzási szokásaival, de a rheumatoid faktor vagy a citrullinált protein elleni antitestek (ACPA, anti-CCP antitestek) jelenléte is jelentősen befolyásolja a kórlefolyást [6]. A rendszeres dohányzás (a nagy mennyiségben a légutakba kerülő káros molekulák közvetítésével) folyamatos ingert jelent az immunrendszer sejtjeinek, gyakorlatilag állandó aktivációban tartva egyes sejtpopulációkat. Egy ilyen környezet pedig kifejezetten kedvez újabb antitestek képződésének. A rheumatoid faktor vagy az anti-CCP antitestek jelenléte is fokozott immunválaszkészséget feltételez, ismételten pozitív interakció lehetőségét rejtve az ADAB megjelenésével. Jelen vizsgálatunk során az egyes beteg-, illetve betegségjellemzők és a TNF-inhibitor-ellenes antitestek kialakulása közötti összefüggéseket vizsgáltuk.



1. ábra

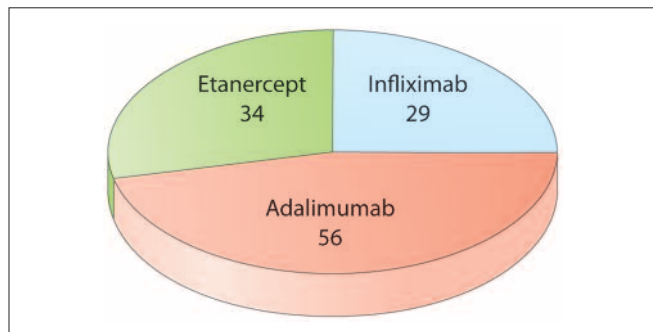
Az infliximab, az adalimumab és az etanercept szerkezete

Módszerek

A spanyol Progenika cég által kifejlesztett és validált ELISA-módszerrel határoztuk meg három TNF-inhibitor, az infliximab, az adalimumab és az etanercept, valamint az ellenük termelt gyógyszerellenes antitestek szérumszintjét 119, a centrumunkban kezelt rheumatoid arthritises beteg esetében. A jelen keresztmetszeti vizsgálat során ezt követően az egyes beteg-, illetve betegségjellemzőket korreláltattuk a gyógyszerellenes antitestek jelenlétével. Az oszlopdiagramokon az átlagot és az SEM-et tüntettük fel. Statisztikailag szignifikánsnak a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

Eredmények

Infliximabot 29, adalimumabot 56, etanerceptet pedig 34 beteg kapott (2. ábra). A szerkezeti különbségek ismeretében (1. ábra) nem meglepő, hogy az infliximabbal, illetve az adalimumabbal kezelt esetekben magasabb ADAB előfordulási gyakoriságot találtunk, mint etanerceptterápia esetén (17,2% és 12,5% a 2,9%-kal szemben; 3. ábra A panel). A gyógyszerellenes antitestek megjelenése minden esetben a TNF-inhibitor szintjének mérhetetlenül alacsony értékét eredményezte (3. ábra B panel). Mivel az etanercepttel kezelt páciensek közül csupán egyetlen betegben alakultak ki etanerceptellenes antitestek, így a későbbiekben ezzel a csoporttal már nem foglalkoztunk.

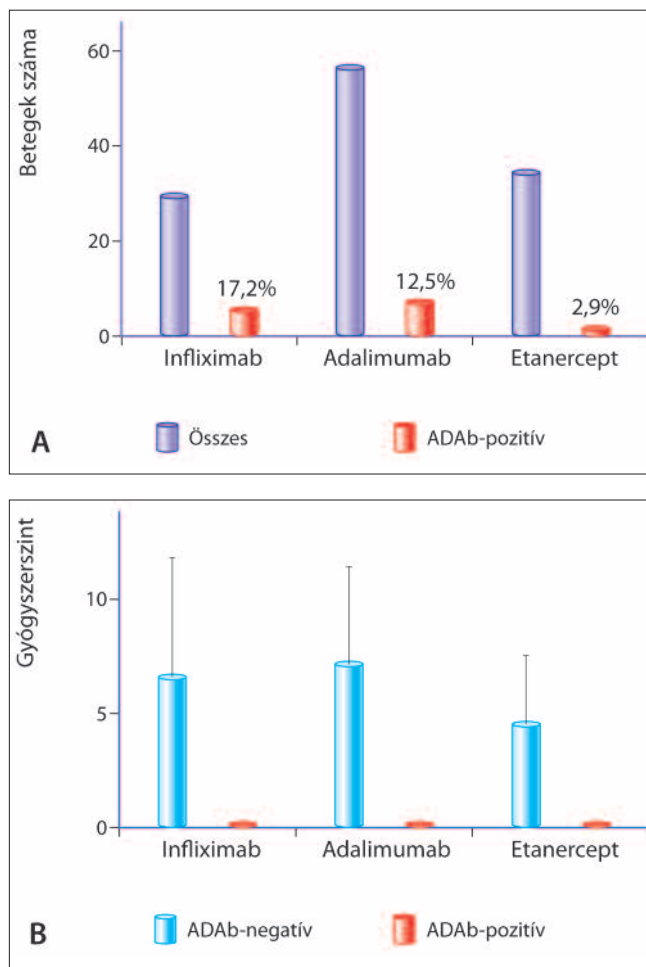


2. ábra

A használt biológiai terápiák megoszlása

A továbbiakban megvizsgáltuk, hogy miként befolyásolja a biológiai terápia alkalmazásának időtartama, illetve az életkor az ADAB megjelenését. Azt találtuk, hogy infliximab esetében egyik paraméter sem befolyásolta a gyógyszerellenes antitestek megjelenését ($p = 0,82$ és $p = 0,28$; 4. ábra A és B panel), illetve az adalimumabkezelés során kialakuló immunogenitás is független volt attól, hogy a beteg milyen hosszú ideje kapta a TNF-inhibitor (p = 0,72; 4. ábra A panel).

A rheumatoid arthritis patogenezisében és progressziójában fontos szerepet tölt be a rheumatoid faktor, valamint az anti-CCP antitest. Az RF- és az anti-CCP-pozitív betegek körében gyakrabban jelentek meg gyógyszerellenes antitestek



3. ábra

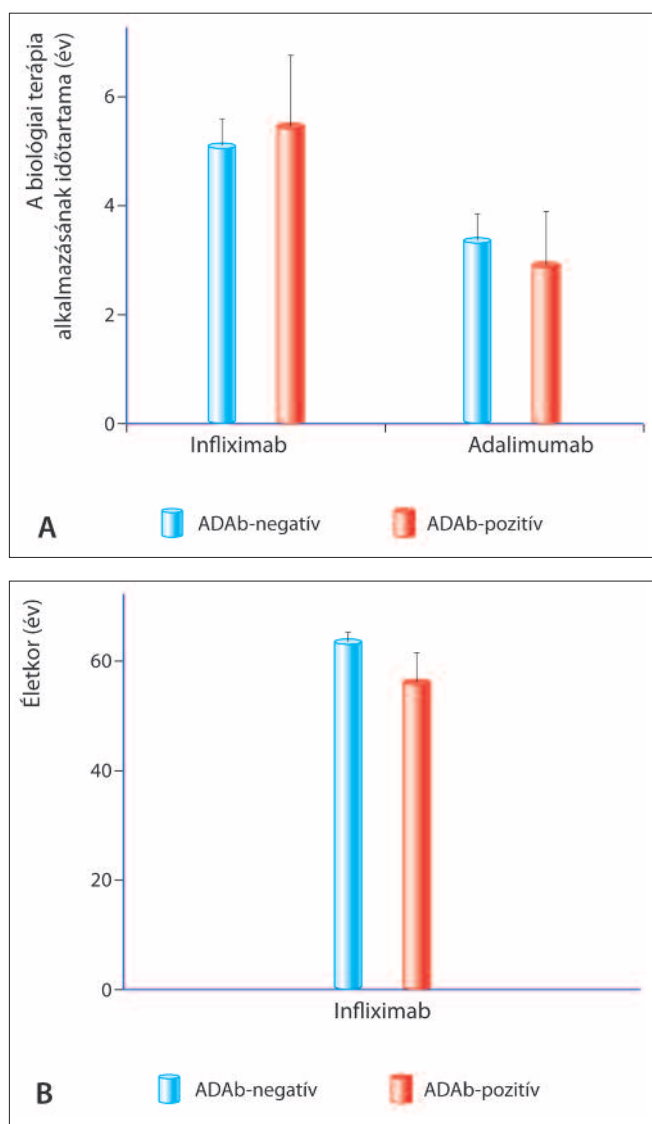
(A) A gyógyszerellenes antitestek (ADAB) megjelenési gyakorisága. (B) Az ADAB hatása a gyógyszer szintekre

(20% vs. 29%, illetve 12,5% vs. 40%; 5. ábra A és B panel). Bár a rheumatoid faktor értékének növekedése esetén a gyógyszerellenes antitestek megjelenésének aránya tendenciózan magasabb volt, a jelentősebb mértékű szórás miatt ez nem érte el a szükséges szignifikanciaszintet (5. ábra C panel).

A dohányzás jelentős szerepet tölt be a rheumatoid arthritis kialakulásában és progressziójában. Vizsgálataink azt mutatták, hogy dohányzóknak gyakrabban alakultak ki TNF-inhibitor-ellenes antitestek (20% vs. 33,3%; 6. ábra).

Megbeszélés, következtetések

Gyógyszerellenes antitestek mindhárom (influximab-, adalimumab-, illetve etanercept-) kezelés mellett megjelentek és a nemzetközi adatokhoz hasonló értékeket mutattak [15]. Itt is jól látszott, hogy a különböző TNF-inhibitorok közötti szerkezeti eltérések az immunogenitás szempontjából is lényeges tényezők, hiszen egy másik fajból származó fehérjerészlet gyakrabban vált ki antitestképződést, hasonlóképpen az antitestek hipervariábilis régiójához. Ennek megfelelően ala-

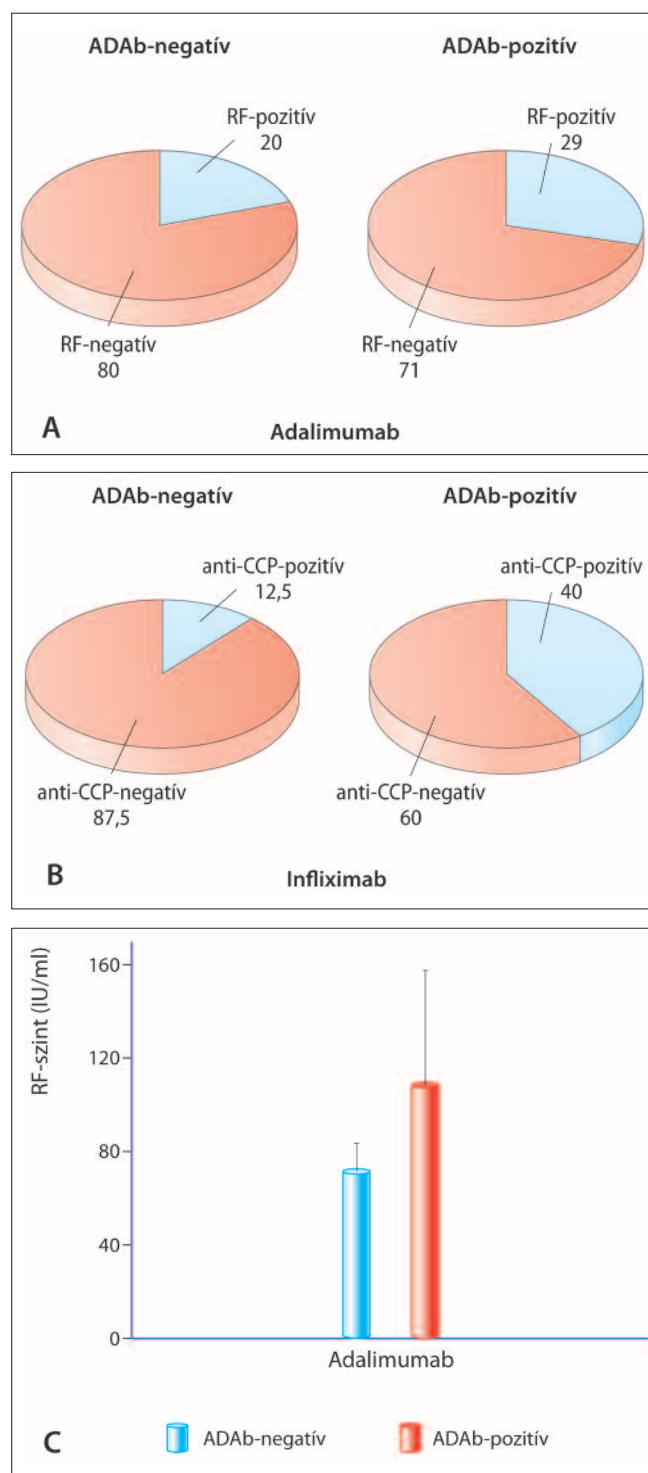


4. ábra

A gyógyszerellenes antitestek megjelenésének összefüggése (A) a biológiai terápia alkalmazásának időtartamával, (B) az életkorral

kult ki nagy valószínűséggel a legnagyobb arányban ADAb az infliximabterápia során, míg legalacsonyabb arányban az etanerceptkezeléssel összefüggésben.

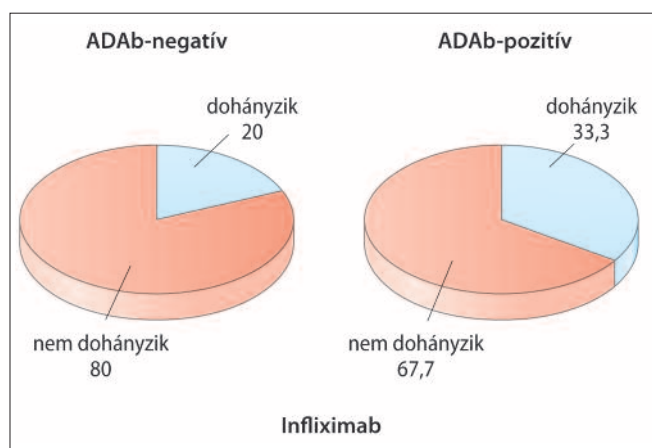
Vizsgálataink során különböző betegség- és betegjellemzőket korreláltattunk a gyógyszerellenes antitestek megjelenésével. Eredményeink azt mutatják, hogy a TNF-inhibitorok szintjét drámai módon csökkentő antitestek kialakulása összefüggést mutatott a beteg rheumatoid faktor, illetve anti-CCP-antitest-pozitivitásával, továbbá azzal, hogy a beteg dohányzott-e. A rheumatoid faktor szintjének magasabb értéke tendenciózusan növelte az ADAb megjelenésének valószínűségét. A gyógyszerellenes antitestek kialakulása ugyanakkor független volt a biológiai terápia alkalmazásának időtartamától és az életkortól. A magasabb CRP-érték nagyobb valószínűséggel járt együtt ADAb jelenlétével, mely nagy va-



5. ábra

A gyógyszerellenes antitestek kialakulása a rheumatoid faktor (RF; A) és az anti-CCP antitestek jelenlétének függvényében (B), illetve az ADAb megjelenési valószínűségének az RF értéktől való függése (C). Az A és a B panelen az adatok %-ban vannak feltüntetve

lósínűséggel a betegség fellángolásával függött össze. (Nem mutatott adatok. Tudományos közlemény is született az ADAb és a terápiás válasz közötti összefüggés kérdéskörében [16].) Fontos tény, hogy nemzetközi irodalmi adatok alapján



6. ábra

A gyógyszerellenes antitestek kialakulása és a dohányzás (az adatok %-ban vannak feltüntetve)

különböző gyakorisággal, de egyéb biológiai terápiák esetében is megjelenhetnek gyógyszerellenes antitestek (pl. tocilizumab- vagy golimumabkezelés során) [17, 18].

Eredményeink hozzájárulhatnak az egyes TNF-inhibitorokkal történő terápiák potenciális sikerének megítéléséhez, melynek terápiás és finanszírozási vonzatai lehetnek. Adekvát becslés segítségével ugyanis a beteg gyorsabban juthat a megfelelő biológiai terápiához, egyúttal pénzt is megtakarítva a társadalombiztosításnak.

Köszönetnyilvánítás: Ezúton mondunk köszönetet valamennyi kollégának, aki segítette munkánkat, valamint a vizsgálatban részt vevő betegeknek. A munkát Investigator-Initiated Research (IIR) program keretében a Pfizer Kft. támogatta.

IRODALOM

- [1] Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM: Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 84: 223-243.
- [2] Lee DM, Weinblatt ME: Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2001; 358: 903-911.
- [3] Klareskog L, Catrina AI, Paget S: Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 2009; 373: 659-672.
- [4] Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al: Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18001.
- [5] Kiss CG, Lövei C, Sütő G, et al: Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol* 2005; 32: 1688-1690.
- [6] McInnes IB, Schett G: The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 2205-2219.
- [7] Takeuchi T: Revolutionary change in rheumatoid arthritis management with biological therapy. *Keio J Med* 2011; 60: 75-81.
- [8] Barbosa MD, Celis E: Immunogenicity of protein therapeutics and the interplay between tolerance and antibody responses. *Drug Discov Today* 2007; 12: 674-681.
- [9] Nechansky A, Kircheis R: Immunogenicity of therapeutics: a matter of efficacy and safety. *Expert Opin Drug Discov* 2010; 5: 1067-1079.
- [10] Atzeni F, Talotta R, Salaffi F, et al: Immunogenicity and autoimmunity during anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 703-708.
- [11] Vincent FB, Morand EF, Murphy K, et al: Antidrug antibodies (ADAb) to tumour necrosis factor (TNF)-specific neutralising agents in chronic inflammatory diseases: a real issue, a clinical perspective. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 165-178.
- [12] Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E, et al: A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1138-1143.
- [13] Jani M, Chinoy H, Warren RB, et al: Clinical utility of random anti-tumor necrosis factor drug-level testing and measurement of antidrug antibodies on the long-term treatment response in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2011-2019.
- [14] Jani M, Gavan S, Chinoy H, et al: A microcosting study of immunogenicity and tumour necrosis factor alpha inhibitor drug level tests for therapeutic drug monitoring in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55: 2131-2137.
- [15] Thomas SS, Borazan N, Barroso N, et al: Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. *BioDrugs* 2015; 29: 241-258.
- [16] Wu C, Wang S, Xian P, et al: Effect of Anti-TNF Antibodies on Clinical Response in Rheumatoid Arthritis Patients: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 7185708.
- [17] Benucci M, Meacci F, Grossi V, et al: Correlations between immunogenicity, drug levels, and disease activity in an Italian cohort of rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Biologics* 2016; 10: 53-58.
- [18] Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al: Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review. *BioDrugs* 2017; 31: 299-316.

(Dr. Németh Tamás, Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai Centrum, Reumatológiai Osztály, 1023 Budapest, Árpád fejedelem útja 7., e-mail: nemtoma@gmail.com)

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU



BIOIBERICA

Kiváló, non-invazív lehetőség az ízületi folyadék összetételének helyreállítására!

**Szájon át adható, bélrendszeren keresztül felszívódó,
klinikailag tesztelt Hyal-Joint® hialuronsav**



Szervezetünkben az életkor előrehaladtával kevesebb hialuronsav termelődik, a kötőszövetek rugalmassága, illetve az ízületi folyadék viszkozitása csökken, ezért fájdalmas ízületi gyulladás, porckárosodás alakulhat ki - arthrosis, melynek az injekciós kezelés volt eddig az egyik hatékony megoldása.

