

XI. ÉVFOLYAM 3. SZÁM 2019. OKTÓBER

# IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGYEDÉVENTE MEGJELENŐ  
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

Köszöntő

A Magyar Immunológiai Társaság  
48. Vándorgyűlésének összefoglalói

Kongresszusi beszámoló:  
EULAR 2019

Könyvmoly

Kultúrkör



ISSN 2061-0203

# Egy anti-TNF, ami elkísér

A SIMPONI hatásossága 5 éven át fennmaradt,  
kb. 70%-os terápián maradással<sup>1-3</sup>



havi  
**Simponi**<sup>®</sup>  
golimumab  
Az aktív évekért

**SIMPONI** (golimumab) 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1x), ill. előretöltött fecskendőben (1x) (fogyasztói ára: 318740 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 gyulladási objektív jeleit mutató (melyet emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) és/vagy MRI vizsgálati eredmény igazol) súlyos, aktív, **nr-axiális spondyloarthritis (nr-axiális SpA)** kezelésére felnőtteknél, amennyiben az előzetesen alkalmazott nem szteroid gyulladásgátlókkal (NSAID) történt kezelés hatása nem volt megfelelő, vagy NSAID intolerancia áll fenn. 5. Középsúlyos-súlyos colitis ulcerosa (CU) kezelésére felnőtteknél, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint v. az azatioprint is, vagy ezeket a kezeléseket nem tolerálták, ill. azokkal szemben orvosi ellenjavallat áll fenn. **Ellenjavallatok:** a készítmény hatóanyagával v. bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Aktív tuberkulózis (tbc) vagy 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 kezeltnek egy Betegemlékzetető kártyát kell átadni. A SIMPONI subcutan alkalmazandó. Adagja RA, pJIA (legkevesebb 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 betegeknél 50 mg-ot kell alkalmazni a 6. héten, majd azután 4 hetente. A nem megfelelően reagáló betegeknél kedvező hatású lehet, ha továbbra is 100 mg-ot kapnak a 6. héten, majd azután 4 hetente. CU esetén (80 kg vagy 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 leépíthetőek 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 kezelést 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 szorosan monitorozni kell az aktív tbc-re utaló jeleket és tüneteket. Golimumab-kezelést igénylő, HBV-t hordozó betegek: a kezelés alatt és befejezése után több hónapig szorosan monitorozni kell az aktív HBV-fertőzés okozta jelek és tünetek megjelenését. 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. – **Roszdulatú daganatok és lymphoproliferatív betegségek:** TNF-gátlókkal kezeltéknél a lymphomák, leukaemia v. egyéb malignitások kifejlődésének kockázata nem zárható ki. TNF-gátló-kezelés kezdetét gondosan mérlegelni kell, ha a körelőzményben

rosszdulatú daganat szerepel, ill. megfontolandó a kezelés folytatása, ha malignitás alakul ki. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata TNF-gátlókkal kezelt betegek esetében nem zárható ki: az AZA v. 6-MP és a golimumab kombinációjának potenciális kockázata megfontolandó igényel. Azon betegeknél, akiknek kórtörténetében vastagbél dysplasia v. carcinoma szerepel, vagy akiknél fokozott ezek kialakulásának kockázata, 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 betegeknél. – **Pangásos szívelégtelenség:** körültekintően kell alkalmazni enyhe szívelégtelenségben (NYHA I/II). – **Neurológiai események:** demyelinisációs körkép esetén a kezelés előtt gondosan mérlegelni kell annak előnyeit és kockázatait. Ha ezek a körképek kialakulnak, mérlegelni kell a kezelés leállítását. – **Szélsőségi beavatkozások:** tervezésükkor figyelembe kell venni a hosszú felezési időt. A kezelés alatt műtendő betegnél figyelni kell a fertőzések kialakulására, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket. – **Autoimmun folyamatok:** lupus-szerű szindrómára utaló tünetek és kétszálú DNS elleni antitest-pozitivitás esetén a kezelést abba kell hagyni. – **Hematológiai reakciók:** a kezelés leállítását megerősített, jelentős haematológiai eltérésnél 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:** idősek (≥65 év) kezelését körültekintően kell végezni, kiemelt figyelmet fordítva a fertőzések előfordulására. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek specifikus vizsgálatokat. Májkárosodásban szenvedőknek óvatosan kell adni. Gyermekgyógyászati betegeknél 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 vagy 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, felületes gombafertőzések, abszcessus, 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 abdominalis fájdalom, hányinger, gastrointestinalis gyulladáshoz kapcsolódó megbetegedések (gastritis, colitis), stomatitis, ALT/AST-emelkedés, pruritus, kiütés, alopecia, dermatitis, láz, asthenia, az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (erythema, urticaria, induratio, fájdalom, véraláfutás, viszketés, irritáció, paraesthesia), mellkasi diszkomfort, csonttörések. A gyermekgyógyászati vizsgálatban (pJIA) a jelentést nemkívánatos események típusa és gyakorisága általában hasonló volt a felnőttek bevonásával végzett RA vizsgálatokban megfigyeltékhöz. **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)** (26/04/2019 EMEA/H/C/992/II/87/G).

**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.**  
1075 Budapest, Lechner Ödön fasor 8.,  
Telefon: 06-1-888-5300, Fax: 06-1-888-5388, hungary\_msd@merck.com

A dokumentum lezárásának ideje: 2019. július 2.  
HU-GOL-00021

# 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**

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 • PÉNTÉK 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 PÁP (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**

Prohászka Zoltán, Balogh Péter

## **KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK / CONGRESS ABSTRACTS**

**A Magyar Immunológiai Társaság 48. Vándorgyűlésének összefoglalói / Abstracts of the 48th Annual Meeting of the Hungarian Society for Immunology 4**

## **BESZÁMOLÓ**

**EULAR kongresszus, Madrid, 2019. június 12-15./ EULAR Congress, Madrid, 12-15 June, 2019 41**

Bodnár Nóra, Bodoki Levente, Domján Andrea, Gulyás Kata, Ortutay Judit, Pethó Zsófia, Rozán Eszter, Szántó Sándor, Szűcs Gabriella, Szekanecz Zoltán

## **KÖNYVMOLY / BOOKWORM**

**A Fallaci / The Fallaci 50**

Gömör Béla

## **KULTÚRKÖR / CULTURAL CORNER**

**Tudta-e ...? / Did you know? 52**

Gömör Béla



**2020. március 19-21.  
Debrecen, Kölcsey Központ  
sebészet, fogászat, fül-orr-gégészet, urológia,  
gyermekreumatológia, rehabilitáció, sürgősségi, ritka betegségek  
[www.congress-service.hu](http://www.congress-service.hu)**



# Welcome to the 48th Annual Meeting of the Hungarian Society for Immunology!

For the second time in the splendid fall in Bük, the Hungarian Society of Immunology (MIT) welcomes all the speakers, researchers and sponsors of the immunological community from all over Hungary to the 48th Annual Meeting of the Society, between October 16-18, 2019. We are honored to invite you all to discuss everyone's experience in basic and clinical immunology research.

The main topic of this year's meeting focuses on recent advances in understanding the involvement of immunological components in severe kidney diseases, from various aspects across basic, applied and clinical sciences, including pediatric and surgical perspectives. We hope that this expansion to host experts from outside the realm of immunology will broaden our views and stimulate further ideas in this field. In this regard, this year's MIT conference is proud to have attracted several eminent Hungarian clinicians from major clinical centers, and as distinguished guest and recipient of this year's EFIS-IL Lecture Award, Professor Véronique Fremeaux-Bacchi (Service d'Immunologie Biologique, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris) as keynote speaker. Professor Fremeaux-Bacchi's research has focused on the role of complement in kidney diseases. We are delighted to look forward to her presentation entitled "State of the art of complement in atypical hemolytic uremic syndrome".

While traditional immunology primarily tackles the wonders of various leukocyte subsets, recent findings have implicated their regulated movement between and positioning into specialized tissue microenvironments as vital element for their efficient interaction, but also in promoting the formation of ectopic lymphoid tissues and organ damage.

Leukocyte homing is a fundamental process in both connecting lymphoid tissues and sorting leukocytes, and its understanding may offer potential therapeutic targets for influencing immune responses as well. Internationally leading scientist in the field Professor Reinhold Förster (Chair of the Institute for Immunology, Hannover Medical School) will present the recent advances and perspectives in his talk entitled "Homing of immune cells to secondary and tertiary lymphoid organs".

With the emergence of effective biological therapies, immune response modifiers and checkpoint inhibitors, the occurrence of side effects and complications must also be addressed. Dr. Rebeka Javorniczky from the research team of Professor Robert Zeiser (Hematology and Oncology University Medical Center, Freiburg) will present their work on the involvement of MiR-146A in immune-related adverse events.

As customary, the conference program is arranged into oral and poster presentations, with enough time allocated for discussion of the new results and ideas in a relaxed atmosphere. The meeting is expected to provide a stimulating forum for sharing experience, exchanging ideas, and establishing fruitful collaborations. We wish you an exciting scientific experience and memorable stay in Bük, where your presence and presentation will be the key to the success of our Meeting.

ZOLTÁN PROHÁSZKA, President  
PÉTER BALOGH, Secretary General  
Hungarian Society for Immunology

# A MAGYAR IMMUNOLÓGIAI TÁRSASÁG 48. VÁNDORGYŰLÉSÉNEK ÖSSZEFOGLALÓI

Az összefoglalók a bemutató szerző neve szerint ábécérendben követik egymást.  
Ha a bemutató szerző nem az első szerző, aláhúzással jelöltük.

## INVITED SPEAKERS

### STATE OF THE ART OF COMPLEMENT IN ATYPICAL HEMOLYTIC UREMIC SYNDROME

VERONIQUE FREMEAUX-BACCHI

Laboratoire d'immunologie biologique, Hôpital Européen Georges-Pompidou, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) is a disorder characterized by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia due to endothelial injury. Among TMA diseases atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), not associated with a coexisting disease has been demonstrated during the last decade to be mostly a disorder caused by hyper-activation of the alternative complement pathway. Pathogenic variants in at least five complement genes coding for Factor H, Factor I, MCP, C3 and Factor B have been demonstrated to increase the risk of developing aHUS. Pathogenic variants in genes coding for components of the alternative complement pathway are found in about 60% of cases. Advancements in the knowledge of the human genome have generated massive amounts of data on genetic variation. The new challenge is to separate disease-associated genetic variants from the broader background of variants present in all human genomes that are rare, potentially functional, but not actually pathogenic. Multiple hits are necessary for the disease to manifest, including a trigger, rare variants, and at-risk haplotypes in complement genes. The prognosis for aHUS is poor, with most patients developing end-stage renal failure. Renal transplantation in most patients also has a poor prognosis, with frequent loss of the allograft to recurrent disease. Genotype-phenotype correlations have shown that prognosis of aHUS involving native kidneys and outcome after kidney transplantation largely depend on the genetic background. Over activation of the C5 convertase plays a crucial role in the pathophysiology of aHUS. An anti-C5 monoclonal antibody (eculizumab) that prevents C5 cleavage is approved for human use in atypical hemolytic-uremic syndrome.

### MICRORNA-146A REGULATES IMMUNE-RELATED ADVERSE EVENTS CAUSED BY IMMUNE CHECKPOINT INHIBITORS IN MICE AND HUMANS

DOMINIK MARSCHNER<sup>1\*</sup>, MARTINA FALK<sup>1, 2\*</sup>, KATHRIN HANKE-MÜLLER<sup>1</sup>, NORA REBEKA JAVORNICZKY<sup>1</sup>, JUSTYNA RAWLUK<sup>1</sup>, SANDRA DUQUESNE<sup>1</sup>, ANNETTE SCHMITT-GRAEFF<sup>3</sup>, KONRAD AUMANN<sup>4</sup>, PATRICK MARSCHNER<sup>1</sup>, DAVID RAFEI-SHAMSABADI<sup>5</sup>, FRANK MEISS<sup>5</sup>, JUSTUS DUYSER<sup>1</sup>, ROBERT ZEISER<sup>1</sup>, NATALIE KÖHLER<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation, Freiburg University Medical Center, Faculty of Medicine, Albert Ludwigs University (ALU), Freiburg, Germany

<sup>2</sup>Faculty of Biology, ALU, Freiburg, Germany

<sup>3</sup>ALU, Freiburg, Germany

<sup>4</sup>Institute of Surgical Pathology, Freiburg University Medical Center, ALU, Freiburg, Germany

<sup>5</sup>Department of Dermatology, Freiburg University Medical Center, ALU, Freiburg, Germany

Affiliation details: Department of Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation, Freiburg University Medical Center, Faculty of Medicine, Albert Ludwigs University (ALU), Freiburg, Germany

Immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy has shown a significant benefit in the treatment of a variety of cancers. However, immune-related adverse events (irAEs) occur frequently and can lead to ICI treatment termination. MicroRNA-146a (miR-146a) has immune regulatory function in immune cells.

We observed that mice lacking miR-146a developed significantly more severe irAEs compared to wildtype mice in several irAE target organs. MiR-146a<sup>-/-</sup> mice exhibited increased T cell activation and effector function upon ICI treatment. Moreover, neutrophil numbers in the spleen and the inflamed intestine were highly increased in ICI-treated miR-146a<sup>-/-</sup> mice. Therapeutic administration of a miR-146a mimic reduced irAE severity. To validate our preclinical findings in patients, we analyzed the impact of a SNP in the MIR146A gene (rs2910164) on irAE severity in 167 patients treated with ICIs for solid tumors. We found that the SNP rs2910164 leading to reduced miR-146a expression was associated with an increased risk to develop severe irAEs, a reduced progression-free survival and increased neutrophil counts both at baseline and during ICI therapy.

In conclusion, we characterized miR-146a as a novel molecular target to prevent ICI-mediated autoimmune dysregulation. Furthermore, we identified the MIR146A SNP rs2910164 as a biomarker to predict severe irAE development in ICI-treated patients.

#### RENAL MANIFESTATIONS IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

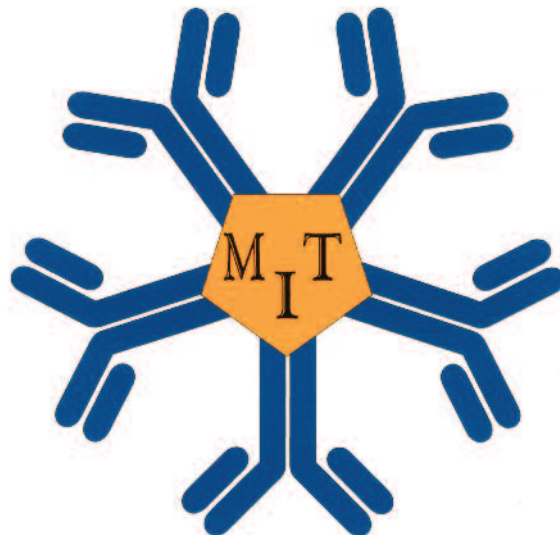
GABRIELLA SZÜCS

Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine,  
Division of Rheumatology, University of Debrecen

Systemic autoimmune disorders are a heterogeneous group of chronic inflammatory diseases which affect the kidneys in different ways. The pathogenetic process can involve glomerular (systemic lupus erythematosus, vasculitides), tubular (Sjögren syndrome) or vascular (systemic sclerosis, antiphospholipid syndrome) structures equally. The main causes of renal injury are based on immunologic reactions, especially immune complex mechanism or microvascular abnormal-

ities as obliterative vasculopathy or thrombotic microangiopathy. Increasing data about the roles of inflammatory and regulatory cells of both innate and adaptive immunity, proinflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-17, interferons), chemokines, cell surface receptors, complement system etc. and advances in proteomics and analysis of gene expression profiles provide an opportunity to better define the key molecular events that direct injurious renal inflammation.

Despite increasing data about the details of the pathological process in this field the immunopathogenesis of the various forms of immune-mediated renal diseases remains to be fully elucidated. Treatment currently relies on unspecific immunosuppressive agents but more and more informations about the pathogenesis have characterized new therapeutic targets which means more efficacious and safer therapies (both synthetic or biological targeted agents) for patients with systemic autoimmune disorders to reach remission and prevent end-stage renal disease.



## ORAL PRESENTATIONS

## RETINOIC ACID ENHANCES THE INFLAMMATORY RESPONSE OF HUMAN MACROPHAGE THROUGH UPREGULATION OF AEROBIC GLYCOLYSIS

AHMAD ALATSHAN<sup>1</sup>, ELEK GERGŐ KOVÁCS<sup>1</sup>, AZZAM ALADDIN<sup>2</sup>, ZSOLT CZIMMERER<sup>3</sup>, KRISZTINA TAR<sup>2</sup>, SZILVIA BENKO<sup>1</sup><sup>1</sup>Departments of Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary<sup>2</sup>Department of Medical Chemistry, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary<sup>3</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Macrophage possess high phenotypic and functional plasticity which partially depends on the microenvironment and the type of pathogenic stimulus. This plasticity is highly influenced by retinoic acid (RA) as a described immune regulator in both homeostasis and inflammatory response. RA actions are mediated through ligand-dependent transcriptional regulators; and non-genomic activities evoked by several signal transduction cascades. As recent evidences suggest that immune cells adopt specific metabolic signature required for proper effector functions, we investigated 1) the effects of RA on the metabolic profile of human macrophages, 2) the potential molecular mechanisms behind these effects and 3) the consequences of these effects on the functional properties of these macrophages in normal and under inflammatory condition. To conduct the study, human monocytes were differentiated to macrophages and subjected to RA treatment in the presence or absence of LPS. The expression of immune-related genes were determined by qPCR. Immunoblotting was used to asses inflammasome and signaling proteins. The secretion of different cytokines was determined using ELISA. Real-time changes in ECAR and OCR were performed using XF96 oximeter. Our results show that RA mediates metabolic changes toward aerobic glycolysis in macrophage partially through Akt/mTOR pathway and enrichment of HK2. RA differentially modulates the TLR4 signaling pathway and pro-inflammatory cytokines expression. Furthermore, RA enhances inflammasome-induced IL-1 $\beta$  secretion partially by inducing the expression of the inflammasome components. Our findings indicate that RA is capable to promote metabolic rewiring and alteration in several signaling pathways, which affected the functional properties of macrophages under the tested circumstances.

**Supports:** Bridging Fund from University of Debrecen and Stipendium Hungaricum Scholarship.

## SINGLE CELL MASS CYTOMETRY OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER CELLS REVEALS COMPLEXITY OF IN VIVO AND THREE-DIMENSIONAL MODELS OVER THE PETRI-DISH

ROBERT ALFOLDI<sup>1, 2</sup>, JOZSEF A. BALOG<sup>3</sup>, NORA FARAGO<sup>3, 4, 5</sup>, MIKLOS HALMAI<sup>3</sup>, EDIT KOTOGANY<sup>3</sup>, LAJOS I. NAGY<sup>4</sup>, LILIANA Z. FEHER<sup>4</sup>, LASZLO G. PUSKAS<sup>1, 3, 4\*</sup>, GABOR J. SZEZENI<sup>3, 6\*</sup><sup>1</sup>Avicor Ltd., Szeged<sup>2</sup>AstridBio Technologies Ltd., Szeged<sup>3</sup>Laboratory of Functional Genomics, Biological Research Centre, Szeged<sup>4</sup>Avidin Ltd., Szeged<sup>5</sup>Research Group for Cortical Microcircuits, Department of Physiology, Anatomy and Neuroscience, University of Szeged, Szeged<sup>6</sup>Department of Physiology, Anatomy and Neuroscience, Faculty of Science and Informatics, University of Szeged, Szeged

\*shared corresponding authors

Single cell genomics and proteomics revolutionized cancer discovery. These advancements with the combination of innovative three-dimensional (3D) cell culture techniques can open new avenues toward the understanding of intra-tumor heterogeneity. To achieve high resolution measurement of cellular features, single cell mass cytometry has been used in our laboratory combining advantages of the single cell resolution of traditional fluorescence-based flow cytometry with the multiplexicity of inductively coupled plasma-mass cytometry. Here we address the single cell mass cytometric characterization of lung cancer markers under different conditions: two-dimensional (2D), carrier-free or bead-based 3D culturing and *in vivo*.

Investigation of the proliferation, viability and cell cycle phase distribution has been performed. Gene expression analysis resulted the selection of markers which were over-expressed either *in vivo* or in long-term 3D cultures: TMEM45A, SLC16A3, CD66, SLC2A1, CA9, CD24 or repressed: EGFR. Additionally, TRA-1-60, pan-keratins, CD326, Galectin-3 and CD274 with known clinical significance have been investigated at single cell resolution.

Multidimensional single cell proteome profile revealed that 3D (Cytodex3 and Nutrisphere) cultures represent a transition from 2D to *in vivo* situation by intermediate marker expression of TRA-1-60, TMEM45A, pan-keratin, CD326, MCT4, Gal-3, CD66, GLUT1, CD274. In 3D systems CA9, CD24, EGFR were exposed to the cell surface superior to *in vivo*. Anyhow, all twelve markers drew the map of *in vivo* A549 lung cancer cells as a different islet from the population of cells of 2D and 3D samples with a streaky landscape reflecting intra-tumor heterogeneity.

**Funding:** 2017-1.3.1-VKE-2017-00028 (Avicor Ltd.) and GINOP-2.3.2-15-2016-00001 (BRC). Gábor J. Szezeni was supported by János Bolyai Research Scholarship of the



Hungarian Academy of Sciences (BO/00139/17/8) and by the UNKP-19-4-SZTE-36 New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities.

#### IMMUNO-PROFILING OF DROSOPHILA HEMOCYTES BY SINGLE CELL MASS CYTOMETRY

JÓZSEF Á. BALOG<sup>1, 3</sup>, ÉVA KURUCZ<sup>2</sup>, VIKTOR HONTI<sup>2</sup>, LÁSZLÓ G. PUSKÁS<sup>1</sup>, ISTVÁN ANDÓ<sup>2\*</sup>, GÁBOR J. SZEBENI<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Functional Genomics, Biological Research Centre, Szeged

<sup>2</sup>Immunology Unit, Biological Research Centre, Szeged

<sup>3</sup>University of Szeged, PhD School in Biology, Szeged

\*shared corresponding authors

Single cell mass cytometry (SCMC) combines features of flow cytometry with mass spectrometry and allows the detection of several parameters at the single cell level, thus permitting a complex analysis of biological regulatory mechanisms. We optimized this platform to analyze the cellular elements, the hemocytes, of the *Drosophila* innate immune system. A comparative FACS and SCMC analysis with 10 antibodies to all hemocytes and hemocyte subsets showed a good accordance of results, in terms of positivity on hemocytes of the tumor suppressor mutant *l(3)mbn-1*. Further, we investigated the antigen expression profile of single cells and hemocyte populations in naive, immune induced, as well as stem cell maintenance defective mutant larvae. Multidimensional analysis (viSNE) enabled the discrimination of the major hemocyte subsets and delineated the unique immunophenotype of the mutants. Further, we aim to examine the fundamental regulatory pathway mechanisms operating in the innate immune system of *Drosophila* using combination of SCMC and gene expression profiling.

**Funding:** GINOP-2.3.2-15-2016-00001 (BRC), NKFI NN118207 (IA), OTKA PD-115534 (VH), Gábor J. Szebeni was supported by János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (BO/00139/17/8) and by the UNKP-19-4-SZTE-36 New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities.

#### NEOANTIGEN SIMILARITY TO PATHOGENS AND COMMENSALS DETERMINES IMMUNE PHENOTYPE OF CANCER SAMPLES AND PATIENT SURVIVAL

GERGŐ MIHÁLY BALOGH<sup>1</sup>, BALÁZS KONCZ<sup>1</sup>, LEÓ ASZTALOS<sup>1</sup>, LAJOS KEMÉNY<sup>1, 2</sup>, CSABA PÁL<sup>3</sup>, BALÁZS PAPP<sup>3</sup>, MÁTÉ MANCZINGER<sup>1, 2, 3</sup>

<sup>1</sup>University of Szeged, Department of Dermatology and Allergology, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>MTA-SZTE Dermatological Research Group, Szeged, Hungary

<sup>3</sup>Biological Research Centre, Szeged, Hungary

The immune system has to destroy pathogens and cancer, while tolerate commensal species and self-proteins. While tumors often carry many different neoantigens, the immune-

response is ineffective in a number of cases. Numerous studies have shown that neoantigens similar to pathogens are more immunogenic. We propose that molecular mimicry of cancer neoantigens to certain pathogenic and commensal species determines whether immune-mediated destruction or tolerance is formed. Consequently, the amino acid sequences of neoantigens in a given sample determine its immune phenotype and the survival of cancer patients. We identified neoantigens, and defined T cell exposed motifs on neoantigen sequences in the TCGA database. We determined the prevalence of these motifs in 1303 commensal and 183 pathogen species. We report significant differences in the motif signature of cancer samples belonging to different immune subtypes: i) Inflammatory type samples carried numerous motifs of pathogens, ii) TGF-beta dominant samples carried motifs of commensal bacteria and pathogens associated with immune suppression, iii) neoantigens of immunologically quiet samples contained only a few motifs associated with pathogens or the microbiome. We clustered patients based on the motif signature of their cancer samples. Patients in different clusters showed significantly different survival. The effect of motif signature remained significant after controlling for patient demographics and mutation count. We conclude that neoantigen sequence signature determines immune response against cancer cells and patient survival. These modified sequences are able to induce not only immune-mediated destruction, but also immune tolerance, which depends on its similarity to pathogen and commensal species.

#### CONSERVED TISSUE RESTORATION AND ITS IMMUNOLOGICAL CONTEXT IN ANNELIDS

KORNÉLIA BODÓ<sup>1</sup>, ZOLTÁN LÁSZLÓ<sup>2</sup>, ZOLTÁN KELLERMAYER<sup>1</sup>, BOHDANA KOKHANYUK<sup>1</sup>, GRÉTA TOLNAI<sup>1</sup>, PÉTER NÉMETH<sup>1</sup>, PÉTER ENGELMANN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology and Biotechnology, Clinical Center, Medical School, University of Pécs, Pécs

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology and Immunology, Medical School, University of Pécs, Pécs

The ability to regenerate missing body parts is a poorly understood aspect of biology and explaining its variation among animals remains elusive. Great strides have been made in comprehending the phylogenetic distribution, ecological context and developmental basis of regeneration, these new data are yielding new insights into why and how regeneration evolves.

Among invertebrates, annelid worms possess strong capacity to regenerate lost segments. Morphological features of earthworm's restoration mechanisms have been well documented histochemically but little is known about the molecular interactions of regeneration and immune-related mechanisms. Consequently, we approach this restoration process from the immunologist's point of view. We discovered conspicuous differences in the dividing cell numbers

between anterior and posterior reparation. Contrastingly the apoptotic activity was observed throughout the renewal period. Distinct immune cell (e.g. coelomocyte) subsets were accumulated in the newly-formed blastema. Upon their experimental depletion we observed drastically remitted cell divisions. Q-PCR analyses evidenced decreased PRR mRNA patterns (TLR, LBP except for scavenger receptor) compared to intact earthworms. Other immune-related genes in earthworms (lysenin) had similar expression during anterior/posterior regeneration, except other antimicrobial molecules (lysozyme).

During anterior/posterior regeneration we characterized the major cell biological events and immune-related gene expression that is a novel observation in the field of invertebrate (earthworm) immunity. Nevertheless, recent discoveries might provide further mechanistic insights into how innate immune response is involved in tissue repair of invertebrates.

This work was aided by the 'National Excellence Program (ÚNKP-19-3-1)' for KB, Medical School Foundation University of Pécs (PTE-ÁOK-KA 2017/4), GINOP-232-15-2016-00050, EFOP-361-16-2016-00004.

#### CUTIBACTERIUM ACNES PLAYS A ROLE IN THE REGULATION OF THE SKIN BARRIER AND EPIDERMAL HOMEOSTASIS

BEÁTA SZILVIA BOLLA<sup>1</sup>, LILLA ERDEI<sup>1</sup>, EDIT URBÁN<sup>2</sup>, KATALIN BURIÁN<sup>3</sup>, LAJOS KEMÉNY<sup>1, 4</sup>, KORNÉLIA SZABÓ<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, Szeged

<sup>2</sup>Department of Public Health, University of Szeged, Szeged

<sup>3</sup>Institute of Clinical Microbiology, University of Szeged, Szeged

<sup>4</sup>MTA-SZTE Dermatological Research Group, Szeged, Szeged

The skin forms a physical barrier to separate our body from the external environment. This barrier can be affected by several factors, but little is known about the influence of the cutaneous microbiota. *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) bacterium, a prominent member of the healthy skin microflora, is a known player in the pathogenesis of acne vulgaris. We investigated how this bacterium may affect the epidermal barrier, and whether these changes contribute to acne pathogenesis.

Earlier we have shown that *C. acnes* can modify the tightness of human *in vitro* cultured keratinocyte (HPV-KER) barriers and organotypic skin (OS) models. High dose bacterial treatment led to a transient increase, followed by a deterioration of barrier functions, and marked increases in the paracellular transport of the Lucifer yellow dye. Parallel with these events, the expression and localisation of tight junction proteins (CLDN1, 4; OCLN; ZO-1) changed.

To identify whether the bacterial-induced barrier deterioration was reversible, we applied antibiotic/antimicrobial

(AB/AM, 1% and 5%) solution to *C. acnes*-treated HPV-KER monolayer cultures. We observed a partial repair of barrier properties and improved barrier functions, suggested by the steady increases of the measured nCi values in our xCELLigence experiments.

Based on our results, we suggest that apart from immune activation, *C. acnes* also modifies the state of the epidermal barrier during acne pathogenesis. The use of antibiotics during acne therapy not only decreases the bacterial load, and the extent of immune activation, but through that may also help to restore the healthy barrier functions.

#### BOOSTING QUANTIFERON-TB GOLD IN-TUBE TEST WITH RV2654 RELATED SYNTHETIC PEPTIDE

KATA HORVATI<sup>1</sup>, SZILVIA BŐSZE<sup>1</sup>, HANNAH P. GIDEON<sup>2</sup>, BERNADETT BACSA<sup>1</sup>, TAMÁS G. SZABÓ<sup>3, 4</sup>, RENE GOLIATH<sup>2</sup>, MOLEBOGENG X. RANGAKA<sup>2</sup>, ROBERT J. WILKINSON<sup>2, 5, 6</sup>, KATALIN A. WILKINSON<sup>2, 5</sup>

<sup>1</sup>MTA-ELTE Research Group of Peptide Chemistry, Eötvös L. University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Clinical Infectious Disease Research Initiative, Institute of Infectious Disease and Molecular Medicine, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

<sup>3</sup>Department of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>4</sup>Department of Laboratory Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>5</sup>The Francis Crick Institute Mill Hill Laboratory, London NW7 1AA, UK

<sup>6</sup>Department of Medicine, Imperial College London W2 1PG UK

Specificity and sensitivity of TB diagnosis is particularly important in the health care of immunocompromised patients. TNF-alpha inhibitors have demonstrated great efficacy in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases, however, significantly higher incidence of TB was observed after the initiation of anti-TNF therapy in patients latently infected with *Mtb*. Therefore, sensitive diagnostic tool is needed to test *Mtb* infection, and to prevent and manage this adverse effect.

