

XIII. ÉVFOLYAM 3. SZÁM 2021. OKTÓBER

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

ALAPÍTVÁ 2009-BEN

MEDICINA KÖNYVKIADÓ

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

A Magyar Immunológiai Társaság 50. Vándorgyűlése – Előadások, posztterek

Utazás az interleukin-23 körül

A neutrofil granulociták sokszínűsége

eHEALS-kérdőív

A szisztémás szklerózis diagnosztikája

DROP8 online kongresszus

EULAR kongresszus, 2021. június 2–5.

Újra van Reumatológiai Tanszék Budapesten

Kultúrkör

Kaleidoszkóp



ISSN 2061-0203

ELÉRHETŐ

XELJANZ®

[tofacitinib-citrát]

11 mg retard tabletta

Kényelmes NAPI EGYSZERI ADAGOLÁS

**XELJANZ 11 mg
retard tabletta**



Referencia: 1. XELJANZ® Alkalmazási előírás, 2021. 08.20.

Xeljanz® 11 mg retard tabletta

Hatóanyag: 11 mg tofacitinibnek megfelelő tofacitinib-citrátot tartalmaz retard tablettaként
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

Terápiás javallatok:

Rheumatoid arthritis (RA): A tofacitinib metotrexáttal (MTX) kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos aktív rheumatoid arthritis (RA) kezelésére javallott olyan felnőtt betegek-nél, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy vagy több betegségmódo-sító antireumatikus gyógyszerre (DMARD). A tofacitinib monoterápiában is alkalmazható metotrexát-intolerancia esetén, vagy akkor, ha a metotrexát kezelés nem megfelelő.

Arthritis psoriatica (PsA): A tofacitinib metotrexáttal kombinálva az aktív arthritis psoriatica (PsA) kezelésére javallott olyan felnőtt betegek-nél, akik nem megfelelően reagáltak, vagy akik intoleránsak egy betegségmódosító antireumatikus gyógyszerrel (DMARD-dal) végzett korábbi kezelésre.

Az ajánlott dózis egy 11 mg-os retard tabletta, naponta egyszer alkalmazva, melyet nem sza-bad túllépni.

Széljan át történő alkalmazásra. Tilos összetömli részekre osztani vagy eldobni.

Váltás az 5 mg-os tofacitinib filmtabletták és a 11 mg-os tofacitinib retard tabletták között
A tofacitinib 5 mg filmtabletták napi kétszeri dózisával kezelt betegek terápiája átváltható a tofacitinib 11 mg retard tabletta napi egyszeri dózisára, a tofacitinib 5 mg-os filmtabletták utolsó adagjának bevitelét követő naptól. A tofacitinib 11 mg retard tabletta napi egyszeri dózisával kezelt betegek terápiája átváltható a tofacitinib 5 mg filmtabletták napi kétszeri dózisára, a tofacitinib 11 mg retard tabletta utolsó adagjának bevitelét követő naptól.

Alkalmazási előírás: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xeljanz-epvcar-product-information_hu.pdf

A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: 235 919 Ft

Kiadhatóság: Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett adható gyógyszerkészítmények (SZ)

A támogatás mértéke: Tételes elszámolás alá eső készítmény. A tételes elszámolás alá eső indikációkat és az elszámolásra jogosult intézményeket lásd a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú mellékletében. A tételes elszámolás alá eső indikációkban a beteg által fizetendő térítési díj 0 Ft. Az aktuálisan érvényes árért, kérjük, keresse fel a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő honlapját (www.neak.gov.hu).

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

Amennyiben nemkívánatos eseményt szeretne jelenteni, kérjük, lépjen kapcsolatba cégünkkel a következő elérhetőségeken: +36-30-383-8906 vagy HUN.AEReporting@pfizer.com