A spanyol Bioiberica gyógyszeralapanyag-gyártó cég áttörést ért el a bélrendszeren keresztül felszívódó hialuronsav kutatásban.

Természetes alapanyagból egy újfajta szabadalmaztatott eljárással, előállította a **Hyal-Joint®** nevű hatóanyagot, kapszula formájában!

A **Hyal-Joint®** hialuronsav szájon át történő szedésének előnyei:

- Az összes ízületnél kifejtheti hatását, egyben segíthet a kötőszövetek víztartalmát, rugalmasságát regenerálni, fenntartani.
- Egyszerű, költséghatékony alkalmazás.
- Tudományos kutatások, klinikai tesztek igazolták, hogy a **Hyal-Joint®** hialuronsav hatásosabb a fermentációs eredetű hialuronsavnál.
- Jól felszívódik a patkóbélből, gyulladáscsökkentő és porcvédő hatású.
- A **Hyal-Joint®** szedése növelheti az ízületi folyadék viszkozitását, így az ízületek ismét aktívak és fájdalommentesek lehetnek!

A tumorszövetekben fellelhető immun B-sejtek a szervezetben rejlő daganatsejtek nyomravezetői lehetnek kulcsfontosságú tumorasszociált antigénfelismerő képességük révén

KOTLAN BEATRIX¹, CSUKA ORSOLYA², TÓTH JÓZSEF³, TÓTH LÁSZLÓ⁴, FARKAS EMIL⁴, HORVÁTH SZABOLCS³, ÉLES KLÁRA³, PLÓTÁR VANDA³, KÁSLER MIKLÓS^{5, 6}, LISZKAY GABRIELLA⁷

¹Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Immunológiai és Toxikológiai Osztály, Budapest

²Országos Onkológiai Intézet, Patogenetikai Osztály, Budapest

³Országos Onkológiai Intézet, Sebészeti és Molekuláris Patológiai Centrum, Budapest

⁴Országos Onkológiai Intézet, Onkológiai Sebészeti Centrum, Budapest

⁵Emberi Erőforrások Minisztériuma, Budapest

⁶Országos Onkológiai Intézet, Budapest

⁷Országos Onkológiai Intézet, Onkodermatológiai Osztály, Budapest

A daganatkutatásban elért eredmények napjaink forrongó területei közé tartoznak, mivel a rákos megbetegedések aránya világszerte növekszik. Az utóbbi közel nyolc évben új immunterápiás eljárásokat vezettek be, ami jelentős előrelépést eredményezett a daganatos betegek ellátásában. Továbbra is jelentős kihívás maradt azonban a korai diagnosztizálás kérdése és a jelenlegi immunterápiákkal szemben sok esetben megfigyelhető válaszképtelenség. A daganatokban fellelhető immun B-sejtek, a tumort infiltráló B-lymphocyták (TIL-B) immunológiai és genetikai jellegzetességeinek feltárása, valamint diagnosztikus és terápiás célú kiaknázása új kutatási irányt jelent. Egy komplex, immunológiai, molekuláris genetikai és biotechnológiai módszereket magában foglaló protokollt dolgoztunk ki. Ennek az eljárásnak a révén, friss daganatszövetminták felhasználásával, a tumorszövetekben felhalmozódó B-sejtek által termelt immunglobulin-molekulák tumorsejt-felismerő képességét sikerült igazolnunk. A TIL-B egyláncú scFv antitestfragment fágmegjelenítéssel alkalmaztuk emlődaganatok és áttétes melanomák esetében. Az új módszer TIL-B scFv antitestfragmentek tumorfelismerő képességét igazolta és erősen tumorasszociált diszialisált glikosztingolipidek (GD3 gangliozidok) kimutatását tette lehetővé. A technológia révén nyert scFv fragmentek a korábban nehezen kimutatható GD3 gangliozidok detektálására adnak lehetőséget tenyésztett daganatsejteken, illetve daganatos szövetmintákon. Eredményeink azért jelentősek, mert az új technológia erősen tumorasszociált antigének kimutatását segíti elő különböző szolid tumorok esetében. Ismert, hogy a célzott diszialisált glikosztingolipidek a daganatsejtek proliferációjában, az áttétképződési folyamatokban és a ráksejtek általános biológiai funkcióiban fontosak. Mindez további antitesttervezési és génmódosítási eljárás segítségével a daganatok korai diagnosztizálásához, illetve új, az immunrendszer bevonásával kidolgozott terápiás stratégiák kifejlesztéséhez vezethet.

Kulcsszavak: antigénfelismerés, tumort infiltráló B-sejt, tumorasszociált antigén, glikosztingolipidek

TUMOR-ASSOCIATED ANTIGEN REVEALING CAPACITY COULD BE DEFINED WITH B CELLS INFILTRATING THE TUMOR. THE FINDING THAT COULD HELP TRACKING THE CANCER CELLS IN THE BODY

As cancer incidence has shown a worldwide growing tendency, cancer research has come into highlights. The new cancer immunotherapeutics that have been introduced in the past couple of years, are undoubtedly a breakthrough in the field. However the need for early cancer diagnostics and innovative cancer therapeutics is still imperative. We've introduced a new strategy to reveal the immunological and genetic background of the potential tumor antigen recognition of tumor infiltrating B lymphocytes (TIL-B) and harness it. We've performed a broad methodological process with immunological,

Rövidítések: ATCC: American Type Cell Collection (amerikai szövettani bank); AEC: 3-amino-9-etilkarbazol; scFv: egyláncú antitestfragmentek (single chain Fv); FCS: foetal calf szérum; HRP: hidrogén-peroxid; IPTG: izopropil-béta-D-tiogalaktozidáz; ABTS: 2,2'-azino-bisz(3-etilbenztiazolin-6-szulfonsav); DAB: 3,3'-diaminobenzidin; AEC: 3-amino-9-etilkarbazol; TLC: vékonyréteg-kromatográfia (thin layer chromatography); TIL: tumort infiltráló lymphocyták

molecular genetic and biotechnological methods from surgically removed cancerous tissues of patients with breast cancer or melanoma. As a result, we could discover a specific tumor-associated antigen revealing capacity of TIL-B cells. We applied TIL-B scFv antibody fragment phage display technique in invasive breast carcinoma and melanoma. This new approach lead to the detection of highly tumorassociated disialylated glycosphingolipids (GD3 gangliosides). GD3 gangliosides, otherwise hard to detect, became visible on cancerous cells and tissue sections with this specific scFv antibody fragments provided by this technology. Its well known that disialylated glycosphingolipids are major players in cell proliferation, metastatic invasion and biological functions of cancer cells. Antibody engineering and gene modifying techniques would lead to develop early cancer diagnostics and tumor targeting gene constructs, in order to genetically modify the immune cells for a potential therapeutic usage in various solid tumors.

Keywords: antigen recognition, tumor infiltrating B cells, tumor associated antigen, glycosphingolipids

Bevezetés

A szervezetben kialakuló daganatokkal szemben az immunrendszer már a kezdeti, ún. egysejtes fázistól kezdődően felveszi a harcot. Az immunrendszer különböző komponensei meghatározott stratégiákkal küzdenek az ún. megváltozott saját, daganatos sejtek elpusztításán. A daganatos betegségek nagy gyakorisága miatt a tumorimmunológiai kutatások igen fontossá váltak. A sokrétű technikai fejlesztések és orvosi biológiai kutatási eredmények nagy előrelépést jelentenek [1, 2]. A széles körű klinikai tapasztalatok ellenére továbbra is jelentős kihívás maradt a daganatok korai diagnosztizálásának kérdése, valamint a jelenlegi immunterápiákkal szembeni válaszképtelenség gyakori problémája. Feltételezésünk szerint a daganatokban fellelhető immun B-sejtek, a tumort infiltráló B-lymphocyta (TIL-B) immunológiai és genetikai jellegzetességeinek feltárása olyan új kutatási irány, amely a daganatsejtek kimutatásában segítséget jelenthet. A korábbiakban szinte kizárólag csak a tumort infiltráló T-sejteket (TIL-T) vizsgálták [3, 4, 5]. A daganatok ún. mikrokörnyezetében jóval kisebb számban jelen levő immun B-sejtekkel (tumor infiltrating B lymphocytes, TIL-B) kapcsolatban csak jóval később kezdtek foglalkozni [6, 7]. A TIL-B lymphocytaakra vonatkozó vizsgálatok és eredmények jóval elmaradtak a TIL-T kutatási munkák mögött. Ennek hátterében részben a kezdeti érdeklődés hiánya, részben a hagyományos módszerekkel nehezebben kivitelezhető TIL-B-kimutathatóság volt, mivel ezen sejtek általában csak kis százlékban, illetve elszórtan vannak jelen. Pedig a B-sejtek által közvetített humorális immunitás legalább olyan fontos szerepet játszik a tumorimmunológiában, mint a T-sejtek közvetítésével zajló tumorantigén-felismerés [8, 9]. A B-sejtek különös képessége az antigének konformációs epitópja alapján való felismerés.

Hipotézisünk alapján a B-sejtek nemcsak véletlenszerűen szűrődnek be a daganatsejtek közelébe. Feltételezésünk szerint a daganatsejtek mikrokörnyezetében felhalmozódott B-sejtek különleges jellegzetességekkel rendelkeznek, fontos funkciójuk van, és szerepük lehet a tumorantigének felismerésében is.

Feladatunk tűztük ki ezen TIL-B sejtek feltérképezését emlőtumorok és melanomák vonatkozásában. Ehhez a munka első részében felállítottuk azt a megfelelőnek bizonyuló technológiai stratégiát, amellyel a TIL-B sejtek széles körű vizsgálata elvégezhető több, tumorimmunológiai szempontból különösen fontos daganattípus esetében. A munkák további fázisát a kidolgozott immunológiai, molekuláris genetikai és biotechnológiai módszertani lépések standardizálása jelentette a TIL-B sejtek potenciális tumorantigén-felismerő kapacitásának igazolására.

Módszerek

Immunhisztokémia és hisztológia

Invazív ductalis emlőcarcinoma, valamint melanoma esetében formalinnal fixált és paraffinba ágyazott szöveti minták 2–4 µm vastag metszeteit hematoxilin & eozinnal (H&E) festettük a hisztológiai értelmezéshez. Az immunhisztokémiai vizsgálatokban a B-sejtek kimutatására anti CD20 (Dako) antitestet és egylépéses polimerdetektálási rendszert használtunk (One Step Polymer IHC Detection Kit, BioGenex) 3,3'-diaminobenzidin (DAB), illetve 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) szubsztrát kit alkalmazásával (Vector, Burlingame, CA). Formalinnal fixált és paraffinba ágyazott melanoma szövetminták esetében megkezdjük a diszialisált glikoszfingolipid (GD3 gangliosidok) immunhisztokémiai vizsgálatát és a tesztelési rendszer standardizálását.

Sejtvonalak tenyésztése

Az amerikai szövettani bankból [American Type Cell Collection (ATCC)] származó emlőcarcinoma (MDA-MB231, ZR751, MCF7) és melanoma (SK-Mel 28) sejteket használtuk első vonalban tesztelésre. Az emlőtumorokra vonatkozóan az aktuális Intézeti Etikai Ellenőrző Bizottság (IRB) szabályainak megfelelően, míg a melanomák esetében az ETT TUKEB 16462-02/2010 engedélyében foglaltak alapján, a betegtájékoztató és beteg-beleegyező nyilatkozatok aláírásával gyűjtöttük a mintát. Emellett fagyaszttva tárolt szövetmintákból is kezdtünk

molekuláris genetikai vizsgálatokat. A beteg tájékoztatásával és hozzájárulási nyilatkozatával nyert friss, minor mennyiségű sebészeti anyagot használtunk fel. A műtéti anyagból az előírásoknak megfelelően bizonyos esetekben punch tübiopsziás mintát vettünk patológus segítségével a primer tumor-sejttenyészetek indítására. Standard steril sejttenyésztési feltételeket alkalmaztunk [RPMI-1640 médium (Sigma), 5–10% foetal calf sérummal (FCS) és antibiotikumokkal (penicillin / streptomycin) kiegészítve, 5% CO₂ termosztát, 37 °C, 90% páratartalom].

Fágmegjelenítési módszer

Az egyláncú antitestfragmentek (single chain Fv, scFv) előállítására rekombináns géntechnológiai eljárást dolgoztunk ki. A különböző tumorszövetmintákból RNS-t preparáltunk (RNeasy Qiagen, NucleoSpin, Macherey-Nagel). A cDNS-átírást (High capacity cDNA Reverse Transcriptase Kit, Applied Biosystems) követően az immunglobulin (Ig) variábilis nehéz- (VH) és könnyűlánc-régiókat (Vκ) a megfelelő primerkombinációk révén polimeráz láncreakciós technikával (PCR I) amplifikáltuk. Az Ig variábilis nehéz- (VH) és könnyűlánc-régiókat (Vκ) analitikai majd preparatív gélelektroforézissel választottuk ki. A megfelelő méretű IgVH (kb. 360 bp) és IgVκ (kb. 340 bp) gén régiókat egy ún. „blunt end” klónozó vektorba (pUC18/ SmaI/BAP vektor) építettük be az *E. coli* TG1 baktériumok transzformálását megelőzően. PCR screen technikával szelektáltuk a pozitív, a kérdéses IgVH- vagy IgVκ-pozitív bakteriális klónokat, amelyekből aztán plazmidot preparáltunk (Qiaquick, Qiagen GmbH, Germany). A megfelelően beépített DNS-szakaszt (inzeret) hordozó plazmidok lehetővé tették az összehasonlító nukleinsavsorrend-elemzést. Ezzel párhuzamosan zajlott az scFv antitest konstrukció az IgVH és IgVκ gén régiókból. Ez a kapcsoló (Gly4Ser)³-t kódoló DNS-híd segítségével egymást követő PCR (PCR I, PCR II, PCR III) reakciók és preparatív gélelektroforézis lépések beiktatásával történt. Az scFv molekulát kódoló génkonstrukciót megfelelő fagmid vektor expressziós rendszerbe (pHEN1, pCANTAB) építettük be.

Antitestfragmentek tesztelése sejtmembrán ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) módszerrel

Maxisorp kilencvenhat lyukú lapos aljú mikrotiter tálcákat (Nunc) előzetesen 1–10 µg/tesztlyuk mennyiségben fedtük emlőtumor és egyéb sejtvonalak membránpreparátumával. A tálcákat többször PBS-sel mostuk, majd 2% BSA-PBS-sel blokkoltuk. Inzertpozitív bakteriális klónokból standard izopropil-béta-D-tiogalaktosidáz- (IPTG-) indukció révén szolúbilis scFv antitestfragmenteket nyertünk. Anti-c-myc ellenanyagot (Sigma-Aldrich) és alkalikus foszfatáz (AP) konjugált antiegy ellenanyagot és p-nitrofenil-foszfát (Sigma-Aldrich) szubsztrátot alkalmaztunk detektáló rendszerként.

Immunfluoreszcens teszt – FACS-analízis

Az indirekt immunfluoreszcens jelölés során diszialisált glikosztingolipidek elleni antitestfragmentekkel, pozitív kontroll {anti-GD3 HCBC3 hybridoma felülűző [Mark C. Glassy laboratórium ajándéka (San Diego, CA, USA)], GD3 Calbiochem, Axxora} antitestekkel, valamint FITC-jelölt antiegy IgG (Fab)²-vel (Vector Laboratories) dolgoztunk. A minták értékelését áramláscitométerrel (CyFlow SL-Green, FloMax Partec, Munster, Germany) végeztük.

Immunfluoreszcens teszt – Konfokális lézer mikroszkópos detektálás

A szövetszövet-eljárásnak megfelelően tenyésztett daganatos sejteket, valamint a fagyasztott tumorszövet metszeteket (6–8 µm) paraformaldehiddel (PFA) fixáltuk, majd a diszialisált glikosztingolipid-specifikus antitestekkel (HCBC3 hybridoma, GD3 Calbiochem, Axxora) vagy antitestfragmentekkel reagáltattuk. Immunfluoreszcens festékkel (fluoreszcein izotiocianát, FITC) jelölt antiegy IgG (Fab)²-vel való reakciót követően (Vector Laboratories) konfokális detektálási rendszerben (Nikon Eclipse E600, Model C1-LU3 Tokyo), valamint normál immunfluoreszcens mikroszkóppal (Leica) értékeltük.

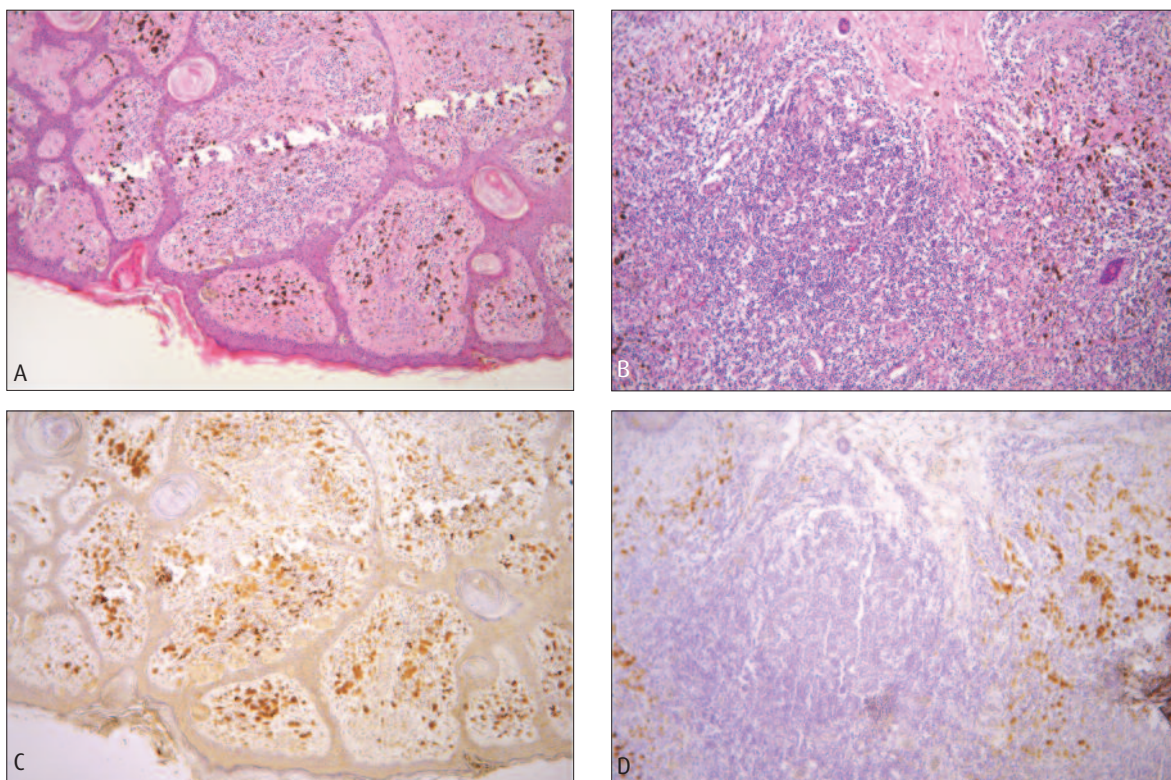
Eredmények

Immun B-sejtek kimutatása immunhisztokémiai eljárással invazív ductalis emlőcarcinomában és melanomában