Insufficient sensitivity of IGRA tests can be further enhanced with the use of more antigens derived from different immunodominant proteins of *Mtb*. Previous studies have demonstrated that Rv2654c had great potential for specific immune-based diagnosis of TB infection especially in the BCG-vaccinated population and one peptide (p38-55) has been included in the commercially available QFT-GIT test. Rv2654c protein is highly specific for *Mtb* and absent from most of the atypical mycobacteria. Rv2654 is an 81 amino acid containing alanine-rich protein which is encoded in the RD11 region. Our experiments suggested that the most immunogenic peptide that is recognized by *Mtb* infected but not by BCG vaccinated individuals is different from what is

previously described by Aagaard and his co-workers [1]. Therefore, a systematic epitope mapping and fine characterization was evaluated for the Rv2654c protein with the aim to find peptides with high specificity. Furthermore, sensitivity of a combination of ESAT-6, CFP-10 and the newly described epitope peptide was compared in a QFT-GIT test [2].

1. Aagaard C, et. al. *J Infect Dis.* 2004; 189: 812-819.
2. Horváti, K, et.al. *J Infect.* 2016; 72:179-188.

#### HIGHLY EFFICIENT CELLULAR IMMUNE RESPONSE INVOLVING MULTINUCLEATED GIANT HEMOCYTES WITH TWO-STEP GENOME AMPLIFICATION

GYÖNGYI CINEGE<sup>1</sup>, ZITA LERNER<sup>1</sup>, LILLA BRIGITTA MAGYAR<sup>1</sup>, BÁLINT SOÓS<sup>1</sup>, ÉVA KURUCZ<sup>1</sup>, RENÁTA TÓTH<sup>1</sup>, ILDIKÓ KRISTÓ<sup>2</sup>, PÉTER VILMOS<sup>2</sup>, ATTILA LAJOS KOVÁCS<sup>3</sup>, GÁBOR JUHÁSZ<sup>3</sup>, ZOLTÁN HEGEDŰS<sup>4</sup>, ISTVÁN ANDÓ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Immunology Unit, Institute of Genetics, Biological Research Centre, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>Developmental Genetics Unit, Institute of Genetics, Biological Research Centre, Szeged, Hungary

<sup>3</sup>Department of Anatomy, Cell and Developmental Biology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>4</sup>Laboratory of Bioinformatics, Biological Research Centre, Szeged, Hungary

**Introduction:** Previously, a novel cell type, the multinucleated giant hemocyte (MGH) was identified in the *ananassae* subgroup of *Drosophilidae*. These cells share several features with mammalian multinucleated giant cells, a syncytium of macrophages formed during granulomatous inflammation. We showed that MGHs also differentiate in *Zaprionus indianus*, an invasive species belonging to the vittiger subgroup of the family, highly resistant to a large number of parasitoid wasp species.

**Methods:** Maintenance of parasitoid wasps and *Z. indianus*; development of monoclonal antibodies to hemocyte subsets; Western blot; immune induction and infection assays of *Z. indianus* larvae; phagocytosis assays; indirect immunofluorescence assays, FACS analysis, electron microscopy, video microscopy.

**Results:** We have classified the MGHs of *Z. indianus* as effector cells involved in the encapsulation of parasites. These cells originate from the lymph gland, possess an elaborated system of canals and sinuses, resulting in a spongiform appearance. They can develop by cell fusion, generally carry many nuclei, which are all transcriptionally active and show amplification of the genetic material.

**Conclusion:** Multinucleation and accumulation of the genetic material in the giant hemocytes represents a two-stage amplification of the genome, while their spongy ultrastructure substantially increases the contact surface with the extracellular space. These features may furnish the giant hemocytes with a considerable metabolic advantage, hence

contributing to the mechanism of the effective immune response.

This research was supported by grants from the Hungarian National Science Foundation, NKFI K128762 (GC), GINOP-2.3.2-15-2016-00001 (IA), NKFI NN118207 (IA), NKFI K120142 (IA), GINOP-2.3.2-15-2016-00035 (ÉK), GINOP-2.3.2-15-2016-00032 (GJ), PD127968 (IK), GINOP-2.3.2-15-2016-00032 (PV) and the Szeged Scientists Academy Program of the Foundation for the Future of Biomedical Sciences in Szeged implemented with the support of the Ministry of Human Resources (TSZ:34232-3/2016/INTFIN).

#### ARHGAP25 RACGAP IS ESSENTIAL FOR THE PATHOMECHANISM OF CONTACT HYPERSENSITIVITY IN MICE

DOMONKOS CZÁRÁN, RÉKA PUSZTAI, KRISZTINA ELLA, ÁGNES SÜDY, PETRA ARADI, ZOLTÁN JAKUS, ROLAND CSÉPÁNYI-KÖMI

Semmelweis University, Department of Physiology, Budapest

**Introduction:** Contact hypersensitivity is a complex inflammatory dermal disease mediated by T cells. First contact of the allergen initiates the sensitization phase, which leads to the activation of innate immune cells e.g. neutrophilic granulocytes. Our group previously demonstrated, that the leukocyte specific ARHGAP25 regulates phagocyte functions and has an important role in the effector phase of complex inflammatory diseases.

The **aim** of this study is to reveal the influence of ARHGAP25 on the pathogenesis of contact hypersensitivity.

**Methods:** In our experiments bone marrow chimeric mice were used, which either had wild type bone marrow (WT chimeras), or they lacked ARHGAP25 only in the hematopoietic compartment (KO chimeras). We induced contact hypersensitivity in age matched male mice using 2-chloro-1,3,5-trinitrobenzene (TNCB) treatment, or acetone in the control group. For sensitization, stomach of the mice was coated with 3% TNCB. After 5 days, for elicitation, ears were coated with 1% TNCB. Severity of inflammation was investigated by measuring ear thickness, examining histological sections and counting different leukocyte types in the ears by flow cytometry.

**Results:** We observed significantly reduced ear thickening in KO chimeras compared to WT. T- and B cell count did not differ, but neutrophilic count was decreased, and macrophage count was increased in the KO ears compared to WT. In the control group, no difference was observed, between KO and WT.

**Discussion:** Our results indicate, that ARHGAP25 expressed in the hematopoietic cells is required for contact hypersensitivity. In its absence the magnitude of inflammation is significantly lower.

OTKA FK128376

PRIOR IL-4 EXPOSURE INDUCES THE REARRANGEMENT OF LPS-ACTIVATED P65 CISTROME LEADING SYNERGISTIC TRANSCRIPTIONAL ACTIVATION OF A SPECIFIC GENE SET IN MACROPHAGES

ZSOLT CZIMMERER<sup>1\*</sup>, LÁSZLÓ HALÁSZ<sup>1\*</sup>, BENCE DÁNIEL<sup>2\*</sup>, VIVIEN SÁNTA<sup>1</sup>, TZERPOS PETROS<sup>1</sup>, FERENC FENYVESI<sup>3</sup>, JUDIT VÁRADI<sup>3</sup>, GERGELY NAGY<sup>1</sup>, PÁL BOTÓ<sup>1</sup>, SZILÁRD PÓLISKA<sup>4</sup>, GYÖRGY HAJAS<sup>5</sup>, ISTVÁN SZATMÁRI<sup>4</sup>, ATTILA BÁCSI<sup>5</sup>, LÁSZLÓ NAGY<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>2</sup>Department of Medicine, School of Medicine, Johns Hopkins University, JH All Children's Hospital, St. Petersburg, FL, USA

<sup>3</sup>Department of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>4</sup>Genomic Medicine and Bioinformatic Core Facility, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>5</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

\*These authors contributed equally to this work

In response to various environmental signals or pathogen-derived molecules, macrophages undergo extensive phenotypic shift. The two extreme types are called classical or M(INF- $\gamma$ ) and alternative or M(IL-4) phenotype, but in complex tissue environments these cells often display a broad spectrum of macrophage polarization states. Using genome-wide technologies such as ChIP-seq, ATAC-seq and RNA-seq, we investigated the epigenetic and transcriptomic outcomes of inflammatory response in alternatively polarized mouse macrophages. Unexpectedly, we found that IL-4 pretreatment enhances the LPS-responsiveness of 216 genes including cytokines, chemokines, and several immune response-related genes in a STAT6 dependent manner. This phenomenon is associated with the IL-4-mediated remodeling of chromatin structure and the elevated LPS-activated NF $\kappa$ B-p65 binding at the regulatory regions of synergistically activated genes in alternatively polarized macrophages. Finally, both the enhanced LPS-responsiveness of this gene set and also elevated NF $\kappa$ B-p65 binding at the enhancers proved to be at least partially dependent on the presence of the IL-4-induced EGR2 transcription factor. Taken together, these findings suggest that the complex interaction between alternative polarization and inflammatory signals in macrophages is orchestrated at the epigenomic level and can lead to synergistic gene regulatory events.

NOVEL INSIGHTS INTO THE PATHOPHYSIOLOGY AND CLASSIFICATION OF COMPLEMENT-MEDIATED RENAL DISEASES

DOROTTYA CSUKA, NÓRA GARAM, NÓRA VESZELI, EDINA SZABÓ, ÁGNES SZILÁGYI, ZOLTÁN PROHÁSZKA

Research Laboratory, III<sup>rd</sup> Department of Internal Medicine, and MTA-SE Research Group of Immunology and Hematology, Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University, Budapest, Hungary

Membranoproliferative glomerulonephritis can be divided into complement-mediated (C3-glomerulopathy) or immune-complex-mediated glomerulonephritis (IC-MPGN) that may be caused by acquired (complement autoantibodies) and genetic factors, but the etiology for most of the cases remains unidentified. Our aim was to describe potential new pathogenic factors and to analyze the data by unsupervised analysis in order to get new insights about the pathophysiology of the disease.

120 patients with C3GP/IC-MPGN were included in the study in whom the complement activation markers, regulators and autoantibodies were determined. CFHR5 and further disease-associated genes were analyzed by Sanger-sequencing and MLPA. Cluster analysis was done by Ward's method.

From the 120 patients 51 had IC-MPGN, 17 had dense deposit disease and 42 had C3 glomerulonephritis. 17 (14.2%) patients were positive for C4NeF. We observed 8 different rare and/or likely-pathogenic CFHR5 variations in 14 patients (11.8%). 4 clusters were generated based on the patients' clinical, histology and complement data. The presence of complement autoantibodies (C3NeF, C4NeF, anti-C1q, anti-Factor B, anti-C3, anti-Factor H) was higher in cluster 1 compared to the other clusters ( $p=0.003$ ), which was also characterized by pronounced complement activation and younger age at disease onset. FHR-5 levels were lower ( $p=0.0003$ ) and the presence of variations of CFHR5 gene was the highest in cluster 1, compared to the other clusters ( $p=0.033$ ).

Our new, hypothesis-free cluster analysis did not correlate with the histology-based diagnosis, but identified clinically relevant groups of patients. The frequent occurrence of CFHR5 variations may suggest a possible role of FHR-5 in the pathogenesis of C3GP.

**Funding:** Hungarian Scientific Research Fund (PD116119), the Higher Education Institutional Excellence Program of the Ministry of Human Capacities in Hungary within the framework of the molecular biology thematic program of Semmelweis University and EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009.

#### INTRACELLULAR dsRNA-INDUCED INTERLEUKIN-36 RELEASE IS REGULATED BY GASDERMIN PROTEINS IN KERATINOCYTES

JUDIT DANIS<sup>1, 2</sup>, LAJOS KEMÉNY<sup>2</sup>, MÁRTA SZÉLL<sup>2, 2</sup>, LARS E. FRENCH<sup>1, 3</sup>, EMMANUEL CONTASSOT<sup>1</sup>, MARK MELLETT<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, University Hospital of Zürich, Zürich, Switzerland

<sup>2</sup>MTA-SZTE Dermatological Research Group, University of Szeged, Szeged, Hungary

<sup>3</sup>Department of Dermatology and Allergology, Ludwig-Maximilian-University of München, München, Germany

The chronic inflammatory skin disease, psoriasis is caused by the hyperproliferation of keratinocytes and the infiltration of immune cells into the skin. Abundance of host DNA and RNA in the cytosol of psoriatic keratinocytes are considered a pathogenic factor in the disease course by activating innate immune responses leading to the release of cytokines and chemokines, including interleukin (IL)-36 cytokines. Currently, little is known about the release and processing of IL-36 cytokines in keratinocytes, although it was reported that extracellular contact with the synthetic double-stranded RNA analogue, poly(I:C), induces caspase-3/7-dependent cell death and IL-36 $\gamma$  release.

We transfected human primary keratinocytes and CRISP/Cas9-generated knockout HaCaT cell-lines with poly(I:C) and subsequent cellular processes were determined by Western blotting, ELISA and real-time RT-PCR, cell death was monitored by LDH-assay.

Intracellular poly(I:C) is a potent inducer of cell death in keratinocytes, resulting in release and subsequent processing of IL-36 $\gamma$  and cleavage of pyroptosis-regulator gasdermin (GSDM) family members, GSDMC and GSDMD. In GSDMC knockout HaCaT cell-lines poly(I:C)-induced cell death and IL-36 $\gamma$  release are diminished, but can be reversed with rescue of GSDMC expression. Furthermore, GSDMC expression is significantly upregulated in human psoriatic tissue samples and in keratinocytes derived from murine psoriasisform models suggesting that GSDMC plays a physiological relevant role in disease pathogenesis.

Here we show that gasdermin family members are indispensable for IL-36 $\gamma$  release of human keratinocytes in response to dsRNA, suggesting their involvement in psoriasis, but their role in mediating inflammatory responses in the epidermis are not well understood and warrants further investigation.

#### THE ACTIVATION MECHANISM OF MANNOSE-BINDING LECTIN-ASSOCIATED SERINE PROTEASE 3 (MASP 3)

GÁBOR OROSZLÁN<sup>1</sup>, RÁHEL DANI<sup>1</sup>, GÁBOR PÁL<sup>2</sup>, PÉTER ZÁVODSZKY<sup>1</sup>, HENRIETTE FARKAS<sup>3</sup>, PÉTER GÁL<sup>1</sup>, JÓZSEF DOBÓ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Biochemistry, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Hungarian Angioedema Center, <sup>3<sup>rd</sup></sup> Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Mannose-binding lectin-associated serine protease 3 (MASP 3), along with MASP 1 and MASP 2, are components of the lectin pathway (LP) of complement. All three are dimers associated with pattern recognition molecules (PRMs). MASP 1 and 2, which circulate as zymogens, are responsible for triggering the LP. MASP 3, which circulates mainly in the active form, activates pro-factor D of the alternative pathway. To decipher the activation mechanism, we followed the cleavage of MASP 3 in human hirudin-plasma. Fluorescently labeled, inactive, full-length MASP 3(S664A) became cleaved ("activated") in a few hours. Blocking PRM-binding by adding the first three interaction domains in excess, did not influence the activation of labeled MASP 3(S664A). Labeled MASP 3 catalytic fragment (last three domains) was also efficiently activated. The activation state of endogenous MASP 3 in C1-inhibitor-deficient patients showed no difference compared to healthy controls. Labeled MASP 3(S664A) activation in the presence or absence of our specific MASP 1 and MASP 2 inhibitors also showed no difference. Identification of the activating enzyme(s) is in progress, and will be presented at the conference. In summary, our results imply that a plasma protease or proteases convert MASP 3 to the active form. The activation is not autoactivation, and neither LP proteases, nor any protease controlled by C1-inhibitor, nor PRM-binding are required for MASP 3 activation.

#### THE MAMMALIAN TARGET OF RAPAMYCIN CONTROLS

#### THE ACTIVITY OF CYTOSOLIC VIRAL SENSORS IN DENDRITIC CELLS

TÜNDE FEKETE<sup>1</sup>, DÓRA BENCZE<sup>1, 2</sup>, KITTI PÁZMÁNDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen

<sup>2</sup>Doctoral School of Molecular Cellular and Immune Biology, University of Debrecen

**Introduction:** The mammalian target of rapamycin (mTOR) is a central regulator of TLR-mediated immune responses in dendritic cells (DCs), albeit its role in the TLR-independent mechanisms of viral sensing still remained unrevealed in these cells. Here we aimed to explore the role of mTOR in the regulation of RIG-I-like receptor (RLR)-mediated anti-viral and pro-inflammatory responses in human DCs.

**Methods:** Human DCs were pre-treated with different mTOR inhibitors at therapeutically achievable concentrations then activated with specific RLR ligands. Changes in RLR-mediated responses of DCs were monitored by Q-PCR, ELISA and western blotting. The T-cell activating capacity of DCs was assessed by CFSE assay and intracellular flow cytometry after co-culturing with CD8+ naive T-cells.

**Results:** We found that specific RLR ligands increased the phosphorylation of the mTOR substrate PI3K and AKT, which was prevented by the inhibition of mTOR functionality in DCs. Furthermore, mTOR blockade decreased the RLR-induced type I IFN and pro-inflammatory responses and impaired the ability of RLR-stimulated DCs to promote the proliferation and generation of IFN-gamma producing CD8+ T-cells.

**Conclusion:** We demonstrated for the first time that the mTOR pathway is also essential to elicit RLR-triggered type I IFN and pro-inflammatory responses in human DCs providing additional insight into the complexity of mTOR-mediated DC functions.

**Funding:** NKFIH FK 128294, EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 and GINOP-2.3.2-15-2016-00050 projects, the New National Excellence Program of the Ministry for Innovation and Technology managed by the National Research, Development and Innovation Office and the János Bolyai Research Scholarship from the Hungarian Academy of Sciences.

#### THE IDENTIFICATION OF TWO IMPORTANT PROTEINS IN HONEY BEE (*APIS MELLIFERA*) CELLULAR IMMUNITY

ERIKA GÁBOR<sup>1</sup>, GYÖNGYI CINEGE<sup>1</sup>, GÁBOR CSORDÁS<sup>1</sup>, VIKTOR HONTI<sup>1</sup>, TIBOR TÖRÖK<sup>2</sup>, KATALIN FOLKL-MEDZIHRADESKY<sup>3</sup>, ZSUZSANNA DARULA<sup>3</sup>, ÉVA KURUCZ<sup>1</sup>, ISTVÁN ANDÓ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Immunology Unit, Institute of Genetics, Biological Research Center of the Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>Department of Genetics, University of Szeged, Szeged, Hungary

<sup>3</sup>Proteomics Research Group, Institute of Genetics, Biological Research Center of the Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary

The immune system of insects involves humoral and cell-mediated responses. In humoral responses soluble effector molecules are produced, such as antimicrobial peptides. The effector cells of the cellular responses are the hemocytes. The hemocytes phagocytose microorganisms, form capsules around large foreign particles, produce antimicrobial peptides, matrix proteins and components of the hemolymph clot.

In order to explore basic mechanisms of *Apis mellifera* cell mediated immunity, our aim is to distinguish functionally different hemocyte types. We developed a panel of monoclonal antibodies identifying molecular markers expressed by different hemocyte sub-populations, the phagocytic granulo-

cytes, the oenocytes taking a part in the melanization reaction and the plasmatocytes involved in aggregation of the hemolymph. We found that one of the markers expressed by the plasmatocytes is the *A. mellifera* Hemolectin (Amel\Hml), which has human von Willebrand factor homology domains characteristic for proteins involved in coagulation and platelet aggregation. We defined another marker, expressed by oenocytes as the *A. mellifera* prophenoloxidase (Amel\PPO). In insects PPOs are important in the activation of the melanization cascade, during wound healing and the elimination of large foreign objects inside the body cavity.

This research was supported by grants NKFI K 120140, NKFI K 120142, GINOP-2.3.2-15-2016-00001, GINOP-2.3.2-15-2016-00035 and by the Hungarian National Beekeepers Association.

#### VALIDATION OF THE FLOW CYTOMETRIC EVALUATION OF STROMAL COMPOSITION OF MURINE LYMPH NODES

FANNI GÁBRIS, XINKAI JIA, ZOLTÁN KELLERMAYER, PÉTER BALOGH  
Department of Immunology and Biotechnology, University of Pécs

**Introduction:** Although the stromal cells constitute a minor fraction of lymph node cells, they have important roles in the maintenance of immunological responsiveness in mammals. For their quantitative analysis antibodies against podoplanin/gp38 shared between fibroblastic reticular cells (FRC) and lymphatic endothelium (LEC) in combination with CD31 identifying LEC and blood endothelium (BEC) are used. Our aim was to apply this labeling algorithm and validate it with chimeric animals with Thy-1/CD90 alloantigen or eGFP expression restricted to stromal subsets, or in mice with LEC-specific expression of eGFP.

**Materials and methods:** Lymph nodes from young adult BALB/c mice digested with liberase/DNase were stained for gp38/CD31 combined with CD45 and 7-AAD marking of leukocytes and dead cells, respectively. For chimera studies irradiated eGFP transgenic BALB/c mice were repopulated with wild-type BALB/c bone marrow (pan-stromal eGFP) or Thy-1.2 recipients reconstituted with Thy-1.1 allotype donors (FRC-restricted Thy-1.2). The gp38+/CD31+ phenotype of LECs was validated using Prox1<sup>eGFP</sup> mice.

**Results:** Using the gp38/CD31 labeling and CD45/7-AAD exclusion we could reproducibly identify LEC, BEC and FRC constituents. The stroma-restricted detection of eGFP in Wt→eGFP Tg chimeric samples showed similar composition in the eGFP+/CD45- host stromal fraction. We also found that the Thy-1.2 marker in Thy-1.1→Thy-1.2 chimeric animals was restricted to the gp38+/CD31- FRCs. Using this algorithm we extended the phenotypic analysis using anti-VCAM-1 and anti-ICAM-1 staining.

**Conclusion:** Our results confirm the interpretation of the

canonic algorithm of lymph node stromal analysis, which allows the inclusion of other cell surface markers for a more detailed characterization of stromal subpopulations.

#### MACHINE LEARNING ANALYSIS OF BLOOD CELL TRANSDIFFERENTIATION IN *DROSOPHILA MELANOGASTER*

VIKTOR HONTI<sup>1</sup>, GERGELY ISTVÁN VARGA<sup>1†</sup>, EDE MIGH<sup>2†</sup>, ATTILA BELEON<sup>2</sup>, ÁBEL SZKALISITY<sup>2</sup>, RÉKA HOLLANDI<sup>2</sup>, PÉTER HORVÁTH<sup>2</sup>, ÉVA KURUCZ<sup>1</sup>, ISTVÁN ANDÓ<sup>1\*</sup>, VIKTOR HONTI<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Immunology, Institute of Genetics, Biological Research Centre, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>Laboratory of Microscopic Image Analysis and Machine Learning, Institute of Biochemistry, Biological Research Centre, Szeged, Hungary

†equally contributed to the work

\*joint corresponding authors

The blood cells of *Drosophila melanogaster* – the hemocytes – play indispensable roles in the defense of the organism against microbes and parasitoid wasps. In the larva, three hemocyte types were described: the phagocytic plasmatocytes, the encapsulating lamellocytes and the melanizing crystal cells.

Our lineage tracing studies revealed that plasmatocytes – which were previously believed to be terminally differentiated cells – show plasticity and are capable of transdifferentiating into lamellocytes upon immune induction. Following this observation, it was shown that lamellocytes are heterogeneous regarding their morphology and transgene expression patterns, which led to the definition of novel hemocyte types.

To better define hemocyte classes and to understand their developmental relation, we established a novel method which enables culturing hemocytes *ex vivo*. Hemocyte types are distinguished by the expression of specific *in vivo* transgenes, and differentiation routes are analyzed with machine learning.

Our approach serves as a basis for the identification of key factors instrumental in plasmatocyte-lamellocyte transition and leads to a better understanding of macrophage plasticity, in general.

Our work is supported by OTKA NK-101730 (IA), PD-115534 (VH) and GINOP- 2.3.2-15-2016-00001 grants. The research of V. Honti and G. I. Varga was supported by the European Union and the State of Hungary, co-financed by the European Social Fund in the framework of TÁMOP-4.2.4.A/ 2-11/1-2012-0001 'National Excellence Program'.

#### HOW TO IMPROVE THE IMMUNOGENICITY OF T-CELL EPITOPE PEPTIDES

KATA HORVÁTI<sup>1</sup>, BERNADETT PÁLYI<sup>2</sup>, JUDIT HENCZKÓ<sup>2</sup>, GYULA BALKÁ<sup>3</sup>, ELEONÓRA SZABÓ<sup>4</sup>, VIKTOR FARKAS<sup>5</sup>, BEÁTA BIRI-KOVÁCS<sup>1, 6</sup>, BÁLINT SZEDER<sup>7</sup>, KINGA FODOR<sup>8</sup>, SZILVIA BÖSZE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>MTA-ELTE Research Group of Peptide Chemistry, Eötvös Loránd University, Hungarian Academy of Sciences, Budapest

<sup>2</sup>National Biosafety Laboratory, National Public Health Center, Budapest

<sup>3</sup>Department of Pathology, University of Veterinary Medicine, Budapest

<sup>4</sup>Laboratory of Bacteriology, Korányi National Institute for Tuberculosis and Respiratory Medicine, Budapest

<sup>5</sup>MTA-ELTE Protein Modelling Research Group, Eötvös Loránd University, Hungarian Academy of Sciences, Budapest

<sup>6</sup>Institute of Chemistry, Eötvös Loránd University, Budapest

<sup>7</sup>Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest

<sup>8</sup>Department of Laboratory Animal and Animal Protection, University of Veterinary Medicine, Budapest

T-cell epitopes from different proteins expressed by *Mycobacterium tuberculosis* (RV1886c, RV0341, RV3873) were selected based on previously reported antigenic properties. Relatively short linear T-cell epitope peptides generally have unordered structure, limited immunogenicity, and low *in vivo* stability. Therefore, they rely on proper formulation and on the addition of adjuvants.

Here we report a convenient synthetic route to induce a more potent immune response by the formation of a trivalent conjugate in spatial arrangement. As a core sequence, a Tuftsin derivative was used, which has been reported as a macrophage targeting peptide. Chemical and structural characterization of the vaccine conjugates was followed by the study of cellular uptake and localization. Immune response was assayed by the measurement of splenocyte proliferation and cytokine production, while vaccine efficacy was studied in a murine model of tuberculosis.

The conjugate showed higher tendency to fold and increased internalization rate into professional antigen presenting cells compared to free epitopes. Cellular uptake was further improved by the incorporation of a palmitoyl group to the conjugate and the resulted derivative possessed an internalization rate 10-times higher than the free epitope peptides. Vaccination of CB6F1 mice with free peptides resulted in low T-cell response. In contrast, significantly higher T-cell proliferation with prominent expression of IFN- $\gamma$ , IL-2, and IL-10 cytokines was measured for the palmitoylated conjugate. Furthermore, the resulted conjugate showed relevant vaccine efficacy against *Mycobacterium tuberculosis* infection.

**Reference:** Horváti K et al. *Vaccines* 2019; 7(3): 101.

**Acknowledgement:** OTKA 115431, 124077, 2018-1.2.1-

NKP-2018-00005, 1783-3/2018/FEKUTSTRAT, VEKOP-2.3.3-15-2017-00020, VEKOP-2.3.2-16-2017-00014, János Bolyai Research Scholarship

#### THE ROLE OF MASP-1 IN THE ALTERNATIVE PATHWAY ACTIVATION

ANDREA KOCSIS<sup>1</sup>, BOGLÁRKA KOVÁCS<sup>1</sup>, BARBARA VÉGH<sup>1</sup>, RÁHEL DANI<sup>1</sup>, NOÉMI SÁNDOR<sup>2</sup>, GÁBOR OROSZLÁN<sup>1</sup>, JÓZSEF DOBÓ<sup>1</sup>, PÉTER ZÁVODSZKY<sup>1</sup>, GÁBOR PÁL<sup>3</sup>, PÉTER GÁL<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

MASP-1 (mannose-binding lectin-associated serine protease 1) is a key protease of the lectin pathway (LP) of the complement system. Previously, using specific MASP inhibitors, we have clarified the central role of MASP-1 in LP activation. Recently, we have discovered a novel MASP-1 function distinct from LP activation. In alternative pathway (AP) selective ELISA assays using normal human serum, we were able to attenuate complement activation through the inhibition of MASP-1. By using MASP-1 inhibitors of different mechanisms of action, we unambiguously proved that inhibition of MASP-1 is responsible for the loss of AP activity. This phenomenon provided an unexpected link between the LP and AP and shed light on an unknown role of MASP-1. In order to reveal the molecular mechanism, first we verified that our *in vitro* evolved MASP-1 inhibitor, SGMI-1 does not directly inhibit Bb-generation by Factor D, or C3b-generation by the C3bBb complex. The effect of blocking the AP by MASP-1 inhibitors depends on the activator surface. C3b deposition induced by bacterial LPS can be significantly hindered by MASP-1 inhibition. On zymosan, the effect is less pronounced; the inhibition of MASP-1 resulted in the loss of C3b deposition only at low serum concentration. Detected by fluorescent flow cytometry, MASP-1 inhibitor resulted in a well-defined reduction of C3b deposition on the surface of *E. coli* bacteria. Our findings corroborated that inhibition of MASP-1 attenuates AP activation in several experimental settings including the surface of living Gram-negative bacteria.

#### PROTEOMIC ANALYSIS OF HUMAN BLOOD-DERIVED OSTEOCLAST CELLS DURING DIFFERENTIATION BY TANDEM MASS SPECTROMETRY

ORSOLYA TÜNDE KOVÁCS<sup>1</sup>, ESZTER TÓTH<sup>2</sup>, OLIVÉR OZOHANICS<sup>3</sup>, LÁSZLÓ DRAHOS<sup>2</sup>, EDIT BUZÁS<sup>1</sup>, GYÖRGY NAGY<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics, Cell-and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest

<sup>2</sup>Research Center for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest

<sup>3</sup>Department of Medical Biochemistry, Semmelweis University, Budapest

<sup>4</sup>Buda Hospital of the Hospitaller, Budapest

**Introduction:** Osteoclasts have essential role in certain rheumatological inflammatory disorders, however the detailed pathomechaism of these diseases is not yet fully understood. In this regard the differentiation of osteoclasts from human blood derived monocytes is an important process. Nevertheless, we have lack of data about the molecular changes during osteoclast differentiation, and the proteome of osteoclasts is still unknown.

**Aims:** Our aims were to optimize a sample preparation and analytical method using nanohole-MS/MS for the proteomic analysis of osteoclasts and their differentiation. After optimizing the methods using healthy samples, we planned to identify and compare the expressed proteins of monocytes, preosteoclasts and osteoclasts.

**Method:** First, we collect blood samples from healthy donors and isolate monocytes by magnetic separation. After this, preosteoclasts and osteoclasts are differentiated from monocytes *in vitro* using specific growth factors. Next, monocytes, preosteoclast and osteoclast samples are lysed, proteins are reduced, alkylated and digested with trypsin. After C18 clean-up, peptides are separated with nanoHPLC and analyzed with tandem mass spectrometry. The evaluation of raw data is performed using different proteomic databases and softwares.

**Results:** We have successfully optimized the proteomic sample preparation and analysis for maximizing the number of identified proteins and minimizing false positive results. We have determined the proteome of monocytes, preosteoclast, as well as osteoclast samples. Based on our preliminary results there are significant differences among the expressed proteins during osteoclast differentiation.