IMMUNOLÓGIAI SZEMLE

NEGyedÉVENTE MEGJelenő
ORVOSTUDOMÁNYI FOLYÓIRAT

IMMUNOLOGY QUARTERLY

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

Főszerkesztő

SZEKANECZ ZOLTÁN

Főszerkesztő-helyettesek

BÁCSI ATTILA • BUZÁS EDIT • CZIRJÁK LÁSZLÓ • SZÉLL MÁRTA

Kiadói szerkesztő

POBOZSNYI ÁGNES

Szerkesztőbizottság

**ANTAL-SZALMÁS PÉTER • BALOG ATTILA • BALOGH PÉTER • BÁLINT PÉTER • BERKI TÍMEA • BODOLAY EDIT • BOLDIZSÁR FERENC • BUZÁS KRISZTINA
CONSTANTIN TAMÁS • CSIKI ZOLTÁN • ERDEI ANNA • FALUS ANDRÁS • GÁCSEK ATTILA • GERGELY PÉTER • GÖMÖR BÉLA • GRIGER ZOLTÁN
HELYES ZSUZSANNA • HODINKA LÁSZLÓ • HUNYADI JÁNOS • JÓZSI MIHÁLY • KEMÉNY LAJOS • KISS EMESE • KOVÁCS ATTILA • KOVÁCS LÁSZLÓ
LÁNYI ÁRPÁD • MÓCSAI ATTILA • NAGY ESZTER • NAGY GÁBOR • NAGY GYÖRGY • NAGY LÁSZLÓ • NÉKÁM KRISTÓF • NÉMETH PÉTER • NÉMETH TAMÁS
PÁZMÁNDI KITTI • PÉNTÉK MÁRTA • PÓS ZOLTÁN • PROHÁSZKA ZOLTÁN • RAJNAVÖLGYI ÉVA • SÁRMAI GABRIELLA • SÍPKA SÁNDOR • SZAMOSI SZILVIA
SZÁNTÓ SÁNDOR • SZEGEDI ANDREA • SZEKERES JÚLIA • SZÜCS GABRIELLA • TAMÁSI LÁSZLÓ • TARR TÜNDE • UHER FERENC**

International editors / Nemzetközi szerkesztőbizottság

YEHUDA SHOENFELD (Tel-Hashomer, president)

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

A Magyar Immunológiai Társaság hivatalos lapja

Szerkesztőség/kiadó: Medicina Könyvkiadó Zrt.

1072 Budapest, Rákóczi út 16.

Postacím: 1245 Budapest 5, Pf. 1012

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

e-mail: medkiad@euroweb.hu

ISSN 2061-0203

Egyéni előfizetési díj egy évre bruttó 2800 Ft.

Előfizetéssel kapcsolatos információt kereskedelmi osztályunk

munkatársa ad: **LENGYELNÉ BARTA ANETTA**

e-mail: kerosztaly@medicinazrt.hu

A kiadásért felel: **FARKASVÖLGYI FRIGYESNÉ** vezérigazgató

Borítótér, 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: **VÉRTEK GÁBOR** ügyvezető igazgató

Tartalom

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 3

Szekanecz Zoltán

KÖSZÖNTŐ / INTRODUCTION 4

Széll Márta, Bácsi Attila

KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK / CONGRESS ABSTRACTS

A Magyar Immunológiai Társaság 50. Vándorgyűlésének összefoglalói / Abstracts of the 50th Annual Meeting of the Hungarian Society for Immunology 5

ÖSSZEFOGLALÓ REFERÁTUMOK / REVIEW ARTICLES

Utazás az interleukin-23 körül / A journey around interleukin 23 49

Szekanecz Zoltán

A fagocitózistól az immunmoduláló hatásig: a neutrofil granulociták sokszínűsége / From phagocytosis to immunomodulatory activity: diversity of neutrophil granulocytes 64

Halász Hajnalka Emese, Gogolák Péter

Az elektronikus egészségműveltség mérése eHEALS kérdőívvel / Measuring electronic health literacy by using the eheals instrument 75

Péntek Márta, Zrubka Zsombor

A szisztémás szklerózis diagnosztikája / The diagnostic of systemic sclerosis 84

Hemelein Rita Adrienn, Besenyi Zsuzsanna, Kovács László

KONGRESSZUSI BESZÁMOLÓK / CONGRESS REPORTS

Beszámoló a DROP8 online kongresszusról / Report on the DROP8 congress 96

Szekanecz Zoltán

EULAR kongresszus, 2021. június 2-5. (online) / EULAR Congress 2-5. June, 2021. (online) 100

Bodnár Nóra, Bodoki Levente, Czókolyová Monika, Domján Andrea, Gulyás Katalin, Hamar Attila, Mogyoróssy Sándor, Pethő Zsófia, Szekanecz Zoltán, Szűcs Gabriella, Végh Edit

KULTÚRKÖR / CULTURE CORNER

Vöröskeresztes magyar katonai egészségügyi intézmények az I. világháború idején (ahogy emléküket a tábori postai leveleken és levelezőlapokon látható bélyegzőlenyomatok megőrizték) 2. / Hungarian Red Cross military healthcare institutions during the 1st World War (memories from stamps on letters and postcards) 2. 107

Jakó János

A nyírbátori Passió-oltár / The Passio-altar in Nyírbátor 113

Krutsay Miklós

Fél évszázada jött létre az első hazai reumatológiai tanszék – Újra van Tanszék Budapesten – A fizioterápiától az immunológiáig / The foundation of the first Rheumatology Department in Budapest 118

Gömör Béla

KALEIDOSZKÓP / KALEIDOSCOPE 121

Kovács Attila

NEKROLÓG / OBITUARY

In memoriam Dr. Dankó Katalin (1952–2021) 125

Tarr Tünde

KONGRESSZUSI NAPTÁR / CONGRESS KALENDAR 127

ÚTMUTATÓ SZERZŐINKNEK / INSTRUCTIONS TO AUTHORS 128

Tisztelt Kolléganők és Kollégák!