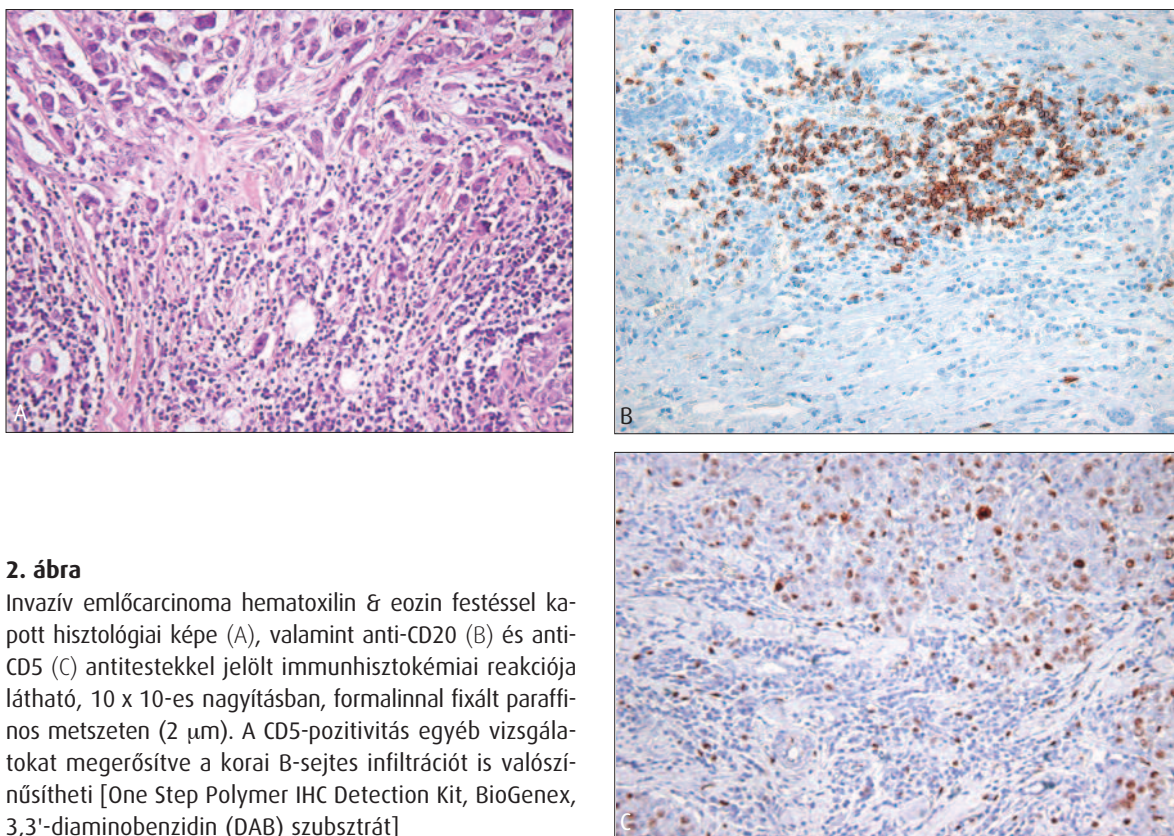
A munka indítására az adott megfelelő alapot, hogy a szövetszöveti elemzéssel jelentős immunsejt-felhalmozódást jelző daganatszövet-mintákban az immunhisztokémiai eljárás eredményeként a CD20-pozitív B-sejtek jelenlétét lehetett igazolni. A változó, de detektálható mennyiségben jelen lévő B-sejt-infiltrációt mind a melanomák (1. ábra), mind a vizsgált invazív ductalis emlőcarcinomák (2. ábra) esetében sikerült kimutatnunk. Jól látható, hogy a tumort infiltráló sejteknek csak egy kis hányada B-sejt. Emlőtumorokkal végzett korábbi munkáink során, a TIL-B sejteket a kidolgozott enzimesztési technológiával izolálva, anti-CD20 antitesttel és indirekt immunfluoreszcens tesztet követő FACS analízissel csak néhány százaléknál CD20-pozitív sejtet nyertünk ki.

Metodikai folyamat kidolgozása a tumort infiltráló B-sejtek antigénfelismerő tulajdonságainak elemzésére

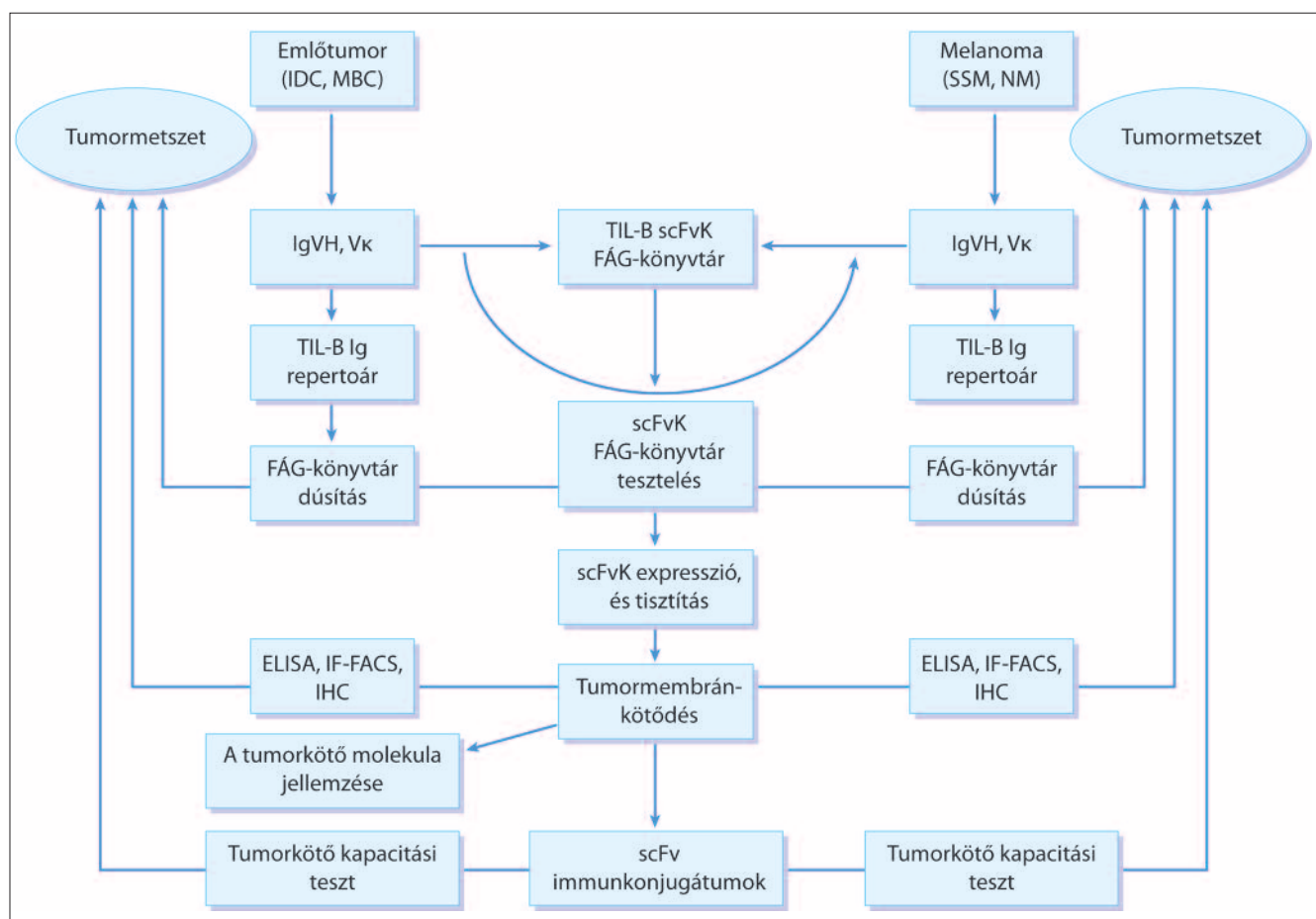
A tumorszövetben felhalmozódó immun B-sejtek elemzésére sikerült kidolgoznunk egy olyan protokollt, amelynek csak főbb egymást követő lépéseit összegeztük. Immunológiai, mo-

**1. ábra**

Formalinnal fixált és paraffinba ágyazott humán malignus melanoma metszeteken (2 μ m) hematoxin & eozin festéssel jól látható az immunsejtes beszűrődés (A, B). Immunhisztokémiai eljárással változó mennyiségű B-sejtet tudunk anti-CD20 antitesttel kimutatni, 10 x 10-es nagyításban (C, D). Az előhívó rendszer egy lépéses polimerdetektálás (One Step Polymer IHC Detection Kit, BioGenex), 3,3'-diaminobenzidin (DAB), esetenként 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) szubsztrát kit (Vector, Burlingame, CA) volt

**2. ábra**

Invazív emlőcarcinoma hematoxin & eozin festéssel kapott hisztológiai képe (A), valamint anti-CD20 (B) és anti-CD5 (C) antitestekkel jelölt immunhisztokémiai reakciója látható, 10 x 10-es nagyításban, formalinnal fixált paraffinos metszeten (2 μ m). A CD5-pozitivitás egyéb vizsgálatokat megerősítve a korai B-sejtes infiltrációt is valószínűsítheti [One Step Polymer IHC Detection Kit, BioGenex, 3,3'-diaminobenzidin (DAB) szubsztrát]



3. ábra

A tumorszövetben felhalmozódó B-lymphocyta (TIL-B) elemzésére általunk kidolgozott módszertani protokoll főbb lépéseit tüntettük fel. Immunológiai, molekuláris biológiai és biotechnológiai folyamatok láncolatát kell elvégezni a TIL-B sejtek antitestrepertoárjának immunológiai és molekuláris genetikai szintű elemzéséhez

lekuláris biológiai és biotechnológiai folyamatok láncolatát kell elvégezni ahhoz, hogy a szolid tumorokban fellelhető TIL-B sejteket és az általuk termelt antitesteket jellemezhesük immunológiai és molekuláris genetikai szinten (3. ábra). Komplex vizsgálati rendszerünkben a friss tumorszövetmintákból több esetben primer tumorsejttenyészetet állítottunk elő. Emellett a B-sejteket Epstein-Barr-vírussal való transzformáció révén fel tudtuk szaporítani immunológiai antitest repertoár elemzés céljából.

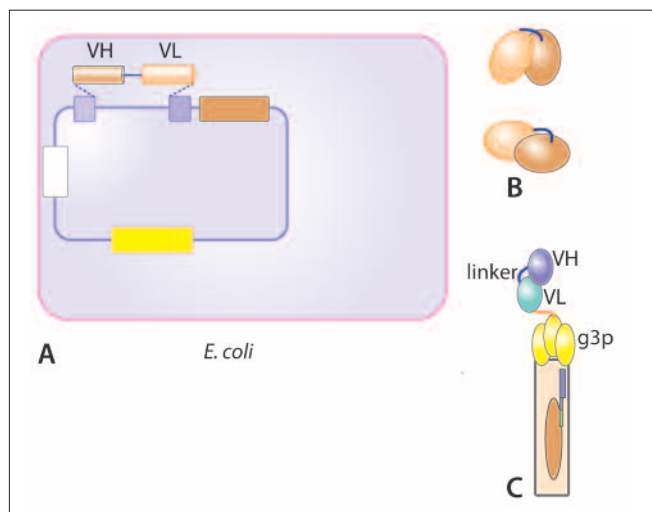
Fagyasztott tumorszövetmintákból is megfelelő mennyiségben és minőségben sikerült izolálnunk totalRNS-t. A cDNS-átírást követően a TIL-B sejtek által termelt immunglobulinokat kódoló nehéz és könnyű lánc variábilis génrégiók felszokszorozása sikeres volt. A bakteriális klónozási lépés lehetővé tette azt a DNS-szekvencia-meghatározási vizsgálatot és a klónok egymással, illetve adatbázisokkal való összehasonlító elemzéseit, amelyre vonatkozó eredményeink egy külön összegzés tárgyát képezik majd. Több lépésben zajló molekuláris genetikai módszereinkkel sikerült mind kombinációs (9×10^9), mind teljes scFv fág könyvtárat (9×10^{11}) is előállítani.

TIL-B fágmegjelenítéses módszer bevezetése

Az scFv antitestfragmentet kódoló génkonstrukciónkat sikerült megfelelő fágmid vektorokba (pHEN1, PCANTAB) beépíteni a kívánt restrikciós enzimek révén (4. ábra). A fágkönyvtárak dúsításához olyan tumorsejtmembrán-preparátumokat állítottunk elő, amelyeknél a membránfelszíni struktúrák megközelítően natív állapotban maradhettek. A preparátumok jól használhatók mind a fágkönyvtárdúsítás (kitapasztás, „panning” révén), mind az antitestfragmens fágkönyvtár teszteléséhez szolubilis vagy fághoz kötött scFv/ELISA rendszerben.

Egyláncú scFv antitestfragmentek emlőtumormembrán-preparátumok tumorasszociált antigénjeivel pozitív reakciót mutattak ELISA rendszerben

Az előállított scFv fágkönyvtár dúsítását (panning) követően fág és szolubilis scFv ELISA-val tudunk tumorkötő antitestfragmenteket kinyerni. Specifikus antitestekkel végzett ELISA



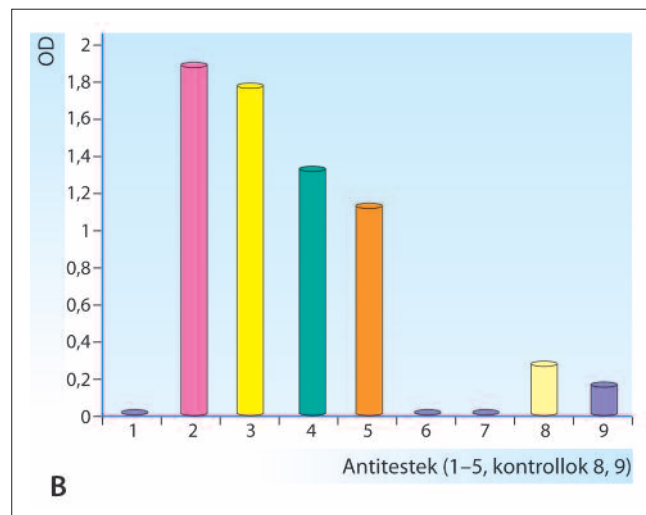
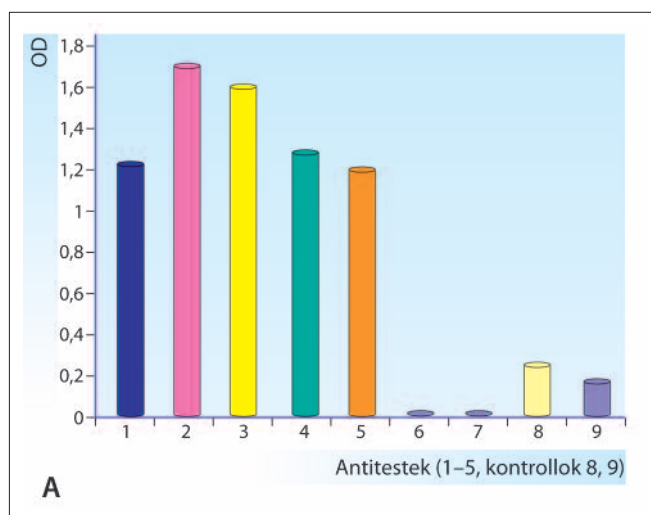
4. ábra

A TIL-B scFv antitestfragmens génkonstrukció bakteriális fágmidba való beépítésének és fehérje szinten való megjelenítésének sematikus ábráját mutatjuk be (A). A fágmid vektorban megjelöltük az Ig nehéz- (VH) és könnyűlánc- (VL) génrégiók, illetve az scFv beépülési helyét a Leader (kék) és amber Tag (lila) szakaszok közé. A vektor g3p markere (barna) és az ampicillinrezisztenciát kódoló (fehér) régiók kulcsfontosságúak a technológiához. Az izopropil-béta-D-tiogalaktopiranozid (IPTG) indukció következményeként az *E. coli* nem szupresszor törzsénél szolúbilis scFv antitestfragmensek (B) nyerhetők. Az *E. coli* szupresszor törzsénél ezzel szemben a fág felszínén megjelenített scFv (C) molekula látható, amely jól alkalmazható membránhoz való kötődési tesztekhez

blokkolási tesztek, valamint thin layer chromatography (TLC) és dot blot technikák segítségével sikerült igazolnunk olyan scFv fragmentek jelenlétét, amelyek diszialisált glikoszfinolipidek, GD3 gangliozidok specifikus megkötésére képesek. A pozitív reakciót adó scFv antitestfragmensek kisselektálásában nagy szerepe volt a primer tumorsejttenyészetekből előállított natív sejtmembrán-preparátumok alkalmazásának. A módszer révén a tumorsejteken levő különleges glikozilált-ságot mutató glikolipidalapú tumorasszociált membránantigének a megfelelő expressziós mintázattal, a natívhoz közeli állapotukban őrizhetők meg (5. ábra, 6. ábra).