**Conclusion:** The developed sample preparation protocol, the applied chromatographic and mass spectrometric conditions, and the properly adjusted evaluation methods are fully appropriate for the proteomic analysis of monocytes, preosteoclasts and osteoclasts.



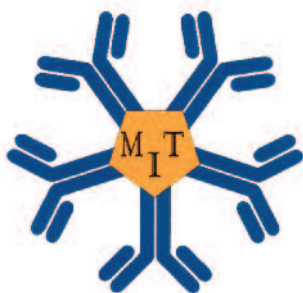
## 'BEIGE' CROSS TALK BETWEEN THE IMMUNE SYSTEM AND METABOLISM

KRISZTIAN KVELL, KRISZTINA BANFAI, DAVID ERNSZT, ATTILA PAP, PETER BAI, KITTI GARAI, DJEDA BELHARAZEM, JUDIT E. PONGRACZ  
Department of Pharmaceutical Biotechnology,  
Faculty of Pharmacy, University of Pecs

With thymic senescence the epithelial network shrinks to be replaced by adipose tissue. Transcription factor TBX-1 controls thymus organogenesis, however, the same TBX-1 has also been reported to orchestrate beige adipose tissue development. Given these different roles of TBX-1, we have assessed if thymic TBX-1 expression persists and demonstrates this dualism during adulthood. We have also checked whether thymic adipose involution could yield beige adipose tissue.

We have used adult mouse and human thymus tissue from various ages to evaluate the kinetics of TBX-1 expression, as well as mouse (TEP1) and human (1889c) thymic epithelial cells (TECs) for our studies. Electron micrographs show multi-locular lipid deposits typical of beige adipose cells. Histology staining shows the accumulation of neutral lipid deposits. qPCR measurements show persistent and/or elevating levels of beige-specific and beige-indicative markers (TBX-1, EAR-2, UCP-1, PPAR-gamma). We have performed miRNome profiling using qPCR-based QuantStudio platform and amplification-free NanoString platform. We have observed characteristic alterations, including increased miR21 level (promoting adipose tissue development) and decreased miR34a level (bias towards beige adipose tissue differentiation). Finally, using the Seahorse metabolic platform we have recorded a metabolic profile (OCR/ECAR ratio) indicative of beige adipose tissue.

In summary, our results support that thymic adipose tissue emerging with senescence is bona fide beige adipose tissue. Our data show how the borders blur between a key immune tissue (the thymus) and a key metabolic tissue (beige adipose tissue) with senescence. Our work contributes to the understanding of cross talk between the immune system and metabolism.



## THE DIFFERENTIAL ROLE OF CR3 AND CR4 IN ADHERENCE AND PODOsome FORMATION UNDER INFLAMMATORY CONDITIONS

SZILVIA LUKÁCSI<sup>1</sup>, TAMÁS GERECSÉI<sup>2, 3</sup>, KATALIN BALÁZS<sup>4</sup>,  
BARBARA FRANCSZ<sup>5</sup>, BÁLINT SZABÓ<sup>2</sup>, ANNA ERDEI<sup>1, 4</sup>, ZSUZSA BAJTAY<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>MTA-ELTE Immunology Research Group, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Biological Physics, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Nanobiosensorics "Lendület" Group, Institute of Technical Physics and Material Sciences, Centre for Energy Research, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

<sup>4</sup>Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>5</sup>CellSorter Company for Innovations, Budapest, Hungary

CR3 (CD11b/CD18) and CR4 (CD11c/CD18), the leukocyte specific  $\beta_2$ -integrins, are often assumed to have similar functions. Previously however, we proved that under physiological conditions CR4 is dominant in the adhesion to fibrinogen of monocyte-derived macrophages (MDMs) and dendritic cells (MDDCs).

Here, using inflammatory conditions, we prove that the expression of these  $\beta_2$ -integrins changes differently on MDMs and MDDCs after LPS treatment, suggesting a cell type specific regulation. Using mAb24, specific for the high affinity conformation of CD18, we showed that the activation and recycling of  $\beta_2$ -integrins is significantly enhanced upon LPS treatment.

Studying the formation of podosomes, we found major differences between MDMs and MDDCs. While MDMs retain podosome formation after LPS activation, MDDCs lose this ability, which results in a significantly reduced force of adhesion. We show that with the loss of podosomes the distribution of CR3 and CR4 changes, they become concentrated intracellularly in the cell body and in membrane lamellae on the leading edge. Adherence to fibrinogen was assessed by a classical adhesion assay and a computer-controlled micropipette, capable of measuring adhesion strength. While both receptors participated in adhesion, we demonstrated that CR4 exerts a dominant role in the strong attachment of MDDCs.

LPS treatment changes the expression and role of CR3 and CR4, proving our hypothesis, that the number and ratio of cell surface receptors influences the outcome of cell-matrix interactions. Here we provide evidence highlighting the functional differences between macrophages and dendritic cells, and a strong indication that podosomes are essential for firm cell adhesion.

### COMPLEMENT CLASSICAL AND ALTERNATIVE PATHWAY HIGH ACTIVITY GENOTYPES – IMPACT ON RENAL ALLOGRAFT SURVIVAL

BLANKA MEZŐ<sup>1</sup>, ROMAN REINDL-SCHWAIGHOFER<sup>2</sup>, FARSAF ESKANDARY<sup>2</sup>, ANDREAS HEINZEL<sup>2</sup>, MARKUS WAHRMANN<sup>2</sup>, KONSTANTIN DOBERER<sup>2</sup>, ANDREAS HEILOS<sup>3</sup>, GREGOR BOND<sup>2</sup>, JOHANNES KLÄGER<sup>4</sup>, NICOLAS KOZAKOWSKI<sup>4</sup>, HELMUTH HASLACHER<sup>5</sup>, RAINER OBERBAUER<sup>2</sup>, ONDŘEJ VIKLICKÝ<sup>6</sup>, PETRA HRUBÁ<sup>6</sup>, PHILIP F. HALLORAN<sup>7</sup>, KRISZTINA RUSAI<sup>3</sup>, ZOLTÁN PROHÁSZKA<sup>1</sup>, GEORG A. BÖHMIG<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Research Laboratory, IIIrd Department of Internal Medicine and MTA-SE Research Group of Immunology and Hematology, Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Division of Nephrology and Dialysis, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>3</sup>Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>4</sup>Department of Clinical Pathology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>5</sup>Department of Laboratory Medicine, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

<sup>6</sup>Department of Nephrology, Transplant Center, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague, Czech Republic

<sup>7</sup>Alberta Transplant Applied Genomics Centre, ATAGC, University of Alberta, Edmonton, AB, Canada

**Background:** Complement activation may contribute to donor-specific antibody (DSA)-triggered transplant injury. Here, we investigated whether the genetically determined intrinsic strength of the classical pathway (CP) and amplification via the alternative pathway (AP) influences DSA pathogenicity.

**Methods:** CP activity was defined by C4 gene copy number variation, and an AP complotype according to three functional variants in C3 [R102G (C3S/C3F)], factor B (R32Q) and factor H (V62I). The impact of CP and AP functionality on blood complement profiles and morphologic/molecular features of late antibody-mediated rejection (ABMR) was studied in a primary cohort of 83 DSA-positive biopsied patients [ABMR: n=47] identified upon cross-sectional HLA antibody screening of 741 kidney allograft recipients after a median of 5 years post-transplantation. The effect of the AP complotype on long-term graft survival was evaluated in an unselected bi-center (Prague, Vienna) cohort of 660 renal transplants recipients.

**Results:** In DSA-positive subjects >4 C4 gene copies were associated with increased serum C4 and C4d positivity, but did not impact on morphological and molecular ABMR activity. In contrast, a high activity AP complotype [C3<sub>102G</sub>, fB<sub>32R</sub> as well as fH<sub>62V</sub> variants] associated with C3 consumption showed enhanced microcirculation inflammation (g+ptc score; P=0.04) and a trend towards higher molecular ABMR scores (P=0.11). In the unselected transplant cohort,

the same complotype was related to adverse death-censored graft survival [P=0.037; Cox model: hazard ratio 1.45 (95% confidence interval: 0.98-2.15, P=0.057)].

**Conclusion:** Our study suggests a contribution of high activity complement genotypes to the phenotypic presentation of late ABMR. The intrinsic strength of AP amplification may thereby influence ABMR activity and influence long-term renal allograft survival.

### DIVERSE FUNCTIONS OF CR3 AND CR4 $\beta_2$ -INTEGRINS EXPRESSED BY NORMAL AND LEUKAEMIC HUMAN B LYMPHOCYTES

Z. NAGY-BALÓ<sup>1</sup>, S. LUKÁCSI<sup>1, 2</sup>, B. MÁCSIK-VALENT<sup>1, 2</sup>, Z. BAJTAY<sup>1, 2</sup>, A. ERDEI<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>MTA-ELTE Immunology Research Group, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

CR3 and CR4 are known for long to participate in the adhesion and migration of myeloid cells. Since the role of these  $\beta_2$ -integrins in human B lymphocytes have not been extensively studied yet, we set out to investigate their expression and function on B cells isolated from healthy donors and chronic lymphocytic leukaemia (CLL) patients.

Measuring the expression of these receptors by flow cytometry on normal human B cells we found, that resting B cells do not express CR3 and CR4, after activation however, they become positive for CR4. Analysing the function of this  $\beta_2$ -integrin by classical adhesion- and transwell-assay we found, that it contributes to the adhesion and migration of these cells.

In certain cases B cells of CLL patients express CR3 and CR4, and the level of the expression correlates with the progression of the disease. Although it might be assumed that these integrins contribute to the elevated adhesive and migratory capacity of the malignant cells, this has not been proven so far. Studying their expression and function we found that the B cells of all patients expressed CR4, while CR3 could be detected rarely. While the role of CR3 on CLL-B cells is still undefined, we found that CR4 clearly contributes to the adhesion and migration towards the chemokine SDF-1. Thus our finding reveals the role of CR4 in the pathomechanism of the disease, since it might help the malignant cells to reach the protective niches of the bone marrow more efficiently.

EXPRESSION AND ROLE OF CXCR4-CXCL12 SIGNALING IN COLONIZATION OF DEVELOPING BURSA OF FABRICIUS  
VIKTÓRIA HALASY<sup>1</sup>, NÓRA FEJSZÁK<sup>1</sup>, TAMÁS KOVÁCS<sup>1</sup>, LILI ORBÁN<sup>1</sup>, SONJA HÄRTLE<sup>2</sup>, NÁNDOR NAGY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Stem Cells and Experimental Embryology, Department of Anatomy, Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Veterinary Sciences, Institute for Animal Physiology, Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany

**Introduction:** Bursa of Fabricius is a central lymphoid organ of the birds responsible for the B cell maturation and the antigen specific IgM-IgG switch. In the developing avian embryo B cell precursors migrate to the epithelio-mesenchymal rudiment of the bursa where they proliferate and diversify their B cell receptor repertoire using gene conversion. Around hatching, these diversified B cells start to emigrate from the cortical region of the bursal lymphoid follicles in order to populate the peripheral lymphoid organs. Chemokines are the central regulators of directed cell migration. In mammals the presence of CXCR4, a receptor for the chemokine stromal cell-derived factor-1 (SDF1, also named CXCL12) mediates migration of leukocytes and hematopoietic progenitors in response to CXCL12. Recent microarray work reveals different expression levels of CXCR4/CXCL12 signaling in developing avian B cells but very little is known about the regulation of the B cell migratory processes.

**Methods and Results:** The first aim of this work was to analyze the normal expression pattern of CXCR4 and CXCL12 during development of the bursa of Fabricius and for this purpose we have used in situ hybridization technique. CXCR4 receptor is first expressed by B cell progenitors in the bursa at embryonic day 10 (E10) and show an increasing expression of the receptor from the B cell immigration until hatch. After hatching CXCR4 expression is slowly downregulating from chB6<sup>+</sup> medullary B cells. CXCL12 mRNA expression is detected in the bursa mesenchyme during all stages of B cell colonization: earliest CXCL12 expression was observed at E10 in the subepithelial mesenchyme. As lymphoid cells colonize the surface epithelium and induce follicle bud formation CXCL12 expression decrease from the mesenchyme and becomes more pronounced inside the developing follicles. To determine whether the CXCR4/CXCL12 signaling mediates migration of avian B cell precursors we have investigated the effect of inhibiting endogenous CXCR4 signaling using chori-allantoic membrane (CAM) assays. During this experiment E9 old precolonized embryonic bursa of Fabricius was injected with AMD3100 (CXCR4 antagonist) and transplanted to the surface of age matched GFP-chicken CAM. The effect of AMD3100 treatment was assessed in tissue sections immunostained with B cell, dendritic cell and macrophages

markers. Analysis of CAM grafts showed considerable reduction of B cells in follicle buds.

**Conclusion:** Our results demonstrate that the CXCR4/CXCL12 pathway represent a significant signal for the migration of the B cell precursors into the bursa primordium and the colonization of the bursal follicles.

**Grant NFKI:** 124740

IN VIVO CHARACTERIZATION OF NEUTROPHILS GENERATED IN VITRO FROM IMMORTALIZED HOXB8-TRANSDUCE MYELOID PROGENITOR CELLS

ANITA OROSZ, ATTILA MÓCSAI

Semmelweis University, Department of Physiology, Budapest

Neutrophils play a critical role in the innate immunity. However, deeply understanding their biology has been challenging, as they are short-lived, terminally differentiated cells. Our aim is to overcome this obstacle using the HoxB8-driven, immortalized myeloid progenitor cell line. This allows us to generate unlimited amounts of neutrophils, followed by detailed analysis of various cell functions.

HoxB8 progenitors were cultured in medium containing  $\beta$ -estradiol. Neutrophils were grown in  $\beta$ -estrogen free medium supplemented with G-CSF. HoxB8 chimeras were generated with the adoptive transfer of HoxB8 progenitors. Migration and phagocytosis assays were performed in vivo. KBxN serum transfer arthritis model was used to monitor HoxB8 neutrophils' role in autoantibody-induced inflammation.

Upon adoptive transfer of progenitors, HoxB8 neutrophils soon appeared in the circulation of the recipients'. These neutrophils were able to migrate into the inflamed peripheral tissues, where they carried out phagocytosis. However, HoxB8 neutrophils died in 2 days, possibly because progenitors were unable to colonize the bone marrow permanently. Upon arthritogenic serum treatment, chimeras containing only WT Hoxb8 neutrophils developed a systemic joint inflammation, comparable to the WT animals. Meanwhile Syk KO HoxB8 neutrophil-containing chimeras seemed to be completely protected in the same circumstance.

The HoxB8 progenitor cell line is a robust tool to generate neutrophils in vitro, which seem to be functionally active in vivo. Their role in acute inflammation further proves the cell line's utility in wide-ranging studies of neutrophils. Moreover, the in vitro cultured HoxB8 progenitors can act as good targets for genetic modifications, manifesting on the neutrophil level.

#### FACTOR H-RELATED PROTEINS FHR1 AND FHR5 INTERACT WITH EXTRACELLULAR MATRIX LIGANDS AND MODULATE COMPLEMENT ACTIVATION

ALEXANDRA PAPP<sup>1</sup>, BARBARA UZONYI<sup>2</sup>, KRISZTIÁN PAPP<sup>2</sup>, DAVID ERMERT<sup>3</sup>, MARCELL CSERHALMI<sup>1</sup>, ÁDÁM I. CSINCSI<sup>1</sup>, ANNA ERDEI<sup>1, 2</sup>, ANNA M. BLOM<sup>3</sup>, MIHÁLY JÓZSI<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>MTA-ELTE Immunology Research Group, Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Department of Translational Medicine, Lund University, Sweden

<sup>4</sup>MTA-ELTE Complement Research Group, Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

Components of the extracellular matrix (ECM), when exposed to body fluids may promote local complement activation and inflammation. Pathologic complement activation at the glomerular basement membrane and at the Bruch's membrane is implicated in renal and eye diseases, respectively. Binding of soluble complement inhibitors to the ECM, including factor H (FH), is important to prevent excessive complement activation. Since the FH-related (FHR) proteins FHR1 and FHR5 are also implicated in these diseases, our aim was to study whether these FHRs can also bind to ECM components and affect the regulatory activity of FH and complement activation. Binding studies and competition between FH and FHRs for single ECM proteins were measured by ELISA and in a microarray format. Complement activation and cofactor assays were performed by ELISA, microarray and Western blot. We identified laminin, fibromodulin, osteoadherin and PRELP as ligands of FHR1 and FHR5, and found that FHR5 bound to these ECM-proteins via its middle region. FHR1 and FHR5 inhibited FH binding to the identified ECM proteins in a dose-dependent manner, which resulted in reduced FH cofactor activity. In functional assays, FHR5 enhanced alternative pathway activation when added to serum, resulting in increased deposition of C3-fragments, factor B and C5b-9 on ECM proteins. Our results identify novel ECM ligands of FH family proteins and indicate that FHR1 and FHR5 are competitive inhibitors of FH on ECM and, when bound to these ligands, they may enhance local complement activation and inflammation under pathological conditions.

#### EFFECTS OF HUMAN HERPESVIRUS 6 ON CYTOKINE RELEASE

ZSÓFIA PÓLAI<sup>1</sup>, KATALIN RÉKA TARCSAI<sup>1</sup>, EVA ELIASSEN<sup>2</sup>, DHARAM V. ABLASHI<sup>2</sup>, KÁROLY NAGY<sup>1</sup>, JÓZSEF ONGRÁDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Semmelweis University, Budapest

<sup>2</sup>HHV-6 Foundation, Santa Barbara, CA, USA

Roseoloviruses infect CD4 cells, and the infection has an effect on the immunity of the attacked cell. Human herpesvirus (HHV)-6A, HHV-6B and HHV-7 bind different cell surface receptors consequently induce different messenger RNAs and cytokine/chemokine release. Of the three Roseoloviruses, HHV-6B seems to elicit the most severe immunocompromised conditions in both primary and reactivated infections. The cytokine production by Roseoloviruses have already partially described both *in vivo* and *in vitro*.

Beside infectious particles, herpes viruses produce high quantity of non-infectious particles that might also affect the biology of immune cells. In our study we used heat- and UV-inactivated virus preparations to infect MOLT-3 cells *in vitro*. At different time intervals, aliquots of mock-infected, infected and inactivated-virus-infected cells as well as supernatants were collected during the whole infection cycle. Production of anti-inflammatory and pro-inflammatory key cytokines was quantified by measuring protein release with commercial ELISA kits and the synthesis of mRNA by commercial RT-PCR kits.

Additionally, data shows that one of the earliest transcribed gene of HHV-6 causes a reduced interferon release in cell culture, which eventuates a less efficient defense from host side.

Our results suggest that cytokines elicited by non-replicating particles might regulate the immune system. These data draw attention onto further studies in which cytokine and chemokine production as well as regulatory mechanisms can be investigated by single gene expression.

#### COMPLEMENT AND TRANSPLANTATION: PATHOPHYSIOLOGY AND DIAGNOSTIC CHALLENGES

ZOLTÁN PROHÁSZKA

Research Laboratory, IIIrd Department of Internal Medicine, and MTA-SE Research Group of Immunology and Hematology, Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University, Budapest

Complement is a tightly regulated plasma enzyme system responsive to various danger signals related to pathogens, to allo- or autoimmune mechanisms, or to altered-self structures. Organ transplantation is a complex field of modern medicine in which almost all triggers of complement activation may be present, or develop during disease course. In addition, organ replacement therapies, including hemodialysis



apparatus, extracorporeal membrane oxygenators, or other organ replacement devices represent an extra risk for the development of complement dysregulation, by sequestering complement regulators to artificial surfaces.

Complement mediated kidney diseases with inherited and acquired pathogenic factors may represent important risk factors for disease recurrence after kidney transplantation. Careful, thorough evaluation before transplantation and tight monitoring thereafter is essential for good graft survival. We analyzed more than 70 patients with atypical hemolytic uremic syndrome, half of them requiring transplantation. Identification of the pathogenic factors led to firm diagnosis and improved therapy for most of them.

Hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy is a multifactorial complication, we consecutively followed more than 50 pediatric patients in our centers and evaluated complement pathway activities, components and sC5b-9 levels. Early raise in complement activation was predictive for later development of TMA, and should therefore be considered as an alarming sign leading to careful monitoring of all TMA activity markers.

Thrombotic microangiopathy is frequently fatal complication after cardiac transplantation, especially in patients with sepsis, or with prolonged operation time requiring mechanical circulatory support, or with extracorporeal membrane oxygenation. In the past 5 years nearly 30 patients were evaluated with suspected TMA for complement dysregulation and complex coagulopathy after cardiac transplantation, and results facilitated extended therapy with plasma supportation leading to 60% 1-year survival.

The presentation will review core pathophysiology of complement in the context of transplantation, and illustrative case presentation will highlight the diagnostic process and advances in therapy.

#### TACROLIMUS ENHANCED MTORC1/2 ACTIVITY AND ITS POTENTIAL IMPORTANCE IN POST-TRANSPLANT RENAL CELL CARCINOMA

ANNA SEBESTYÉN<sup>1</sup>, TITANILLA DANKÓ<sup>1</sup>, ILDIKÓ KRENCZ<sup>1</sup>, ENIKŐ VETLÉNYI<sup>1</sup>, DOROTTYA MOLDVAI<sup>1</sup>, GÁBOR PETÓVÁRI<sup>1</sup>, GYULA VÉGSŐ<sup>2</sup>, JUDIT PÁPAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1<sup>st</sup> Department of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Transplantation and Surgery, Semmelweis University, Budapest, Hungary

The combination of immunosuppressive agents is a strategy to minimize morbidity and mortality while maximizing overall effectiveness in transplantation. Tacrolimus is a widely used calcineurin inhibitor in kidney transplantation – however, the available immunosuppressive drugs allow multi-choices and it is well-known, that its prolonged use is nephrotoxic and potentially tumorigenic. In our work, the mTOR and metabolic activity of human post-transplant renal

carcinomas (RCCs) and the *in vitro* effect of tacrolimus and mTORIs were analyzed.

The proliferation, the mTOR pathway activation and the expression of other metabolic enzymes (GLS, ACS2, CPT1A) were studied using *in vitro* renal cell carcinoma and “normal” tubular epithelial cell cultures and expression analyses (Western blots, WES Simple, TMA immunohistochemistry) in treated cells and in post-transplant and non-transplant human RCCs.

In “normal” tubular epithelial cells, tacrolimus increased mTOR activity. Similarly, mTOR activity was higher in end-stage kidneys of transplant recipients compared to other patients. Tacrolimus enhanced the proliferation of certain RCC cell lines and resulted an increase in mTORC1/2 activity. Moreover, in these cells mTORC1/2 inhibitor showed higher anti-proliferative effect compared to rapamycin. According to our results, mTORC2 activity was significantly higher in post-transplant than in non-transplant human RCCs. Additionally, the *in situ* expression analyses showed other bioenergetic mechanisms as good therapeutic targets in these cancers.

Our results underline the role of tacrolimus treatment in the activation of the mTOR pathway which may contribute to the development of post-transplant RCCs. Based on these, mTOR-inhibitor-based conversion may have a potential benefit to prevent or treat post-transplant malignancies.

Supports: NKFI-FK-128404, FKIP, ÚNKP and National Bionics Program (Project no. ED\_17-1-2017-0009) grant.

#### SYSTEMIC TREATMENT OF RENAL CARCINOMA

ÉVA SZEKANECZ, BALÁZS JUHÁSZ, JUDIT TÓTH, PÉTER ÁRKOSY

Clinic of Oncology, Clinical Centre, University of Debrecen

In spite of the fact that a wide range of immuncheckpoint inhibitor treatments are already available for treating metastatic renal cell cancer (MRCC), RCC still remains a disease with poor prognosis and high mortality. Despite new and relevant diagnostic and therapeutic improvements, curative results were obtained only in case of surgical management of early stage disease. Systemic treatment is administered only in metastatic stage of clear cell cancer. Non-specific cytotoxic drugs are not used in our recent practice any more but a variety of targeted therapies, cytokines to immunotherapy as a single agent or in various combinations (even with local therapies like irradiation). Both types of immuncheckpoint inhibitors (anti CTLA4 and anti- PD-1/PDL-1) are available also as monotherapy or in combination in different lines of oncotherapy. Current therapies are based on different molecular pathways therefore we have a number of effective agents already a long ago. Unfortunately, there are not enough predictive biomarkers for estimating the aggressiveness of kidney cancer.

In the presentation, we give just a short overview of the clinical presentation, risk factors prognostic models and diagnostic tools of the disease: as there’s no „one fits all”

kind of therapy for the various subsets of RCC, each patient needs a multidisciplinary approach of the treatment plans. Thus, we have focused more on collecting those pharmacological approaches that showed clinical response and are included in the regulatory timelines in the treatment of advanced (metastatic) disease.

#### OSTEOCARDIOLOGY: COMMON IMMUNO-INFLAMMATORY MECHANISMS IN ATHEROSCLEROSIS AND OSTEOPOROSIS

ZOLTÁN SZEKANEZ

University of Debrecen, Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Debrecen, Hungary

Cardiovascular (CV) disease and osteoporosis (OP) have become increasing challenges in the ageing population and even more in patients with inflammatory rheumatic diseases, such as rheumatoid arthritis (RA), spondyloarthropathies, and systemic lupus erythematosus (SLE). Here we will first discuss the common pathogenic mechanisms in atherosclerosis and bone loss. As numerous immune-inflammatory cells and mediators are implicated in these processes, we will only give a general overview of these processes. As both CVD and OP are highly accelerated by systemic inflammation and autoimmunity, we will briefly present the “Bermuda triangle” of CVD, OP and inflammatory rheumatic diseases. We will choose RA as a prototype as the greatest amount of information is available in this disease. Finally, we will present some evidence that atherosclerosis, OP and, if present, inflammation may be simultaneously and effectively targeted.

#### TRASTUZUMAB DERIVED HER2-SPECIFIC CAR T-CELLS SUCCESSFULLY ENGAGE TARGET EPITOPES THAT ARE NOT ACCESSIBLE TO ANTIBODIES

ARPAD SZOOR<sup>1</sup>, GÁBOR TOTH<sup>1</sup>, BARBARA ZSEBIK<sup>1</sup>, VIKTORIA SZABO<sup>1</sup>, ZELIG ESHHAR<sup>2</sup>, HINRICH ABKEN<sup>3</sup>, GYORGY VEREB<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>2</sup>Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel

<sup>3</sup>Regensburg Center for Interventional Immunology, Regensburg, Germany

Targeting HER2 by monoclonal antibodies improves the outcome for advanced breast cancer patients, however, therapy resistance is frequent. One important mechanism by which resistance to targeted antibody therapy may develop is epitope masking and steric hindrance through various cell surface and extracellular matrix components such as sialomucins, or the CD44/Hyaluronan complex present in the tumor. In an attempt to overcome this physical barrier, we have created actively moving primary human T-cells with a CD28-zeta chimeric antigen receptor that targets HER2 using a trastuzumab-derived scFv.

HER2-CAR T-cell activation was verified by ELISA and cytotoxicity assays using the HER2 positive MDA-HER2 and

JIMT-1 cell lines as targets. In co-culture assays, either saturating doses of trastuzumab combined with NK-92 cells or HER2-specific CAR T-cells equally well recognized and killed HER2-positive cell monolayers. Next, we generated JIMT-1 spheroids to compare their effector functions in 3D cultures where cells have established an extracellular matrix. We found that only CAR-T-cells penetrated all the way into the core region of tumor spheroids and exhibited cytotoxic activity there. Coherent with this, combined long-term treatment with trastuzumab plus NK-92 cells only temporarily retarded the growth, but did not induce the regression of clinically trastuzumab-resistant breast cancer xenografts in NSG mice, however, a single dose of HER2-specific CAR T-cells eradicated the tumors and consequentially lead to long-term overall survival.

In summary, we show here that actively moving CAR T-lymphocytes successfully combat tumor cells through target epitopes that are otherwise not accessible to passively diffusing antibodies owed to a well-developed ECM.

#### HEADCASE REGULATES HEMOCYTE DIFFERENTIATION IN DROSOPHILA MELANOGASTER

GERGELY ISTVÁN VARGA<sup>1</sup>, GÁBOR CSORDÁS<sup>1</sup>, FERENC JANKOVICS<sup>1</sup>, GYÖNGYI CINEGE<sup>1</sup>, RITA SINKA<sup>2</sup>, ÉVA KURUCZ<sup>1</sup>, ISTVÁN ANDÓ<sup>1\*</sup>, VIKTOR HONTI<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Genetics, Biological Research Centre, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>Department of Genetics, Faculty of Science and Informatics, University of Szeged, Hungary

\*Joint corresponding authors

In the fruit fly *Drosophila melanogaster*, the differentiation of the innate immune cells, the hemocytes is controlled by a complex network of signaling pathways. We isolated headcase (*hdc*), the ortholog of the human tumor suppressor HECA which is expressed in one of the larval immune compartments, the lymph gland. Headcase is downregulated in hemocytes that leave the compartment upon immune induction, proposing that it may act as a regulator of hemocyte differentiation.

P-element conversion and remobilization screens were carried out to generate a *hdc*-Gal4 driver and an amorphic *hdc* allele. Gal4-UAS system was applied to study the expression pattern of the factor and to silence *hdc* by RNAi. A candidate-based screen was performed to identify the interactors of Hdc.

In the lymph gland of the second instar larva, *hdc* expression was detected in the hemocytes, as well as in the hematopoietic niche (PSC), however, the number of *hdc* expressing cells dramatically reduced by the end of the larval development. In *hdc* mutant larvae, abnormal hemocyte differentiation was observed. By silencing *hdc* with hemocyte specific drivers, we mapped the focus of the mutation to the hematopoietic niche. In a PSC-specific screen, we identified the JAK/STAT, the Decapentaplegic and the Hedgehog pathways as potential interactors of Hdc.

Our results show that Hdc is a key regulator of hemocyte



differentiation via its interaction with the JAK/STAT, the Decapentaplegic and the Hedgehog pathways.

Our work is supported by OTKA NK-101730 (IA), PD-115534 (VH), GINOP-2.3.2-15-2016-00001 and TÁMOP-4.2.4.A/ 2-11/1-2012-0001 'National Excellence Program' grants.

#### COPY-NUMBER VARIATIONS OF COMPLEMENT FACTOR H (CFH) AND CFH-RELATED GENES IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITIS OR aHUS

NÓRA VESZELI, NÓRA GARAM, BLANKA MEZŐ, ÁGNES SZILÁGYI, DOROTTYA CSUKA, ZOLTÁN PROHÁSZKA

Research Laboratory, IIIrd Department of Internal Medicine, and MTA-SE Research Group of Immunology and Hematology, Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University, Budapest

Genetic analyses including the detection of copy-number variations (CNVs) and complex genomic rearrangements in complement Factor H (CFH) and CFH-related (CFHR) genomic region are important approaches for patients with glomerulonephritis (GN) and atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). Our aim was to investigate CNVs and complex genomic rearrangements in CFH/CFHR genomic region in large number of patients with GN or aHUS. Multiplex ligation-dependent probe amplification assay covering the CFH/CFHR region was performed regarding 177 patients with aHUS and 185 patients with GN patients. Normal copies of CFH/CFHRs were detected in 224 patients and the common CFHR3/CFHR1 deletion was identified in 120 patients. In 13 patients (8 with GN, 5 with aHUS) unusual deletions/duplications/rearrangements were identified therefore we investigate whether these genetic alterations resulted in abnormal/hybrid CFHR protein expression. In 5 patients with GN, hybrid proteins consisting of FHR2 SCRs1-2/FHR5, FHR3 SCRs 1-2/FHR1 or FHR2 SCRs 1-2/probably FHR1 were identified by western blot. The genomic break-points were verified with PCR and DNA sequencing. Alternative pathway dysregulation was observed in patient with FHR2/ FHR5 hybrid protein. In the other 8 patients (5 with aHUS, 3 with GN) with various deletion/duplication in CFHR1, CFHR3 and/or CFH, no signs of presence of abnormal/hybrid protein was detected. Based on our data, the observed hybrid proteins are possibly involved in the pathomechanism of GN. Therefore monitoring CNVs in the CFHR gene cluster in aHUS and GN patients is suggested in order to identify hybrid genes that may have disease-causing effect.

**Funding:** Hungarian Scientific Research Fund (KH\_18), the Higher Education Institutional Excellence Program of the Ministry of Human Capacities in Hungary within the framework of the molecular biology thematic program of Semmelweis University.

#### SPREADING OF ANTIBACTERIAL RESPONSE BY MAST CELL-DERIVED EXTRACELLULAR VESICLES

KRISZTINA V. VUKMAN<sup>1</sup>, FERENCZ ANDREA<sup>2</sup>, DANIELLA FEHÉR<sup>2</sup>, KRISZTINA JUHOS<sup>2</sup>, PÉTER LŐRINCZ<sup>3</sup>, TAMÁS VISNOVITZ<sup>1</sup>, ANNA KONCZ<sup>1</sup>, ÁDÁM OSZVALD<sup>1</sup>, BARBARA W. SÓDAR<sup>1</sup>, KRISZTINA PÁLÓCZI<sup>1</sup>, ESZTER TÓTH<sup>1</sup>, ANDRÁS FÖRSÖNITS<sup>1</sup>, DELARAM KHAMARI<sup>1</sup>, ALICIA GALINSOGA<sup>1</sup>, EDIT I. BUZÁS<sup>1, 4, 5</sup>

<sup>1</sup>Dept. of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Surgical Research and Techniques, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Department of Anatomy, Cell and Developmental Biology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>4</sup>MTA-SE Immune-Proteogenomics Extracellular Vesicle research Group, Budapest, Hungary

<sup>5</sup>HCEMM-SE Extracellular Vesicle Research Group, Budapest, Hungary

Mast cells are versatile master cells. They participate in a wide range of immune functions by releasing a plethora of bioactive substances. Here we addressed the question whether mast cells communicate with each other by extracellular vesicles (EVs) *in vivo*.

Primary mast cells, derived from GFP-transgenic and wild type mice, were grown in the presence or absence of LPS, and size-based EV populations were separated from the conditioned media. EVs were characterized and cultured with LPS-naïve mast cells. Induction of TNF- $\alpha$  expression of the recipient cells was measured by intracellular flow cytometry and ELISA. Finally, mast cells were seeded in diffusion chambers, which were implanted into the peritoneal cavities of mice. Diffusion chambers enabled the release of EVs of GFP+ mast cells *in vivo* into the peritoneal cavity. Peritoneal lavage cells were assessed for the uptake of GFP+ EVs, and TNF- $\alpha$  production of these cells was determined.

We found that *in vitro* EVs released by LPS-stimulated mast cells were taken up by non-stimulated mast cells. These EVs induced a TNF- $\alpha$  response similar to what has been observed in the presence of LPS. Moreover, using implanted diffusion chambers, we confirmed the *in vivo* release and transmission of mast cell-derived EVs to other mast cells. Importantly, we could demonstrate the induction of TNF- $\alpha$  expression in peritoneal mast cells by *in vivo* transferred EVs. These data show an EV-mediated spreading of pro-inflammatory response between mast cells, and provide the first *in vivo* evidence for the biological role of mast cell-derived EVs.

## STROMAL ORGANIZATION AND VASCULAR COMPLEXITY OF MURINE FOLIATE LYMPHOID AGGREGATES

XINKAI JIA<sup>1,2</sup>, GERGELY BERTA<sup>3</sup>, PÉTER BALOGH<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Department of Immunology and Biotechnology and Lymphoid Organ Development Research Group, University of Pécs<sup>2</sup>Szentágotthai Research Center, University of Pécs, Pécs<sup>3</sup>Department of Medical Biology and Central Electron Microscopy Laboratory, University of Pécs, Pécs

Previously we have identified follicle lymphoid aggregates (FLAgS) as novel lymphoid tissue type associated with mesenteric adipose tissue as entry sites for peritoneal B cells and B-cell lymphomas. The capillaries and partial segregation into T/B-dominant regions in FLAgS suggested the presence of diverse stromal composition and also a selective lymphocyte homing process. In this work we investigated the stromal organization, vascular phenotype and entry of blood-borne lymphocyte to FLAgS.

The arrangement of stromal cells in FLAgS was studied in eGFP-Tg recipient mice reconstituted with BALB/c bone marrow, thus eGFP being restricted to the stroma. Using

immunohistochemistry we found blood vessels lined by CD31-positive endothelial cells and podoplanin/gp38+ and fibroblast activation protein/FAP+ reticular fibroblastic cells. The FLAgS contain short vascular segments expressing peripheral lymph node addressin/PNAd. The role of PNAd recognition in the extravasation of blood-borne lymphocytes to serous lymphoid tissues was studied by competitive homing experiments using Kikume green-red (KikG/KikR) photoconversion combined with L-selectin/CD62L blockade by MEL-14 antibody. This treatment did not affect the KikG/KiR ratio in the spleen with L-selectin independent homing, whereas the entry of anti-CD62L mAb-blocked KikG cells to peripheral lymph node (pLN) was significantly reduced. The homing of lymphocytes to the mesenteric serous lymphoid tissues was inhibited by MEL-14 mAb treatment to a lesser degree compared to pLN, indicating a partial dependence on L-selectin. These data reveal that although FLAgS share some common features with structured secondary lymphoid organs, their stromal scaffolding is only rudimentarily organized, and their lymphocyte seeding is different from that in pLN.



## POSTERS

INVESTIGATING THE NLRP3-DEPENDENT IL-1 $\beta$  PRODUCTION IN PLASMACYTOID DENDRITIC CELLSDÓRA BENCZE<sup>1,2</sup>, TÜNDE FEKETE<sup>1</sup>, KITTI PAZMANDI<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen<sup>2</sup>Doctoral School of Molecular Cellular and Immune Biology, University of Debrecen

**Introduction:** Plasmacytoid dendritic cells (pDCs) are referred to as the most powerful innate immune cells of antiviral responses due to their selective expression of viral nucleic acid sensing endosomal TLRs and their unique capability to produce high amounts of type I IFNs. However their NLRP3 inflammasome activity or IL-1 $\beta$  producing capacity that could also influence the outcome of pDC-mediated immune responses has not been explored yet.

**Methods:** Human pDCs were stimulated with various TLR ligands, NLRP3 activators, live bacteria or fungi then the expression and activity of NLRP3 pathway components were detected by Q-PCR, western blotting and ELISA.

**Results:** We found that pDCs express the essential components of the NLRP3 pathway and produce pro-IL-1 $\beta$  upon challenges with TLR ligands or live microbes. Interestingly, pDCs are able to release the mature form of IL-1 $\beta$  in response to the potassium ionophore nigericin but not to ATP that might be explained by the poor expression of P2X7 purinergic ATP receptors in pDCs. Moreover specific inhibition of NLRP3 abolished IL-1 $\beta$  secretion indicating that IL-1 $\beta$  is produced in an NLRP3-dependent manner in pDCs.

**Conclusion:** Here we demonstrated for the first time that beside their strong antiviral properties pDCs can form active NLRP3 inflammasomes and can be involved in the IL-1-mediated pro-inflammatory responses as well.

**Funding:** NKFIH FK 128294, EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 and GINOP-2.3.2-15-2016-00050 projects, the New National Excellence Program of the Ministry for Innovation and Technology managed by the National Research, Development and Innovation Office and the János Bolyai Research Scholarship from the Hungarian Academy of Sciences.

## THE EXPRESSION OF INTRACELLULAR PATTERN RECOGNITION NOD-LIKE RECEPTORS IN SKELETAL MUSCLE

GERGŐ E. KOVÁCS, MIKAKO ONAZAKI, MUZAMIL AHMAD, EDUÁRD BÍRÓ, ADÉL LENGYEL, LÁSZLÓ CSERNOCH, SZILVIA BENKŐ

Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen

Skeletal muscle is the biggest tissue form of the body. Besides locomotion, it has an important role in homeostasis as it converts and stores metabolites, like glucose and lipids.

Furthermore, during development and regeneration, skeletal muscle produces several cytokines (myokines) and actively participate in local inflammation and immune responses.

Nod-like receptors (NLRs) are intracellular pattern recognition receptors that recognize pathogens as well as potentially stressful or harmful molecules. Upon activation, they form protein complexes and modulate signal transduction pathways that regulate the expression of cytokines and cell surface receptors, antigen presentation, cell proliferation or differentiation. While the function of NLRs has already been studied extensively in many immunocompetent cells, there is hardly any information about their presence and function in skeletal muscle.

For this reason, we aimed to study the basal and inducible expression of NLRs in proliferating and differentiated murine C2C12 myoblasts and myotubes, respectively, and in tibialis anterior (TA) muscle dissections. Using quantitative RT-PCR method, we found that many NLRs are expressed in myoblasts, and their expression changes during differentiation. We will also show that treatment of C2C12 cells or injection of TA with different soluble factors and cytokines may dramatically enhance or reduce the expression of NLRs. Our results indicate that NLRs may have active regulatory functions in skeletal muscle.

Studies were supported by the EFOP-3.6.2-16-2017-00006 project and by Bridging Fund from the Faculty of Medicine, University of Debrecen. SB is a receiver of Lajos Szodoray Postdoctoral Fellowship. MA is a receiver of Stipendium Hungaricum Scholarship.

## THYMUS ABNORMALITIES IN CHILDREN WITH ATRIAL SEPTAL DEFECT AND IN NEURAL CREST ABLATED CHICKEN

KRISZTINA H.-MINKÓ<sup>1</sup>, ZSOLT PRODAN<sup>2</sup>, KATALIN KOCSIS<sup>1</sup>, DOROTTYA VARGA<sup>1</sup>, ZOLTAN SZALLASI<sup>3</sup>, SOPHIE CREUZET<sup>4</sup> AND ILDIKÓ BÓDI<sup>1</sup><sup>1</sup>Semmelweis University, Faculty of Medicine, Department of Anatomy, Histology and Embryology, Budapest, Hungary<sup>2</sup>Gottsegen György Hungarian Cardiac Institute, Budapest, Hungary<sup>3</sup>Boston Childrens' Hospital, Boston, USA<sup>4</sup>Paris-Saclay Institute of Neuroscience, Paris, France

The classical histological features of the thymus with hematoxylin-eosin staining are the cortex and medulla, the Hassall's bodies as well as, the lobules. Anti-pan-cytokeratin immunocytochemistry shows that the keratin staining pattern of the cortical and medullary epithelial cells is different. In chicken and in human the medulla is further compartmentalized: it consists of keratin positive network and keratin negative areas. According to these results we conclude that the structure of the human thymus is much more complex than previously described.

We found a new morphological phenotype in the thymus of children born with atrial septal defect. In these children we

could not observe cytokeratin and Foxn1 expression in the cortex of the thymuses. Our electron microscopical studies show that the blood vessels are obliterated in the cortical area of these thymuses. The relationship between the development of atrial septum of the heart and the thymus is unknown.

According to our hypothesis, the neural crest cells could play a role in the development of the thymus and the heart. Therefore, unilateral neural crest ablation was performed in 2-day-old chicken embryos. The 16-day-old ablated embryos' thymuses show similar morphological features to human samples.

We observed recently an interesting new phenotype, potentially a new syndrome, in the thymus of children operated with atrial septal defect and in ablated chicken embryos.

It is assumed that the abnormally developed thymus is a parallel symptom to the septal defect and the real cause of this phenomenon could be the defective regulation of signaling processes in the neural crest cells.

#### EXTRACELLULAR VESICLES: PROMISING SOURCE OF GLIOBLASTOMA BIOMARKER

MÁTYÁS BUKVA<sup>1</sup>, GABRIELLA DOBRA<sup>1</sup>, ZOLTÁN SZABÓ<sup>2</sup>, BELLA BRUSZEL<sup>2</sup>, ZSOLT SZEGLETES<sup>3</sup>, ANDRÁS KINCSES<sup>3</sup>, EDINA GYUKITY-SEBESTYÉN<sup>1</sup>, MÁRIA HARMATI<sup>1</sup>, ÁLMOS KLEKNE<sup>4</sup>, KRISZTINA BUZÁS<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Microscopic Image Analysis and Machine Learning, Institute of Biochemistry, Biological Research Centre, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>Department of Medical Chemistry, University of Szeged, Hungary

<sup>3</sup>Institute of Biophysics, Biological Research Centre, Szeged, Hungary

<sup>4</sup>Department of Neurosurgery, Clinical Centre, University of Debrecen, Hungary

<sup>5</sup>Department of Oral Biology and Experimental Dental Research, Faculty of Dentistry, University of Szeged, Szeged, Hungary

**Introduction:** Glioblastoma multiforme is the most common malignant brain tumour, however its diagnosis has several limitations. Due to the circulating tumour-derived molecular information, including proteins and extracellular vesicles (EVs), a blood-based liquid biopsy could serve as a less invasive diagnostic method. The aim of our project is to identify protein biomarkers from serum that can indicate the presence and invasiveness of glioblastoma.

**Methods:** 6 glioblastoma and 5 control serum samples were examined. The top 12 abundant serum proteins were depleted. EVs were isolated from the serum samples via Exosome Isolation kit, then the isolates were verified by Zeta Sizer and atomic force microscopy. Proteomic analyses performed through mass spectrometry (MS) and Western Blotting (WB).

**Results:** 45 proteins showed significant differences in the MS analyses of serum samples, however these proteins appear not to be related to tumour progression or presence of glioblastoma. The depletion identified 14 novel significantly elevated or decreased proteins. Some of them were already promising candidates, for example the tumour invasion-linked matrix metalloproteinase 9 (MMP-9). MS analyses of EV samples successfully identified further 24 significantly altered proteins, some of which have been found to be related to glioblastoma in published literature. The elevated level of MMP-9 in the depleted glioblastoma serum and EV samples was confirmed by the WB analyses.

**Conclusions:** According to the number and specificity of the potential candidates the EVs appear to be the best source of protein biomarkers in our project. Amongst the identified proteins MMP-9 could be a promising tumour invasion marker.

#### THE SYNERGISTIC EFFECT OF HYPOXIA AND COMPLEMENT MASP-1 IN E-SELECTIN EXPRESSION ON ENDOTHELIAL CELLS

FLÓRA DEMETER<sup>1</sup>, ZSUZSANNA NÉMETH<sup>1</sup>, JÓZSEF DOBÓ<sup>2</sup>, PÉTER GÁL<sup>2</sup>, LÁSZLÓ CERVENAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup><sup>3rd</sup> Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest

<sup>2</sup>Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest

Hypoxia and hypoxia/reoxygenation are direct pathogenetic components in stroke and AMI developing as a consequence of atherosclerosis. It is also known that complement lectin pathway plays an important role in the pathomechanism of atherosclerosis, a disease characterized by inflammation. We previously demonstrated that MASP-1, the most abundant enzyme of the complement lectin pathway, induces an inflammatory phenotype of endothelial cells. There is no data whether hypoxia and MASP-1 can potentiate each other's effects, therefore, we aimed to investigate the possible synergism between them.

We used confluent layer of HUVECs. Immuno-fluorescence microscopy was applied to study HIF1 $\alpha$  nuclear translocation. Ca<sup>2+</sup> mobilization was assessed by fluorescence microscopy using Fluo4-AM. Adhesion molecules were detected with cellular ELISA. Statistical analyses were performed by GraphPad Prism 7.0.

We verified the hypoxia mimetic effect of CoCl<sub>2</sub> (an accepted model of hypoxia), by showing its time- and dose-dependent effect on HIF1 $\alpha$  nuclear translocation. Long-term, but not short-term CoCl<sub>2</sub> pretreatment prolonged the high intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration in response to MASP-1. Based on this long-term synergism, we investigated the alteration of surface adhesion molecules. We showed that E-selectin but not VCAM-1 was synergistically upregulated by CoCl<sub>2</sub> and MASP-1.

E-selectin is a crucial adhesion molecule in the homing of neutrophils. Therefore, the synergism between hypoxia and MASP-1 in E-selectin expression of endothelial cells might partially explain the strong neutrophil infiltration, well-known in the acute phase of stroke and AMI. These data together suggest that MASP-1 might even be a drug target in these atherosclerosis-related diseases.

**Supported by:** NKFI-K115623

#### HMGB1 TRANSLOCATION AND IL-6 PRODUCTION IN A MODELED STATIN INDUCED MYOPATHY

KAROLINA CSERI, SZILVIA BENKŐ, LÁSZLÓ CSERNOCH

Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Statins are used as HMG-CoA reductase inhibitors to lower the serum cholesterol level, but they have many adverse effects, e.g. myalgia, myositis, and muscle weakness. High-mobility group box 1 (HMGB1) is a nonhistone nuclear protein. The mobilized HMGB1 has alarmin function evoking expression of inflammatory cytokine interleukine-6 (IL-6).

Our aims were to investigate the effect of statin treatment on HMGB1 localization and IL-6 production in monocultured muscle cells and cocultured with macro-phages.

Cocultures of RAW 264.7 murine macrophage and C2C12 mouse myoblasts were used as an in vitro model for inflammatory myopathy. Localization of HMGB1 was detected by immunofluorescent staining. IL-6 cytokine concentration was determined by using ELISA. Pravastatin was used to mimic the statin-induced myopathy in mono- and cocultures.

Results showed the nuclear location of the HMGB1 in the muscle cells during the proliferation stage. In monocultures HMGB1 was permanently present in the cell nuclei, but progressively disappeared from the nuclei in coculture during differentiation. In monocultures, we did not measure considerable level of IL-6 production, whilst in the coculture the IL-6 concentration of the supernatant was constantly growing from the beginning of differentiation. The visibility of HMGB1 gradually weakened in the nuclei of C2C12 cells parallel to the growing concentration of IL-6 in the supernatant. IL-6 concentration of the feeding solution was markedly higher in the pravastatin-treated coculture than in the control.

Results suggest a strong effect of pravastatin treatment on IL-6 production. Interaction between HMGB1 and IL-6 production requires further investigation.

**Acknowledgements:** EFOP-3.6.2-16-2017-00006, NKFIH NK 115461

#### C3B-COMPLEXED FACTOR B IS A SEVERAL MILLION-FOLD BETTER SUBSTRATE FOR FACTOR D THAN FACTOR B ALONE

RÁHEL DANI, GÁBOR OROSZLÁN, BERNADETT DOBOS, EVELIN VADAS, PÉTER ZÁVODSZKY, PÉTER GÁL, JÓZSEF DOBÓ

Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Institute of Enzymology, Budapest

Complement factor D (FD) is a serine protease present predominantly in the active form in circulation. It is synthesized as a zymogen, then it is continuously converted to FD by active mannose-binding lectin-associated serine protease-3 (MASP-3). FD is a unique, self-inhibited protease, therefore it has extremely low activity toward complement factor B (FB) however it is highly efficient toward C3b complexed FB (C3bB). Here we aimed to quantitatively characterize the substrate-induced enhancement of FD activity by comparing the cleavage rates of C3bB and FB alone. We found that complex formation with C3b enhanced the cleavage rate of FB by FD about 6-million-fold. Interestingly, we found that C3bB is approximately 60-times more cleavable substrate for MASP-1 than FB alone. As cleavage rate by MASP-1 is about 15-thousand-fold lower than that by FD, indicating that the cleavage by MASP-1 probably has no physiological relevance. Formerly MASP-3 was also assumed as a potential activator of FB. We found that MASP-3 does not cleave C3bB at an appreciable rate. Based on the enhancement factors involving different enzymes we can make a rough estimate. About a 60-fold enhancement is possible, due to the structural changes in FB complexed with C3b, and another 100-thousand-fold increase is probably due to the substrate-induced activity enhancement of FD. In all, our kinetic data are in agreement with the mechanism that the enhancement of the cleavage of FB by FD upon complex formation with C3b is due to combination of structural rearrangements both in FB and FD.

#### THE ROLE OF EXTRACELLULAR VESICLES IN THE INTERCELLULAR COMMUNICATION WITHIN THE PILOSEBACEOUS UNITS

LILLA ERDEI<sup>1</sup>, BEÁTA SZILVIA BOLLA<sup>1</sup>, EDIT URBÁN<sup>2</sup>, KATALIN BURIÁN<sup>3,3</sup>, LAJOS KEMÉNY<sup>1, 4</sup>, KORNÉLIA SZABÓ<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, Hungary

<sup>2</sup>Department of Public Health, University of Szeged, Hungary

<sup>3</sup>Institute of Clinical Microbiology, University of Szeged, Hungary

<sup>4</sup>MTA-SZTE Dermatological Research Group, Szeged, Hungary

Keratinocytes and sebocytes, which are the main cellular components of the pilosebaceous units (PSU), are able to recognize *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) bacterium in vitro. Upon bacterial recognition, immune activation is induced in both cell types. However, under physiologic conditions, in intact PSUs, only keratinocytes have a direct contact with *C.*

acnes. This raises questions, whether and how sebocytes are informed about the *C. acnes*-induced immune activation in keratinocytes?

Thus, we aimed to analyze if extracellular vesicles (EVs) play a role in information transfer. For that, we isolated EVs from *C. acnes* (CA) bacterial supernatants, control (Ker) and *C. acnes*-treated human immortalized keratinocyte (HPV-KER) cultures (Ker-CA), and treated human immortalized sebocyte (SZ95) cultures with the EV preparations. We monitored the EV-induced expression changes of inflammatory mediators by real-time RT-PCR and ELISA. To determine the origin of EVs, we analyzed the 18S rRNA and CAMP1 mRNA content of the preparations.

Our result show that EVs itself were able to induce TNF $\alpha$  and IL-8 mRNA expression changes in sebocytes. Ker-CA treatment increases the level of TNF $\alpha$ , IL-8, IL-6 and IL-1 $\alpha$  mRNAs, compared to Ker EV-treated samples. IL-6 and IL-8 protein secretion also increases in the same manner. We detected human 18S rRNA in Ker and Ker-CA EVs, whereas bacterial CAMP1 mRNA was present in Ker-CA and CA preparations.

Based on our results, we propose that keratinocyte- and *C. acnes*-derived EVs might play a role in the intercellular communication within the PSU.

#### FLOW CYTOMETRIC ANALYSIS OF TONSILLAR B CELLS ACTIVATED VIA CD180

SZABINA ERDŐ-BONYÁR, JUDIT RAPP, TÍMEA BERKI, DIÁNA SIMON  
Department of Immunology and Biotechnology, University of Pécs, Pécs

**Objective:** In systemic sclerosis the ratio of memory B cells is shifted towards isotype-switched (S) cells. Non-switched memory (NS) B cells in human blood resemble B1 B cells possessing innate-like features. CD180 molecule is a TLR homologue and anti-CD180 stimulation extensively activates human B cells in vitro. We aimed to model the activation of B cells via CD180 using tonsillar B cells to investigate its effect on memory subsets and B1 B cells.

**Methods:** Tonsillar B cells purified using Ficoll gradient centrifugation and magnetic bead-based negative selection were activated by anti-human CD180 mAb. NS and S B-cell subsets were defined by CD27 and IgD staining, while CD27 and CD43 were used to identify B1 B cells by multiparametric flow cytometry. Activation of the subsets was assessed by the percentage of CD69 and CD86 positive cells.

**Results:** We found significantly elevated percentage of CD69+ cells in all investigated B-cell subsets upon anti-CD180 stimulation, where the frequency of CD69+ cells was the highest in the NS subset. Percentage of CD180+ cells was elevated in NS subset and the anti-CD180 ligation appeared to elicit stronger effect on NS cells compared to S and B1 B cells. The increase in the ratio of CD86+ cells did not reach statistical significance between resting and activated cells.

**Conclusion:** Analysis of B-cell activation via CD180 could help to delineate the role of innate immune signals in NS B cell activation, which may contribute to the better understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. Supported by PEPSYS GINOP-232-15-2016-00050.

#### CD8+ T CELLS EXPOSED TO MELANOMA-ASSOCIATED FIBROBLASTS EXHIBIT ABERRANT TCR SIGNALING AND FUNCTIONAL ANERGY

BARBARA ÉRSEK<sup>1, 2</sup>, PÁLMA SILLÓ<sup>3</sup>, UGUR ÇAKIR<sup>3</sup>, VIKTOR MOLNÁR<sup>4</sup>, ANDRÁS BENCsik<sup>1</sup>, BALÁZS MAYER<sup>3</sup>, EVA MEZEY<sup>5</sup>, SAROLTA KÁRPÁTI<sup>3</sup>, ZOLTÁN PÓS<sup>1</sup>, KRISZTIÁN NÉMETH<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest

<sup>2</sup>Office for Research Groups Attached to Universities and Other Institutions of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest

<sup>3</sup>Semmelweis University, Dept. of Dermatology, Venereology and Dermatooncology, Budapest

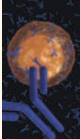
<sup>4</sup>Institute of Genomic Medicine and Rare Disorders, Semmelweis University, Budapest

<sup>5</sup>National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda, USA

Melanoma associated fibroblasts (MAFs) represent a highly heterogeneous population of immunosuppressive, fibroblast-like cells residing in the tumor stroma. Earlier it was shown that MAFs suppress NK cell activity; here we sought to clarify whether the same held true for CD8+ T cells.

We applied flow cytometry, phosphoprotein profiling, small molecular enzyme inhibitors and transient transfection to gain insight into the functional properties of CD8+ T cells exposed to MAFs, using normal fibroblasts (NFs) as controls.

Earlier we showed that CD8+ T cells exposed to MAF-derived conditioned media (CM) displayed selective impairment of effector functions, i.e. decreased CD69 expression, reduced granzyme B production, and impaired killing along with unaffected IFN $\gamma$  production, however. To elucidate the mechanism of this MAF-mediated anergy, early and late events of TCR signaling were analyzed in aCD3/28-treated CD8+ T cells. We found that MAF-CM treatment induced a shift from NF- $\kappa$ B signaling towards the ERK1/2 pathway, indicating that MAF-mediated interference with CD28 costimulation may cause the observed T cell anergy. We also found that expression of the immune checkpoint inhibitors TIGIT and BTLA was enhanced by treatment with MAF-CM. This phenomenon was related to arginase-mediated arginine depletion resulting in NOS uncoupling, as arginase activity was enhanced, while NO synthesis was markedly reduced in MAFs, and selective blockade of arginase in MAFs could restore, while transgenic overexpression of arginase exacerbated aberrant immune checkpoint receptor expression in CD8+ T cells.



Taken together, these data indicate that MAFs are involved in the regulation of the antitumor response within the tumor microenvironment.

#### COMPLEXED ANTI-CITRULLINATED PEPTIDE ANTIBODIES WITH ALTERED GLYCOSYLATION PROFILE INDUCE FcγRI AND SIGLEC-9 DEPENDENT TNFα RELEASE

BALÁZS GYEBROVSZKI<sup>1</sup>, FELICIA AUER<sup>1</sup>, SOMA NOVOZÁNSZKI<sup>1</sup>, ANDRÁS ÁCS<sup>2</sup>, BERNADETTE ROJKOVICH<sup>3</sup>, ANNA MAGYAR<sup>4</sup>, FERENC HUDECZ<sup>4</sup>, KÁROLY VÉKEY<sup>2</sup>, GABRIELLA SÁRMAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest

<sup>2</sup>Research Center of Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences Core Technologies Centre, Budapest

<sup>3</sup>Polyclinic of the Hospitaler Brothers of St. John of God, Rheumatology Department III., Budapest

<sup>4</sup>MTA-ELTE Research Group of Peptide Chemistry, Hungarian Academy of Science, Eötvös Loránd University, Budapest

Anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) play a pathological role in rheumatoid arthritis (RA). Based on known sequential motifs of major citrullinated proteins in RA we designed a novel oligopeptide that was specifically recognized by most ACPA positive RA sera and was suitable to affinity purify ACPA. Our aim was to compare the Fc glycosylation pattern and the pro-inflammatory properties of ACPA with that of healthy IgG.

ACPA were purified on citrulline-peptide column, digested with trypsin and the glycosylation pattern of glycopeptide fragments were analyzed. Immune complexes (IC) were formed by adding F(ab)<sub>2</sub> fragment of anti-human IgG Fab to purified ACPA or to normal human IgG. Binding of IC to FcγR was tested on U937 cells, IC-induced TNFα release was measured from the supernatants by ELISA.

We detected a lower degree of sialylation and galactosylation of ACPA as compared to IgG from healthy volunteers. IC formed both by ACPA and by normal IgG bound similarly to U937 cell and the binding was partially inhibited by FcγRI, but not by FcγRII blocking antibodies. On the contrary, only ACPA IC with lower sialic and galactosic acid content induced TNFα release from U937 cells.

We concluded that the altered glycosylation pattern of IgG Fc could be associated with the inflammatory properties of ACPA that seems to be mediated by FcγRI and modulated by the defective binding to a presumed inhibitory receptor such as Siglec-9 interacting with sialic acid containing glycans.

**Support:** National Research, Development and Innovation Fund (NRDIO): NK 104846 and K 119459 grants.

#### FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF THE TKS4 SCAFFOLD PROTEIN IN TUMOR-ASSOCIATED MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS

ADRIENN GYÖNGYÖSI, PÉTER GOGOLÁK, FANNI TATAI, ÁRPÁD LÁNYI

Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen

Development of a functionally active, immunosuppressive tumor microenvironment (TME) is the critical step in the process of tumor progression. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) are recently recognized as one of the major myeloid subset driving cancer progression. These cells are central for the development of the cancer supporting tumor-associated stroma (TAS), wherein – among others – T cell-dependent anti-tumor immune responses are suppressed. Our previous results showed that Tks4 is required for the functional activity of TAS, hence Tks4 deficiency leads to impaired progression/growth of primary solid tumors.

In this project we address the function of Tks4 in MDSCs. To this end, we set up an *in vitro* model in which bone marrow (BM) cells were differentiated into MDSCs in the presence of recombinant GM-CSF and IL-6. Under these conditions, BM cells differentiated into both the Ly6G<sup>+</sup> polymorphonuclear (PMN)-MDSCs and Ly6C<sup>+</sup> monocytic (M)-MDSCs, functionally similar to those found in cancer. After phenotypical characterization (CD11b, GR1, Ly6G and Ly6C), we analyzed the functional consequences of the Tks4 deficiency on MDSC-mediated T cell suppression in T cell proliferation assays.