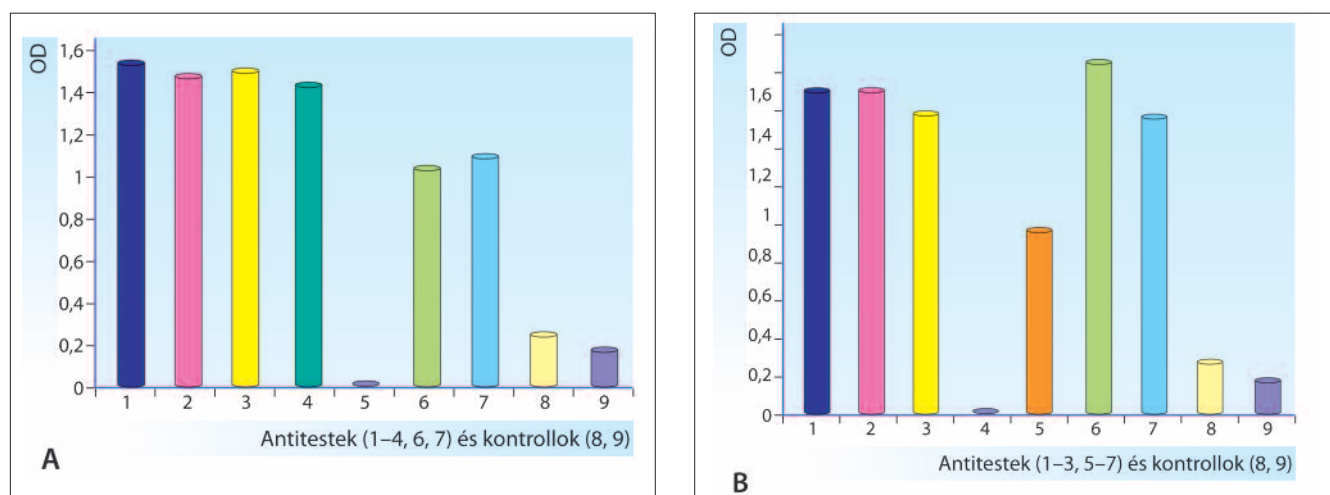
Tumorasszociált diszialisált glikoszfinolipid antigének kimutatása emlőtumor-sejtvonalakon és melanoma sejtttenyészeteken immunfluoreszcens teszttel és FACS analízissel

A diszialisált glikoszfinolipidek a HCBC3 (anti GD3 gangliozid) hibridoma sejtvonal felülszúzóval kimutathatók voltak MCF7 emlőtumor sejtvonalon. Az expresszió szintje azonban jelentősen függ a sejtttenyészet optimális állapotától (7. ábra A, B és C). Az eljárás során kinyert scFv diszialisált glikoszfinolipidekre specifikus egyláncú antitest fragmensünkkel jól értékelhető erősen pozitív reakciót (93%) kaptunk a melanoma primer sejtttenyészetekkel az immunfluoreszcens tesztet követő FACS analízissel (7. ábra D, E és F). Nagyszámú további vizsgálatot végeztünk a kérdéses scFv antitest fragmenseink

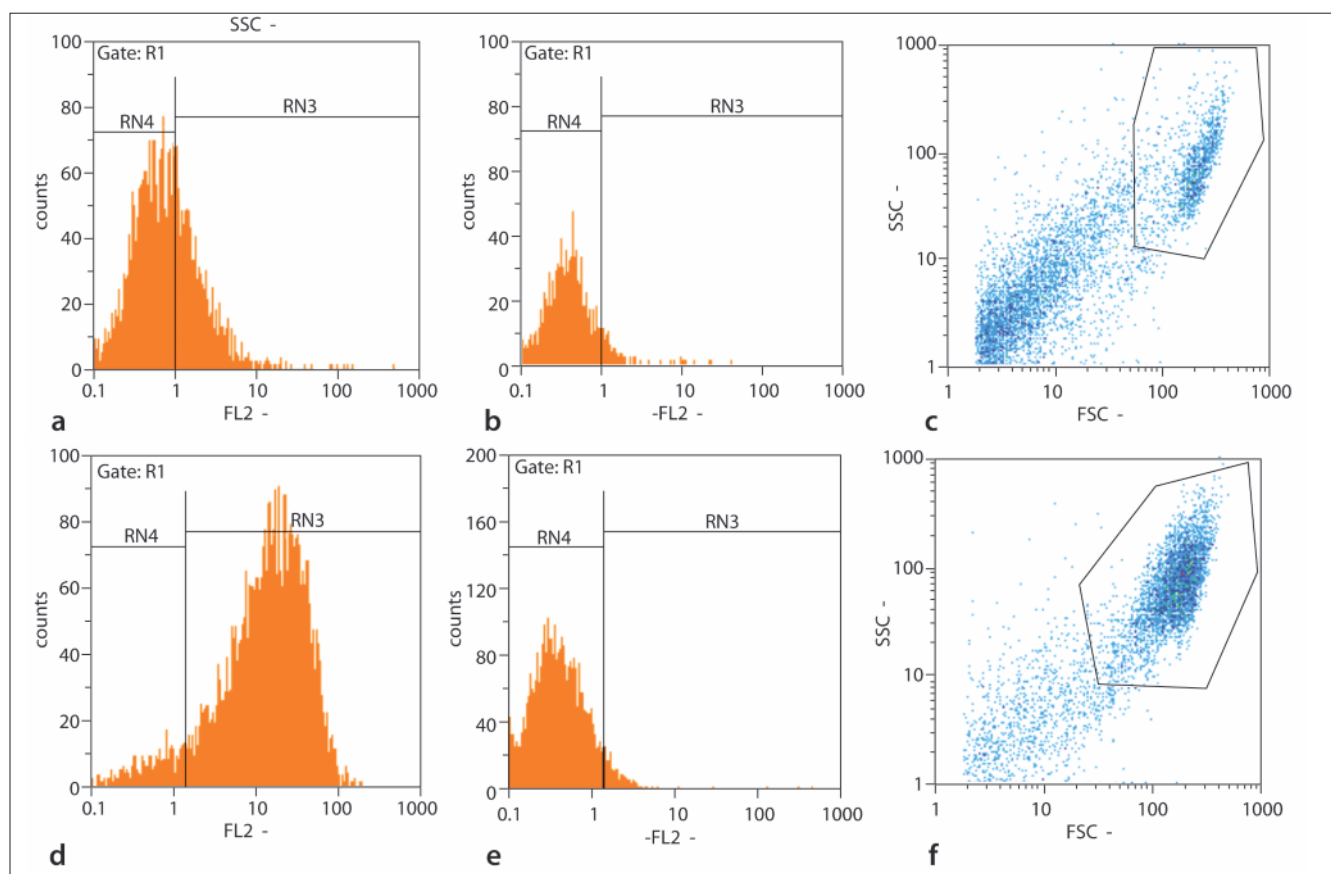


5. ábra

A szolúbilis antitestfragmenseket ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) módszerrel Maxisorp kilencvenhat lyukú mikrotiter tálcákra előzetesen kitapasztott natív tumorsejtmembrán-preparátumokkal szemben teszteltük tumorantigén-kötés vizsgálatára. Anti-c-myc egérantitestet (Sigma-Aldrich), alkalikus foszfatáz (AP) konjugált anti-egérellenanyagot és p-nitrofenil-foszfát (Sigma-Aldrich) szubszttrátot alkalmaztunk detektáló rendszerként. Invazív ductalis emlőcarcinomából indított sejtek (A) és MDA MB 231 sejtvonal (B) membránpreparátumához való kötődést vizsgáltuk. Az oszlopdigramok az ELISA-reakció optikai (OD) denzitás értékét mutatják a különböző antitestek esetében: 1. fágkönyvtár scFvk IDC dúsítás után (sötétkék), 2/ G2 (rózsaszín) és 3/ B2 (sárga) scFvk, 4/ anti-mucin antitest fragmens (sötétzöld), 5/ HCBC3 gangliozid ellenes hibridóma felülszúzó (narancssárga), valamint 8/ médium kontroll (halványsárga) és 9/háttér kontroll (liláskék).

**6. ábra**

Szulóbilis ScFv ellenanyagfragmenteket háromlépcsős ELISA-rendszerben (anti-c-myc monoklonális ellenanyag, alkalikus foszfatázzal jelölt anti-egér-IgG, valamint paranitrofenil-foszfát szubsztrát felhasználásával) reagáltattuk a ZR751 (A) és MCF7 (B) emlőtumor-sejtmembrán-preparátumokkal szemben. Az oszlopdiagramok az ELISA-reakció optikai (OD) denzitás értékét mutatják a különböző antitestek esetében: 1. fágkönyvtár scFv κ IDC-dúsítás után (sötétkék), 2. G2 (rózsaszín) és 3. B2 (sárga) scFv κ , 4. anti-mucin antitest fragment (sötétzöld), 5. HCBC3 gangliozidellenes hybridoma felulúszó (narancssárga), 6. Tum10TIL EBV sup (világoszöld), 7. Tum10 PBL EBV sup (világoskék), 8. médium kontroll (halványsárga) és 9. háttér kontroll (liláskék)

**7. ábra**

Az indirekt immunfluoreszcens teszt és FACS-analízis az anti-GD3 HCBC3 hybridoma felulúszóval (Mark C. Glassy, San Diego, CA, USA) MCF7 sejtvonalakon mérhető, de kisebb intenzitású fluoreszcenciát (38%) mutatott (a, b, c) a kontrollhoz képest. Amikor friss melanoma sejtenyészettel reagáltattuk a diszialisált glikoszfinolipidek elleni scFv antitestfragmenteket a populáció 93%-os pozitívását tapasztaltuk (d, e, f). A mintákat fluoreszcein-izotiocianáttal (FITC) jelölt anti-egér-IgG (Fab)² antitesttel (Vector Laboratories) jelöltük és a méréseket áramláscitóméterrel (CyFlow SL-Green, FloMax Partec, Munster, Germany) végeztük

egyéb szolid tumor sejtvonalakkal szembeni reakcióját illetően. Az erre vonatkozó széles spektrumú pozitív eredményeink összegzés alatt állnak.

Diszialisált glikoszfinolipidek detektálása tenyésztett tumorsejteken szövetkamra módszerrel

Az antitestfragmentek immunhisztokémiai detektálására igen jó rendszer az ún. szövetkamra tenyésztési módszer, ahol mód van a sejtek natív formában vagy PFA-fixálást követő tesztelésére. Az MCF7 emlőtumor sejtvonal nem nagyon erős mértékben, de azért jól láthatóan expresszál GD3 gangliozidokat (8. ábra A). Egy másik, szintén alkalmas detektálási rendszer a citospin technikához kötött. Itt megfelelő médium és sejt-szuspenzió alkalmazása mellett a tárgylemezre centrifugával rögzített sejteket jelöljük. Egy invazív ductalis emlőtumor primer sejttenyésztet sejtjein a diszialisált glikoszfinolipidek, GD3 gangliozidok reprezentáltsága igen jelentős (8. ábra B).

Diszialisált glikoszfinolipidek detektálása szövetmetszeteken

Igen fontos további lépésnek bizonyult fagyasztott tumorszövetmetszeteken tesztelni ezen GD3 gangliozidokat és ezek biokémiai módosulatait. Áttétes melanoma szövetmetszeteken az anti-GD3 antitesttel (9. ábra A), valamint a szelektált anti GD3 scFv antitestfragmentünkkel (9. ábra B) kapott pozitivitás az immunfluoreszcens FACS rendszerben egyértelmű és erős a kontroll mintához képest (9. ábra C). A formalinnal fixált és paraffinba ágyazott minták esetében kiemelkedően fontos az abnormális glikoziláltságú tumorasszociált antigé-

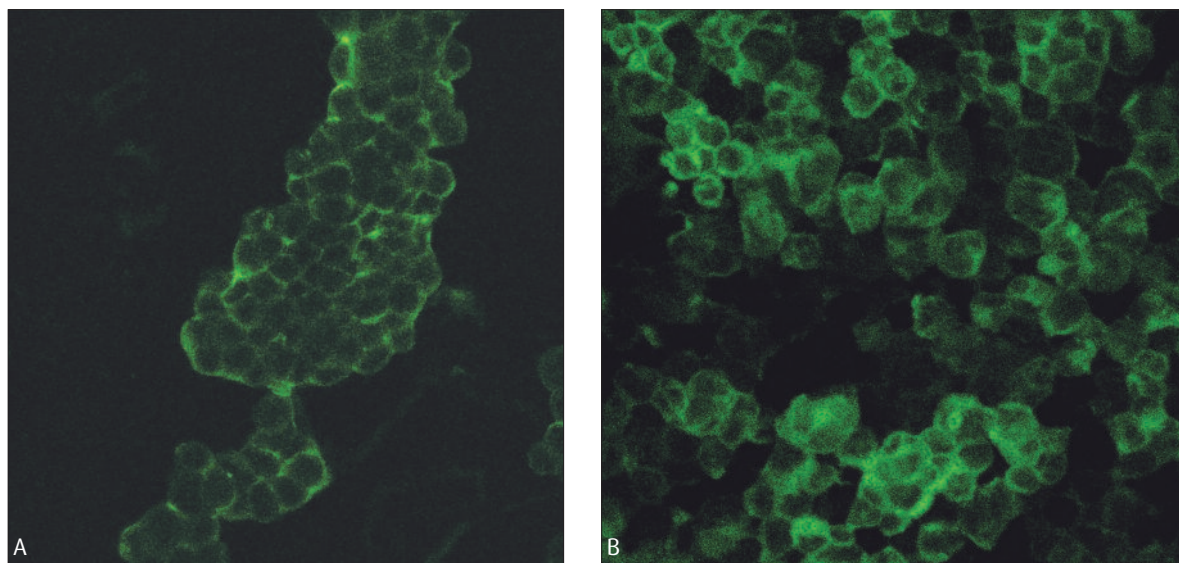
nek esetleges kimutatása. A technológia megfelelő beállítása ebben az esetben kiemelkedően fontos. Igen lényeges tehát, hogy sikerült olyan standardizált immunhisztokémiai eljárást beállítanunk, amely révén a GD3 gangliozidok és származékaik jól detektálhatóan jelölődnek (10. ábra). Eddigiekben főleg melanomák vonatkozásában vannak kielégítő eredményeink, mert ebben a tumortípusban a legnagyobb a GD3 gangliozid expresszió. De gyűlnek az egyéb szolid tumorokban, így pl. emlőtumorsejteken és colorectalis carcinomában kapott vizsgálati eredményeink.

Megbeszélés

Eredményeink nagymértékben hozzájárulnak a különböző szolid tumorokban fellelhető TIL-B sejtek jellegzetességeinek és funkcionális szerepének megismeréséhez. A TIL-B fágmegjelenítési módszerünk révén kapott eredményeink úttörő szerepet játszanak a tumorimmunológia ezen területén. Fontos itt megjegyezni, hogy a különböző daganatok B-sejtes infiltrációjára vonatkozó érdeklődés új lendületet kapott nemzetközi szinten [10, 11].

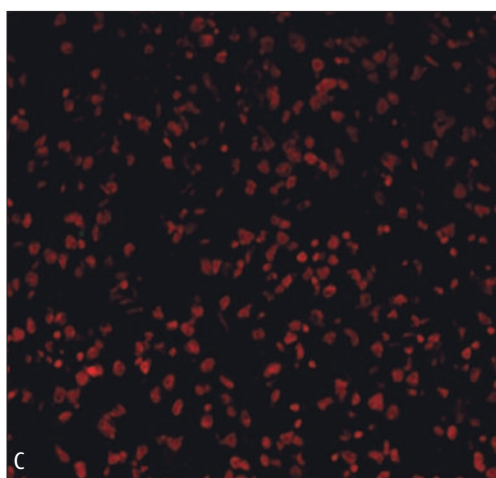
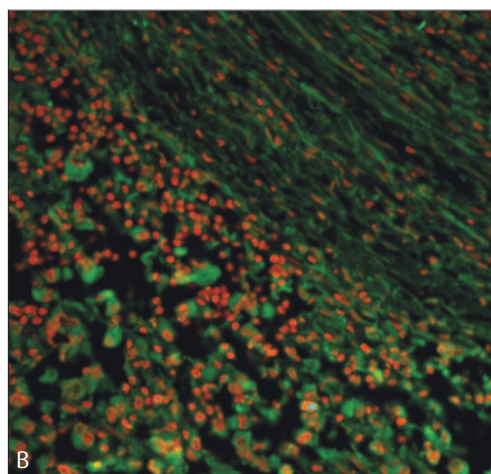
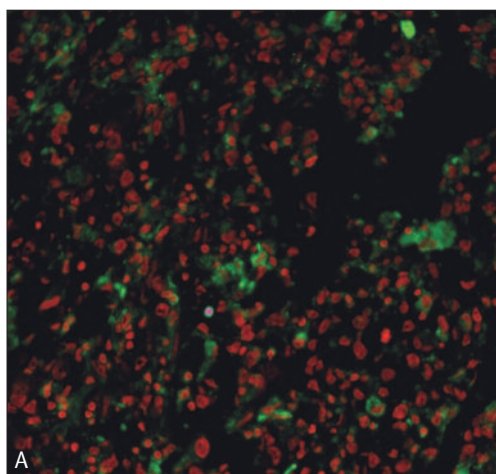
Vizsgálataink nemzetközileg is első szinten mutatták ki a TIL-B sejtek különös képességét, a tumorsejteken a cukorvázak szerkezeteket magában foglaló, ún. diszialisált glikoszfinolipidek (GD3 gangliozidok) felismerését. A jelenség mögött a B-sejteknek az antigének konformációs epitópja alapján való felismerése és a TIL-B lymphocyták antitestrepertoárja, az immunoglobulin variábilis génrégióik által kódolt genetikai információ állhat.

A daganatsejteket jellemző molekulák közül a tumorantigének kimutatására kidolgozott eljárások leginkább a fehérjetermészetű tumorantigének kimutatását teszik lehetővé. Egy jóval kevésbé ismert terület a tumorsejtek jellegzetes ab-



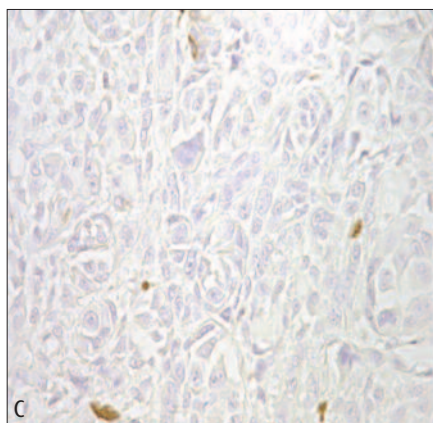
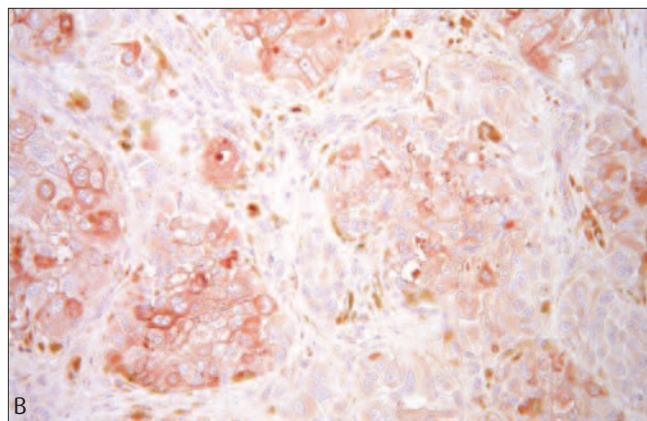
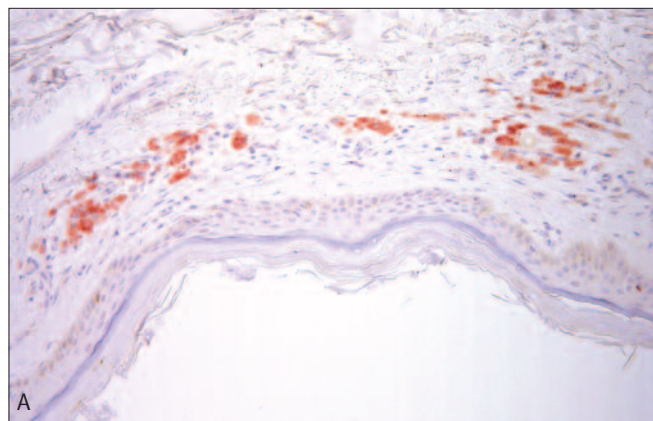
8. ábra

Immunfluoreszcens teszt és konfokális lézermikroszkópos detektálás révén a szövetkamrában tenyésztett MCF7 sejtek (A), illetve citospin centrifugálással kitapasztott invazív ductalis emlőcarcinomasejteken (B) az általunk előállított scFv fragmentekkel a diszialisált glikoszfinolipideket sikerült kimutatnunk a FITC-cel jelölt anti-egér-IgG (Fab)'2 reakcióját követően



9. ábra

Fagyasztott tumorszövetmetszeteken végzett immunfluoreszcens teszt és konfokális lézermikroszkópos detektálás révén sikerült pozitív reakciót kapnunk a GD3-specifikus antitestekkel (A) (Calbiochem, Axxora) vagy antitestfragmentekkel (B) a kontrollal (C) szemben. FITC-jelölt anti-egér-IgG (Fab)'2 reakciót követően (Vector Laboratories) konfokális mikroszkóppal (Nikon Eclipse E600, Model C1-LU3 Tokyo) értékeltük a pozitívítást



10. ábra

Primer és áttétes melanomaszövetmetszeteken formalinnal fixált és paraffinba ágyazott mintákon az abnormalis glikoziláltságú tumorasszociált antigéneket sikerült kimutatnunk anti-GD3 antitesttel (A, B). A megfelelő technika standardizálása a tumorasszociált antigének megőrzése és a megfelelő kontrollértékek (C) biztosítása miatt is fontos. Egylépéses polimerdetektálási rendszert és 3-amino-9-etilkarbazol (AEC) szubsztrát kitet (Vector, Burlingame, CA) használtunk

normális glikoziláltságának feltérképezése révén megismerhető új tumorasszociált biomarkerek kérdésköre. A humán tumor-sejtek nagy mennyiségű abnormális szénhidrátstruktúrát halmoznak fel a normális szövetekhez képest [12, 13]. Az abnormális glikoziláltságot mutató struktúrák igen nagyban hozzájárulnak a daganatos sejtek túlbujánzó osztódásához, a daganatsejtek inváziójához és a daganatok fennmaradása szempontjából létfontosságú funkciókhoz [14, 15]. Eredményeink segítenek a diszialisált glikoszfinbolipidek, GD3 gangliozidok reprezentáltságát meghatározni a különböző eredetű szolid tumorok esetében. Ehhez kapcsolódnak a meglévő sejtvonalak és friss primer tumorsejtkultúrák esetében kapott jellegzetes adataink. Érdemes kiemelni, hogy a tumorsejt szövetkamratelyesztés és a fagyasztott tumorszövetmetszetek immunfluoreszcens konfokális mikroszkóppal való értékelése mennyire optimális rendszer lehet a diszialisált glikoszfinbolipidek detektálására. Az anti-GD3 scFv antitestfragmentünkkel kapott jelentős pozitivitás igen fontos és jó alap az scFv esetleges további diagnosztikai céllal való alkalmazási lehetőségéhez.