To gain more insight into the mechanism of suppression, we determine inducible nitric oxide synthase (Nos2) and Arginase 1 (Arg1) expression (both reported to mediate MDSC suppression) by real-time qPCR. To test whether our *in vitro* differentiated MDSCs resemble those found within primary Lewis lung carcinoma (LLC) tumors, we compare their phenotype and function with MDSCs isolated from LLC tumors of WT and Tks4 deficient mice.

#### RAGWEED POLLEN CAN INDUCE ROS IN HUMAN AIRWAY EPITHELIAL CELLS VIA NADPH OXIDASE AND CYCLOOXYGENASE

GYÖRGY HAJAS, ATTILA BÁCSI

Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen

The airway epithelium was initially regarded as a structural barrier however, recent research has revealed other functions related to host defense and immunity. Airway epithelial cells express several types of receptors by which they are able to recognize allergens and build up an innate immune response.

We have previously discovered that all tested pollen grains and their allergenic extracts possess NAD(P)H oxidase (NOX) activity, which induces profound oxidative stress in the

lung or conjunctiva within minutes after exposure. Inhibition of this oxidative stress dramatically decreases allergen-induced mucin production and perivascular and peribronchial accumulation of inflammatory cells in sensitized mice after pollen challenge.

ROS produced by pollen NAD(P)H oxidases induce oxidative stress in the epithelium and neutrophil recruitment into the airways independent of the adaptive immune response. Mediators generated by oxidative stress consecutively facilitate allergic airway inflammation induced by pollen antigens. In our experiments we tested that besides the intrinsic ROS production of pollen NAD(P)H oxidases, whether ragweed pollens (RWPs) are able to induce ROS in human airway epithelial cells (BEAS-2B) several hours after exposure. We found that RWPs can induce cellular ROS via both NOX and cyclooxygenase (COX), but not through mitochondria in BEAS-2B cells. We also detected higher expression levels of GM-CSF, IL-25 and IL-33 mRNAs, but not TGF $\beta$ , TSLP or HMGB1 at 24h of RWP treatment.

#### THE ROLE OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES IN MUSCLE REGENERATION

HAJNALKA EMESE HALÁSZ<sup>1, 2</sup>, TAMÁS VARGA<sup>3</sup>, PÉTER GOGOLÁK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen

<sup>2</sup>University of Debrecen, Doctoral School of Molecular Cell and Immune Biology

<sup>3</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Medicine, University of Debrecen

**Introduction:** The skeletal muscle is permanently exposed to physical damage but in normal condition the tissue is able to repair itself in a very efficient way. However, we know several degenerative muscle diseases with inflammation and delayed tissue regeneration. Neutrophils enter traumatized, stressed tissues firstly and act as professional phagocytic cells. Like macrophages, the neutrophils also play a key role in the repair which molecular mechanism is less known yet. We aim to investigate the effect of neutrophil granulocytes on tissue regeneration in a mouse model.

**Methods:** The myeloid-specific deletion of the Mcl-1 antiapoptotic protein in mice leads to dramatic reduction of circulating and tissue neutrophil counts without obvious changes in other immune cell numbers. In Mcl-1 deficient CD45.2 mice, delayed tissue regeneration was observed after cardiotoxin-induced injury in tibialis anterior muscle. Our aim is to restore the repair process with transferring Ly6G<sup>+</sup> neutrophils from MHC-compatible, CD45.1 wild-type mice by adoptive cell transfer. The phenotypic and functional characteristics of the neutrophils will be analyzed by flow cytometry in a time-dependent manner.

**Results:** We optimized the appropriate neutrophil cell number for the adoptive cell transfer and showed that after

24 hours the transferred Ly6G<sup>+</sup> CD45.1 neutrophils entered the damaged muscle tissue.

**Conclusion:** Identification and investigation of neutrophil subtypes during a sterile muscle injury might be useful in the discovery of new therapeutic targets in muscle degenerative disorders in addition to improve the life quality of the patients.

**Funding:** This work is supported by NKFIH K-125477.

#### PARALELL DETERMINATION OF HUMAN PLASMA SERINE PROTEASES COMPLEXED WITH C1-INHIBITOR IN VIVO

ERIKA KAJDÁCSI<sup>1</sup>, ZSÓFIA JANDRASIC<sup>1</sup>, NÓRA VESZELI<sup>2, 4</sup>, VERA MAKÓ<sup>4</sup>, ANNA KONCZ<sup>1</sup>, KINGA VIKTÓRIA KÓHALMI<sup>1</sup>, LÁSZLÓ CERVENAK<sup>1</sup>, PÉTER GÁL<sup>3</sup>, JÓZSEF DOBÓ<sup>3</sup>, STEVEN DE MAAT<sup>5</sup>, COEN MAAS<sup>5</sup>, HENRIETTE FARKAS<sup>1, 2</sup>, LILIAN VARGA<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Research Laboratory, <sup>3</sup><sup>rd</sup> Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Hungarian Angioedema Reference Center, <sup>3</sup><sup>rd</sup> Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Institute of Enzymology, Research Centre for Natural Sciences, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

<sup>4</sup>MTA-SE Research Group of Immunology and Hematology, Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>5</sup>Department of Clinical Chemistry and Haematology, University Medical Center, Utrecht

\*The first authorship is equally distributed

C1-inhibitor (C1-INH) is an important regulator of complement, coagulation, fibrinolytic and contact systems. The quantity of enzyme/C1-INH complexes in the blood may well be proportional to the level of the *in vivo* activation of these four cascade-like plasma enzyme systems and it would be important to understand the role of C1-INH in the regulation of plasma enzyme cascades in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency (C1-INH-HAE).

We measured the complexes of C1-INH and the following proteases: Factor XI, Factor XII, C1r, C1s, thrombin, MASP-1, MASP-2, and kallikrein, in EDTA plasma of 6 healthy controls, of 5 and 5 C1-INH-HAE patients type I and type II in remission, and from 5 patients during HAE attack, and also in the blood samples taken from one patient, during a subcutaneous attack.

There was significant in total level of the measured enzyme/C1-INH complexes only of Kallikrein/C1-INH complexes between the controls and the patients, and of Factor XI-, MASP-1- and MASP-2/C1-INH complexes between the two types of C1-INH-HAE. During the HAE attack follow up the kinetics of the change in the levels of complexes is very fast.

We concluded that the change of the measured complex levels can not totally explain when and why a patient will



have a HAE attack. The fast changes in the levels of enzyme/C1-INH complexes during the follow up study may reveal that we need a very strict timing if we want to make a good comparison between the levels of the complexes during HAE attacks.

**Supported** by OTKA 112110.

#### COMPARISON OF THE C1-INH PRODUCTIONS OF DIFFERENT ENDOTHELIAL CELLS

ERIKA KAJDÁCSI<sup>1</sup>, LILIAN VARGA<sup>1, 2</sup>, LÁSZLÓ CERVENAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Laboratory, <sup>3</sup><sup>rd</sup> Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest

<sup>2</sup>Hungarian Angioedema Reference Center <sup>3</sup><sup>rd</sup> Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest

In hereditary angioedema, elevated bradykinin level increases the permeability of endothelial cells (ECs) and leads to edema formation. The question emerges: can ECs down-regulate the permeability-increasing effect of bradykinin?

We aimed to map the C1-INH producing capabilities of various ECs and the effect of several potential trigger factors.

We measured the C1-INH mRNA production of ECs, such as Human Umbilical Vein (HUVEC) and Arterial ECs, Human Dermal Microvascular ECs (HDMEC), Human Glomerular ECs, Human Brain Microvascular ECs, and of HepG2 cell line. We used different stimuli: thrombin, bradykinin, TGF-beta, interferon gamma, TNF-alpha, thrombin and BK, and measured the change of mRNA and protein levels of C1-INH.

All investigated ECs can produce C1-INH at mRNA level. HUVEC and HDMEC produced and secreted C1-INH  $2.41 \pm 0.34$  ng/10<sup>5</sup> cells,  $0.496 \pm 0.018$  ng/10<sup>5</sup> cells respectively in 48 hours. IFN $\gamma$  treatment caused a significant increase in the expression of C1-INH at both mRNA and protein level in HUVECs and in HDMECs. Although TGF-beta, and BK together with thrombin or TNF-alpha could also induce the expression of C1-INH, these changes were minor compared to the effect of IFN $\gamma$ .

This suggests that ECs produce C1-INH and can actively regulate the plasma serine protease cascades, thus the pathophysiological process of angioedema. The difference between C1 INH expression upon stimulation with several potential trigger factors highlights that initiation routes of HAE attacks may implicate distinct predisposition for edema formation as well as to distinct efficiency to resolve the attacks.

**Supported** by OTKA 112110

#### PRINS LONG NON-CODING RNA REGULATES IL-23 EXPRESSION OF KERATINOCYTES

EVELYN KELEMEN<sup>1</sup>, JUDIT DANIS<sup>1, 2</sup>, ANIKÓ GÖBLÖS<sup>1, 2</sup>, ZSUZSANNA BATA-CSÖRGŐ<sup>1, 2</sup>, LAJOS KEMÉNY<sup>1, 2</sup>, MÁRTA SZÉLL<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology and Allergology, University of Szeged, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>MTA- SZTE Dermatological Research Group, Szeged, Hungary

<sup>3</sup>Department of Medical Genetics, University of Szeged, Szeged, Hungary

The PRINS lncRNA is a differentially expressed transcript in psoriatic perilesional epidermis compared to healthy epidermis. We have recently shown its role in keratinocytes' inflammatory responses by downregulating the expression of IL-6 and CCL-5 through sequence specific binding to their respective mRNAs.

We aimed at identifying additional targets for PRINS-mediated regulation in inflammatory reactions of normal human epidermal keratinocytes (NHEK; n=4). Cytosolic exposure to synthetic analogues of dsDNA [poly(dA:dT)] and dsRNA [poly(I:C)] was used to model psoriasis-associated inflammatory conditions with or without plasmid-based over-expression of PRINS. Expression of inflammatory molecules was studied by a real-time RT-PCR-array.

Out of 84 studied inflammatory genes 37 and 46 were upregulated in response to poly(dA:dT) or poly(I:C), respectively, including IL23A, a cytokine playing an important role in psoriasis pathogenesis. Overexpression of PRINS resulted in reduced response of IL-23A expression to both poly(dA:dT) and poly(I:C) induction. In silico analysis revealed two potential interaction sites of PRINS for the IL-23A mRNA, overlapping with the previously described IL-6 interacting site. We observed high intra-individual differences among the NHEK cultures upon PRINS overexpression suggesting the involvement of genetic variants on the polymorphic IL-23A gene. But we could not identify any IL23A variants correlating with IL-23A expression-rate. However, we noticed a certain threshold of IL-23A expression to be reached for its effective downregulation by PRINS.

We propose that PRINS acts as a fine-tuner of inflammatory gene expression regulation in keratinocytes through different lncRNA-mRNA interaction sites, and with its altered expression in psoriatic perilesional epidermis contributes to disease pathogenesis.

## SRC-LIKE ADAPTOR PROTEIN EXPRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

PANNA KIRÁLYHIDI<sup>1</sup>, ESZTER SAROLTA MOLNÁR<sup>1</sup>, ESZTER J. BARICZA<sup>1</sup>, NIKOLETT MARTON<sup>1,2</sup>, BARBARA MOLNÁR-ÉRSEK<sup>1,3</sup>, EDIT BUZÁS<sup>1</sup>, GYÖRGY NAGY<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Genetics, Cell-and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Ferenc Jahn South Pest Hospital

<sup>3</sup>Office for Research Groups Attached to Universities and Other Institutions of the Hungarian Academy of Sciences, Budapest

<sup>4</sup>Buda Hospital of the Hospitaller Order of Saint John of God

The Src-like adaptor protein (SLAP) plays a central role in the regulation of T-lymphocyte activation. In accordance with our earlier data TNF- $\alpha$  treatment of T cells upregulates SLAP expression which is associated with the prompt proteasomal degradation of CD3 $\zeta$ . During our present work we studied the effect of IL-10 and IL-17A treatments on the SLAP and CD3 $\zeta$  expression of human CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes.

Peripheral mononuclear cells (PMBC) were isolated from healthy donors and rheumatoid arthritis (RA) patients. CD4<sup>+</sup> T cells were isolated by negative magnetic separation and stimulated with 1  $\mu$ g/ml ConA. The samples were treated with IL-10 (100 U/ml) or with IL-17A (20 ng/ml or 80 ng/ml). The SLAP and CD3 $\zeta$  expression was measured by Western blot.

T-cell activation with ConA increased the SLAP expression of healthy derived T-lymphocytes, but not those of the RA samples. The SLAP expression decreased after 72 hour 100 U/ml IL-10 treatment in both healthy and RA samples ( $p=0.008$ ,  $p=0.022$  respectively).

IL-17A (20 ng/ml and 80 ng/ml) decreased the SLAP expression of healthy, but not those of the RA derived T cells ( $p<0.0001$ ,  $p=0.0071$ , respectively). 80 ng/ml IL-17A decreased the CD3 $\zeta$  expression of RA patients' T-cells by 50% ( $p=0.0023$ ); furthermore the CD3 $\zeta$  expression decreased after the 72 hour of 100 U/ml IL-10 treatment of both healthy and RA samples ( $p=0.043$ ,  $p=0.035$ , respectively).

Our present data suggest distinct regulation of SLAP and CD3 $\zeta$  expression upon anti-inflammatory IL-10 and proinflammatory IL-17 treatment.

## LABEL-FREE MONITORING OF THE CELLULAR RESPONSE OF IMMUNOCYTES AT POPULATION- AND THE SINGLE-CELL LEVEL

KRISTÓF KLIMENT<sup>1</sup>, BEATRIX PÉTER<sup>1</sup>, INNA SZÉKÁCS<sup>1</sup>, BERNADETT MÁCSIK-VALENT<sup>2,3</sup>, ANNA ERDEI<sup>2,3</sup>, ISTVÁN KURUCZ<sup>2</sup>, ROBERT HORVATH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hungarian Academy of Sciences, Centre for Energy Research, Institute for Technical Physics and Materials Science, Nanobiosensors Group, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>MTA-ELTE Immunology Research Group, Eotvos University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Department of Immunology, Eotvos University, Budapest, Hungary

**Introduction:** Resonant waveguide grating (RWG) based technique has been proven to be effective for label-free and real-time monitoring integrated cellular processes by measuring dynamic mass redistribution of cells and cellular contents specifically triggered by external stimuli. While each recorded signal is generated by an ideal number of 10-100 thousand cells, sensing at the single-cell level can also be implemented by using advanced biosensor. Our aim is to apply this technique for measuring activation of single immune cells.

**Materials and Methods:** EPIC BenchTop and EPIC Cardio systems were employed. Human B cells – isolated from tonsils – and J774 monocyte cell line were seeded on 384 well biosensor microplates. The receptors were ligated with anti-human IgG/A/M (in the case of BCR), heat-aggregated human IgG (Fc $\gamma$ RIIb), heat-aggregated human C3 (CR1) and LPS (in the case of monocyte TLR4). Calculations were based on the shift of the detected (resonant) wavelength relative to the baseline value, recorded in picometers ( $\Delta$ pm).

**Results:** Integrated cellular response of B lymphocytes dose-dependently and specifically induced by simultaneous receptor engagement was monitored and evaluated with the use of EPIC BenchTop system. EPIC Cardio biosensor was successfully applied to detect cellular response on the single-cell level upon LPS-triggered activation of monocytes. Differences between single-cell responses were observed and analyzed.

**Conclusion:** Novel application of single-cell real-time measurements of immunocytes and our better understanding in the process of B cell activation and the immediate effect of simultaneous receptor engagement can hopefully contribute to deeper insight into activation induced processes of immune cells.

## Key references

1. Kurucz I, B Peter, A Prosz, I Szekacs, R Horvath, A Erdei: Label-free optical biosensor for on-line monitoring the integrated response of human B cells upon the engagement of stimulatory and inhibitory immune receptors. *Sens Actuators B Chem* 2017, 240: 528-535.
2. Peter B, I Lagzi, S Teraji, H Nakanishi, L Cervenak, D Zam-





bo, A Deak, K Molnar, M Truszka, I Szekacs, R Horvath: Interaction of Positively Charged Gold Nanoparticles with Cancer Cells Monitored by an in Situ Label-Free Optical Biosensor and Transmission Electron Microscopy. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018; 10: 26841-850.

3. Szekacs I., N Orgovan, B Peter, B Kovacs, R Horvath: Receptor specific adhesion assay for the quantification of integrin-ligand interactions in intact cells using a microplate based, label-free optical biosensor. *Sens Actuators B Chem* 2018; 256: 729-734.

#### UNTANGLING THE BACTERIAL UPTAKE MECHANISMS IN INVERTEBRATE AND VERTEBRATE IMMUNOCYTES

BOHDANA KOKHANYUK, REBEKA NAGY, KORNÉLIA BODÓ, PÉTER NÉMETH, PÉTER ENGELMANN

Department of Immunology and Biotechnology, Clinical Center, Medical School, University of Pécs, Pécs

Nowadays earthworms are applied for studying innate immunity due to evolutionary conserved innate immune mechanisms between invertebrates and vertebrates. To this end, earthworm immunocytes are functionally similar to human macrophages. We aimed to identify and compare the uptake machinery of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* by THP-1 human monocytes, differentiated THP-1 macrophages, and *Eisenia andrei* coelomocytes in the presence of various inhibitors.

Prior to incubation with FITC-conjugated *E. coli* and *S. aureus*, samples were pretreated with uptake inhibitors (colchicine, cytochalasin B and cytochalasin D). Different culture media were applied, such as RPMI without FBS, with heat-inactivated FBS, or non-heat inactivated FBS. Additionally, to assess the energy-dependency of bacterial uptake, cells were incubated at 4°C. Furthermore, we checked the heat-inactivated/non-heat inactivated coelomocyte-preconditioned medium affected the phagocytic activity of coelomocytes. Samples were analyzed by microscopy, flow cytometry and viability was monitored by 7-AAD staining.

Cytochalasin B and cytochalasin D (except colchicine) caused inhibition for phagocytosis at a different rate for monocytes, macrophages, and coelomocytes, suggesting the involvement of actin-dependent endocytosis. Incubation of cells at 4°C resulted a partial inhibition of bacterial internalization, which might indicate the role of other uptake mechanisms. Interestingly bacterial uptake in coelomocyte-preconditioned, non-heat inactivated medium was increased, showing that coelomocytes might secrete certain opsonizing (complement-like) compounds.

Comparison of the various inhibitory effects revealed that for both human and earthworm immunocytes have conserved mechanisms for bacterial internalization.

This work was aided by the 'National Excellence Program (ÚNKP-19-3-I)' for KB, Medical School Foundation University

of Pécs (PTE-ÁOK-KA 2017/4), GINOP-232-15-2016-00050, EFOP-361-16-2016-00004.

#### CHARACTERIZATION OF HUMAN FACTOR H-SPECIFIC MONOCLONAL ANTIBODIES

BOGLÁRKA KOVÁCS<sup>1</sup>, MARCELL CSERHALMI<sup>2</sup>, ZSÓKA SZABÓ<sup>1</sup>, ÁDÁM I. CSINCSI<sup>2</sup>, JÓZSEF LÁZÁR<sup>3</sup>, LÁSZLÓ TAKÁCS<sup>3, 4</sup>, MIHÁLY JÓZSI<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>MTA-ELTE Complement Research Group at the Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>3</sup>Biosystems International Ltd., Debrecen, Hungary

<sup>4</sup>Department of Human Genetics, University of Debrecen, Hungary

Factor H (FH) is the main regulator of the alternative pathway of the complement system. FH belongs to a protein family including also FH-like protein 1 (FHL-1) and five FH-related (FHR) proteins that are homologous to FH. Recent studies linked the FH family proteins to the pathomechanism of several systemic and organ-specific diseases; however, their exact role is not fully understood yet. Research in this field is in part hampered by the lack of appropriate tools to study FH and the FHR proteins. Due to the high sequence similarity among the proteins, only few specific and well-characterized antibodies are available for their analysis. In this work, 60 mouse monoclonal antibodies (mAbs) were characterized for binding site, cross-reactivity with FHR proteins, as well as their effect on FH function.

Binding of mAbs to purified FH and recombinant FHRs was tested in ELISA, while reactivity with the native serum proteins was evaluated by Western blot. Effect of the mAbs on FH function was analyzed in cofactor assays.

Seventeen mAbs bound to the regulatory domains of FH and 19 mAbs to the C-terminal ligand binding domains. Twenty-three mAbs recognized only FH, the others cross-reacted with recombinant and/or native FHRs. Forty-one mAbs impaired cofactor activity of FH, i.e. affected FH complement regulatory activity.

Additional functional assays and fine mapping of binding epitopes are needed for the complete characterization of these FH-specific mAbs, so that they could provide a valuable toolset for future research, diagnostic and, potentially, therapeutic purposes.

## EVALUATION OF TISSUE-RESTRICTED ANTIGENS AS SPECIFIC INDICATORS OF CUTANEOUS AND GASTROINTESTINAL GRAFT VERSUS HOST DISEASE

NIKOLETT LUPSA<sup>1,2</sup>, ÁKOS SZEGEDI<sup>1</sup>, PÉTER REMÉNYI<sup>3</sup>, GÁBOR MIKALA<sup>3</sup>, TAMÁS MASSZI<sup>4</sup>, EDIT I BUZÁS<sup>2,5</sup>, ZOLTÁN PÓS<sup>1</sup><sup>1</sup>Experimental and Translational Immunomics Research Group, Dept. of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary<sup>2</sup>MTA-SE Immunproteogenomics Extracellular Vesicle Research Group, Budapest, Hungary<sup>3</sup>Department of Hematology and Stem Cell Transplantation of the St. Istvan and Saint Laszlo Hospital, Budapest, Hungary,<sup>4</sup>3rd Department of Internal Medicine, Semmelweis University, Budapest, Hungary<sup>5</sup>Extracellular Vesicles Research Group, Dept. of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

Development of acute graft versus host disease (aGvHD) is a frequent and potentially lethal complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (aHSCT). Identification of robust diagnostic and prognostic serum markers for aGvHD and its tissue specific manifestations, i.e. cutaneous and gastrointestinal aGvHD, is an unmet clinical need, and the subject of considerable research interest. Here we analyzed a battery of skin- and gut-restricted serum antigens in comparison with established tissue-independent markers to evaluate their diagnostic and prognostic value in aHSCT patients.

Skin-restricted (elafin, CK15), gut-restricted (Reg3 $\alpha$ , CK20, FABP2, occluding, ALPI) and tissue-independent (sTNFR, IL-2) serum markers were tested by ELISA. First, diagnostic value was assessed on a "training" sample set consisting of 37 blood samples obtained from four groups of aHSCT patients remaining unaffected from aGvHD, developing cutaneous aGvHD, gastrointestinal aGvHD, or both manifestations simultaneously. Markers showing significant association with either tissue manifestation were then re-analyzed in an independent, "test" sample set consisting of 434 sera obtained from 80 aHSCT patients on days 0, 7, 14, 21, 28, and 100 post aHSCT, and analyzed in a prospective cohort study to assess their prognostic value, as well.

We found that FABP2 showed significant association with aGvHD regardless of tissue involvement ( $p=0.03$ ). Sensitivity and specificity of FABP2 (ROC=0.754) were superior to elafin (ROC=0.708), but inferior to Reg3 $\alpha$  (ROC=0.868), two suspected markers in cutaneous and gastrointestinal aGvHD.

Our data indicate that tissue-restricted antigens may have clinical value as they may herald the rise of aGvHD and thereby support therapeutic decision making upon aHSCT.

## CR1, THE INHIBITOR OF BCR-MEDIATED HUMAN B-CELL ACTIVATION, DIFFERENTIALLY REGULATES TLR7, AND TLR9 INDUCED RESPONSES

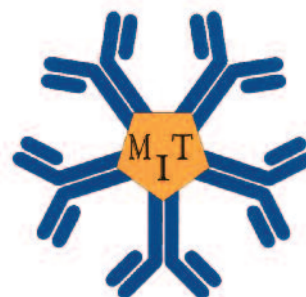
BERNADETT MÁCSIK-VALENT<sup>1</sup>, KATINKA NAGY<sup>1</sup>, LÁSZLÓ FAZEKAS<sup>2</sup>, ANNA ERDEI<sup>1,2</sup><sup>1</sup>MTA-ELTE Immunology Research Group, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary<sup>2</sup>Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

The complement system and Toll-like receptors (TLRs) are essential contributors of innate immunity. Separate activation of these systems has been shown to play a role in initiating and shaping the adaptive immune response, however the modulation of various B cell functions by the simultaneous involvement of these two systems has not yet been uncovered.

Resting tonsillar B cells were activated via BCR by a suboptimal dose of F(ab')<sub>2</sub> anti-human IgG/M/A and via TLR7 and TLR9 by synthetic activators. The stimuli were applied either separately or simultaneously in the presence or absence of the natural ligand of CR1, a multimeric "C3b-like C3". The effect of CR1 clustering was assessed on the expression of activation markers (flow cytometry), cytokine secretion (ELISA), proliferation (3H-thymidine incorporation) and antibody production (ELISPOT).

We demonstrated that occupancy of complement receptor type 1 (CR1, CD35) by its natural, complement component C3-derived ligand significantly and dose dependently reduced the TLR9-induced expression of activation markers, cytokine production, proliferation, and antibody production by human B cells, but had no effect on the TLR7-induced functions. The synergistic response to the simultaneous engagement of either TLR9 or TLR7 along with the BCR however, was significantly inhibited by CR1 occupancy.

Our findings imply that both under physiological and pathological conditions, when complement- and TLR-activating microbial and damage products are present in the B cell environment, the cooperation between CR1 and TLR7 or TLR9 provides additional levels of the regulation of human B cell functions.



## A NOVEL CELL TYPE IN INNATE IMMUNITY, THE MULTINUCLEATED GIANT HEMOCYTE

LILLA BRIGITTA MAGYAR<sup>1\*</sup>, DAVID LUKACSOVICH<sup>2\*</sup>, GYÖNGYI CINEGE<sup>1</sup>,  
ZITA LERNER<sup>1</sup>, ATTILA KOVÁCS<sup>3</sup>, GÁBOR JUHÁSZ<sup>3</sup>, TAMÁS LUKACSOVICH<sup>2</sup>,  
JOCHEN WINTERER<sup>2</sup>, ZOLTÁN HEGEDŰS<sup>4</sup>, ÉVA KURUCZ<sup>1</sup>, CSABA FÖLDY<sup>2\*\*</sup>,  
ISTVÁN ANDÓ<sup>1\*\*</sup>

\*, \*\* – equal contribution

<sup>1</sup>Laboratory of Immunology, Institute of Genetics, Biological Research Centre, Szeged,

<sup>2</sup>Laboratory of Neural Connectivity, Brain Research Institute, University of Zürich, Switzerland

<sup>3</sup>Department of Anatomy, Cell and Developmental Biology, Eötvös Loránd University, Budapest

<sup>4</sup>Laboratory of Bioinformatics, Biological Research Centre, Szeged

We have previously identified a novel cell type in the ananassae subgroup of *Drosophilidae*: the multinucleated giant hemocyte (MGH), which is involved in the efficient protection against parasitoid wasps. In this work, we have performed structural, functional and transcriptome analysis to further investigate these cells. Transmission electron microscopy, phagocytosis assay and comparative transcriptome analysis methods were used. Our results show that the MGHs of *Drosophila ananassae* possess a particular sponge-like cellular ultrastructure. Functionally they differ from plasmatocytes as they do not engulf bacteria and they exhibit fast and intense spreading movement. Furthermore, transcriptome analysis of wasp infected *D. ananassae* hemocytes revealed 740 genes showing significantly higher expression in the MGHs compared to the activated plasmatocytes. A physical interaction network generated from the encoded proteins reveal functional clusters related to cytoskeletal organization, vesicle-transport, autophagy, neuromuscular processes and vacuolar H<sup>+</sup> transport. Further study of these genes and their products may lead to a better understanding of the special involvement of MGHs in innate immunity.

This research was supported by grants from the Hungarian National Science Foundation, NKFI K128762 (GC), GINOP-2.3.2-15-2016-00001 (IA), NKFI NN118207 (IA), NKFI K120142 (IA), GINOP-2.3.2-15-2016-00035 (ÉK), GINOP-2.3.2-15-2016-00032 (GJ), PD127968 (IK), GINOP-2.3.2-15-2016-00032 (PV) and the Szeged Scientists Academy Program of the Foundation for the Future of Biomedical Sciences in Szeged implemented with the support of the Ministry of Human Resources (TSZ:34232-3/2016/INTFIN).

## NEXT-GENERATION SEQUENCING OF THE V(D)J GENES FOR MRD MONITORING OF MULTIPLE MYELOMA FROM PERIPHERAL BLOOD

ANITA MARX<sup>1</sup>, BENCE SZIKORA<sup>1</sup>, ORSOLYA PIPEK<sup>2</sup>, ISTVÁN CSABAI<sup>2</sup>,  
ZSOLT MATULA<sup>3</sup>, FERENC UHER<sup>3</sup>, GÁBOR MIKALA<sup>3</sup>, ISTVÁN VÁLYI-NAGY<sup>3</sup>,  
IMRE KACSKOVICS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest

<sup>2</sup>Department of Physics of Complex Systems, Eötvös Loránd University, Budapest

<sup>3</sup>South-Pest Central Hospital, National Institute for Hematology and Infectious Diseases

**Introduction:** Multiple myeloma is a hematological malignancy characterized by malignant clonal plasma cells infiltrating the bone marrow. Applying high sensitivity methods for monitoring the disease status can support therapeutic decisions, potentially benefiting the patients' survival. Besides the routinely used multiparametric flow cytometry, molecular approaches like next-generation sequencing is an emerging tool to assess minimal residual disease.

**Materials and Methods:** DNA was extracted from bone marrow and peripheral blood samples. We used multiplex PCRs to amplify the variable region of the immunoglobulin heavy and light chains. These amplicons were analyzed by next-generation sequencing and we evaluated them using bioinformatics.

**Results and conclusion:** First we determined the myeloma clone V(D)J sequences from the bone marrow samples. These sequences identify the myeloma as a fingerprint due to the nature of somatic immunoglobulin gene rearrangement. Then we analyzed the blood samples from the same timepoint as the bone marrow samples, and we could detect the presence of the myeloma from them. We also analyzed blood samples from the same patients in clinical remission, and we found little to no presence of the myeloma sequence. We are also working on the analysis of plasma cell-free DNA also known as liquid biopsy, so we can have a broader assessment of the disease status.

In conclusion, we could determine the myeloma clone sequence from the bone marrow, and the analyzed peripheral blood samples correlated with the disease status.

This work was completed in the ELTE Institutional Excellence Program (783-3/2018/FEKUTSRAT) supported by the Hungarian Ministry of Human Capacities.

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

[WWW.MEDICINA-KIADO.HU](http://WWW.MEDICINA-KIADO.HU)

## AUTOANTIBODIES AGAINST COMPLEMENT COMPONENTS IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

ALEXANDRA TÜNDE MATOLA<sup>1</sup>, ESZTER SZARKA<sup>1</sup>, GYÖRGY NAGY<sup>2, 3</sup>, BERNADETTE ROJKOVICH<sup>3</sup>, GABRIELLA SÁRMAJ<sup>1</sup>, MIHÁLY JÓZSI<sup>1, 4</sup>, BARBARA UZONYI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Genetics, Cell- and Immunobiology, Semmelweis University

<sup>3</sup>Buda Hospital of the Hospitaller Order of Saint John of God

<sup>4</sup>MTA-ELTE Complement Research Group, Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest, Hungary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disorder targeting the joints. Most RA patients develop anti-citrullinated protein antibodies (ACPA), but the pathogenesis of RA is not yet completely understood. Over-activation and/or dysregulation of the complement system is involved in the disease progression. Foltyn Zadura et al. reported autoantibodies against the major complement regulator factor H (FH) in RA patients. Our aim was to analyze another RA cohort for autoantibodies against FH and additional complement proteins.

Serum samples from 74 ACPA-positive RA patients and 80 healthy controls were investigated for autoantibodies against FH, factor B (FB), C3b and the C3 convertase C3bBb by ELISA. FB autoantibody binding site, isotype and function were further analyzed in ELISA. The presence of the FH-related FHR-1 and FHR-3 proteins in the serum was analysed by Western blot.

Five (~7%) RA patients had FB autoantibodies, and no other autoantibody was detected. The anti-FB autoantibodies were IgG2 or IgG4. Their binding site was localized in the Bb part of FB. So far, isolated IgG fraction of one patient was analyzed in functional assays. The analyzed FB autoantibody did not affect spontaneous or FH-mediated C3bBb convertase decay. Frequency of FHR-1 and FHR-3 deficiency in RA patients was similar to that of controls.

Thus, contrary to previous report, we found no FH autoantibodies in RA patients. However, in addition to ACPA autoantibodies, we identified FB autoantibodies in this patient cohort. Further analyses are needed to characterize these antibodies and assess their role in the pathomechanism in RA.

## INTRINSIC HETEROGENEITY OF HUMAN NON-SMALL CELL LUNG CANCER CELLS UNDER THE HAND-GLASS OF SINGLE CELL MASS CYTOMETRY

PATRICIA NEUPERGER<sup>1</sup>, JOZSEF A. BALOG<sup>1</sup>, JOZSEF FURAK<sup>2</sup>, EDIT KOTOGANY<sup>1</sup>, KLARA SZALONTAI<sup>3</sup>, IMOLA MAN<sup>4</sup>, LASZLO G. PUSKAS<sup>1, 4, 5\*</sup>, GABOR J. SZEKENI<sup>1, 6\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Functional Genomics, BRC, Szeged

<sup>2</sup>Department of Surgery, University of Szeged, Szeged

<sup>3</sup>Csongrád County Hospital of Chest Diseases, Deszk

<sup>4</sup>Avidin Ltd., Szeged

<sup>5</sup>Avicor Ltd., Szeged

<sup>6</sup>Department of Physiology, Anatomy and Neuroscience, Faculty of Science and Informatics, University of Szeged, Szeged

\*shared corresponding authors

Lung cancer is the main cause of cancer related death worldwide, nevertheless among others non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type with 85% of all lung cancers. Since the intratumor heterogeneity has been reported to be responsible for the major difficulty in the treatment of lung cancer patients, the heterogeneity of non-small cell lung cancer cells has been investigated by single cell mass cytometry. In mass cytometry monoisotopic forms of stable heavy metals have been used to label antibodies offering multiplex analysis of markers of interest at single cell resolution. Human NSCLC cell lines A549, H1975 and H1650 have been synchronized by sublethal concentration of hydroxyurea (HU) in order to exclude heterogeneity associated with different cell cycle phases. Additionally, human primary adenocarcinoma and non-involved healthy lung tissue biopsies were homogenized to single cell suspension for mass cytometric analysis.

Although the synchronization showed the absence of G2/M cell cycle phase, the expression pattern of 14 markers: GLUT1, MCT4, CA9, TMEM45A, CD66, CD274 (PD-L1), CD24, CD326 (EpcAM), Pan-Keratin, TRA-1-60, HLA-A,B,C, Galectin-3, Galectin-1, EGFR still represented intra- and inter-cell line heterogeneity on A549, H1975 and H1650 cells. The following markers were overexpressed in the primary human adenocarcinoma tissue compared to non-involved area: GLUT1: 53.61% vs 4.84%, MCT4: 67.27% vs 6.08%, CA9: 40.37% vs 3.59%, TMEM45A 61.12% vs 5.57%, respectively. Intra- and inter-cell line, more over intratumor heterogeneity has been presented by viSNE (visualization of stochastic neighbor embedding) high-dimensional analysis also.

These results suggest that NSCLC cell lines bear intrinsic clonal heterogeneity which doesn't rely on the different phases of the cell cycle. Moreover, the intratumor heterogeneity of human primary adenocarcinoma with increased expression of GLUT1, MCT4, CA9 and TMEM45A has been also revealed by single cell mass cytometry.



**Funding:** This research was supported by the following grants: 2017-1.3.1-VKE-2017-00028 (Avicor Ltd.) and GINOP-2.3.2-15-2016-00001 (BRC). Gábor J. Szabó was supported by János Bolyai Research Scholarship of the Hungarian Academy of Sciences (BO/00139/17/8) and by the UNKP-19-4-SZTE-36 New National Excellence Program of the Ministry of Human Capacities.

#### EFFECT OF PHYTOCANNABINOIDS ON ANTIGEN PRESENTING CELLS DIFFERENTIATION AND MATURATION

ZSÓFIA PÉNZES<sup>1</sup>, SHAHRZAD ALIMOHAMMADI<sup>1</sup>, DOROTTYA HORVÁTH<sup>1</sup>, ÁGNES GYETVAI<sup>2</sup>, TAMÁS BÍRÓ<sup>3</sup>, ATTILA GÁBOR SZÖLLŐSI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>2</sup>Hungarian Academy of Sciences, University of Debrecen, Cell Biology and Signaling Research Group, Debrecen, Hungary

<sup>3</sup>Hungarian Center of Excellence for Molecular Medicine, Szeged, Hungary

Dendritic cells (DCs) play a major role in innate and adaptive immunity. Their main function is to capture antigens, present them to T cells, and to thereby act as messengers between the innate and the adaptive immune systems.

Recently, the production of medical products from *Cannabis sativa* has shown an exponential increase. Phytocannabinoids (cannabinoids derived from the cannabis plant) have been shown to have beneficial effects in multiple inflammatory disease models, however they were mostly investigated in mouse models and not on human cells.

Thus, in our current study, we aimed to assess the role of non-psychoactive phytocannabinoids (Cannabidiol (CBD), Cannabinol (CBN), Cannabigerol (CBG), Tetrahydrocannabinol (THCV), in regulating responses of monocyte derived dendritic cells (moDCs).

In order to exclude the possibility of the onset of early apoptotic or necrotic processes, we also performed presto blue and glucose-6-phosphate dehydrogenase release assay, which demonstrated that our phytocannabinoids did not cause any cell death of moDC.

Next we found that our phytocannabinoids generally induced cell maturation at high on moDC, whereas LPS-induced maturation was not affected.

Furthermore, we found that Cannabinoid receptor 1 is expressed on these cells at the protein level with the help of Western blots. Based on our results, we also found that CBG and THCV lead to an increase in the pinocytosis of iDCs.

Taken together, our data suggest that phytocannabinoids may play varied roles on the immunological function of moDCs, and their use as potent anti-inflammatory treatments must be tested extensively.

#### MEASUREMENT OF COMPLEMENT ACTIVATION ON BACTERIAL SURFACE WITH FLOW CYTOMETRY

NOÉMI SÁNDOR<sup>1</sup>, BARBARA VÉGH<sup>2</sup>, ANDREA KOCSIS<sup>2</sup>, ZOLTÁN ATTILA NAGY<sup>3</sup>, GÁBOR PÁL<sup>3</sup>, PÉTER GÁL<sup>2</sup>, MIHÁLY JÓZSI<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>ELTE TTK Department of Immunology

<sup>2</sup>MTA TTK Institute of Enzymology

<sup>3</sup>ELTE TTK Department of Biochemistry

<sup>4</sup>MTA-ELTE Complement Research Group

**Background and aim:** Measurement of complement activation on living bacterial cells can be challenging. Detection of the deposited complement proteins and activation fragments by western blot is well accepted; however, this method is time-consuming and the presence of bacterial proteins in the sample can make detection difficult. Analysis by flow cytometry is an other possibility, although bacterial cells have to be loaded with fluorescent dye prior analysis. Uneven loading or overloading can also make flow cytometrical analysis complicated. Our aim was to set up the measurement of complement activation by flow cytometry on the surface of unlabelled, living bacteria by using a high sensitivity flow cytometer.

**Methods:** Living *E. coli* cells of different strains were incubated with complement active human serum under various conditions, washed and labelled for deposited C3/C5b9 proteins with fluorochrome conjugated antibodies. Unlabelled, untreated, complement inhibitor treated or EDTA serum treated bacterial cells were used as control, and all samples were analysed on high sensitivity Beckman Coulter Cytotflex flow cytometer.

**Results:** This method enables the detection and statistical analysis of complement activation on the surface of living bacteria. By using high sensitivity flow cytometer the previous loading of the cells with fluorescent dye is unnecessary and no or very low level of background staining was observed. Double staining is also easy to perform. By using different inhibitors and treatment conditions we were able to detect both classical, lectin and alternative pathway activation and to determine the percent of cells killed by complement attack.

#### INVESTIGATION OF THE ADAMTS13 C.3178C>T MUTATION IN HEREDITARY AND ACQUIRED THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA

GYÖRGY SINKOVITS<sup>1</sup>, EDINA SZABÓ<sup>1</sup>, DOROTTYA CSUKA<sup>1</sup>, ÁGNES SZILÁGYI<sup>1</sup>, JOHANNA A KREMER HOVINGA<sup>2</sup>, MARIA SZCZEPANSKA<sup>3</sup>, KATALIN RÁZSÓ<sup>4</sup>, MARIENN RÉTI<sup>5</sup>, ZOLTÁN PROHÁSZKA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Laboratory, 3rd Department of Internal Medicine, and MTA-SE Research Group of Immunology and Hematology, Hungarian Academy of Sciences and Semmelweis University, Budapest, Hungary

<sup>2</sup>Department of Hematology and Central Hematology Laboratory, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

<sup>3</sup>Department of Pediatrics SMDZ in Zabrze, SUM in Katowice, Zabrze, Poland

<sup>4</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

<sup>5</sup>Dept. of Hematology and Stem Cell Transplantation, St. László Hospital Campus, South-Pest Hospital Center, Institute of Hematology and Infectology, Budapest, Hungary

**Introduction:** Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a thrombotic microangiopathy, characterized by the severe deficiency of ADAMTS13, which is responsible for cleaving ultra-large von Willebrand factor multimers. ADAMTS13-deficiency is caused by anti-ADAMTS13 autoantibodies in acquired TTP, and by bi-allelic ADAMTS13 mutations in hereditary TTP. The c.3178C>T (p.R1060W) mutation was described predominantly in adult-onset hereditary TTP cases. Interestingly, this mutation was reported to cause ADAMTS13-deficiency in heterozygous form, without other mutations; in some of these cases, anti-ADAMTS13 antibodies were detectable.

**Aims:** To better understand how c.3178C>T causes ADAMTS13-deficiency in heterozygous form, and to investigate its association with anti-ADAMTS13 antibodies, its presence in a cohort of TTP patients, and its association with clinical parameters, other mutations, and antibody levels, was investigated.

**Methods:** The full ADAMTS13 gene (29 exons) was sequenced in 8 hereditary TTP patients, whereas only exon 24 (containing c.3178) was analysed in 146 acquired TTP patients and 2 healthy relatives of a hereditary patient carrying the c.3178C>T mutation, by Sanger sequencing.

**Results:** One (HUN994) out of the two adult-onset hereditary TTP patients in our cohort was found to carry the c.3178C>T mutation in compound heterozygous form together with the common ADAMTS13 c.4143-4144insA mutation. No other TTP patient nor one of the relatives of HUN994 carried the c.3178C>T mutation.

**Conclusion:** The c.3178C>T mutation was present in one adult-onset hereditary TTP patient in our cohort. In contrast with previous studies, the c.3178C>T mutation was neither found in the absence of another mutation nor in patients with detectable anti-ADAMTS13 antibodies in our TTP cohort.

This work was supported by the ÚNKP-18-3 New National Excellence Program of the Hungarian Ministry of Human Capacities.

"A SYNTHESIZED DYNAMIC MODEL OF EXTRACELLULAR ATP- ADENOSINE DANGER CYCLE". ADENOSINE MEASUREMENTS IN PLASMAPHERESIS

SÁNDOR SÍPKA<sup>1</sup>, PÁL SOLTÉSZ<sup>2</sup>, TAMÁS KERESZTES<sup>1</sup>, SÁNDOR SÍPKA JR<sup>3</sup>, ZSOLT BODNÁR<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Clinical Immunology, University of Debrecen, Hungary

<sup>2</sup>Division of Angiology, University of Debrecen

<sup>3</sup>Department of Cardiology, University of Debrecen

<sup>4</sup>Department of Surgery, University of Letterkenny, Ireland

Adenosine triphosphate (ATP) and adenosine (Ado) are key chemical transmitters of purinergic signalling. Cell surface enzymes rapidly degrade extracellular signal ATP to adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP) and adenosine (Ado). The P2X and P2Y receptors mediate the signals from ATP and its derivatives, while Ado acts via the A1 receptors. Based on earlier publications and our measurements on the changes of Ado levels in plasma and urine related to plasmapheresis, we propose a synthesized dynamic model of crosstalk of processes existing during several dangerous situations sustaining an "Extracellular ATP-Adenosine Danger Cycle" regulated by P2 and P1 receptors serving cellular defence, survival and ATP regeneration. The main role of extracellular ATP released during dangerous situations is to induce a great number and large amount of messenger molecules serving the defence of cells in the early phase of attack. The significant quantity of extracellular ATP is still provided by additional pathways. Otherwise, Ado mainly acts as a control on the "whip" signals induced by ATP serving the short-term defence by pro-inflammatory messenger molecules. In this phase Ado inhibits the mediator release, prevents the overstimulation of cells and controls cell survival. Subsequently, in the long-term signalling processes which last for days and serve the regeneration of energy pools, both P1 and P2 receptors play positive roles. This synthesized model presents the ATP dependent markers of cellular adaptation in dangerous situations and the autoregulating cycle of ATP regeneration.

PERMEABILITY AND IMMUNE BARRIER DIFFERENCES OF HEALTHY HUMAN SKIN

ORSOLYA SOMOGYI<sup>1, 2</sup>, BARBARA MEDGYESI<sup>1, 2</sup>, ADRIENN JENEI<sup>1, 2</sup>, ZSOLT DAJNOKI<sup>1, 2</sup>, KRISZTIÁN GÁSPÁR<sup>1, 2</sup>, ANDREA SZEGEDI<sup>1, 2</sup>, ANIKÓ KAPITÁNY<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Division of Dermatological Allergology,

<sup>2</sup>Departments of Dermatology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Despite the distinct microbial/chemical milieu on topographically distinct skin areas, the immunological and permeability barrier of the healthy skin has been previously considered to be unified on the whole body surface. We proved



that sebaceous gland-rich (SGR) and sebaceous gland-poor (SGP) regions exhibited a characteristic innate and adaptive immune milieu (homeostatic IL-17 dominance in SGR skin). Next, we aimed to investigate at the molecular level whether permeability barrier of these regions are also different. We analyzed the expression of the most important barrier structure (FLG, KRT1,6A,10,16,17,79, LCE1D,1F, LOR, SRR1A,2A), tight junction and desmosome components (CDSN, CLDN1,16,23, CDH1, DSC1, DSG1, OCLN), enzymes related to barrier formation (TGM1,3,5, KLK5,7,14) and antimicrobial peptides (AMPs; S100A7,8,9, LCN2, hBD2) both at the mRNA and protein levels by RT-qPCR and IHC. Regarding barrier structure molecules and junction components KRT17 and KRT79 were significantly differentially expressed with higher levels in SGR skin whereas amongst the examined enzymes KLK5 and 7 showed significantly higher levels in SGR at the gene level. Moreover, all investigated AMPs were significantly upregulated in SGR. At the protein level, KRT1, KRT17, S100A8 and LCN2 showed significantly elevated level in SGR skin. Similarly to the prominently different immune tuning of SGP and SGR region, we could also detect barrier differences between the distinct skin regions which together may explain the characteristic localization of certain immune mediated skin disorders and distinct skin sites may require different barrier repair therapies.

**Funding:** NKFIH K-128250, EFOP-3.6.1-16-2016-00022 projects, János Bolyai research scholarship, ÚNKP-19-4-DE New National Excellence Program of the Ministry.

#### CHARACTERIZING THE ROLE OF PLC $\gamma$ 2 IN AUTOANTIBODY-INDUCED SKIN INFLAMMATION

KATA SZILVESZTER, TAMÁS NÉMETH, ATTILA MÓCSAI

Department of Physiology, Semmelweis University School of Medicine, Budapest, Hungary

Phospholipase  $\gamma$ 2 (PLC $\gamma$ 2) is an important member of immunoreceptor signaling, expressed mostly in haemopoietic cells. Gain-of-function mutations of PLC $\gamma$ 2 have been reported in both mice and human cases causing a complex syndrome involving skin manifestations resembling epidermolysis bullosa. Previously we showed that PLC $\gamma$ 2 deficient mice remained protected in an autoimmune dermatitis model induced by the passive transfer of autoantibodies against collagen type VII (anti-C7), which is a key anchoring fibril in the dermal-epidermal junction. Our aim was to further characterize the mechanisms leading to this phenotype in PLC $\gamma$ 2 deficient mice.

Anti-C7 antibody level in blood was tested by ELISA. Histology samples were made followed by H&E and immunostaining. Leukocyte accumulation in ear samples was measured by flow cytometry. Generation of proinflammatory microenvironment in the skin was analysed by ELISA.

Anti-C7 IgG was present in the circulation and showed

deposition along the dermal-epidermal junction in both genotypes. According to histology and flow cytometry a severe dermal immune cell infiltration, mostly neutrophil accumulation developed in wild type mice with the increase of proinflammatory mediators in the inflamed skin. However, neutrophil infiltration and production of proinflammatory mediators were abrogated in PLC $\gamma$ 2 deficient animals.

Taken together, PLC $\gamma$ 2 deficient mice were completely protected from skin inflammation upon anti-C7 treatment. Neutrophil accumulation and the proinflammatory microenvironment failed to develop in the skin in the absence of PLC $\gamma$ 2. These results indicate that PLC $\gamma$ 2 has an essential role creating the proinflammatory milieu after autoantibody deposition in the skin.

#### EXPRESSION OF THE INFLAMMATORY ION CHANNEL TRPV3 IS INDUCED BY TLR3 ACTIVATION IN HUMAN KERATINOCYTES

ANITA VLADÁR<sup>1</sup>, ERIKA LISZTES<sup>1</sup>, BALÁZS KELEMEN<sup>1</sup>, MARTIN HANYICSKA<sup>1</sup>, RITA MARINCÁS<sup>2</sup>, TAMÁS BÍRÓ<sup>3</sup>, BALÁZS ISTVÁN TÓTH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of Debrecen

<sup>2</sup>Department of Restorative Dentistry, Faculty of Dentistry, University of Debrecen

<sup>3</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen and Hungarian Center of Excellence for Molecular Medicine, Szeged

TRPV3 is a member of the transient receptor potential (TRP) family of ion channels. It is abundantly expressed by keratinocytes and its over-activation is often associated with itch and inflammation. TLR3 was shown to be essential in the development of itch in animal models. Recently we have found that TLR3 activation increased the production of the pruritogenic and inflammatory mediator endothelin-1 (ET-1). Here we investigated the potential contribution of TRP channels to TLR3 evoked responses in human keratinocytes. First, we investigated the expression of TRP channels and pruritogenic receptors and mediators in primary isolated normal human epidermal keratinocytes (NHEKs) using RNAseq. Then, we investigated the effect of various pruritogenic and inflammatory signals on the expression of TRP channels by Q-PCR. We found that activation of TLR3 by polyinosinic:polycytidylic acid (poly(I:C)) selectively upregulated TRPV3, but not other TRP channels. Moreover, TRPV3 mediated Ca<sup>2+</sup> signals evoked by the agonist 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB), were markedly potentiated by poly(I:C) pretreatment (fluorescent Ca<sup>2+</sup> imaging). Poly(I:C) increased the expression of several inflammatory receptors and cytokines, as well (Q-PCR). Poly(I:C) treatment also elevated the release of endothelin (ELISA). Importantly, poly(I:C) induced endothelin release was inhibited by the general TRP channel antagonist ruthenium red. Our results suggest that TRPV3 expressed by keratinocytes can contribute to the inflammatory and pruritogenic effect of TLR3.

### THE EFFECTS OF LACTOBACTERIAL METABOLITES ON THE ANTIVIRAL FUNCTIONS OF MESENCHYMAL STEM CELLS

MÁRTA TÓTH<sup>1, 2</sup>, ANETT TÜRK-MÁZLÓ<sup>1, 2</sup>, KRISZTIÁN BENE<sup>1</sup>, ÉVA RAJNAVÖLGYI<sup>1, 2</sup>, ATTILA BÁCSI<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen

<sup>2</sup>Doctoral School of Cell and Immune Biology, University of Debrecen

Influenza- and Rotaviruses are one of the most common viral disorders with heavy symptoms and serious long-term complications. It is well known that metabolites derived from lactic acid bacteria (LAB) play a role in the protection against flu and rotaviral infections. Mesenchymal stem cells (MSC) localized in every tissue sites of the human body such as the gut and influence directly and indirectly the cellular responses helping the maintenance of the homeostasis in normal conditions. In the case of viral infections MSCs are able to sense the invading viruses and shape the antiviral immune responses.

In our *in vitro* system, we pretreated MSC-like (MSCI) cells with the supernatant of *Lactobacillus casei* BL23 and *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA-6475 for 24 hours then treated the cells with poly I:C and 3p-hpRNA, respectively. The cells were analyzed phenotypically by flow cytometry as well as we determined the concentrations of the secreted cytokines and chemokines. In addition, the conditioned media of the MSCI cells were used to culture peripheral blood lymphocytes to analyze the indirect, Tc and Th1 stimulating capacity of the MSCI cells.

We showed that the lactobacterial mediators inhibited the CXCL10 and IL-6 production of MSCI cells. Bacterial metabolites could change the expression levels of HLA-ABC, CD86 and certain adhesion molecules on MSCI cell surface. The conditioned media of MSCI cells treated with bacterial supernatants stimulated less amount of IFN $\gamma$ -producing Th1 and Tc cells.

Collectively, our results show limited antiviral responses mediated by MSCI cells in the presence of LAB components.

### INVESTIGATION OF THE INTERACTION BETWEEN CANDIDA AND ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

MÁTÉ VADOVICS<sup>1</sup>, NÓRA IGÁZ<sup>2</sup>, ÉVA VERES<sup>1</sup>, RÓBERT ALFÖLDI<sup>3</sup>, LAJOS NAGY<sup>3</sup>, LÁSZLÓ PUSKÁS<sup>3</sup>, MÓNKA KIRICSI<sup>2</sup> AND ATTILA GÁCSE<sup>1, 4</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, University of Szeged Interdisciplinary Excellence Centre, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Szeged, Szeged, Hungary

<sup>3</sup>Avidin Ltd., Szeged, Hungary

<sup>4</sup>MTA-SZTE „Lendület” „Mycobiome” Research Group, University of Szeged, Szeged, Hungary

A large number of commensal microbial species reside in the human body that have co-evolved with the human genome

and adopted to the host immune system. However, defects in regulatory processes or alterations in the composition of the microbiota can lead to various diseases, including cancer. A previous study has shown that the colonisation of *Candida* cells is significantly higher in patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) compared to healthy individuals (Berkovits et al. 2016). We are investigating how the fungal cells affect the progression of the oral tumor.

In order to investigate the effects of heat-killed yeast cells on the metastatic activity of the cancerous cells we used a metastatic (HO-1-N-1) and a non metastatic (HSC-2) OSCC cell line. Cell migration, matrix metalloproteinase (MMP), proliferation activity and 3D tumor spheroid formation of HSC-2 and HO-1-N-1 OSCC cells were investigated after fungal stimuli. The migration capacity of HO-1-N-1 cells was significantly higher if we treated the cells with *Candida* cells compared to the untreated samples. Prominent MMP activity and larger spheroid formation were detected after 24h pre-incubation with *C. albicans*. Both cell lines showed increased proliferation activity upon treatments, which clearly indicates that the presence of fungi can accelerate cancer cell proliferation.

To investigate the possible molecular mechanisms underlying the increased metastatic activity of OSCC cells after fungal exposure we analysed the gene expression of more than 600 genes related to tumor processes after fungal stimuli.

The project was **funded** by GINOP-2.3.2- 15-2016- 00015 and LP2018-15/2018

### TAK1 INHIBITOR INDUCES NECROPTOSIS ON M2 BUT NOT ON M1 MACROPHAGES

ZSÓFIA VARGA, TAMÁS MOLNÁR, RAMÓNA BIRÓ-KOVÁCS,

ANETT TÜRK-MÁZLÓ, ANNA HAVASI, GRÉTA GERGELY, GÁBOR KONCZ

Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

The two main groups of macrophage phenotype are divided into M1, classically activated and M2 alternatively activated macrophages. Controlling the balance of pro-inflammatory versus anti-inflammatory macrophages may have paramount therapeutic benefit all in atherosclerosis, cancer, chronic inflammation and infections.

Macrophages are highly sensitive cells to a newly described inflammatory forms of regulated cell death, to necroptosis. Necroptosis utilizes an unique signalling pathway requiring the involvement of RIPK1, RIPK3 and MLKL. Ubiquitination and phosphorylation prevents RIPK1 activation. Experimental systems induce necroptosis by using IAP antagonists to block RIPK1 ubiquitination or by TAK1 inhibitors to eliminate the phosphorylation of RIPK1.

We compared the sensitivity of monocyte-derived human M1 and M2 cells with various apoptotic and necroptotic cell

death signals. The two cells types were equally sensitive to all investigated stimuli, but TAK1 inhibitors induced more intense necroptosis in M2 cells. In accordance with classical necroptosis, this cell death was blocked by the RIPK3 inhibitor. Inhibition of downstream components of the TAK1-mediated signal (e.g. Erk, JNK or IKK signals) also resulted in more intense necroptosis in M2 than in M1 cells. Treatment of co-cultured M1 and M2 cells with TAK1 inhibitor shifted the balance towards M1 dominance. Finally, we demonstrated that *in vitro* differentiated tumor associated macrophages (TAM) were as highly sensitive to TAK1 inhibitor induced necroptosis as M2 cells. Identifying such circumstances would allow depletion of immunosuppressive TAMs and reprogramming of macrophages in the tumor microenvironment. The work is supported by NKFIH-K-125224 and by the GINOP-2.3.2-15-2016-00050 project.

#### THE SUPERNATANT OF IMMATURE DENDRITIC CELLS MEDIATES RIP1-DEPENDENT APOPTOSIS

ZSÓFIA VARGA, EVELIN JAKAB-RÁCZ, ANIKÓ SZABÓ, ÉVA RAJNAVÖLGYI, GÁBOR KONCZ

Department of Immunology, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

Dendritic cells (DCs) are known to engulf dead cells continuously and present antigenic fragments derived from infected cells and tumor antigens thus having the capacity of triggering naïve CD8<sup>+</sup> T cells. The cross-priming process has been known as a unique route to initiate classical T cell responses. *In vitro* generated moDCs have also been demonstrated to induce apoptosis in target cells. We provide evidence here that supernatants of activated immature moDCs activated by PRR agonist (LPS or CI-075) induces cell death of Jurkat cells. In contrast, the supernatant of mature DCs were less cytotoxic, which may effect on the adoptive DC therapies. TNF:Fc fusion protein inhibited the cytotoxic activity of DCs in contrary to Fas and TRAIL antagonists, suggesting it is a TNF dependent, but Fas and TRAIL independent process. In contrary to cytotoxic T cell-mediated killing, secreted vesicles from culture supernatants of moDC were not able to generate cell death. To define the molecular mechanisms of DC-mediated signaling we were able to detect RIP1-dependent cell death. Pretreatment of target cells with a pancaspase inhibitor (zVad) completely blocked moDC triggered apoptosis, but necroptosis inhibitor (nec-1) did not prevent this cell death. In summary, our results indicate that the supernatant of immature dendritic cells induces RIP1-dependent apoptosis, which may be relevant for tumor immunotherapy broaden the plethora of cytotoxic mechanisms

acting against tumoric cells. The work is supported by NKFIH-K-125224 and by the GINOP-2.3.2-15-2016-00050 project.

#### THE EXAMINATION OF EXTRACELLULAR VESICLE MEDIATED INTERACTION BETWEEN CANDIDA ALBICANS AND ORAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

ÉVA VERES<sup>1</sup>, DÓRA ADAMECZ<sup>2</sup>, MÁTÉ VADOVICS<sup>1</sup>, NÓRA IGÁZ<sup>2</sup>, KRISZTINA BUZÁS<sup>3, 4</sup>, MÓNKA KIRICSI<sup>2</sup>, ATTILA GÁCSE<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, University of Szeged Interdisciplinary Excellence Centre, Szeged, Hungary

<sup>2</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Szeged, Szeged, Hungary

<sup>3</sup>Synthetic and System Biology Unit, Hungarian Academy of Sciences, Biological Research Centre (BRC), H-6726 Szeged, Hungary

<sup>4</sup>University of Szeged, Faculty of Dentistry, Szeged, Hungary

<sup>5</sup>MTA-SZTE „Lendület” „Mycobiome” Research Group, University of Szeged, Szeged, Hungary

A previous study of our laboratory revealed that colonization by *Candida* and the diversity of yeast cells was significantly higher in patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) compared to healthy individuals. Therefore, we are now investigating the nature and the consequences of the interaction between OSCC tumor and *Candida* cells. Since this communication might occur directly through receptors, or even indirectly via extracellular vesicles (EV), our aim was to examine the *C. albicans*-OSCC interaction at the level of EVs.

HSC-2 and HO-1-N-1 oral squamous cell carcinoma cell lines and the *C. albicans* SC5314 strain were used throughout the experiments. We optimized fungal EV isolation from liquid media and characterized the isolates by Transmission Electron Microscopy and Dynamic Light Scattering. We examined the effects of EVs released by both live and heat-killed *C. albicans* on the metabolic activity and viability of tumor cells using MTT, LDH and Apo-ONE assays. We found that fungal EVs significantly reduced the metabolic activity of tumor cells, although did not cause cancer cell apoptosis or necrosis.

Furthermore, we examined the effect of exosomes released by HSC-2 and HO-1-N-1 cells on the growth of *C. albicans* in both YPD and LCM media. In YPD media the tumor exosomes significantly reduced fungal CFU recovery, while in LCM media a significant increase in CFUs were detected.

Fluorescence microscopy images suggest a physical interaction between fungal vesicles and tumor cells as well as between cancer-derived exosomes and *Candida* cells.

The project was funded by LP2018-15/2018.