Eredeti kérdésfelvetésünk valójában kiaknázatlan terület, a szolid tumorok mikrokörnyezetében felhalmozódó immun B-sejtek megismerését célozta. Az eddig kapott fő eredményünk az abnormális glikoziláltságú glikoszfinbolipidekkel reagáló antitestfragmentek kinyerése [17].

A kezdeti kérdés megválaszolására kidolgozott összetett vizsgálati rendszerünk a tumort infiltráló B-sejtekből nyerhető antitest-molekulák fágmegjelenítéses módszerére épül. Ez az eljárás a kapott kísérletes és DNS-szekvencia-elemzéssel nyert információkra alapozva jól használható új tumorasszociált antigének kimutatására. A kinyert diszialisált glikoszfinbolipid-specifikus antitestfragmentek egyértelmű reakciót adnak melanoma- és emlőcarcinoma-sejteken levő GD3 gangliozidokkal. Ezenfelül lehetőség nyílik a daganatos megbetegedés során képződő további tumor biomarkerek feltérképezésére is, mivel a további antitest-repertoár elemzéseink alapján ez feltételezhető [10]. A glikolipidalapú tumorasszociált antigének kimutatása több szempontból nehezebb. Immunfluoreszcens vizsgálatainkkal (sejtszuspenzió, sejtkultúra lemezen) kapott erős diszialisált glikoszfinbolipid pozitivitás jó kiindulásnak bizonyult a fagyasztott daganatszövet-minták kriosztátos metszetein való vizsgálatokhoz, valamint a formalinnal fixált, paraffinba ágyazott minták vizsgálatának elindításához. A humán eredetű, tumormenti zónákból nyert, diszialisált gangliozidspecifikus ellenanyagok jó segítséget nyújthatnak az egészséges szövetektől kiindulva a rákos elváltozások folyamatának nyomon követésére, valamint a projekt továbbfejlesztését követően esetleg diagnosztikus vizsgálati panelekbe való bevonásukra.

Köszönetnyilvánítás: Köszönet a téma OTKA T030380, Fulbright No 1206103, Harry J. Lloyd Charitable Trust Melanoma Research Award, Fulbright No1214104 grantokkal való támogatásáért. Köszönöm prof. Dr. Jean Luc Teillaud, prof. Dr. Mark C Glassy és prof. Dr. Mepur H Ravindranath tudományos

tanácsait a témát illetően és Dr. Tóvári József technikai segítségét egyes konfokális immunfluoreszcens mérésekhez.

IRODALOM

- [1] Fox BA, Schendel DJ, Butterfield LH, et al.: Defining the critical hurdles in cancer Immunotherapy. *Journal of Translational Medicine* 2011; 9: 214-221.
- [2] Subramaniam DS, Liu SV, Giaccone G: Novel approaches in cancer immunotherapy. *Discov Med* 2016; 21: 267-74
- [3] Ladányi A: Tumorimmunológia – State of the art. *Immunológiai Szemle* 2017, 1: 15-17.
- [4] Page's, F, Galon J, Dieu-Nosjean MC, et al.: Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene* 2010; 29: 1093-1102.
- [5] Shang B, Liu Y, Jiang SJ, Liu Y: Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015; 5: 15179. doi: 10.1038/srep15179. Review
- [6] Kotlan B, Gruel N, Zafrani B, et al.: Immunoglobulin variable regions usage by B-lymphocytes infiltrating a human breast medullary carcinoma. *Immunol Lett* 1999; 65: 143-51.
- [7] Nelson BH: CD20+ B cells: The other tumor-infiltrating lymphocytes. *J Immunol* 2010; 185: 4977-4982.
- [8] Hunder NN, Wallen H, Cao J, et al.: Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T cells against NY-ESO-1. *N Engl JMed* 2008; 358: 2698-2703.
- [9] Coulie PG, Van den Eynde BJ, van der Bruggen P, Boon T: Tumor antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2014;14: 135-46. doi: 10.1038/nrc3670. Review
- [10] Kotlan B, Liskay G, Blank M, et al.: Novel possibilities to define tumor associated antigen binding antibodies: A panel assay for patients with metastatic melanomas. *Immunol Research* 2015; 61: 11-23. doi 10.1007/s12026-014-8600-6.
- [11] Shen M, Wang J, Ren X: New insights into tumor-infiltrating B lymphocytes in Breast cancer: Clinical impacts and regulatory mechanisms. *Frontiers in Immunology* 2018; 9: 470-478.
- [12] Ravindranath MH, Gonzales AM, Nishimoto K, et al.: Immunology of gangliosides. *Indian Journal of Experimental Biology* 2000; 38: 301-312.
- [13] Fuster MM, Esko JD: The sweet and sour of cancer: glycans as novel therapeutic targets. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 526-42.
- [14] Hakomori S: Tumor-associated carbohydrate antigens defining tumor malignancy: basis for development of anti-cancer vaccines. *Adv Exp Med Biol* 2001; 491: 369-402.
- [15] Hakomori S: Glycosylation defining cancer malignancy: new wine in an old bottle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 10231-3.
- [16] Varki NM, Varki A: Diversity in cell surface sialic acid presentations: implications for biology and disease. *Lab Invest* 2007; 87(9): 851-7.
- [17] Ravindranath MH, Yesowitch P, Sumobay C, et al: Glycoimmunomics of human cancer: current concepts and future perspectives. Review. *Future Oncol* 2007; 3: 201-214.

(Dr. Kotlan Beatrix, Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9., e-mail: Kotlanb@netscape.net, tel: 224 8600/3294

A teljes remisszió lehetősége akár MTX nélkül is^{1,2}

Roche

MIKOR KEZDJÜK
EL A RoACTEMRA
KEZELÉST?*

Közel 10 év bizonyított hatékonyság és tapasztalat a rheumatoid arthritisben^{3,4,5}

RoACTEMRA®
tocilizumab

1. RoACTEMRA SmPC, www.ema.europa.eu
2. Gabay C, et al. Lancet 2013; 381: 1541-1550.
3. EMA. Doc Ref EMEA/CHMP/580914/2008. 2008. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/000955/WC500059466.pdf Last accessed October 2017.
4. Jones G et al. J Rheumatol 2017; 44(2): 142-146.
5. Dougados M et al. Ann Rheum Dis 2013; 72(1): 43-50.

RoActemra (tocilizumab) koncentrátum (20mg tocilizumab/ml) oldatos infúzió. 80 mg tocilizumab/4 ml; 200 mg tocilizumab/10 ml illetve 400 mg tocilizumab/20 ml injekciós üvegekben **RoActemra (tocilizumab) 162 mg oldatos injekció előretöltött fecskendő** (162 mg tocilizumab/0,9 ml oldatban). **RoActemra (tocilizumab) 162 mg oldatos injekció előretöltött injekciós toll** (162 mg tocilizumab/0,9 ml oldatban).

***Indikáció:** A RoActemra metotrexáttal (MTX) kombinálva javallott: súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban nem kezeltek metotrexáttal és közepesen súlyos vagy súlyos, aktív RA kezelésére olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrózis faktor (TNF) antagonistá kezelésre. Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexát intolerancia esetén vagy ha a metotrexáttal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Dokumentum zárásának időpontja: 2018.10.10.

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 gyógyszer-törzs - lakossági tájékoztató alatt található információkat.

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

HU/RA/1018/0032

A szárnyaló immunológus

Interjú Magyarics Zoltánnal

SZEKANECZ ZOLTÁN

Magyarics Zoltánt még abból az időből ismerem, amikor a Debreceni Egyetem Immunológiai Intézetében dolgozott. A tér és idő elsodorta, jelenleg Ausztriában él és dolgozik. Időről időre azonban hazalátogat, és egy ilyen őszi alkalommal sikerült vele néhány szót váltani. Az év nagy részében ugyanis „földön, vízen, levegőben” utazik. Ezért ő, több értelemben is, a szárnyaló immunológus.

Hol is dolgoztál tulajdonképpen, már az Immunológiai Intézetben vagy még a Kórélettanon? Meséld a debreceni éveidről.

Amikor 2004-ben odakerültem, ez már Immunológiai Intézet volt, Rajnavölgyi Éva professzornő vezetésével, de Fachet József professzornak (aki még Kórélettani Intézetként igazgatta) még volt bent irodája és heti két napon be is járt. Négy évig, 2008-ig dolgoztam ott különböző státuszokban mint TDK-s, MD-PhD hallgató, majd tudományos segédmun-

katárs. Az érvényes egyetemi szabályok miatt a doktori megszerzése előtt tanársegéd nem lehettem, így segédmunkatársként folytattam 2008 augusztusáig. A PhD-munkához szükséges kísérletes munka nagy részét ekkorra elvégeztem: még hiányzott egy kísérlet, amihez akkor nem volt elérhető reagens. Bácsi Attila témavezetése alatt intracelluláris DNS-RNS szenzorokat kutattunk, Szabó Attilával közösen. Távozásom után még néhányszor visszajöttem egy-egy kísérletet végezni, de a fehérjeszintű munkát, amihez az említett reagens is kellett, már Attila fejezte be. A védésem jóval később, 2015-ben valósult meg, amikor emiatt hazatértem.

Hogyan indult külföldi karriered?

Az Intercell AG-hoz kerültem, mely bécsi cég döntően vakcinák fejlesztésével foglalkozik. Ebben az időben eléggé jól ment nekik, 2009-ben Európában a második legnagyobb biotechnológiai cég volt. Itt az Immunológiai és In Vitro Assay



1. ábra

Zoli a London–Inverness viszonylatú Caledonian Sleeper éjszakai vonat előtt pózol a londoni Euston pályaudvaron



2. ábra

Skócia, az Inverness-Kyle of Lochalsh vasútvonal Attadale megállójában. A vonal rendszeres szereplője a különféle „világ legszebb vasútvonalai” válogatásnak, nem ok nélkül

részleg kutatója, majd csoportvezetője voltam. Itt dolgoztam 2010 novemberéig, és onnan kerültem jelenlegi munkahelyemre, az Arsanishoz. Ez a cég akkor indult, tagja voltam az ötfős, ex-Intercelles alapító csapatnak. Az Arsanis is egy biotechnológiai cég, mely fertőző ágensek elleni monoklonális antitestek fejlesztésével foglalkozik. Egészen mostanáig ennél

a cégnél dolgoztam. Kifejlesztettünk, többek között, egy *S. aureus* toxinok elleni antitest-kombinációt, egy *E. coli* elleni antitestet, egy *Klebsiella pneumoniae* elleni antitestkóktélt és ugyancsak dolgozunk egy RSV-ellenes antitesten. Ezek még mind preklinikai vagy klinikai fejlesztés alatt állnak. 2010-ben, az Arsanis indulása környékén már számos cég belefogott az antimikrobiális biológiai terápiába az antibiotikum-rezisztencia egyre növekvő problémája miatt. Hogy ez merre fog vezetni és hány termék kerül piacra, az még kérdéses. Antibakteriális területen jelenleg lényegében csak egy *C. difficile* elleni szer, a bezlotuxumab van piacon az új hullámból, antivirális területen egyedüli maradt az RSV elleni palivizumab. Ez egy technikailag nagyon nehéz és egyúttal kereskedelmi szempontból is kompetitív terület – a fejlesztés alatt álló antitestek mind nagyon szűk spektrumú, célzott terápiák.

Hogyan tudta kamatoztatni a Debrecenben szerzett ismereteit a két külföldi cégnél?

2013-ig végig kísérletes laboratóriumi munkát végeztem, melynek alapjait természetesen itthon szereztem meg. Főleg az Intercellnél végzett in vitro sejtes munkáim során, amikor védőoltásokat fejlesztettünk, igen jól tudtam hasznosítani immunológiai tapasztalataimat a sejtszeparáció, áramláscito-



3. ábra

A család repülő része (Zoli keresztanyja és unokatestvére) is csatlakozott egy körre a Goldtimer Alapítvány HA-LIX lajstromjelű Li-2 típusú gépével Budaörsön

metria, immunoassay-k alkalmazása során. Az Arsanisnál pedig monoklonális antitesteket fejlesztettünk, így e munka során is hasznosíthattam áramláscitometriás módszereket és én voltam az Immunológia és In Vitro Labor vezetője is, melynek során hat munkatársammal antitest-karakterizálást és transzlációs szerológiai vizsgálatokat végeztünk.

Mesélj a családról.

Feleségem gyógytornász, itt végzett Debrecenben 2005-ben. Három gyermekünk van, két fiú és egy lány. Kilenc-, hét- és hatévesek.

Akkor térjünk rá a hobbijaidra. Aki facebookos és bejelölt Téged, az folyamatosan láthatja merre jársz és milyen szakértelemmel nyilatkozol „bizonyos” járművekről. Mikor és hogy jött ez a vonzalom?

Főleg a vonatok és a repülők vonzanak. Amikor gyermek voltam, nem volt autónk, így sokat vonatoztunk. Közben, mint a legtöbb gyermeknek, nekem is volt kisvasutam. A repülőgépszerűet pedig úgy jött, hogy egyrészt mostanában nagyon sokat repülök, másrészt az unokatestvérem az egyik légitársaságnál első tiszt és ott az egész család repülő család. Rajta keresztül megismerkedtem a repülőmodellezéssel, együtt mentünk repíteni, persze az elején csak segédkeztem. Bár én magam aktívan nem modelleztem, nagyon élveztem ezt a közeget. Bentlakásos gimnáziumba jártam, ott nem nagyon támogatták az ilyen egyéni ambíciókat, így a dolog lassan elhalt. Igazából azóta lettem a gépek szerelmese, amióta a munkámból kifolyólag sokat repülök. Az unokatestvéremen keresztül pedig számos iparági dolog tekintetében képbe kerültem. A vonat, amely korábban kezdődött, megmaradt végig, ebben jobban otthon is vagyok. A repülés kapcsán, ami az utazást illeti, végső soron csak felhasználó vagyok.

Ne szerénykedj, mindkét területen azt hiszem szakértőnek nevezhetünk. Az összes légi járatot ismered?

Az egyes repülőgéptípusokat, típusváltozatokat általában elég jól felismerem. Az összes járatot természetesen nem tudom, de a kollégákkal mindig viccelünk, hogy például a Bécs–Boston átszállásos kapcsolatokat fejből tudom. Azokat a járatokat, amelyekkel rendszeresen utazom, jobban ismerem, az indulási, érkezési időket és a repülőgép típusát, számát is. Ismernem kell, hogy melyik az év adott szakában olcsóbb vagy kedvezőbb eljutás. „Vájtfulú felhasználóként” érdeklődöm a repülőgépek és -járatok iránt.

És a vasút?

Mint mondtam, ez a mai napig komolyabban megmaradt. Másokhoz betársulva dolgozom egy közlekedési blogon, aminek Regionbahn a neve. Nem én vagyok a főszerkesztő, de

rendszeresen írok oda. Ha szabadidőm van, sajtóeseményekre is el szoktam menni. Múlt héten voltam például az ÖBB (osztrák vasutak) sajtótájékoztatóján, ahol a jövő évi menetrendről adtak információt. Mindig elmegyek a két évente megrendezett berlini Innotrans szakkiállításra is. A műszaki oldala kevésbé érdekel, nem fogok szétszedni egy villanymozdonyt, de a vasútpolitika, szolgáltatásmegrendelés, szolgáltatásfejlesztés, árazás is igen érdekes területek. A mozdonyok szintén inkább felhasználói szinten érdekelnek, mi a típusa, tetszik vagy nem tetszik. Nekem fontosabb az utasélmény, a szolgáltatásfejlesztés, így a vonatokat és a vasúti utazást az utas szemszögéből nézem. Az érdekel, hogy a menetidő versenyképes-e, hogyan történik egy közszolgáltatás megrendelése, milyen a fedélzeti szolgáltatás színvonala, az árazás, a megbízhatóság.

A munkád és a repülés tehát hogyan függött össze egymással?

Az Arsanisnál az alaputazás a Bécs–Boston Logan volt, ezen a vonalon nagyon sokat repültem. Az utóbbi egy-másfél évben bevállaltam, adta magát, hogy a klinikai fejlesztésben szinte a teljes USA-n kívüli területért felelős orvosi menedzser legyek, sok utazással. A cég nem kényszerített, de nagyon érdekesnek tűnt, mivel egy ilyen pozíció nagyon sok tapasztalatot ad és az önéletrajzban is jól mutat. Emellett ez a cég klinikai programjának 2015-ös indulásakor egy nagyon intenzív tapasztalatszerzés is volt. Az utóbbi években egy multicentrikus, nemzetközi vizsgálatot felügyeltem Portugáliától Barnaulig, Indiától Arhangelszkiig. A sok utazás kapcsán megismertem a járatokat, a gépeket, ez a tapasztalat azután kifizetődő a munka során is. Például ha van három vizsgálóhely Novoszibirszkben és tetszik, nem tetszik, oda kell menni, akkor én azt tudom mondani, hogy három-négy nap helyett két nap alatt meg tudom csinálni, ismerve a legjobb légi összeköttetéseket. Vagy például Ukrajna egyes pontjaira eljutni igen kalandos, de megfelelő kombinációban megoldható repülővel és vonattal, ha tudod, hogy indulj el. A hobby tehát itt összetalálkozik a gyakorlati alkalmazhatósággal. Nyilván csak annyiban veszek igénybe utazási irodát, hogy a tényleges foglalást lebonyolítsák. Emellett az utazási irodának édes mindegy, hogy Bostonba a reggeli frankfurti vagy amszterdami géppel visz, de nem ismeri igazán a helyi körülményeket. A két útvonalon más gép és légitársaság repül, azonos árért adott esetben nagyon más komfortfokozattal. Vagy tudom azt, hogy a müncheni reptéren bevállalok egy félórás átszállási időt, de ez Párizsban vagy Londonban nyilván lehetetlen – pedig néha kiadnak jegyeket nagyon rizikós átszállási idővel is az irodák. Ezeken a finomságokon sok múlik. Vannak helyek, ahova a kollégák nem szívesen mennek, én viszont, a körülmények ismeretében, szívesen bevállalom. Néha, ha van egy megbeszélés és betelefonálok, a kollégák kérdezik, most éppen hol vagy? És mondom, hogy Novoszibirszkben...