# HYRIMOZ®▼

## ADALIMUMAB A SANDOZTÓL

» RA-ban klinikai vizsgálatokkal bizonyított hatásosság és biztonsági profil<sup>1</sup>

» A SensoReady toll könnyen kezelhető<sup>2</sup>



▼ Ez a gyógyszer fokozott figyelmet igényel a helyes használati utasítás, a mellékelt betegtájékoztató és az alkalmazási útmutatók elolvasása miatt. Az alkalmazás előtt kérjük, olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót és az alkalmazási útmutatót az OGYÉH-nél az online elérhető betegtájékoztató, a mellékelt betegtájékoztatók: [http://www.ogyei.gov.hu/hyrimoz/mediac/betegtajekoztato/2015\\_MSE2.pdf](http://www.ogyei.gov.hu/hyrimoz/mediac/betegtajekoztato/2015_MSE2.pdf) és az alkalmazási útmutató címen. Tel.: +36 (0) 1 980-9472 faxszáma vagy az OGYÉH, 1372 Budapest, Pf. 450. levelezési címen.

- Irodalom:**
1. P. Wlward et al.: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Multicenter Study to Compare the Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Proposed Adalimumab Biosimilar (GP2017) with Reference Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Active Rheumatoid Arthritis ABSTRACT NUMBER: 1936 2018 ACRI/ARH Annual Meeting
  2. Bernd Tischer et al.: Patients' and nurses' preferences for autoinjectors for rheumatoid arthritis: results of a European survey. *Patient Preference and Adherence* 2018;12:1413-1424

**Hyrimoz® 40 mg (adalimumab) oldatos injekció SensoReady előretöltött injekciós tollban**

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását.  
A helyes alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet ([www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/](http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/)) vagy az Európai Gyógyszerügynökség ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)) honlapokon.

**Elérési útvonal:** [www.ogyei.gov.hu](http://www.ogyei.gov.hu); Adatbázisok, nyilvántartások; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: Hyrimoz 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban; Keresés indítása; rikon vagy [Kisérőiratok](#) hiperlink.

A 9/1993 NM rendelet alapján teljes elszámolás alá eső hatóanyagot tartalmaz, a felhasználásra jogosult intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be. **Bruttó fogyasztói ára:** 173 691 Ft. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) honlapon található információkat!

**Elérési útvonal:** <http://www.neak.gov.hu>; szakmának, gyógyszer/gyse/gyógytúró; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszertervező; végleges; Publikus gyógyszertervező – lakossági tájékoztató.

Kizárólag egészségügyi szakembereknek szóló kommunikáció.  
Kérjük, ne tegyék a fogyasztók részére elérhetővé vagy láthatóvá!

A dokumentum lezárásának időpontja: 2019. január 14. • SHYR566/01.19

**SANDOZ** A Novartis Division

Sandoz Hungária Kft. · 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47.  
Tel.: 430-2890 · Fax: 430-2899 · web: [www.sandoz.hu](http://www.sandoz.hu)

**Hyrimoz®**  
adalimumab

## EULAR kongresszus, Madrid, 2019. június 12–15.

Az Európai Reumaliga (EULAR) 2019. évi kongresszusát két év után ismét Madridban tartotta. Úgy tűnik, a szervezet szereti a helyszínt, aminek oka a gyönyörű város, az alkalmas helyszín, jó megközelíthetőség. Madrid az Ibériai-félsziget közepén, az Új-Kasztíliai síkság területén, tengerszint felett 665 m magasságban fekszik. Ezáltal Európa legmagasabban fekvő fővárosa. Madrid a maga 3,2 millió lakosával (külvárosokkal együtt 6,3 millió fő) az ország legnagyobb, az Európai Unió harmadik legnépesebb városa London és Berlin után. Lope de Vega, az irodalmi Nobel-díjas José Echegaray, Plácido Domingo, Penelopé Cruz, Julio és Enrique Iglesias szülővárosa.

A kongresszus ismét több mint 14 ezer résztvevővel zajlott. A számok nagyságát mutatja, hogy 4900 absztraktot küldtek be, melynek 45%-át fogadták el bemutatásra, és további 30%-ot publikálásra. Több mint 350-et szóbeli prezentálás során ismerhettek meg az érdeklődők, 500 felett volt az előadók száma 125-nél is több ülésen. A jeles eseménynek a madridi IFEMA de Feria adott otthont, mely hatalmas méreteivel már önmagában lenyűgözi az embert, eltévedni mégsem lehetett, mindenhol táblák mutatták a helyes irányt. Újdonságként, ebben az évben először, a mindenki által használt, az épületek közötti mozgójárdák és központi terek men-

tén minden EULAR tagország orvosi, egészségügyi dolgozói és beteggyesületeinek bemutató paneljeit helyezték el, amelyek az országra jellemző háttérképek előtt néhány alapvető információt tartalmaztak. Magyar orvosi, szakdolgozói és beteggyesület is szerepelt egy-egy információs táblával.

Ezen a kongresszuson iktatták be az új elnököt, a skót Iain McInnest, és választották meg a következő elnököt, az olasz Annamaria Iagnocot. Az új pénztáros a „sógor” Daniel Aletaha lett. Gömör Béla korábbi EULAR elnöksége és Czirják László főtitkársága után ismét komoly szakmapolitikai siker, hogy az EULAR új főtitkára Szekanecz Zoltán lett. A szakdolgozók európai képviseletében beállt változás, hogy az új alelnök Thea Vliet Vlieleland lesz Hollandiából, az új chair-elect pedig Ricardo Ferreira lett Portugáliából. Ugyancsak fontos, hogy mostantól Rozán Eszter képviseli a magyar betegszervezetet az EULAR-ban.

A nyitó plenáris ülésen a köszöntő szavak mellett az EULAR díjátadó ceremóniájára is sor került, majd James Rhodes brit zongorista tett önvallomást a művészettel való kapcsolatáról és a zene gyógyító erejéről. Újdonság volt az ismeretségek kötését szolgáló „Family dinner”, amelyen az orvosok, szakdolgozók és a PARE-küldöttek vettek részt közösen, mint az



Spanyolország közepét jelző 0-ás kilométerkö, mértanilag pontosan az ország epicentrumában van, Madridban a Fő tér Nap kapujánál (Puerta del Sol)



Magyarországot bemutató információs tábla

EULAR nagy családjának tagjai. Hans Bijlsma professzor, az EULAR leköszönő elnöke kedves szavakkal, jó humorral köszöntötte a betegeket.

A továbbiakban hadd számoljunk be a főbb szakmai újdonságokról. Elsősorban azon kórképekről lesz szó, ahol nagy az „unmet need” és ezért sok új eredmény születik.

## Rheumatoid arthritis

Ebben a kórképben a legnagyobb sláger az EULAR új terápiás ajánlásának bemutatása volt, mely hamarosan publikálásra is kerül. Ezt részletesen később bemutatjuk majd a Magyar Reumatológia hasábjain.

Rheumatoid arthritis (RA) és JAK-gátlás témájában Cohen a Bruton-tirozinkináz- (Btk-) gátlók közé tartozó, nagy szelektivitású kis molekulát, a fenebrutinibet vizsgálta. Eredményeit összehasonlítva a placebóval, ill. adalimumabbal, a fenebrutinib magas hatékonysága igazolható RA-ban. Emellett biztonságossági profilja kedvező. Tanaka egy III. fázisú vizsgálatban mutatta be tapasztalatait egy új JAK-gátlóval, a peficitinibbel. A peficitinib kis molekulájú JAK-gátló, mely napi dózisban monoterápiában javasolt RA kezelésére. Az általuk vizsgált populációban megerősítést nyert, hogy a MTX-re nem reagáló esetekben a peficitinib 100 mg/nap és 150 mg/nap dózisban alkalmazva, hatékonyságát és biztonságosságát illetően megelőzi a placebót, csökkenti a tüneteket, ill. az ízületi destrukciót. Tolerálhatósága is megegyezik a JAK-gátlókéval.

A tartós ízületi fájdalom és általános fáradtság hátterét vizsgálta Galloway. Az általános fáradtság a fájdalomhoz hasonlóan számos betegséghez, így RA-hoz is gyakran társul szubjektív, gyakori tünet, mely multifaktoriális eredetű, részben pszichológiai és biokémiai háttérrel. Az RA kezelésének az általános tünetek mérséklése is része, fontos tudnunk, milyen nem gyógyszeres eljárásra vannak megalapozott bizonyítékok, ill. mely terápiák esetében lehetünk hatással a fáradtságra. A legtöbb beteg esetében sokoldalú megközelítés szükséges, mely a kezelésben szintén terápiás célponttá válhat.

## Spondylarthritisek

Az SPA tekintetében, Navarro előadásában az NSAID-ok alkalmazásáról volt szó. Elmondta, hogy az SPA kezelésében a nem gyógyszeres és gyógyszeres kezelés kombinációja nagyon fontos. Első vonalban az NSAID-ok adása ajánlott. Vizsgálati eredményeket mutatott be, mely alapján a folyamatos NSAID-terápia hatékonyabb volt a radiológiai progresszió megelőzésében az alkalmasszerűen használt NSAID-terápiához képest. A Cochrane-adatbázis adataiból, mely több klinikai vizsgálat eredményiből adódott, arra a következtetésre jutottak, hogy rizikófaktorokkal nem rendelkező SPA-s betegek kezelésénél nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a biztonságosságban az NSAID-ok és a placebo között (mind a nem szelektív, mind a COX-2-gátlóknál). Egy norvég tanulmány eredményeit mutatta be, etoricoxibot, celecoxibot és nem szelektív NSAID-okat hasonlította össze költséghatékonyság tekintetében, öt év elteltével az etoricoxibot emelték ki. Hosszabb távon azonban az NSAID-ok alkalmazása mellett gyomor-bél rendszerei, szív- és érrendszeri mellékhatások jelentkezhetnek, és akár nephrotoxicusak is lehetnek. Ezen túlmenően társbetegségek, mint pl. gyulladásoos bélbetegség vagy terhesség fennállása esetén az NSAID-ok nem adhatók. Összegezve, az NSAID-kezelésnek egyénre szabottan kell történnie, tekintetbe véve a rizikófaktorokat, egyéb társbetegségeket, valamint a szedett gyógyszereket.

Boel előadásában a radiológiai axialis SpA-s (r-axSpA) betegekben a diagnosztikában alkalmazott módosított New York-i (mNY) kritériumokat és az ASAS klasszifikációs kritériumait, ill. azok összevethetőségét vizsgálta. Elmondta, hogy azon axSpA-s betegek, akiknél röntgennel igazolt eltérés van, az mNY-kritériumok és az újabb ASAS-kritériumok alapján osztályozhatók. Az mNY-kritériumok szerint ezeket a betegeket spondylitis ankylopoeticás (SPA) betegeknek, az ASAS-kritériumok szerint pedig r-axSpA-s betegeknek nevezzük. mind az mNY-, mind az ASAS-besorolásban a radiológiai kritérium megegyezik, de a további szükséges tulajdonságok különbözhetnek. Például a derékfájás kezdetén  $\geq 45$  éves korú betegek nem tudják teljesíteni az ASAS-kritériumokat. Ez felveti azt a kérdést, hogy a két csoport használható-e egymással felcserélhető módon. Célkitűzésük volt annak vizsgálata, hogy

a röntgennel igazolt sacroiliitises betegek, akik teljesítik az mNY-kritériumokat, teljesítik-e az r-axSpA-ra vonatkozó ASAS-kritériumokat és fordítva. Vizsgálatukban 3 hónapnál hosszabb derékfájástól szenvedő, r-axSpA diagnózisú betegek szerepeltek, akik tehát mindkét osztályozási kritériumra jellemző közös és kötelező jellemzőket teljesítették. Ezt követően meghatározták, hogy hány beteg teljesíti az mNY-kritériumokat és/vagy az ASAS r-axSpA-kritériumokat. Végül eredményben az mNY-kritériumok szerint SPA-nak minősített axSpA-s betegek és az ASAS-kritériumok szerint r-axSpA-ként besorolt betegek többnyire azonosak.

Nikiphorou előadásában a DESIR kohorsz eredményeiről beszélt, amelyben a dohányzás és társadalmi-gazdasági tényezők hatásait vizsgálták SPA-ban. Ismert, hogy SPA-ban a dohányzás és a szisztémás gyulladás egyaránt összefüggést mutat a radiológiai progresszióval. Ezenkívül adatok is vannak arra vonatkozóan, hogy bizonyos társadalmi-gazdasági tényezők, mint pl. fizikai munka, is módosíthatják ezt. A vizsgálatba összesen 425 axSpA-s beteget vontak be. A vizsgált gazdasági-társadalmi változók a következők voltak: életkor, nem, etnikai hovatartozás (kaukázusi és más), munkatípus (fizikai munka, irodai munka); oktatási státusz (alacsony/magas iskolázottság); családi állapot (házas vagy nem) és szülői (gyermek) státusz. Jelentős kapcsolatot találtak a dohányzás és a munkatípus között az SI MRI-n leírt gyulladással ( $p = 0,031$ ), valamint az mNY-osztályozással ( $p = 0,096$ ) összefüggésben. A mechanikai stressz fokozhatja a dohányzás axiális gyulladásra gyakorolt negatív hatását SPA-ban.

van der Heijde az IL-17A- és az IL-17F-gátló bimekizumab hatékonyságát vizsgáló II. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollált, dózismeghatározó klinikai vizsgálat eredményeiről beszélt. Ebben a 48 hétig tartó vizsgálatban 303 aktív SPA-s beteget 1 : 1 : 1 : 1 arányban randomizálták; az egyes csoportok négyhetente sc. 16 mg, 64 mg, 160 mg, 320 mg bimekizumabot vagy placebót kaptak 12 héten keresztül. A 12. héten a BASDAI 50 szerinti választ a bimekizumabkezelésben részesült betegek 23,7–47,5%-ával érte el, szemben a placebót kapó 11,9%-kal. Minden bimekizumabdózis nagyobb mértékben csökkentette az egyes BASDAI-komponenseket, beleértve a következőket: fáradtság; nyak-, hát- vagy csípőfájdalom; a reggeli merevség foka és időtartama. A bimekizumab, illetve placebokezelésben részesülő betegekben a mellékhatások aránya hasonló volt.

Wei a brodalumab (humán anti-IL-17A antitest) III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálatának eredményeit ismertette. Összesen 159 beteget randomizáltak 1 : 1 arányban subcutan kéthetente 210 mg brodalumabra vagy placebóra.

A 16. héten minden résztvevő nyílt kiterjesztésű fázisba lépett, és 210 mg brodalumabot kapott. Az ASAS40 válaszarány a 16. héten szignifikánsan magasabb volt a brodalumab csoportban (43,8%,  $p = 0,018$ ) a placebo csoporthoz képest (24,1%).

Baraliakos a MAXIMIZE study eredményeit ismertette, amely-

ben a 300 mg, ill. 150 mg secukinumab hatékonyságát és biztonságosságát vizsgálták axiális érintettségű PsA-ban. A 3b fázisú, kettős vak, placebokontrollált, többcentrikus, 52 hétig tartó vizsgálat 498 beteg ( $\geq 18$  éves) axiális érintettségű PsA-s beteg bevonásával történt. A betegeket randomizálták: subcutan secukinumabot (300/150 mg) vagy placebót kaptak. A 12. héttől a placebo karon lévő betegek is már hatóanyagot kaptak. Az elsődleges és kulcsfontosságú másodlagos végpontok teljesültek; az ASAS20 válaszaránya a 12. héten 63,1% (SEC 300 mg;  $p < 0,0001$ ) és 66,3% (150 mg;  $p < 0,0001$ ) vs. 31,3% (placebo) volt. A MAXIMIZE az első randomizált kontrollált vizsgálat, amely axiális érintettségű PsA kezelésében hatékony volt. Mind a 300 mg, mind a 150 mg secukinumab mellett szignifikáns javulás történt az ASAS20 válaszokban.

Glintborg az originális etanercept és bioszimilérének (SB4) összehasonlító vizsgálatát mutatta be. Ebben a kohorszvizsgálatban öt északi ország biológiai terápiás regiszterében lévő adatokat tekintették át. A vizsgálatba 1015 SPA-s beteget vontak be, akik korábban biológiai terápiát még nem kaptak, és egyéves kezelésük eredményeit tekintették át. Az összesen 1015 beteg 49%-a etanerceptet, 51%-a SB4-et kapott. Összefoglalásképpen elmondható volt, hogy ebben a vizsgálatban mind az etanercept, mind annak bioszimilere (SB4) biológiai terápia naiv SPA-s betegek kezelésében hasonló hatékonyságú és tolerálhatóságú.

McInnes azt az ismert tényt boncolgatta, miszerint a psoriasis és az arthritis psoriatica magasabb cardiovascularis és cardiometabolicus kockázattal jár. Eredményei szerint a psoriasisban és PsA-ban szenvedő betegeknek nagyobb esélyük van major cardiovascularis esemény kialakulására, melynek mechanizmusa nem teljesen tisztázott, de legnagyobb valószínűséggel mind a hagyományos rizikófaktorok (dyslipidaemia, hypertensio, obesitas), mind az újabban felismert gyulladásos aktivitás szerepet játszik kialakulásában. Saját beteganyagukban a psoriasisban, ill. PsA-ban szenvedő betegek esetében mind a dyslipidaemia, hypertensio, obesitas, diabetes mellitus prevalenciája jóval magasabb volt. Ugyanakkor a TNF-gátló kezelésben részesülő betegek esetében már alacsonyabb kockázat látható major cardiovascularis eseményre nézve. A rizikófaktorok folyamatos figyelése, ill. a gyanújelek korai felismerése mindenképpen gyakorlati jelentőségű. A cardiovascularis kockázat agresszív kezelése a hosszú távú kimenetelt javítja. Siebert vizsgálta a túlsúly és a betegségaktivitás közötti kapcsolatot, a betegség kimenetelét, ustekinumab (UST) és TNF-gátló kezelés mellett. Vizsgálatukban értékelték az UST és TNF-gátló kezelésben részesülő betegek esetében a hatékonyságot, tolerálhatóságot, perzisztenciát, BMI-t, betegségaktivitást, funkcionális indexeket 8 európai országban. Eredményeik szerint a PsA-ban szenvedő betegek esetében szoros kapcsolat van a BMI és a betegségaktivitás közt, mely felhívja a figyelmet az életmódközpontú megközelítésre, pl. a túlsúly kezelésére az ízületi és bőrérzettség mellett. Klingberg testsúlycsökkentő programot

követően 6, ill. 12 hónappal vizsgálta a PsA aktivitási paramétereit, bár az esetszám egyelőre nem volt magas, szignifikáns javulás volt látható a betegségaktivitásban a BMI csökkenésével.

## Szisztémás sclerosis

A betegek korai azonosítása és korai kezelése döntő szisztémás sclerosisban (SSc) a többi gyulladásos reumatológiai kórképhez hasonlóan. Ehhez indult el néhány évvel ezelőtt a VEDOSS (very early diagnosis of systemic sclerosis) program Matucci-Cerinic professzor vezetésével. A program egyik célja azon prediktív faktorok meghatározása, amelyek mellett SSc irányú progresszió várható. A Randon és mtsai által bemutatott elemzésbe Raynaud-jelenséget (Raynaud phenomenon, RP) mutató, antinuklearis antitest (ANA) pozitív vagy negatív betegek (primer RP – pRP) kerültek beválasztásra. Az elemzés végpontja a definitív, 2013-as klasszifikációs kritériumot teljesítő SSc kialakulása volt. Az eredmény alapján a 401 ANA+/RP pozitív beteg 7,4%-a 1 éven belül, 29,3%-a 3 éven belül és 44,1%-a 5 éven belül teljesítette a SSc klasszifikációs kritériumokat. Ezzel szemben az ANA-/pRP betegek közül 1 éven belül 0%, 3 éven belül 4,6% és 5 éven belül 4,6% volt a klasszifikációt teljesítő betegek aránya. A definitív SSc-be történő progresszió független prediktorai a következők voltak: puffiness (PF), anti-centromer antitest, topoizomeráz elleni antitest és a kapillármikroszkópos scleroderma pattern. A PF pozitív prediktív értéke 79% volt, míg a PF + sclerodermaspecifikus antitest együttes fennállása esetén a pozitív prediktív érték 94% volt a klasszifikációs kritériumoknak megfelelő SSc kialakulására. Ezek alapján a nagyon korai SSc követése az első 5 évben döntő az SSc identifikálásában.

A szisztémás sclerosis diagnosztizálása és gondozása során nehéz azoknak a betegeknek a meghatározása, akiknél progresszív interstitialis tüdőmanifesztáció (ILD) várható (SSc-ILD). Hoffmann-Vold és mtsai bemutatták az evidenciaalapú konszenzus eredményeit az említett betegek azonosítására. Az evidenciaalapú ajánlás a következő: 1. Rizikófaktorok: antitopoizomeráz-pozitivitás, férfi nem, dcSSc alcsoport. 2. Screening: valamennyi SSc-s betegnél szükséges azILD szűrése HRCT és légzésfunkció végzésével (FVC és DLCO). A HRCT ismétlése a kockázat mértéke, a klinikai tünetek és a légzésfunkció változása alapján indokolt. 3. Diagnózis és a súlyosság értékelése: A diagnózishoz HRCT szükséges, ezen a fibrosis kiterjedtségének meghatározása, ami mellett ajánlott a diagnózis alátámasztása légzésfunkcióval és a klinikai tünetekkel. 4. Kezelés elkezdése: valamennyi beteg progresszív SSc-ILD manifesztációval kezelendő immunszuppresszív szerrel: mycophenolat mofetil (MMF) vagy cyclophosphamid (CYC) választandó. Azok a betegek, akik nem kapnak kezelést, szorosan követendő a betegség progressziójának megítéléséhez. 5. Betegség progressziója: az SSc-ILD progressziójának indikátora a légzésfunkciós paraméterek tartós csökkenése, a klinikai tünetek romlása és a fibrosis kiterjedésének

növekedése a HRCT-n. 6. Kezelés kiegészítése: azoknál a betegeknél, akik nem megfelelően reagálnak az elindított kezelésre, a kezelés kiegészítésére van szükség. A tüdőtranszplantáció paramétereinek korai mérlegelése szükséges, elsősorban előrehaladott betegség esetén. Autológ haemopoieticus őssejt transzplantáció gondosan kiválasztott esetekben megfontolandó.

Az utóbbi évek gyakorlati tapasztalata alapján az MMF egyre elterjedtebben alkalmazott kezelés szisztémás sclerosisban, elsősorban pulmonalis manifesztáció és diffúz bőrtünetek esetén. Chieffo és mtsai 237 SSc-s beteg kezelésének biztonságosságát elemezték. A betegek közül 36% kapott MMF-t és 14,3% azathioprint (AZA) vagy cyclophosphamidot (CYC), a többi nem részesült immunszuppresszív kezelésben. Az AZA/CYC csoportban nagyobb számú beteg kapott egyidejűleg szteroidkezelést. A mellékhatások aránya magasabb volt a MMF csoportban az AZA/CYC csoporthoz képest (71% vs. 67%), elsősorban infekciók voltak, de nem volt magasabb a súlyos, hospitalizációt igénylő mellékhatások aránya. Összességében MMF-kezelés mellett fokozottabb figyelmet kell fordítanunk a mellékhatásokra.

Több eredményt is bemutattak a SSc új terápiás lehetőségeire vonatkozóan. Khanna és mtsai a korai dcSSc kettős vak placebokontrollált tocilizumab- (TCZ-) kezelés eredményét ismertették, ahol TCZ-t 104, placebót 106 beteg kapott egy évig. A vizsgálat végén sajnos nem volt szignifikáns különbség az mRSS-érték csökkenésben a placebohoz képest, ugyanakkor a TCZ csoportban a kezelés klinikailag releváns eredményt mutatott a légzésfunkció megőrzésében az FVC-értékek alapján. Ugyancsak Khanna és mtsai által bemutatott, 88 korai dcSSc-s beteg bevonásával végzett 12 hónapos vizsgálatban az abatacept jól tolerálható volt, de nem volt szignifikáns változás a mRodnan skin score értékekben. Distler és mtsai ugyancsak korai dcSSc-ben végeztek IIB fázisú vizsgálatot riociguattal, ahol, bár a primer végpont nem teljesült, de az mRSS-érték csökkent a placebo csoporthoz képest, valamint a részletes elemzés alapján a riociguatkezelés a pulmonalis funkció megőrzését eredményezheti és biztonságos kezelésnek bizonyult. Az orosz Koneva és mtsai SSc-ILD kezelése során 107 betegnél választották CYC- vagy rituximab- (RTX-) terápiát. Mindkét csoportban szignifikánsan csökkent az mRSS és növekedett az FVC. A bal kamra ejekciós frakció növekedését csak a RTX csoportban észlelték. A mellékhatások aránya szignifikánsan alacsonyabb volt az RTX csoportban a CYC-hez képest. Highland és mtsai multicentrikus tanulmány alapján az SSc-ILD nintedanibkezelésének ugyanolyan hatékonyságát mutatták be, mint ami eddig idiopathiás pulmonalis fibrosisban igazolódott és a gyógyszer biztonságossága is megfelelő volt.

## SLE és antifoszfolipid szindróma

Ismert a mindennapi gyakorlatban, hogy SLE-s betegek esetén a remisszió elérését követően a fenntartó immunszuppresszív

resszív kezelést tartósan alkalmazzuk a további fellángolás (flare) és következményes szervi károsodások elkerülése érdekében. Az immunszuppresszió csökkentését követő flare és szervi károsodás kockázatairól csak hiányos adataink vannak. Zen remisszióba került SLE-s betegek adatait gyűjtötte, annak függvényében, hogy az immunszuppresszió felfüggesztésre került-e vagy sem, elemezte a flare kockázatát, ill. a szervi károsodásokat. Összesen 319 beteg adatai alapján azt találta, hogy az immunszuppresszió felfüggesztését követően a fellángolástól függetlenül nem volt különbség a szervi károsodás progresszióját illetően, emellett a szervi érintettséggel rendelkező betegek száma sem kapcsolódott a flare-hez. Ennek alapján az valószínűsíthető, hogy közép súlyos SLE-ben az immunszuppresszív kezelés felfüggesztése remisszióban nem befolyásolja a szervi károsodás kockázatát.

Az SLE és antifoszfolipid szindróma (APS) kapcsolata amitt is fontos, mert az antifoszfolipid (aPL) antitest a szervi károsodásokkal és néhány jellegzetességgel hozható összefüggésbe. Riancho-Zarrabeitia SLE-s beteganyagukban az aPL antitest jelenlétében, ill. klinikai APS megjelenése melletti különbségeket elemezte. Az SLE-s betegek 20–40%-ának van aPL antitest pozitivitása, melyből 50–70%-ban APS fejlődik ki. A cardiovascularis rizikófaktorokat tekintve nem meglepő módon az SLE-s és APS-sel rendelkező betegek esetében magasabb volt a hipertensio, dyslipidaemia, diabetes aránya, a csak aPL szeropozitivitást mutatókhoz vagy azzal nem rendelkezőkhöz képest. Ezen betegek esetében alacsonyabb volt a fotoszenzitivitás prevalenciája, magasabb a serositis, proteinuria, psychosis és görcsrohamok gyakorisága. Alacsonyabb volt a bőrt érintő manifesztációk incidenciája, magasabb a neuropszichiátriai, cardialis, pulmonalis, vese-, ízületi és szemészeti manifesztáció aránya is. A betegség aktivitásának értékelése során megfigyelhető volt, hogy APS-ben is szenvedő betegek esetében gyakoribb volt az aDNS-pozitivitás, hypocomplementaemia, ill. magasabb aktivitási indexeket is mértek. Az SLE-APS-ben szenvedő betegek jóval súlyosabb klinikai profilt, összességében magasabb mortalitást mutatnak, mint az SLE-aPL vagy aPL antitesttel nem rendelkező betegek.

## Myositisek

Ez a betegcsoport egyre nagyobb figyelmet kap, amit az is bizonyít, hogy a kongresszus poszter programjába 50 myositis témájú absztraktot válogattak be.

Napjainkban az izomenzimek (CK, LDH, GOT, GPT) szérum-szintjének emelkedése mellett a myositisspecifikus és myositisasszociált antitestek kimutatása jelenti a laboratóriumi diagnosztika sarokkövét. Központi kérdés a myositis és a tüdőérintettség kapcsolata. Kaga és mtsai 11 japán anti-PL-7 pozitív beteg mindegyikében igazolták az antiszintetáz szindrómát az interstitialis tüdőbetegség (ILD) legalább enyhe formájával. Kondo és mtsai egy másik antiszintetáz antitest, az anti-EJ esetén írták le a legrosszabb prognózisú ILD megjele-

nését. Sin Ngai Ng és mtsai hongkongi betegcsoporton mutatták ki, hogy az anti-MDA-5-pozitív betegeknek 55-ször nagyobb az esélyük rapidan progrediáló ILD kialakulására, és ennek az alcsoportnak a legalacsonyabb az 5 éves várható túlélése. Honda és munkatársai rávilágítottak, hogy az anti-MDA-5-pozitivitás az interstitialis pneumonia mellett autoimmunasszociált haemophagocytás szindróma (AAHS) esetén is gyakori, mely a DM egy ritka, hyperferritinaemiával, extrém magas CK-val, magas mortalitással járó, csontvelői mintavétellel kimutatható szövődménye. Fontos előadást hallhatunk Selva-O'Callaghan professzortól a myositis és a malignitás témájában, de több poszter is foglalkozott a kérdéssel. Fujikawa egy 12 éves retrospektív vizsgálatban elemezte a felnőttkori anti-TIF1- $\gamma$ -pozitivitást, legfontosabb megállapítása a daganatszűrés elsődlegessége ebben a betegcsoportban. Bader-Meunier francia juvenilis DM-es betegeken igazolta, hogy az anti-TIF1- $\gamma$  a korábbi esetközlésekkel ellentétben további, igen változatos klinikai képhez társulhat: enyhe/súlyos bőrtünetek mellett akár dysphagia, gastrointestinalis vasculitis, lipodystrophia és calcinosis is megjelenhet. Camins-Fàbregas spanyol munkacsoportja saját beteganyagukon kimutatta, hogy az anti-SAE klasszikus DM-specifikus autoantitest, amely emellett dysphagiával is társul. Ritkább témákat is érintettek az antitest témájú poszterek: egy dán study alapján (Diederichsen) az anti-cN-1A autoantitest bár kis százalékban egyéb autoimmun betegségekben is előfordulhat, mégis specifikusnak tekinthető a sporadikus zárványtestes myositisre (sIBM); egy belga tanulmány a kettős MSA-pozitivitás lehetőségére hívta fel a figyelmet. Myositisasszociált autoantitestek közül az anti-Ro52 $\beta$ -pozitivitás mindig anti-Ro52 $\alpha$  mellett fordul elő, és súlyosabb myositises tüneteket jelezhet, amint Ogawa-Momohara tanulmányából kiderült. A myositis antitestek önálló, homogén klinikai alcsoportokat határoznak meg, hatással vannak a terápiás válaszra, illetve a betegség kimenetelére, ezért potenciálisan fel lehet őket használni a jövő klasszifikációs kritériumrendszerében (a 2017-es ACR/EULAR klasszifikációs kritériumrendszerben csak az anti-Jo-1 szerepel). Selva-O'Callaghan ezért célul tűzte ki egy új, teljesen automatizált, „részecskealapú” technológia (particle-based multi-analyte technology, PMAT) kifejlesztését, melyet nemcsak myositises, hanem egyéb autoimmun betegek mintáin is teszteltek, közel 100%-os specificitási és kellően magas szenzitivitási értékeket kapva; a jövőben ez a módszer is alkalmas lehet a klinikai gyakorlatban antitestek kimutatására. A Hep-2 sejteken a tömött, finoman granulált mintázat és az anti-DFS70 antitest jelentősége korábban is felvetődött az irodalomban, miszerint az izolált anti-DFS70-pozitivitást fel lehetne használni az autoimmun betegség kizárására; egy olasz study autoimmun myositiseken vizsgálta az antitest jelenlétét, megállapítva, hogy nagyon alacsony frekvenciában volt jelen mind PM-es, mind DM-es betegeknél.

Az antitesteken kívül a jövőben találnunk kell olyan, könnyen mérhető biomarkereket, melyek jelzik a betegség akti-

vitását. A neopterin nevű proinflammatorikus molekulát makrofágok szintetizálják interferon- $\gamma$  hatására. Wang és munkacsoportja kínai DM-es betegeken vizsgálta a molekula szérum-szintjét, mely pozitív korrelációban állt a súlyos bőrtünetekkel és az ILD progressziójával. Mindez rávilágít a celluláris immunválasz és a makrofágaktiváció szerepére DM-ben. Olasz kutatók szintén a neopterin szerepére hívták fel a figyelmet, illetve, hogy a CXCL9 és -10 szérum-szintje jóval magasabb volt juvenilis DM-ben, mint egészséges kontrollokban. Norvég kutatók a juvenilis DM-es tüdőérintettség és bizonyos citokinek közötti kapcsolatot vizsgálták. Aktív betegek tüdőérintettsége korrelált a proinflammatorikus citokinekkel (PDGF, MCP-1), illetve az eotaxin magas szintje a jobb DLCO-értékekkel. Kapcsolat mutatható ki bizonyos citokinek és egyes antitestek között is: anti-MDA-5-pozitivitás esetén az anti-IL-6, -IL-15 és interferon- $\gamma$ , míg antiszintetáz antitestek esetén az interferon- $\beta$  szintje emelkedett meg.

Lehetséges új terápiás célpontokról is láthattunk posztereket. Az alacsony dóziszú IL-2 (Id-IL-2), mint azt korábban SLE kapcsán közölték, az ismert terápiákkal kombinálva helyreállíthatja a CD4+ Treg-sejtek számát, és elősegítheti a betegség aktivitásának csökkentését. Japán munkacsoport megpróbálkozott egy randomizált, kettős vak study keretében elágazó lánccú aminosavak segítségével 12 hét alatt növelni a betegek izomerejét, de nem értek el szignifikáns javulást. Nemzetközi együttműködés keretében, II. fázisú studyban vizsgálták a szintetikus, nem immunosuppresszív, cannabinoid receptor 2 szelektív agonista lenabasum potenciális alkalmazhatóságát DM esetén, mely jelentős mellékhatás nélkül csökkentette a CD4+ sejtpopuláció szintjét és az orvos által meghatározott globális betegségaktivitást, illetve a beteg által meghatározott fájdalomszintet. Hatásmechanizmusának fő eleme, hogy csökkenti a CD4+ sejtpopuláció szintjét és down-regulálja az 1-es és 2-es típusú interferonokat a DM-es bőrben. A továbbiakban tervezik a lenabasum III. fázisú vizsgálatban való tesztelését is.

## Köszvény

A „Crystals” szekció első két prezentációjában ugyanazon japán kutatócsoport egymással összefüggő munkáját mutatták be. Ennek során teljes génállományra kiterjedő asszociációs vizsgálatokkal (GWAS) elemezték a hyperurikaemias egyéneknél a köszvényre hajlamosító géneket, illetve a tünetmentes hyperurikamiához asszociált génszakaszokat. Előbbi munka két, utóbbi nyolc új gént talált, melyek az említett patológias állapotokra való hajlamot magyarázhatják. Francia, spanyol és német kooperációban vizsgálták a köszvényes roham kezelését követően jelentkező fellángolásokra hajlamosító tényezőket, ezek közül a női nem és a tophusok jelenléte esetén találtak fokozott gyakoriságot. A köszvény diagnózisa időnként nehézséget okoz. Holland kutatók vizsgálták a kettős energiájú CT- (DECT-) vizsgálat alkalmazhatóságát ebben a kérdésben. Azt találták, hogy amennyiben az ízületből urát-

kristályok nem mutathatók ki, ez a képalkotó módszer hozzájárulhat a megfelelő diagnózis felállításához. A köszvény kezelése során nem állnak rendelkezésre olyan javulást leíró indexek, mint pl. rheumatoid arthritisben. Lipsky és munkacsoportja célul tűzte ki egy jól használható válaszkritérium kidolgozását, melyet „gout multivariable improvement measure (GMIM)” indexnek neveztek el, és amely a rheumatoid arthritis ACR-kritériumaihoz hasonlóan alkalmazható. Az emelkedett húgysavszint cardiovascularis rizikót fokozó hatása jól ismert, de kérdéses, hogy az emelkedett húgysavszint emeli-e az érintettek mortalitását. Több országra kiterjesztett prospektív vizsgálat alátámasztotta, hogy a tartósan 360  $\mu\text{mol/l}$  feletti húgysavszint fokozza a halálozás kockázatát. Svájci és ausztrál közös kutatásban vizsgálták diétás tényezők hatásait a köszvény kialakulására. A köszvény egérmodelljében azt észlelték, hogy a ceramidok és dihydroceramidok megváltoztatják a húgysavkristályokra adott gyulladáscsökkentő választ, melyet kifejezettebb IL-6-emelkedés jellemez. Ezen észlelések emberben történő igazolása további kutatások tárgya. Az obesitás és az alkoholizmus összefüggése közismert. Svéd kutatók arra keresték a választ, hogy anorganikus porok belélegzése vajon növeli-e a köszvényre való hajlamot, s azt tapasztalták, hogy ez az összefüggés szignifikánsan nő a dohányzásban igazolható.

A másik köszvényt kapcsolatos szekció a komorbiditások kérdésével foglalkozott. Roddy ezek klinikai relevanciáját foglalta össze. A korábban is ismert tényeken kívül, mely szerint a hyperurikaemia, és még inkább a köszvény, a metabolikus szindróma és valamennyi ehhez társuló kórkép rizikótényezőjeként szerepel, áttekintette azokat a klinikai adatokat, amelyek amellel szólnak, hogy a demencia, a Parkinson- és az Alzheimer-kór gyakorisága csökken köszvényes egyéneknél. Bár véleménye szerint ezek az adatok még megerősítést igényelnek, de figyelmeztethetnek arra, hogy a túlzott húgysavszintcsökkentés növelheti ezen neurodegeneratív betegségek előfordulási gyakoriságát. A szekció második előadásában a köszvény és a cardiovascularis betegségek társulását elemezték az epidemiológiától a terápiáig. Andres irodalmi adatok alapján azzal kezdte előadását, hogy a köszvény általános és különösen cardiovascularis halálozási rizikót növelő hatását a tények egyértelműen alátámasztják, de kérdéses az összefüggés a szív-érrendszeri komorbiditások és a tünetmentes hyperurikaemia vonatkozásában. A köszvény a hypertoniát, a dyslipidaemiát és az endothelfunkciót egyaránt rontja, ezzel járul hozzá a szíveredetű halálozás gyakoriságának fokozódásához. Bár a húgysavszintcsökkentő kezelés kedvező hatása ilyen szempontból feltételezhető, az eredmények mégis ellentmondásosak, de a köszvényes betegek bevonásával végzett vizsgálatok többsége az urátsökkentő kezelés hatására a cardiovascularis és az általános halálozás gyakoriságának csökkenése mellett szól. Jól használható köszvényben is a tünetmentes atherosclerosis szűrésére a carotis-ultrahang. A terápia szempontjából megemlítette, hogy egyes vizsgálatok alapján úgy tűnik, az urátsökkentő xantin-

oxidáz-inhibitorok kedvező hatása mellett a colchicin is méréselheti a myocardialis infactusok arányát. Az emelkedett húgysavértékek mellett az egyéb reverzibilis tényezőket (emelkedett vércukor, magas vérnyomás, hypercholesterinaemia) is javítani szükséges, ennek részeként a kacs- és tiazid diuretikumok elhagyását, vérnyomáscsökkentőként a losartan és calciumantagonisták, hypercholesterinaemia és diabetes esetén pedig sztatínok és glycosuriás szerek használatát javasolják. A szekció saját kutatásokat bemutató előadásai közül az első a febuxostat és egy új urátranzsport-inhibitor verinurad együttes hatását vizsgálta II. típusú diabetes mellitusban. Azt tapasztalták, hogy a kombinációs kezelés látványos urátszint-csökkentő hatása mellett jelentősen javította a betegek albuminuriáját is. A másik előadásban fiatal hypertoniás egyénekben vizsgálták az allopurinolkezelés vérnyomáscsökkentő hatását. Azt tapasztalták, hogy a vérnyomáscsökkentő effektus nem volt jelentős, és inkább csak a magasabb húgysavértékekkel jellemezhető csoportban ( $\geq 300 \mu\text{mol/l}$ ) volt kimutatható.

## Diagnosztika

Østergaard az MRI enthesisek vizsgálatában betöltött helyét elemezte. Az enthesitis az íntapadási helyek gyulladással járó jelensége, a spondylarthritis (SPA, PsA) gyakori kulcsjelensége. Összehasonlítva a hagyományos enthesitis-pontrendszerrel, az MRI a lágy szövetek és az intraossealis abnormalitások felismerésére, így a korai diagnosztikára és a spondylarthritis aktivitásának mérésére is alkalmas. A treat-to-target szemlélet és az újabb terápiák érájában az enthesitis objektív és szenzitív monitorozása elengedhetetlen. Validált MRI-pontrendszer szükséges a klinikai gyakorlatban eddig alkalmazott módszerekhez a vizsgálatok eredményességének objektív méréséhez.

## Szakdolgozók

Idén Magyarországról 5 fő szakdolgozó vett részt a rendezvényen. Ebből 2 főt gyógyszercégek szponzoráltak, 3 fő az MRSZE támogatásával tudott kiutazni. A tudományos programban Domján Andrea üléselelnökként vett részt a Behaviour change in fibromyalgia szekcióban.

A Tudományos Bizottság ülésén többször is téma a középkelet-európai, illetve a dél-európai országok integrálása a School of Rheumatology képzésbe. Mint azt már többször is elmondtuk, a magyar egészségügyi szakdolgozók angol nyelv-ismerete, anyagi helyzete nem ad jó alapot arra, hogy tömegeket vonzzon egy olyan internetes képzés elvégzése, mely Magyarországon nem akkreditált (a működési engedély megújításánál pontszerzőként nem lehet figyelembe venni), sok időt vesz igénybe, angol nyelven van és 100 euróba kerül. Ezért többen felvetettük már korábban is, hogy jöjjön el az EULAR az adott országba, térségbe, és legyen helyben egy szakdolgozóknak szóló posztgraduális kurzus. Reményeink szerint ez a kurzus Budapesten is létrejönne.

A Tudományos Bizottságnak idén is meghívottja volt az Amerikai Reuma Kollégium szakdolgozói elnöke. Tőlük első sorban azt tartanám követendőnek, hogy a szervezetük nevéből törölték a „health” szót és nevüket a következőre módosították: Professionals in rheumatology. Döntésüket azzal indokolták, hogy számos olyan résztvevője van már a reumatológiai (véleményem szerint nem csak reumatológiai) ellátásnak, melyben nemcsak egészségügyi szakdolgozók vesznek részt, hanem közgazdászok, jogászok, adminisztratív dolgozók a legkülönbözőbb végzettségekkel, és őket is be kell – be kellene – vonni a közös gondolkodásba. Gondoljunk csak a biológiai terápiák finanszírozásánál közreműködő állami alkalmazottakra, vagy a reumatológiai betegek ellátásába közvetve kapcsolódó gazdasági vagy jogi szereplőkre.

A kongresszus témái között internet, illetve telekommunikációs medicina, ápoláskutatás, betegoktatás és fizioterápiás kutatások, összefoglalók szerepeltek. Érdekes volt egy holland gyógytornász, de Zwart előadása, melyben a gyógytorna és a D-vitamin együttes hatását vizsgálták térdosteoarthritisben. A szerző és munkacsoportja 177 beteget vont be a kutatásba, akiket közepes, illetve magas intenzitású tornaprogramokba randomizáltak. A kutatás időtartama 12 hét volt. A betegek hetente kétszer végeztek tornagyakorlatokat gyógytornász vezetésével, és hetente egyszer otthonukban végezték el a gyakorlatsort. A beválasztott betegek közül 50 szedett napi 1200 IU D3-vitamint vagy placebo készítményt a vizsgálat alatt (ezeknek a betegeknek alacsony volt a D-vitamin-szintje). A kutatás során mérték a combizomzat erősségét, a fájdalom erősségét numerikus VAS-skálán, illetve WOMAC kérdőívet használtak. Nézték továbbá a felállás-elindulás tesztet. Az izomerősség és a fájdalom alakulásában nem volt szignifikáns különbség a közepes és az alacsony intenzitású csoportok között. Váratlan megállapítás volt azonban a kutatás során, hogy a D-vitamin-hiányos betegeknél – igaz, kis mintában – a placebo csoportban a combizomerősség jelentősen nagyobb volt, mint a D-vitamint szedők csoportjában. Ez a megállapítás további kutatásokat jelez a jövőre nézve. Az egyik kínai előadó, Huang, szintén a térdosteoarthritis vonatkozásában beszélt a hazájában lévő telekommunikációs terápiamedicína hatékonyságáról. Kínában nagyon sokan nem jutnak el az egészségügyi intézménybe, és egyre nagyobb teret nyer az ún. „internetkórház”. A beteg a számítógép előtt ülve videokapcsolattal van összekötésben az adott orvossal, egészségügyi szakemberrel, és így történik egy feltételes diagnózis felállítása és a terápiás javaslat. Ugyanezen elvek mentén, ún. virtuális tréninget láttak, hallgattak azok a betegek (40 fő), akik a foglalkozások során videokapcsolatban voltak gyógytornászokkal, így diktálták a gyakorlatsort, illetve ellenőrizték azok helyességét. Megállapítást nyert, hogy a telekommunikációs medicina ezen virtuális tréningje ennél a betegcsoportnál ugyanolyan hatékony, mint a face-to-face, direkt tréningek. A virtuális tréninggel kapcsolatosan az MRSZE VII. kongresszusán, Egerben is hallhatunk majd hazai kutatási eredményeket, tapasztalatokat.

## Betegszervezetek – PARE

Az MRE képviselőjében Rozán Eszter és Ortutay Judit elsősorban a PARE (People with Arthritis and Rheumatism), vagyis a betegeknek szóló üléseket látogatták. Az elmúlt évekhez hasonlóan még mindig a „Don't delay, connect today!” (Ne késlekedj, csatlakozz ma!) a PARE kampányának fő szlogenje. Ahhoz, hogy valaki krónikus betegséggel is teljes értékű életet éljen, elengedhetetlen, hogy ne csupán passzív elszennvedője legyen a terápiának, hanem tevékenyen részt vegyen a gyógyulási folyamatban a jobb életminőség elérése érdekében. Az orvos-beteg kapcsolat akkor működik igazán jól, ha a hagyományos alá- és fölérendeltség helyett megpróbálnak egymás partnerévé válni. Minden egyes ember személyisége, sorsa, életútja más, éppen ezért fontos a személyre szabott terápia kialakítása a betegek aktív bevonásával. Mai, internet uralta világunkban ez nem is olyan könnyű, hiszen rengeteg (és sokszor fals) információhoz jutunk a világhálón, és mi van akkor, ha valaki egy orvosilag nem bizonyított, sőt, akár hosszabb távon ártalmas terápiához ragaszkodik? Ilyenkor is megmaradjon a partnerség, vagy ebben az esetben az orvosi tekintély segíthet egyedül? Ilyen, és ehhez hasonló kérdéseket vitattunk meg az egyik ülésen. Egy másik alkalommal a biológiai terápia legújabb híreivel ismerkedhettünk meg, megtudhattuk, miben különböznek az ún. biohasonló készítmények a hagyományos biológiai szerektől, érdemes-e váltani, és mindenekelőtt a betegfelvilágosítás fontosságáról hallhattunk.

A digitális technika az információk tömkelege mellett segíthet egészségi állapotunk figyelemmel kísérésében a különböző applikációk használatával. Az E-health alkalmazásokkal kontrollálni tudjuk betegségünket, hiszen folyamatosan követhetjük állapotunk változását, így tudatosabb beteggé válhatunk. Egy másik ülésen a kiegészítő kezelésekkel foglalkoztunk, hiszen a gyógyulás nem csupán gyógyszerek szedéséből áll. A gyulladáscsökkentő folyamatokat megfelelő táplálkozással befolyásolni lehet, melynek során kiemelkedő szerepet kap az önmenedzselés. Nagyon fontos a testmozgás, mely a lelkiállapotunkra is kihat. A reumatológiai és mozgásszervi betegségek erős fájdalommal járnak, melynek következménye az alvászavar, fáradtság, kimerültség. A nyugtalan életek: a fáradtság, alvás és fájdalom című ülésen ezen tünetek tudatos kezelésével foglalkoztunk. Az ülések között poszterbemutatókon vehettünk részt. Az AfPA [Alliance for Pati-

ent Access – Szövetség a betegek (ellátáshoz való) hozzáféréseért] európai szervezeti ülésén 18 ország betegszervezetei mutatkoztak be, és foglalták össze legsikeresebb kampányaikat. Nagyon tanulságos volt megismerkedni az egyes országok különböző kormányzati és egészségügyi rendszereinek, valamint a betegek körülményeinek ellátásukra és életminőségükre gyakorolt hatásával és az ebből fakadó problémákkal, melyek különböző megküzdési stratégiákat igényelnek. A bemutatott magyar „Ragadj ecsetet” kampány komoly figyelmet keltett. Bemutatták a most elkészült rheumatoid arthritis betegfelvilágosító rajzfilmet, amely az orvos-beteg kommunikációt segítve összefoglalja, hogy miként készülünk fel egy orvosi vizsgálatra, hogyan foglaljuk össze röviden legfőbb problémáinkat, és melyek azok a kérdések, amelyeket feltétlenül fel kell tennünk a közös terápiás döntéshozatal érdekében.

## Magyar szereplés

Szólunk kell a magyar részvételről is. Ebben az évben 33 olyan prezentáció vagy publikált absztrakt volt, melyben magyar szerző is szerepelt. Összesen négy nemzetközi kollaborációban készült előadás volt gyermekreumatológia, Sjögren-szindróma és szisztémás sclerosis (két előadás) témában. A 23 poszter közül 8 hazai munkacsoportok terméke volt, 15 pedig nemzetközi konzorcialis munka. Végül 10 absztrakt került csak publikációra, ebből 7 hazai munka, 3 kollaborációs.

Rengeteg élménnyel és új ismeretekkel gazdagon értünk haza, és bízunk benne, hogy a Madridban tanultak jó részét kamatoztatni tudjuk itthoni munkánk során. Nagyon köszönjük a szponzoroknak, hogy számos magyar kollégának is lehetővé tették e színvonalas kongresszuson való részvételt. Jövőre Frankfurtban folytatjuk!

Bodnár Nóra  
Bodoki Levente  
Domján Andrea  
Gulyás Kata  
Ortutay Judit  
Pethő Zsófia  
Rozán Eszter  
Szántó Sándor  
Szűcs Gabriella  
Szekanecz Zoltán

SZERETETTEL VÁRJUK A MEDICINA KÖNYVESBOLTJAIBAN  
1091 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 91/A  
1088 BUDAPEST, BAROSS U. 21.



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

**Szájon át adható, bélrendszeren keresztül felszívódó,  
klinikailag tesztelt Hyal-Joint<sup>®</sup> 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.

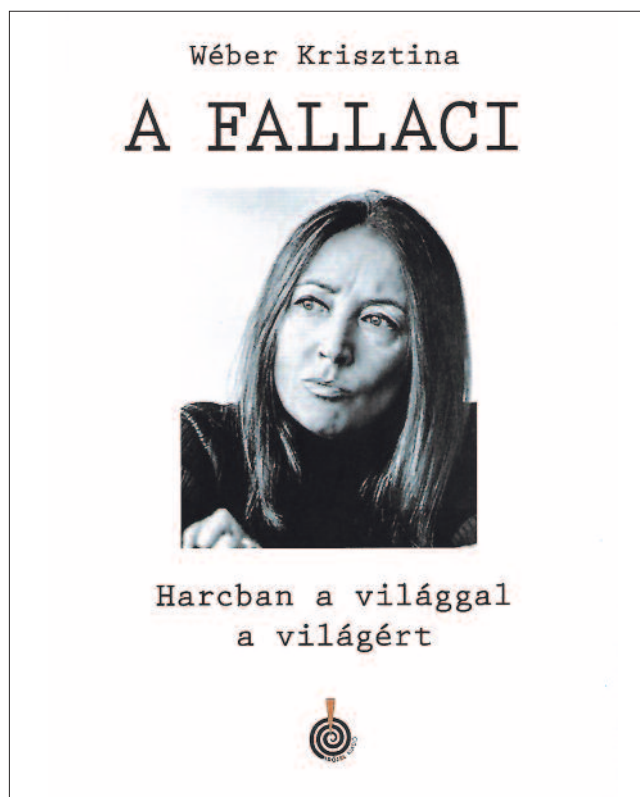
A spanyol Bioiberica gyógyszeralapanyag-gyártó cég áttörést ért el a bélrendszeren keresztül felszívódó hialuronsav kutatásban.

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

A **Hyal-Joint<sup>®</sup>** 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<sup>®</sup>** hialuronsav hatásosabb a fermentációs eredetű hialuronsavnál.
- Jól felszívódik a patkóbélből, gyulladáscsökkentő és porcvédő hatású.
- A **Hyal-Joint<sup>®</sup>** szedése növelheti az ízületi folyadék viszkozitását, így az ízületek ismét aktívak és fájdalommentesek lehetnek!

## A Fallaci



A borítón látható könyvről van szó. A kötetet az Időjel Kiadó jelentette meg 2019-ben, már voltak sikeres bemutatói.

Bár természetesen az ismertetést és ajánlást a könyv figyelemre méltó tartalma indokolja, említést érdemel a szerző személye. Ugye teljesen ismeretlennek tűnik? Ez jogos, bár a hölgy már túl van egy köteten az „Ember a képek mögött – művészet, kultúra, história” érdekes könyve révén. De mégis ismerősként üdvözölhetik orvosi szaklapunkban, hiszen e kulturális oldalak „jogelődjében”, a MediArt-ban bonthatgathatta írói szárnyait, ahol több képzőművészeti tárgyú érdekes cikke jelent meg. Nézzenek utána!

Oriana Fallaci (1929–2006) olasz újságíró, író, politikai riporter, haditudósító neve hazánkban is jól ismert. Majdnem tíz könyve jelent meg magyar nyelven. A szerző saját elhatározásból, irtózatossá sok munkával kívánja bemutatni az érdekes életutat és főként Fallacit, az embert. Nem tagadja, hogy lenyűgözi a törekeny nő egész életén át munkáló állhatatos igazságkeresése. A téma taglalása az Előszó után 17 fejezetben történik meg.

Fallaci neveltetése mondhatni baloldali volt, apja tevékeny tagja volt az antifasiszta mozgalomnak. Az újságíró rátermettségét igazolja, hogy 25 éves korában küldik először

külföldi tudósításra (Iránba) és a rákövetkező évben már az USA-ban jár. Hamar kiderül, hogy kérelhetetlen riporter, mindig a dolgok végére jár és írásai lebilincselően érdekfeszítőek. Az 1956-os magyar forradalom lázba hozza, ideutazik a határunkra, sőt Mosonmagyaróvárig is eljut. A szovjet tankok látványáról és a menekültáradatról több tudósítása jelenik meg az olasz lapokban. Hamarosan Hollywoodba küldik, a hírességek sorával tart fenn szoros kapcsolatot, az időszakról szóló írásai kötetbe gyűjtve jelennek meg. 1963-tól jobbra az USA-ban él. Közélről ismeri meg az asztronauták életét, írásaiban feltárja e nehéz küldetés emberi oldalait.

A kötet szerzője találó címet ad az egyik fejezetnek: „Meggzűletik a haditudósító”. Valójában Fallaci „igazi küldetése” a háborús területeken eltöltött hónapok nyomán teljeseedik ki. A vietnami háború frontvonalában módja van észlelni mindkét fél szörnyű veszteségeit, a kimondhatatlan emberi szenvedéseket, a sok halált. Amerikai és dél-vietnami tábornokokkal és közlegényekkel készít riportokat. Ezután már mindenütt ott van, ahol forrong a világ, Iránban, Pakisztánban, Görögországban, Líbiában stb. Olyan hírnévre tesz szert, hogy az uralkodók, államvezetők nem tehetik meg, hogy ne üljenek le mikrofonja elé. A legkritikusabb fölismerések azonban a közel-keleten érik. Hosszú időszakokat tölt el mindkét oldalon, riportot készít Arafattal, Golda Meirrel, és különösen szoros kapcsolatba kerül Sharon tábornokkal. Felismeri az Allah-hívők körében megbúvó világpusztító tendenciákat és saját tapasztalatait Insallah című regényében foglalja össze. Meglátásai jövőbe látónak bizonyulnak, emiatt erőteljesen támadják, most már a baloldalról. 1991-ben még az Öböl-háború helyszínéről tudósít, majd rosszindulatú daganatos betegségével folytatott hosszas küzdelme tölti ki az életét, miközben nagy ívű családregény megírásával foglalkozik.

Wéber Krisztina rengeteg forrás föl kutatása nyomán eleveníti föl ennek az izgalmas életútnak az állomásait, miközben szinte belehelyezi magát az emancipált Fallaci lelki világába. Rendkívül olvasmányos formában örökíti meg a nyughatatlan író küzdelmeit, hogy sikerüljön riportjaiban, írásaiban a mély emberi tényezőket, az igazságot kimutatni. Ugyanakkor bemutatja Fallaci magánéletét, sikertelen szerelmeit, magányosságát, gyermektelenségét. Sajnos ma már elmondhatjuk, a legendás újságíró – ami az iszlám világot illeti – tökéletes jósnak bizonyult, két évtizeddel korábban pontosan megjövendölte az elkövetkező eseményeket.

Gömör Béla

# A teljes remisszió lehetősége akár MTX nélkül is<sup>1,2</sup>

Roche

MIKOR KEZDJÜK  
EL A RoACTEMRA  
KEZELÉST?\*

Közel 10 év bizonyított hatékonyság  
és tapasztalat a rheumatoid arthritisben<sup>3,4,5</sup>

1. RoACTEMRA SmPC, [www.ema.europa.eu](http://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](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](http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis).  
Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) honlapon a Publikus gyógyszerterzs -  
lakossági tájékoztató alatt található információkat.

**RoACTEMRA<sup>®</sup>**  
tocilizumab

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](mailto:hungary.medinfo@roche.com)  
Internet: [www.roche.hu](http://www.roche.hu)

HU/RA/1018/0032

## 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. 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, amelyben a pesti, majd budapesti egyetem orvoskarának minden adata megtalálható. Magam, nem kis pénzáldozattal, egy könyvaukción tudtam szert tenni rá. „Az orvosi kar tiszteletbeli doctorai” címet először az 1895/1896 tanévben adták át, 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 fegyintézetben halálozott el 1957-ben.

**Freund-adjuváns.** Az immunológiai ismeretek elsajátítása során mindenki hallhatott arról a keverékről, mely az 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 az emberevő néptörzsek tanulmányozása során sikerült kimutatnia 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 gyerekmoleztálásért egyéves börtönbüntetésre ítélték el. Szabadulása után Európában élt, a norvégiai Tromsøben bekövetkezett haláláig.

Gömör Béla

# Együtt teszünk az RA-s betegekért<sup>1</sup>

Több, mint 1 millió kezelt beteg világszerte<sup>2</sup>

Széleskörű hatásossági adatok és jól megalapozott biztonságossági profil 14 indikációban<sup>3,4</sup>

A HUMIRA ereje: 10 éves hosszú távú hatásosság RA-ban<sup>1,3,5-7</sup>

Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (adalimumab), Humira 40 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (adalimumab), Humira 80 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (adalimumab), Humira 20 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben (adalimumab)

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_hu.pdf)

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását! Forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselője: AbbVie Kft. 1095 Budapest, Lechner Ödön fasor 7. Telefonszám: +36 1 455 8600. A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 275 090 Ft. Támogatás összege: 0 Ft. Térítési díj: 275 090 Ft. Forrás: [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu). Letöltés: 2017.02.05.

Az aktuális árak megtalálhatók a [www.neak.gov.hu](http://www.neak.gov.hu) oldalon. A Humira 2012. február 1-től tételes finanszírozás keretében érhető el (OENO kód: 06052) Finanszírozott indikációs kör: reumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica, juvenilis idiopathiás arthritis; Crohn-betegség felnőtt- és gyermekkori, colitis ulcerosa, psoriasis. A 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet alapján.

#### Referencia:

1. Keystone et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004;50(5):1400-1411.
2. <https://news.abbvie.com/news/abbvies-humira-adalimumab-receives-chmp-positive-opinion-to-treat-adolescents-with-hidradenitis-suppurativa-chronic-inflammatory-skin-disease.htm> lekérdezés dátuma: 2019. április 24.
3. HUMIRA alkalmazási előírás: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information\\_hu.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_hu.pdf)
4. Burmester et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(4):517-524. 5. Breedveld et al; for PREMIER Investigators. The PREMIER Study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;52(1):26-37. 6. Keystone et al. Longterm effect of delaying combination therapy with tumor necrosis factor inhibitor in patients with aggressive early rheumatoid arthritis: 10-year efficacy and safety of adalimumab from the randomized controlled PREMIER trial with open-label extension. *J Rheumatol.* 2014 Jan;41(1):5-14. 7. Keystone et al. Clinical, functional, and radiographic benefits of long term adalimumab plus methotrexate: final 10-year data in longstanding rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2013;40(9):1487-1497.

Kód: HU-HUMR-190010 • Lezárás dátuma: 2019. április 30.

abbvie

AbbVie Kft. · 1095 Budapest Lechner Ödön fasor 7. · Tel: +36 1 455 8600 · Fax: +36 1 455 8699

 **HUMIRA**  
adalimumab  
destination you™

# NÉZZÉK,

## ÚJRA AKTÍV LEHETEK, MINT AZELŐTT!\*



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

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

**COSENTYX®** 150 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

**Hatóanyag:** szekukinumab

**Kiadhatóság:** Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer. Oszályozási kategória SZ.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4, Írország. Helyi képviselő: 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/](http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/)) vagy az Európai Gyógyszerügynökség ([www.ema.europa.eu](http://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](http://www.neak.gov.hu) honlapon található információkat.

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