4. ábra

A család (Zoli volt a fotós), a helyszín Rab sziget

Most jön egy igazán bulváros kérdés: számokban kifejezve mennyit repültél már?

Nem fogod elhinni, az útjaimat feljegyzem. Ezek alapján 2017-ben például 115 járaton repültem, ami összesen 207 ezer kilométer, 327 óra alatt. Az egész adatbázisban 374 járat van, 810 ezer kilométerrel és 1240 órával.

Esetleg ezekbe az utakba egy kis pihenés is belefér? Esetleg előfordulhat, hogy a családot is magaddal tudod vinni?

Nagyon ritkán, ezek fárasztó utak és sűrű a program. Én is néha tudok csak egy kis időt lecsípni. A múltkor Tel-Avivban gondoltam, „meghackelem” a rendszert, és vittem fürdőnadrágot. Délután a klinikai monitorozás után lementem a tengerpartra egyet fürdeni, de az ilyen alkalmak ritkák. A család miatt is törekszem arra, hogy egy utazást úgy szervezzek meg, hogy minél rövidebb legyen. Barcelonába például egy nap alatt el tudok menni és vissza úgy, hogy a visszaút ráadásul átszállásos. A feleség és három gyermek relációjában, amióta ennyit utazom, cserében bevezettem, hogy amikor otthon vagyok a családdal, nem végzek céges munkát. Korábban este még olvastam, hazavittem a laptopot, most már nem. Ha a sok utazás közben otthon vagyok, akkor

igyekszem teljes férj és apa lenni. Péntek délután úgy szálllok le, hogy hétfőig, ha lehet, nincs munka. Az ugyancsak belső elhatározás, hogy bármerre járok, péntek délutánra érjek haza. Nagyon ritkán vagyok távol hétvégén. Bostonba is úgy járok, hogy hétfőn reggel megyek és csütörtökön éjszaka vissza – így péntek napközben hazaérek.

Ha egyszer az életben váltasz, és mást fogsz csinálni, akkor mit gondolsz, mennyire fog hiányozni ez a repülő életforma? Ez már olyan számodra, mint a kábítószer?

Nos, remélhetőleg nem fogok egy irodában kushadni... Ez vicces, mert annak idején nagyon élveztem a labormunkát, de aztán rájöttem arra, hogy vannak, akik ezt nálam sokkal jobban csinálják. De már akkor megszerettem, ha külsős projektekben részt vehetek, külföldi partnerekkel dolgozhatok. Most az utazás kapcsán is azt élveztem, hogy sok országban különböző kórházakat láttam, eltérő emberekkel találkozhatam. A monitorozás kapcsán érdekes belelátni egy orosz vagy akár az izraeli munkakultúrába, a helyi egészségügybe. Most pár hónapja leállítottuk a fő fázis 2 vizsgálatunkat, és azóta igen keveset utaztam. Valóban úgy érzem, ez olyan lehet, mint a drog, máris nagyon hiányzik. Rájöttem arra, hogy annyi utazás, mint korábban, már nem kell, de a munkaidő

negyedét-harmadát szívesen tölteném ezzel. Nem fogok tudni egy irodában, „ágyban, párnák közt” megöregedni.

A végén álmodozz egy kicsit. Van-e olyan hely a világon, ahol még nem jártál, de ahova még szeretnél eljutni, akár szabadság idején is? Van-e olyan repülőjárat, amire még fel szeretnél ülni?

Utazás szempontjából érdekes, hogy egy-két hete indult újra a Singapore Airlines Szingapúr–Newark (New York) közvetlen járat, na, azt egyszer szívesen kipróbálnám. Ez a leghosszabb non-stop járat: nagyjából 18 órás út, leszállás nélkül. Ennél még a 16 órás London–Perth járat is jóval rövidebb. A gép, egy Airbus 350-900ULR (Ultra Long Range), speciális változat és direkt ilyen extrém útvonalakra készült. Ami az álmocél-pontot illeti, szeretnék Ausztráliával vagy Új-Zélanddal dolgozni, ez eddig kimaradt. Ez az úti cél turistaként és professzionálisan is érdekelne.

Saját karrieredben szerinted mi a csúcspont, ezt elérted-e már, vagy vannak még további terveid?

Szakmailag szerintem még biztosan nincs közel a csúcspont. Mindenképp szeretnék globálisabb pozíciót, „ütősebb” fázis 3 vizsgálatokban részt venni. Ez lehetne egy következő lépés. A jelenlegi munkám ehhez képest még mindig regionális jellegű. Az RSV és más szezonális fertőzések kapcsán például vannak félévente váltott bevélasztási periódusú vizsgálatok, azaz északi, illetve déli féltekeprojektek, egy ilyenben szívesen részt vennék. Ebbe az irányba igyekszem a karrieremet fejleszteni, hogy ilyen későbbi fázisú, nagyobb vizsgálatokhoz is képes legyek hozzájárulni.

További jó szárnyalást!

Immunológiai szótár

granulocytá Csontvelő-eredetű sejtek egy csoportja, amelyek a vérben és egyéb szövetekben találhatók, és amelyekre nagyszámú citoplazmatikus granulum jellemző. Háromféle citoplazmatikus granulocytát különböztetnek meg a granulomok morfológiája és festődési sajátosságai alapján (amelyen elnevezésük is alapszik): neutrofil, eozinofil és bazofil granulocyták (szinonim elnevezés: neutrofil leukocyták, eozinofil leukocyták és bazofil leukocyták). A különböző csoportokba tartozó sejtek egymástól eltérő funkcióval rendelkeznek.

granuloma Általában *macrophagok* és *lymphocyták* lokalizált csoportjára vonatkozó kifejezés, amely krónikus gyulladásos reakció – pl. késői típusú túlérzékenységi reakció (DTH), mint a tuberkulózis – és egyéb krónikus fertőzés vagy autoimmun laesio során fordul elő. Idegen test vagy krónikus fertőzés hatására létrejövő granulomák gyakran különleges tulajdonságokkal bírnak. Idegentest-granulomákban pl. gyakoriak az óriássejtek, tuberkulózisgranulomákban az epithelioid sejtek és Langhans-óriássejtek, syphilises granulomákban pedig erőteljes plazmasejtes és lymphocytás infiltráció figyelhető meg.

granzim A granzimek családja a szerin-proteinázokhoz tartozik, citolitikus lymphocyták granulumaiában találhatók (citotoxikus T-lymphocyták, NK-sejtek). Valószínűleg a lymphocyták citotoxikus hatásának közvetítésében játszanak szerepet. Szekvenciahasonlóságot mutatnak a neutrofil leukocytákban és macrophagokban található serprocidinekkel.

gyógyszerallergia Gyógyszerekre adott túlérzékenységi reakció. Bármilyen típusú lehet (I., II., III. és IV. típusú hiperszenzitivitási reakció), szisztémás vagy helyi, a szer alkalmazási módjától függően. Bőrlaesiók gyakran megfigyelhetők (kontakt dermatitis, ekzema, csalánkiütés stb.). Sok gyógyszer antigénként vagy hapténként viselkedik és számos gyógyszer vált ki túlérzékenységi reakciót (pl. penicillin-túlérzékenység).

gyulladásos sejt A gazdaszervezet válaszaként létrejövő gyulladásos laesióban található sejtek összefoglaló elnevezése. Idetartoznak a neutrofil leukocyták, az eozinofil leukocyták, a macrophagok stb.

SZERETETTEL VÁRJUK A MEDICINA KÖNYVESBOLTJAIBAN

1091 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 91/A

1088 BUDAPEST, BAROSS U. 21.

A Palazzo Spada

KRUTSAY MIKLÓS

A római Piazza di Capodiferro a Piazza Farnesetől néhány lépésnyire DNY-ra fekszik. Az itt álló egyik palotát G. B. Capodiferro bíboros építette 1540-ben. 1632-ben Bernardino Spada bíboros, műgyűjtő vásárolta meg, aki F. Borrominit bízta meg az épület barokk átépítésével. Ma a palota az olasz Államtanács székháza. Virágfüzérekkel, címerekkel túldíszített homlokzatainak falfülkéiben antik hősöket és isteneket ábrázoló szobrok (1. ábra). Az épület I. emeletén található a négy teremben elhelyezett Galleria Spada képtár. A termék fala zsúfolásig telve van képekkel, közöttük Caravaggio, Tiziano, Domenichino és Dürer néhány művével. A gyűjtemény legismertebb darabja B. Spada bíboros képmása Guido Renitől (2. ábra). A termék fala zsúfolásig telve van képekkel, közöttük Caravaggio, Tiziano, Domenichino és Dürer néhány művével.

Az Államtanács üléstermében látható C. Pompeius hadvezér 3 m-es szobra (3. ábra). Talán ez az, amely egykor a róla elnevezett, i. e. 55-ben épült színházban állt, és amelynek lábainál ölték meg az összeesküvők Julius Caesart. A szobrot egy pincében ásták ki. Két telek határán feküdt, ezért a telektulajdonosok összevesztek rajta. Már ketté akarták fűrészelni, amikor a pápa megvásárolta és Capodiferro bíborosnak ajánlódta. A szobor lábán lévő rozsdafoltokat később Caesar vérfoltjainak hitték.

Spada bíboros megrendelésére Emmanuel Maignan (1601–1676) francia minimita szerzetes, matematikus-fizikus, 1644-ben bonyolult napórát szerkesztett a palota egyik folyosójának (Galleria della Meridiana) boltozatára (4. ábra). Előzőleg a Ss. Trinità dei Monti minimita kolostor folyosóját díszítette



1. ábra
A Palazzo Spada



2. ábra
Bernardino Spada bíboros képmása (G. Reni, 1631)



3. ábra
Pompeius szobra



4. ábra
Napóra a Galleria della Meridiana mennyezetén

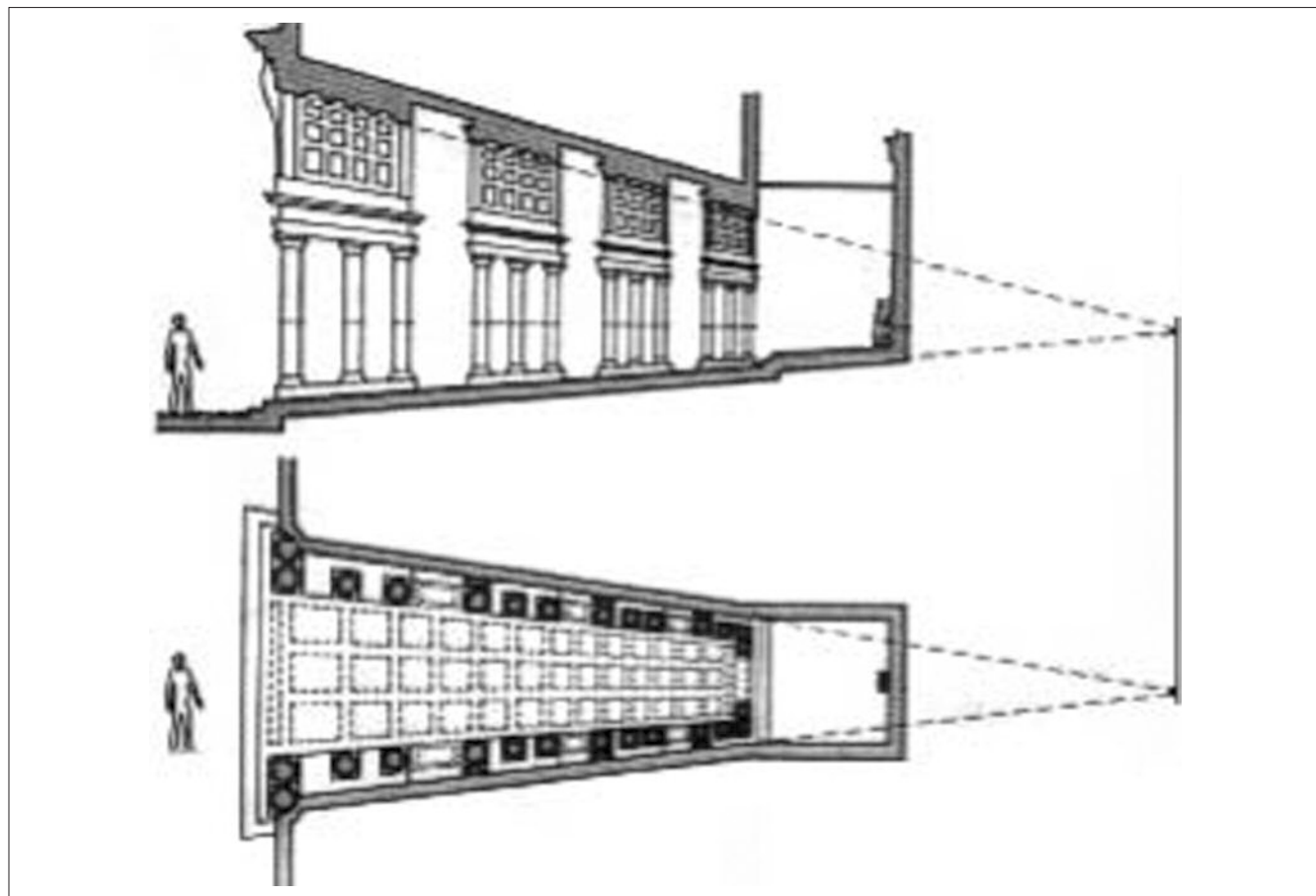
Paolai Szt. Ferencet ábrázoló anamorf freskóval és egy nap-órával.

Borromini 1652 és 1653 között a palota egy rövid földszinti folyosóját úgy alakította át, hogy falai konvergáljanak, szélessége 3 m-ről 1 m-re, magassága 6 m-ről 2 m-re csökkenjen, padozata pedig 1,2 m-rel emelkedjék. Ezáltal a 8,5 m hosszú folyosó optikai csalódás folytán kb. 36 m hosszúnak, a végén lévő kis, zárt udvaron álló kb. 80 cm-es szobor pedig óriásnak tűnik (5. és 6. ábra). A folyosó falait hármaskorban elhelyezett oszlopok díszítik, boltozata kazettás. Megtervezésben G. M. da Bitonto ágostonrendi matematikus volt a művész segítségére. A Perspektívus Folyosó (Galleria Prospettiva) a palota udvarának bal oldalán lévő könyvtár üvegfalán át tekinthető meg, egyébként a képtári belépővel lehet bejáratához eljutni.

A palota bejáratával szemben, a Palazzo Ossoli falán lévő kutat egykor az „Emlők Kútjának” (Fontana delle Mamelle) nevezték, mert a víz egy hermaszerű női szoboralak emléiből csörgedezett. Ma oroszlánfejből folyik a víz.

5. ábra

A Galleria Prospettiva bejárata



6. ábra

A Galleria Prospettiva tervrajza

Magyar gyógyfürdő emlékek az Osztrák–Magyar Monarchia korából (erdélyi gyógyfürdők 1.)

JAKÓ JÁNOS

A felvidéki gyógyfürdők gyűjteményemben található tárgyi emlékeit lapunk korábbi számaiban egy háromrészes cikk-sorozatban mutattam be. Mostani írásomban és tervezett folytatásában erdélyi gyógyfürdők emléktárgyairól lesz szó. Az eddigiekhez hasonlóan a gyógyfürdők most is alfabetikus sorrendben követik egymást. Az egyes gyógyfürdőket ismertető rövid, néhány soros leírást egy-egy öreg, olykor több mint száz éves képes levelezőlap bemutatásával igyekszem szemléletesebbé tenni. Az idézőjelben szereplő szavak, kifejezések és a korabeli írásmód jelenleg is a végérvényesen letűnt kor hangulatát szeretnék visszaadni. A bemutatásra kerülő képes levelezőlapon és emléktárgyak változatlanul saját gyűjteményemből származnak, képeik technikai okok miatt továbbra sem méretarányosak.

Bikszád-fürdő: A hajdani Szatmár vármegye avasi járásában (ma Románia), a megye keleti szélén, az Avas-völgyben, a hasonló nevű falu északkeleti oldalán, a tenger szintje felett 204 méter magasságban fekszik. A fürdőnek három – egymáshoz közel fakadó – forrása van, a Klára-, az István- és az Endre-forrás, felettük „csinos pavillon emelkedik”. Az első kizárólag „ivógyógymódrá, az utóbbi kettő pedig fürdésre használtatik.” A Klára-forrásból fakadó „égvényes sós savanyúviz... kitűnő gyógyító erejét legjobban igazolja, hogy több,

mint két millió üveg fogy el belőle évenként...” A bikszádi víz elsősorban a légző- és emésztőszervek hurutjainak orvosságá, de jó hatását cukorbetegségben, vesebajokban, hólyaghurutban, valamint csúzos és köszvényes bántalmak esetében is tapasztalták. „Bikszádon a gyomorbetegség számára külön diatétikus konyha van meghonosítva.” A források körül elterülő, tölgyerdőkkel körülvett hatalmas parkban található a fürdőépületek és a lakóházak, amelyek „nagyobbrészt tetszetős svájci stílusban készültek”, bennük 160 szoba állt a vendégek rendelkezésére. Gyógytényezői közül a hidegvíz-gyógyintézet, az ásványvíz és szénsavas kádfürdők és a „modern... inhalatorium” említhetők. Fedett sétánya esős időben is lehetővé tette az ivókúrák zavartalan folytatását. Zene-pavilonjában „naponta háromszor cigány zenekar játszik.” A fürdőszezon májustól szeptemberig tartott. A fürdő állandó orvosa az 1890-es évek elején dr. Ecsedy Gedeon, később dr. Rottenbiller Ödön volt. Az „Üdvözet Bikszádgyógyfürdőből. Ásványvíz kádfürdők és Inhalatorium.” feliratú, 1910 körül készült képes levelezőlapon padokkal szegélyezett sétány mögött, parkosított környezetben a kádfürdők és az Inhalatorium épületei láthatók (1. ábra). A 2. ábrán két azonos nagyságú és küllemű, kék üvegből, fúvott technikával készült, alul kissé kiöblösödő, 7 cm magas, fehér zománcképpel díszített kis füles poharat mutatok be. A bal oldalin egy kislány, a jobb



1. ábra
Bikszád-fürdő



2. ábra
Kék füles kis ivópoharak (Bikszádi Emlék)



3. ábra
Bikszád-fürdő,
füles ivópohár

oldalán egy kisfiú egész alakos képe figyelhető meg, előrenyújtott kezükben egy-egy szál virágot tartanak, alattuk fehér alapon fekete betűkkel a „Bikszádi Emlék” felirat olvasható. Aranyozott peremű, 11,5 cm magas füles ivópoharat láthatunk a 3. ábrán, a pohár elülső részén ferdén futó, ugyancsak aranyozott „Baia Bikszád Fürdő” felirattal. A fül mellett található, „250 Gr.”-ig terjedő beosztású mérce bizonyítja, hogy ivókúrára használt pohár volt.

Buziásfürdő: A régi Temes vármegye buziási járásában (ma Románia), 132 méter tengerszint feletti magasságban létesült, díszes, nagy kiterjedésű park vette körül. A park közepén emelkedett a gyógyterem „nagy táncz helyiséggel, társalgótermekkel, kávéházzal és olvasószobával.” A gyógytermet 200 méter hosszú, fedett „sétacsarnok” kötötte össze a nagyvendéglővel, a „Gyógyforrás”- és a „Bazár”-szállóval, a meleg fürdőházzal, a József- és Mihály-forrásokkal. A díszes, nagy parkban volt elhelyezve a fürdőhely lelkes támogatójának, Trefort Ágoston vallás- és közoktatásügyi miniszternek a szobra. A szállodákban 72 szoba, azonkívül a közeli Buziás „mezővárosában” 60–70 házban még 100–130 szoba állt a vendégek rendelkezésére. Szórakoztatásukra „térzene, táncmulatságok, teke-, billiárd-, társasjátékok, ... hangversenyek, nyári színház, kiterjedt sétányok, tennis játszótér” szolgáltak. A József- és a Mihály-források vizét ivókúrához használták. Négy másik gyógyforrás vizét a mellettük épült fürdőházban melegfürdők készítésére hasznosították. A források egy másik csoportja a hidegvíz-gyógyintézet közelében fakadt, itt volt az uszoda is. „Specifikus gyógyfürdő szívbetegek részére, mely a szívbántalmak és a véredény betegségek modern terapiájának összes segédeszközeivel rendelkezik.” – olvasható egy 1911-es ismertetőben. Buziásfürdő erősen vasas savanyúvize ivókúra formájában elsősorban vérszegénységben és „idegbajban” szenvedők körében bi-



4. ábra
Buziásfürdő

zonyult kedvező hatásának, de a fürdő gyógyjavallatai között „női bajok”, hólyag- és vesebántalmak, köszvény is szerepeltek. A fürdőtelepen lápfürdő is működött. Buziásfürdő annak idején Deák Ferenc kedvenc tartózkodási helye volt. Említést érdemel, hogy Buziásfürdő és Temesvár volt a házigazdája 1884-ben a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók XXIII. Vándorgyűlésének. A fürdőidény május 15-től szeptember végéig tartott. A fürdő orvosai az 1890-es években dr. Décsey István, dr. Tauffer Jenő, dr. Paratiu R. és dr. Haidt Lajos voltak, később a fürdőorvosi teendőket dr. Mahler Gyula, a már említett dr. Haidt Lajos és dr. Paratiu R., valamint dr. Szilágyi Gyula látta el. Az 1912-ben feladott, „Buziásfürdő/Parkrészlet a József-forrással.” feliratú képes levelezőlapon jól megfigyelhető a József-forrás fölé épített díszes pavilon és a már említett fedett folyosó egy részlete, a parkban álldogáló hölgyekkel és kisgyermekkel (4. ábra). Az 5. ábrán bemutatott 8,5 cm magas, aranyozott peremű és fülű porcelán bögrén látható színes zománckép is a József-forrást és a körülötte lévő parkot ábrázolja, a kép felső részén a „Baia



5. ábra
Buziásfürdő, porcelán bögre



6. ábra
Lapos üveg ivópohár,
Buziásfürdő

Buzias Buziásfürdő – Izvorul Josif József-forrás” kétnyelvű, román-magyar felirat olvasható. A 6. ábrán megfigyelhető 11,5 cm magas, lapos üveg ivópoharat a Phönix-szálló színes zománcképe díszíti, az alul lévő „Souvenir din Buzias” felirat alapján feltételezhető, hogy a Trianon utáni években készülhetett.

Előpatak-fürdő: Az egykori Háromszék vármegye miklósvári járásában (ma Románia), a Baróti-hegység egy „kies” völgyében, 624 méterre a tenger szintje felett fekszik Előpatak, Erdély egyik „leghíresebb s elegánsabb fürdőhelye”. Forrásai már régen ismertek, de az első épületet csak 1772-ben építtette Nemes János, Háromszék fő királybírája. „Nagyobb virágzást” a gyógyhely az 1800-as évek közepére ért el. Az 1840-es évek elején Milos Obrenovics szerb fejedelem is több alkalommal kezeltette itt magát. Rendezett, komoly igényeket is kielégítő fürdővé azonban csupán a század végére vált. Nagy megtiszteltetést jelentett Előpatak számára, hogy 1875 nyárutóján otthont adhatott a hazai természettudományos élet egyik legjelentősebb eseményének, a Magyar Orvosok és Természetvizsgálók XVIII. Nagygyűlésének. A fürdő XIX. századi hírnevét és rangját József főherceg 1883-as látogatása is jelzi. Legfontosabb forrásai a Főkút, az Újkút, az Anna-kút, a József főherceg-kút (József-forrásként is emlegetik), a Diana-kút és a Svájci-kút. A Főkút vize Európa vasban leggazdagabb forrásvize volt. „A fürdőtelepen végig sétálva egymásután tűnnek fel előttünk a gróf Nemes-féle meleg fürdőház, a gyógyterem nagy épülete, mellette a József-forrás, az igazgató és fürdőorvos lakása, ... a nagyvendéglő, ... a különböző stílusban épült magánházak és szállók egész sora.” A Főkút mellett fedett sétacsarnokot alakítottak ki. Szállodáiban és magánházaiban 600 szoba állt a vendégek rendelkezésére, a fürdővendégek száma évente átlag 1500 fő volt, sok román, bolgár és szerb előkelőség is látogatta. Főként a Főkút és a József-forrás „égyényes” vasas savanyúvizét használták ivókúrára, a források fölé ivópavilonokat emeltek. Kedvelt fürdői voltak a Károly-fürdő („Károly román királyhoz” címzett meleg és hideg fürdőház), a Diana melegfürdő és a Lobogó hidegfürdő is. „Az erdei sétautak déli részében csinos tó áll, mely a csolnakázó sport gyakorlatának elég teret nyújt”, teke- és tenispályákat is létesítettek. „Előpatakon az ivógyógymód van előtérben s a fürdést csak mint kisegítő eszközt szokták használni”. Gyógyvizét jó eredménnyel alkalmazták a gyomor-, a vese-, a húgyhólyag és a méh hurutos bántalmái, aranyeres panaszok, „vérszükség”, köszvény és csúsz esetében, ugyancsak hatásosnak bizonyult máj- és lépbajoknál, „altesti pangásoknál valamint bármely az idegesség alapján fejlődő betegségnél”. A források vizét palackozva is árusították. A fürdőidény május 15-től szeptember 15-ig tartott. 1892-es adatok szerint a fürdő orvosai dr. Szabó Vazul és dr. Salacz Zsigmond voltak, egy 1907-es ismertetőben fürdőorvosként dr. Kelen József szerepel. Említést érdemel, hogy az 1914-es fürdőidényben Csáth Géza (az-

7. ábra
Előpatak-fürdő



8. ábra
Füles ivópohár,
Előpatak-fürdő

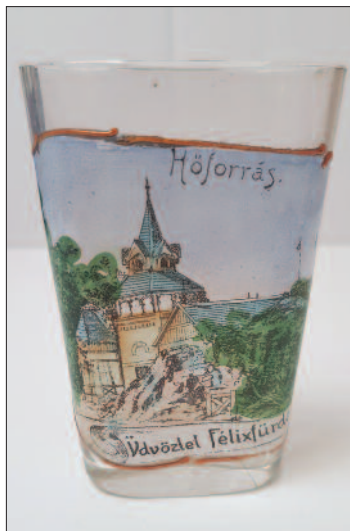
az dr. Brenner József) is dolgozott fürdőorvosként a gyógyfürdőben. A 7. ábrán látható, 1911-ben feladott „Újkút főszékhely részlete. / Előpatak-fürdő.” feliratú képes levelezőlap az Újkút ivópavilonját és a mellette létesített díszes sétány egy részletét ábrázolja álldogáló és padon pihenő alakokkal. Egy színes zománcképpel díszített, 12 cm magas, füles ivópoharat mutatok be a 8. ábrán. A kép alján „Előpatak”, felső részén „Gidofalvi-villa” olvasható. Nem érdektelen a pohár füle mellett felfedezhető mérce sem. Az 50 grammos léptékkel 300 grammig haladó skála egyértelműen jelzi, hogy a szép emlékpohár „ivókúra-pohár” volt.

Félix-fürdő: A régi Bihar vármegye központi járásában (ma Románia), Nagyvárad mellett található Váradszentmártonhoz tartozó fürdő. Első, kezdetleges fürdőépületei a XVIII.

9. ábra
Félix-fürdő



században épültek. Döntő változást az 1885-ös év hozott a fürdő életében, amikor is „egész sor fúrás eredményeképpen 47 méter mélyre jutottak, s igen nagy mennyiségű meleg víz tört elő.” Fő nevezetessége az így keletkezett Hőforrás, „Európa leggazdagabb kénese” hévízforrása, mely naponta 17 millió liternél is több 49 °C hőmérsékletű vizet adott. Vizét „bőrkiütések, ... csúsz, köszvény, ischias, izzadmányok és női betegségek ellen” használták eredményesen. Egy 1911-es ismertető szerint „1910. évben 10 000 beteg hagyta el gyógyultan, javultan a páratlanul hatásos Félix-fürdő gyógyforrásait.” A gyógyfürdőről tömören az alábbiakat írja: „Tükrökád, iszap-, mór- és szénsavas fürdők, állandó fürdőorvosok, állandó gyógytár, 250 kényelmes lakosztoba, kitűnő vendéglők, jutányos ételárak, elsőrendű cigányzene, 400 holdas erdő és park.” A Hőforrás mellett lévő meleg vizű tóban terem a *Nymphaea thermalis* (tündérrózsa) nevű, jellegzetes vízinövény, amelyet még a törökök honosítottak meg. A fürdő a premontrei rend nagyváradi prépostságának tulajdonában állt. A „Hőforrás. Félixfürdő.” feliratú képes levelezőlap a Hőforrást és a körülötte lévő jellegzetes épületeket örökíti meg, a forrás közelében ülő és körülötte álló férfiakkal (9. ábra). A 10. ábrán bemutatott 10,5 cm magas, lapos ivópohár aranyozott keretbe foglalt színes zománcképe is a Hőforrást ábrázolja, a képen alul, fehér sávban fekete betűkkel az „Üdvözlét Félixfürdőből”, felül a „Hőforrás.” felirat olvasható. A 11. ábrán ugyancsak lapos, 10 cm magas ivópohár képe fi-



10. ábra
Félix-fürdő, lapos ivópohár



11. ábra
Félix-fürdő, virágmintás ivópohár

gyelhető meg. A színes virágmintás motívum felett található az aranyozott betűkkel írt „Felixszfürdői Emlék” felirat. A 12. ábrán látható 8 cm magas, talpánál kiszélesedő füles pohár az Amerika-szálló jellegzetes épületét ábrázolja. A pohár elülső részét beborító színes zománcképen alul közepén, megtört szalagszerű fehér sávban fekete betűkkel írt „Felix



12. ábra
Félix-fürdő, füles pohár



13. ábra
Félix-fürdő, sárga üveg pohár



14. ábra
Félix-fürdő, porcelán bögre

Fürdői Emlék.”, felül „Amerika-szálló.” felirat olvasható. A 13. ábrán egy sárga és fehér üveg sajátos keverékéből készült 8,5 cm magas poharat mutatnak be. A színes, részben aranyozott virágmotívum felső részében két sorban, arany betűkkel írva találjuk a „Felix Fürdői/ Emlék” feliratot. A 14. ábrán egy 9 cm magas, „Felix-fürdő Emlék” feliratú porcelán bögrét látunk, melyet egy parkosított környezetben elhelyezkedő tóban („Halas-tó”) csónakázó és a tó partján álldogáló alakokat ábrázoló színes kép díszít. A 15. ábrán egy 23 cm átmérőjű, színes virágokkal dúsan díszített, kerámia falitányér képe látható, „Felix fürdői emlék” felirattal.

Bikszád-fürdő (Bixad) „gyógyvize sajnos a legutóbbi időben elapadt”, **Buziásfürdő (Buzias)** szerényebb körülmények között, de megmaradt, **Előpatok (Valcele)** gyógyvizét fürdésre, ivásra ma is használják, de „az egykori hírneves fürdőhelynek csak fényes múltja van, jelene nincs”, területén ma csak egyetlen létesítmény működik, az 1970-ben létesült, ideg- és izomsorvadásban szenvedő gyerekek kezelő-



15. ábra
Félix-fürdő, kerámia falitányér

központja. **Félix-fürdő (Baile Felix)** iszapfürdője, kádfürdői, nyitott medencéje és különösképpen „téli strandja” miatt napjainkban is kedvelt fürdőhely.

Köszönetnyilvánítás: Az emléktárgyak fényképeinek elkészítését Tátrai Gábornak köszönhetem, a képeslapok fényképeinek elkészítéséért Tukacs Ilonának, a nyíregyházi Kállay

Rudolf Orvostudományi Szakkönyvtár munkatársának tartozom köszönettel.

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák:

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.

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.

Zsigmon Enikő, Kiss Melitta, Pápai Ferenc (szerk.): Székelyföld gyógyfürdőinek és borvizeinek térképe. 1. kiadás. DIMAP Bt., Budapest/Csíkszereda, 2004.

AZ MRE ÉS A KONGRESSZUS ELNÖKE
Prof. Dr. Szekanecz Zoltán
DE ÁOK Belgyógyászati Intézet
Reumatológiai Tanszék
4032 Debrecen, Nagyerdő krt. 98.
Tel./Fax: 52/255-091
E-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu

AZ MRE FŐTITKÁRA
Prof. Dr. Kiss Emese
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
Klinikai Immunológiai, Felnőtt- és Gyermeke Reumatológiai Osztály
1023 Budapest, Frankel Leó út 38-40.
Tel./Fax: 1/438-8300
E-mail: kiss.emese@orfi.hu



A MAGYAR REUMATOLÓGUSOK EGYESÜLETÉNEK ÉVES VÁNDORGYÜLÉSE

MRE 2019

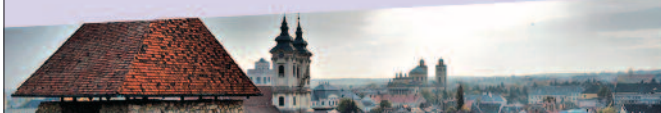
Eger, 2019. szeptember 26-28.

INFORMÁCIÓK ÉS BEJELENTKEZÉS AZ INTERNETEN
<http://congress-service.hu/rendezveny/mre2019>

SZERVEZŐ IRODA
CONGRESS & HOBBY SERVICE KFT.
Kongresszus- és Rendezvényszervező Iroda
6701 Szeged, Pf.: 1022.
Telefon: 62/484-531, 484-532
Fax: 62/450-014
E-mail: info@congress-service.hu
Web: <http://congress-service.hu>

TÁRSASÁGI ÜGYEK
Magyar Reumatológusok Egyesülete
Takács Eszter
1023 Budapest, Ürömi u. 56.
Telefon: 1/336-0464
Mobil: 31/781-6232
E-mail: titkarsag@mre.hu





ÉRTESÍTŐ

Orvostörténeti tudta-e...?

Régi akadémikusok. 1878. március 11-én a francia tudományos akadémián mutatták be Edison fonográfját. Egy idős akadémikus, aki Bouillaud névre hallgatott, mérhetetlenül dühbe gurult, s ordítva tiltakozott, hogy egy hasbeszélővel hagyják az akadémikusok becsapni magukat. Az eseten fél év múlva sem tért napirendre, s hozzászólásában kijelentette „Mert nem lehetséges, hogy emberi beszéd nemes hangszerveit hitvány fém pótolhassa”.

Fodor József (1843–1901), a magyar közegészségtan úttörője, nem volt még idős, amikor igen szomorú véget ért meg. Sok szenvedés után bal felső végtagját amputálni kellett, majd feltartóztathatatlan trombózis következtében halálozott el.

Az orvostudományi kar története 1770–1935. Győry Tibor (1869–1938) professzor, orvostörténész, az MTA tagja írta ezt a pótolhatatlan művet, melyben a pesti, majd budapesti egyetem orvoskarának minden adata megtalálható. Magam, nem kis pénzáldozattal, egy könyvaukción vásárlással tudtam szert tenni rá. „Az orvosi kar tiszteletbeli doctorai” címet először az 1895/1896 tanévben adták ki, és 1936-ig mindössze 23-an érdemelték ki. Az első évben mindjárt az orvostudomány két óriása található a nevek között. Rudolf Virchow Berlinből és Lord Joseph Lister Londonból.

A Magyar Tudományos Akadémián történt. 1949. október 30-án tartottak ülést, amelyen a 264 szavazásra jogosult akadémikus közül csak 72-en jelentek meg, s azok közül 39 tudós szavazott. A kommunista rendszer által megírt forgatókönyv szerint először módosították az alapszabályt, majd többek között Bay Zoltánt, Bibó Istvánt, Márai Sándort és a Nobel-díjas Szent-Györgyi Albertet megfosztották akadémikusi címüktől. Ugyanakkor lett tiszteleti tag Gerő Ernő és Révai József.

Csodadoktorok nem csak manapság. A hiszékenységre építő csodadoktorok közé sorolható az 1897-ben Ausztriában született Wilhelm Reich is. Orvosi diplomáját 1922-ben Bécsben szerezte meg. Freud legtehetségesebb munkatársaként tar-

totta számon. Reich 1939-ben menekült az USA-ba, ahol „felfedezte” a szexuális energiát biztosító elektrokémiai anyagot, melyet orgonnak nevezett el. Orgonakkumuláltort is szerkesztett, létrehozta a Reich Orgonómiai Intézetet, ahol a fekvő betegeket orgontakaróval fedték be. A hatóságok 1954-ben indítottak vizsgálatot az ügyben, s megállapították, hogy az orgon nem létezik. A bíróság 1956-ban kétéves börtönbüntetést szabott ki rá. A fegyházban halálozott el 1957-ben.

Freund-adjuváns. Az immunológiai ismeretek elsajátítása során mindenki hallhatott arról a keverékről, amely állatkísérletekben immunválaszt képes kiváltani. A névből nem következik, hogy az illető magyar kutató lenne, de Freund Gyula 1890-ben Budapesten született, orvosi diplomáját is itt szerezte meg 1913-ban, majd 10 éven át, a Liebermann Leó vezette Közegészségtani Intézet munkatársa volt. 1923-tól az USA-ban élt és dolgozott. A nevéhez fűződő, az évek során több változtatáson átment adjuváns az immunológiai kutatók nélkülözhetetlen segédeszköze lett. 1960-ban halálozott el New Yorkban.

Daniel Carleton Gajdusek (1923–2008). Édesapja, az 1887-ben született, szlováknak mondható Karl Gajdusek volt, aki még az I. világháború előtt Magyarországról, mégpedig a nagyszombati kerületben található Szenice helységből vándorolt ki Észak-Amerikába. Édesanyja, Dobróczki Ottilia, Debrecenből kivándorolt szülők 1893-ban az USA-ban született lánya volt. Gajdusek 1976-ban érdemelte ki az orvosi Nobel-díjat. Az 1950-es években Pápua Új-Guineában sikerült kimutatnia az emberevő néptörzsek tanulmányozása során a kuru fertőzés egy addig ismeretlen mechanizmusát. A prionfehérjék azért vitték át a fertőzést a kannibálokba, mert azok a megbetegedett halottak agyát is elfogyasztották. Sajnos a híres tudós később hírhedt lett, mert 1997-ben gyerekmolesztálásért egyéves börtönbüntetésre ítélték. Szabadulása után Európában élt, a norvégiai Tromsøben bekövetkezett haláláig.

Gömör Béla

MÓNOK GABRIELLA

Bagyó – Bogyó

Egy öt éves fiúcska áll a szeles parton,
jön a vihar, vajon merre fusson?!
Induljon-e vissza a házba, fel a tornácra?
Vagy menjen egy fa árnyékába?
A kopogó eső elől, egy fa odvába?
Hazafelé bizony meg – megázott,
féltem, hogy kicsit meg is fázott.
Az ajtóban ő bizony meg sem állott,
Rohamlépteivel a szobákon átcikázott.
– A teringtét! Megint mit csináltál? –
Kérdeztem őt oly sokadszor immár!
– Megint behoztad a saras homokot!? –
De ő csak mosolyogva csacsogott,
s nevetve a szoknyámba kapaszkodott.
A nap hőse ő az óvodában, amint felépít
egy homokvárat a kert kapujában!
Sokszor segítséget is nyújt nekem,
Ahogy a nehéz kosarat cipeli velem.

Kezében a porrongy gyorsan jár,
az udvaron egyfolytában eszkábál,
s a vizes vödörrel családi házat is épít már!
Hangja mindig felveri a csendet, de
estére a törékeny kis teste elernyed.
Figyelmét nem kerüli el semmi,
hisz véletlenül, nem szokott semmit elfeledni!
Ha leszidom, csak áll, és néz rám,
hatalmas, tág pupillája kérlel immár!
Emlékszem, amióta megszületett,
mosolygós szeme, szinte csak nevetett!
Nem tudtam rá sosem haragudni,
sem minden csínyt csendben helyrehozni.
Most is csak ül velem a konyhában,
ázott hajával egy köntös kiskabátban.
S míg vihar tombol a kert tövében,
s kisfiam, az ölembe simulva, szeretve kérlel:
Mondj Nekem Anya esti mesét egész éjjel!

2013. június 20.



Pozsár Edit a Nyíregyházi Tanárképző Főiskolára, majd a Debreceni Egyetem Egészségügyi Karára járt. Az utóbbi években orvoslátogatóként dolgozik. Már általános iskolában is írt kisebb novellákat. Komolyabban 2001 óta ír, bár az utóbbi években ez kicsit háttérbe szorult a család miatt. Meseregény, novellák, ifjúsági regény és néhány vers szerzője.

POZSÁR EDIT

Flóra ébredése

Megmoccan a hóhatáron
Tavasza lánya, Flóra,
Felhőfehér új ruhában,
S pereg a hó róla.

Felül gyöngye mozdulattal,
Libben haja tincse,
S ahogy szellő által járja,
Villan ezer kincse.

Ébreszti a hóvirágot,
Kecses ásítással,
Karját nyújtja felfelé,
Kismadarát látva.

Érkezik is, nem egymaga,
Párját hozva várja,
Mit súg neki bájos Flóra,
A tavasz leánya.

Egyet perdül lábujjhegyen,
Látszik szép bokája,
Mire ismét megfordulna,
Zöldell friss ruhája.

Hosszú, karcsú kezeivel
Leszakít belőle,
Szórja szerte domboldalra,
Rétre, legelőre.

Aztán fordul egyet ismét,
Sárgállik ruhája,
S hogy aranyeső is legyen,
Aggat csupasz ágra.

Ahogy perdül-fordul,
Ezer szín hajfűrtje,
Zöldül zsenge erdő,
Színlik friss mezője.

Köré gyűlik ott mind
Erdők, mezők fája,
Várja tavasz lányát,
Mit öltöztet rája.

Emitt egy kis lilát,
Oda némi kéket,
Vöröset vagy okkert,
Öltözteti mindet.

Dolga végeztével
Lecsüccsen a fűbe,
Nézi, hogy üreslik
Színehagyott tüllje.

Nem szánja oly nagyon
Színtelen ruháját,
Odaadta Földnek,
Minden szivárványát.

Kongresszusi naptár

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2019				
április 5.	MRE Nyugat-Dunántúli szekció tudományos ülése	Hévíz	Dr. Mándó Zsuzsanna	zsuzsamando@gmail.com
április 11-12.	Haladás a reumatológia, immunológia és oszteológia területén 2014-2017	Budapest (Hotel Helia)	Prof. Dr. Poór Gyula	poor.gyula@orfi.hu
április 12.	MRE Dél-Dunántúli szekció tudományos ülése	Pécs (Akác u. 1)	Prof. Dr. Sütő Gábor	gabor.suto@immunologus.hu
április 13.	HÁREM3 (Háziorvos-reumatológus konferencia)	Budapest	MRE, Prof. Dr. Kovács Attila	dr.kovacs.attila.phd@gmail.com
április 26.	MRE Északkelet-Magyarországi Szekció tudományos ülése	Miskolc (City Hotel)	Dr. Nagy Katalin, Dr. Fazekas Katalin	nagykatalindr@gmail.com
május 9-11.	MAKIT 47. kongresszusa	MAKIT	MAKIT	www.makit.hu
május 10-14.	ECTS (European Calcified Tissue Society) kongresszusa	Budapest	ECTS, MOOT	www.ects2019.org
május 28-31.	Kötelező szintentartó tanfolyam (klinikai immunológia és allergológia)	Pécs	Prof. Dr. Czifják László	erdosi.jutit@pte.hu
június 12-15.	EULAR kongresszus	Madrid	EULAR, MCI	www.eular.org
június 20-22.	Oszteológiai (MOOT) Kongresszus	Balatonfüred	MOOT	www.osteoporosis.hu
szepetember 26-28.	MRE vándorgyűlés	Eger	MRE, Congress Service, Dr. Nagy Katalin	www.mre.hu; www.congress-service.hu
október 5.	MRE Közép-Magyarországi Szekció tudományos ülése	Érd	Dr. Bartha Zsuzsa	drbartazsuzsanna@diko@gmail.com
október 16-18.	MIT (Magyar Immunológiai Társaság) vándorgyűlése	Bükfürdő	MIT, Remedicon	www.mit.hu
október 21-22.	12 th Annual Congress on Immunology & Immunogenetics	Róma	Conference Series LLC Ltd	https://immunologycongress.immunologyconferences.org/
november 8-13.	ACR kongresszus	Atlanta	ACR	www.rheumatology.org
november 15-17.	Magyar Balneológiai Egyesület vándorgyűlése	Egerszalók (Hotel Saliris)	Magyar Balneológiai Egyesület, EQ-Congress	www.balneologia.hu
november 22-23.	MRE Ifjúsági Szekció konferenciája	Cegléd	MRE, Dr. Végh Edit	veghe22@gmail.com
november 22-23.	MRE Dél-Dunántúli szekció tudományos ülése	Pécs (Akác u. 1.)	Prof. Dr. Sütő Gábor	gabor.suto@immunologus.hu
november 28-30.	MESIA (Middle-Eastern Society of Immunology and Allergy) kongresszusa	Samorin-Pozsony, Szlovákia	MESIA	www.mesia2019.sk

Útmutató szerzőinknek

Az Immunológiai Szemle lektorált folyóirat, amelyben eredeti közleményeket, összefoglaló tanulmányokat, esetismertetéseket, cikkreferátumokat, klinikai vizsgálatok eredményeit, kongresszusi beszámolókat, vegyes híreket és közérdekű leveleket jelentetünk meg az elméleti, klinikai immunológia és reumatológia tárgykörében. A lap a Magyar Immunológiai Társaság (MIT) hivatalos sajtóorgánuma is.

A kéziratokat csak elektronikusan (e-mailben; papíralapon nem szükséges) a főszerkesztőnek küldjék: szekanez.zoltan@med.unideb.hu.

A kéziratot Word fájlként, a lehető legkevesebb formázással készítsék el. A táblázatokat és az ábrákat ne illesszék a szövegbe, azokat a kézirat végén (az irodalomjegyzék után) vagy külön file-ban mellékeljék. Az ábrák címeit, leírását kérjük külön listában tüntessék fel.

A kézirat szerkezetét illetően első-, másod- és harmadrendű alcímet fogadunk el. A kéziratokat a következő tagolással készítsék: címlap, összefoglalás, szöveg, támogatás, köszönetnyilvánítás, irodalomjegyzék, ábraszöveg, táblázatok.

A dolgozat lektorálás utáni, végleges változatát is elektronikus formában kérjük.

Az eredeti közlemények és összefoglaló tanulmányok terjedelme az irodalomjegyzéket, ábrákat és táblázatokat nem számítva maximum 8 szabvány oldal (15 000 karakter) legyen, maximum 10 képpel, illetve táblázattal és 50 irodalmi hivatkozással. A rövid közlemények, esetismertetések, cikkreferátumok hossza maximálisan 3 oldal (5000 karakter), legfeljebb 5 illusztrációval és 20 irodalommal. A helyesírást tekintve az MTA Helyesírási Bizottságának állásfoglalását tartjuk vezérfonalnak. Az írásmódról az Akadémiai Kiadó Orvosi helyesírási szótárában tájékozódhatnak. A rövidítéseket a szövegben az első megjelenés helyén, a rövidítendő kifejezés után, zárójelben tüntessék fel először. Külön rövidítésjegyzéket csak 20-at meghaladó számú rövidítés esetén kérünk. A laboratóriumi vizsgálatok eredményét lehetőleg SI-egységekben kell megadni.

A címlap tartalmazza a dolgozat címét (maximum 100 karakter, rövidítés nélkül); a szerzők teljes nevét, munkahelyét; a levelező szerző címét, telefon- (esetleg fax-) számát, e-mail címét; a futócímet legfeljebb 40 karakter hosszúságban.

Az összefoglalás (magyar és angol nyelven, mely utóbbihoz az angol címet is meg kell adni) egyenként maximum 300 szó, ne tartalmazzon rövidítéseket. Az eredeti közlemények esetén a tagolás: Célkitűzés; Beteg és módszerek; Eredmények; Következtetések. Összefoglaló közleményeknél nem szükséges az absztraktok tagolása. Az összefoglaló a dolgozat legfontosabb megállapításait és a munka számszerű eredményeit tartalmazza. Az összefoglalók után maximum öt kulcsszót kell feltüntetni (magyar és angol nyelven).

Szöveg: Az eredeti közlemény szerkezete: Bevezetés; Beteg és módszerek; Eredmények; Megbeszélés. Az esettanulmányoknál: Bevezetés; Esetismertetés; Megbeszélés. Összefoglaló közleményeknél az egyes témakörök képezzék a fejezeteket.

A statisztikai módszereket olyan részletesen kell leírni, hogy a hozzáértő olvasó a vizsgálat tervezését és kivitelezését meg tudja ítélni, továbbá az eredményeket az eredeti adatok alapján ellenőrizni tudja. Állatkísérleteknél meg kell adni az állatok pontos identifikációját, gyógyszerek alkalmazásánál a dózist és a felhasználás indokait, klinikai vizsgálatoknál a betegcsoportot jellemző statisztikai adatokat és a válogatás módszerét. Humán és állatkísérleteknél meg kell jelölni az etikai engedély forrását.

Az irodalomjegyzékben csak publikált adatokra hivatkozhatnak. (Közlésre már elfogadott cikk esetén in press megjelöléssel). Kerüendő az absztraktra hivatkozás. A tételeket a hivatkozás sorrendjében, arab számokkal jelöljék. A társszerzők neveinél három szerző után az „et al” kifejezést használják. A folyóiratok nevének rövidítésénél az Index Medicus szabályai az irányadók. Könyvfejezet és könyv esetén meg kell adni a fejezet és/vagy a könyv szerzőit (szerkesztőit), címét, a kiadót, a kiadó városát, a kiadás évét és az oldalszámot.

Közlemény:

1. Kiss B, Nagy G: Pathogenesis of lung cancer. *Oncology Res* 2008; 45: 1123-1129.
2. Kiss B, Nagy G, Közepes B, et al: Pathogenesis of lung cancer. *Oncology Res* 2008; 45: 1123-1129.

Könyvfejezet:

1. Cymbalta K, Rogers H: Spine disorders. In: Gross SD, Minor B (eds): *Rheumatology*. Birkhauser, Basel; 2006; pp 822-862.

Könyv:

1. Gross SD, Minor B (eds): *Rheumatology*. Birkhauser, Basel, 2006.

Ábrák, táblázatok: Az ábrákat digitálisan (jpeg, tif vagy bmp formátumban), csatolt fájlként kérjük elküldeni. A táblázatokat lássák el címmel, a rövidítéseket adják meg.

Kísérőlevél: A szerzők nyilatkozzanak, hogy a dolgozat első közlés, amelyet az Immunológiai Szemle számára közlésre ajánlanak; tartalmát valamennyi szerző ismeri, azzal egyetért, köztük érdekütközés nincs; a cikk megjelenése esetén a közlés jogáról lemondanak; támogatás, érdekltség, érdekellentét feltüntetése indokolt. A levelet a levelező szerző írja alá a társszerzők nevében is nyilatkozva. Írásbeli engedély szükséges, ha már közölt adatot, ábrát használnak fel.

Kefelenyomat: A kefelenyomat a véglegesnek szánt verziót tartalmazza, melyet közlés előtt pdf formátumban kapnak meg a szerzők. Változtatásra vonatkozó kéréseiket egyértelmű, elektronikus úton eljuttatott formában jelezzék (pdf-buborékokba írt szöveggel, a nyomtatott formára írva hagyományos korrektúra-jelkkel, majd szkennelve; szöveges felsorolással a hely pontos megjelölésével).

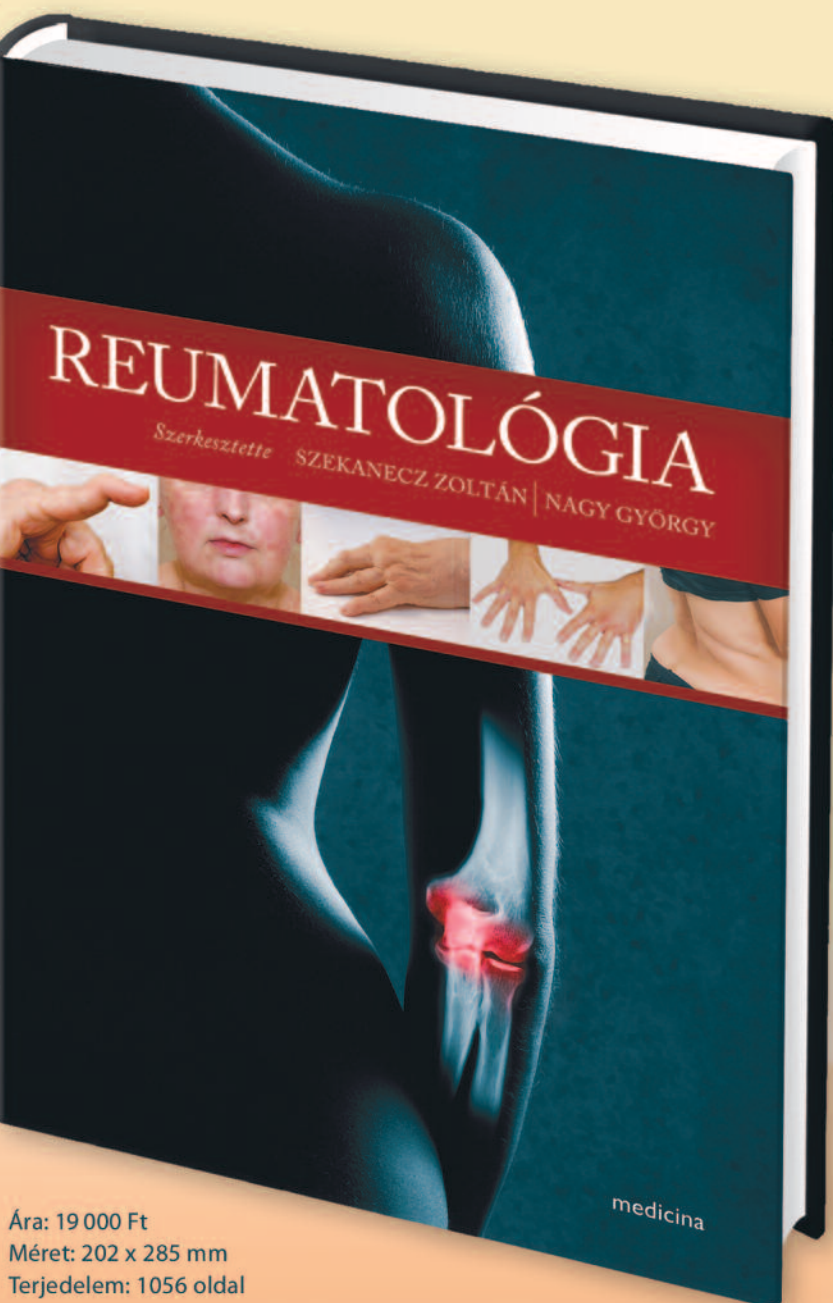
Határidők (zárójelben a megjelenés ideje): 1. szám: február 28./29. (március 31.), 2. szám: május 31. (június 30.), 3. szám: augusztus 31. (szeptember 30.), 4. szám: november 30. (december 31.).

A MEDICINA KÖNYVKIADÓ újdomsága

A magyar reumatológia történetének áttekintésétől a reumatológiai kórképek osztályozásán, epidemiológiáján és gazdaságtanán, a diagnosztika számos új lehetőségén keresztül a könyv betekintést enged az immunológiai alapokba, a fájdalomérzés, a csontanyagcsere, az infekció/vakcináció és hálózatelemzés izgalmas kérdéseibe, végül igen részletesen ismerteti a terápiás lehetőségek széles körét és az egyes reumatológiai kórképeket.



Medicina Könyvkiadó Zrt.
1072 Budapest, Rákóczi út 16.
tel.: 36(1)312-2650



Ára: 19 000 Ft
Méret: 202 x 285 mm
Terjedelem: 1056 oldal

Keresse könyveinket a honlapunkon **www.medicina-kiado.hu**
valamint **márkaboltjainkban**

1091 **Budapest**, Üllői út 91/A. tel.: 36(1)215 3786, 36(1)215 9618
1088 **Budapest**, Baross u. 21. tel.: 36(1)317 0931
4032 **Debrecen**, Nagyerdei krt. 98. tel.: 36(52)423 855
7624 **Pécs**, Szigeti u. 12. tel.: 36(72)536 001/31720
6720 **Szeged**, Tisza L. krt. 48. tel.: 36(62)420 418

NÉZZÉK,

ÚJRA AKTÍV LEHETEK, MINT AZELŐTT!*



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

COSENTYX® 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Hatóanyag: szekukinumab

Kiadhatóság: Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Osztályozási kategória SZ.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion

Road Dublin 4, Írország. Helyi képviselet: Novartis Hungária Kft. 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.

Tel: 06-1-457-6500, Fax: 06-1-457-6600.



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.

Törzskönyvi szám	Készítmény megnevezése	Kíszerelés	Termelői ár (Ft)	Bruttó fogyasztói ár (Ft)
EU/1/14/980/004	COSENTYX® 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban	1x előretöltött injekciós tollban	158 210	174 469

A Cosentyx gyógyszer a 9/1993 NM rendelet 1/A számú mellékletének 3. pontja szerint finanszírozott, a beszerzés pillanatától.

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

Elérési útvonal: <http://www.neak.gov.hu>; SZAKMÁNAK; GYÓGYSZER/ GYÓGYÁSZATI SEGÉDESZKÖZ/ GYÓGYFÜRDŐ TÁMOGATÁSOK; Egészségügyi szakembereknek; PUBLIKUS GYÓGYSZERTÖRZS; VÉGLEGES TÖRZS

▼ 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.