Remélem, a még mindig nehéz körülményekhez képest mindenki pihent, feltöltődött a nyáron, és a negyedik hullám helyett inkább a Balaton vagy a tenger hullámai foglalkoztattak bennünket. Szeretnénk opti-

mistán tekinteni az őszi elé, hogy a laptopok képernyőjének bámulása helyett személyesen találkozhatunk a reumatológiai és immunológiai kongresszusokon.

Ez a lapszám most nem a COVID-19-ről szól, de reméljük így is tartalmasra, színesre sikeredett. Mindenekelőtt köszöntjük a Magyar Immunológiai Társaság jubileumi, 50., végre élőben megtartott kecskeméti vándorgyűlésének résztvevőit. A kongresszus kivonatait itt olvashatják.

A lapszám négy, az immunológia teljesen különböző területét érintő összefoglalót tartalmaz. Korábban is tettünk körutazásokat a gyulladásos kórképek kialakulásában alapvető jelentőségű citokinek körül. Írtunk már a TNF- α , az IL-6 és az IL-17 jelentőségéről is. Az IL-23 most az egyik „sláger” citokin, melynek igen fontos szerepe van a psoriasis, arthritis psoriatica és a gyulladásos bélbetegségek patogenezisében. Az ezzel a citokinnel kapcsolatos főbb alapismereteket és a célzott gátlásra vonatkozó klinikai adatokat magam foglaltam össze. A neutrophil granulocytákra vonatkozó újabb adatokat Halász Hajnalka Emese és Gogolák Péter (Debrecen) tekintették át. Az egészséggazdasági és egészségmatematikai

kérdésekben szakértő Péntek Márta professzor és Zrubka Zsombor (Budapest) ezúttal az egészségműveltség elektronikus mérésének lehetőségeiről és eredményeiről számol be. Végül, a szisztémás sclerosisról szóló tematikus sorozat második darabjaként Hemelein Rita és munkatársai (Szeged) a kórkép diagnosztikájáról adnak összefoglalót.

Két kongresszusról, a debreceni DROP8 interdiszciplináris fórumról, valamint az idei, online rendezett EULAR kongresszusról közlünk beszámolót. A színes Kultúrkör rovatban Jakó János (Nyíregyháza) tollából az első világháborús Vöröskeresztes katonai intézményeket bemutató sorozat második részét közöljük. Krutsay Miklós (Ajka) a nyírbátori Passió-ol-tárt mutatja be. Gömör Béla professzor (Budapest) pedig arra emlékezik, hogy ötven éve jött létre Budapesten az első hazai reumatológiai tanszék. Mindezt annak apropóján teszi, hogy sok év után ismét van Reumatológiai Tanszék a fővárosban az új vezető, Nagy György professzor irányításával. Ismét jelentkezik a Kaleidoszkóp rovatban Kovács Attila professzor (Kiskunhalas).

A hazai immunológus és reumatológus társadalom ismét komoly veszteséget szenvedett. A közelmúltban elhunyt Dankó Katalin professzor asszony, a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszékének egyetemi tanára. Most rá emlékezünk.

A bevezető sorokhoz kapcsolódva valóban csak annyit kívánhatok, minden kedves olvasó térjen vissza a megszokott napi életritmusához. Találkozunk a MIT vándorgyűlésén és más kongresszusokon is. Továbbra is jó egészséget, sok türelmet, kitartást kívánok magam és a szerkesztőség nevében!

Dr. Szekanecz Zoltán
főszerkesztő

Kedves Kollégák!

A 2021. évi vándorgyűlés két okból is különleges lesz. Az egyik ok, hogy jubileumi találkozóra készülünk, hiszen 50 évvel ezelőtt, 1971-ben alakult meg a Magyar Immunológiai Társaság (MIT). A másik ok, ami kivételessé teszi az idei vándorgyűlést, hogy a koronavírus-járvány miatti online rendezvények után mindannyian nagyon várjuk már, hogy a kollégákkal, régi ismerősökkel, barátokkal való találkozás újra átmeneljen a szívünket-lelkünket.

A nemzetközi tudományos közösség gyorsan reagált a COVID-19 globális kihívására, és nagyon rövid időn belül elérhetővé váltak a koronavírus elleni különböző vakcinák. Szeptember közepén – amikor ezek a sorok íródnak – Magyarországon a beoltottak aránya már 60%, ami reményeink szerint elég magas ahhoz, hogy a negyedik hullám enyhe lefolyású legyen, és a rendezvényünket hagyományos formában bonyolíthassuk le.

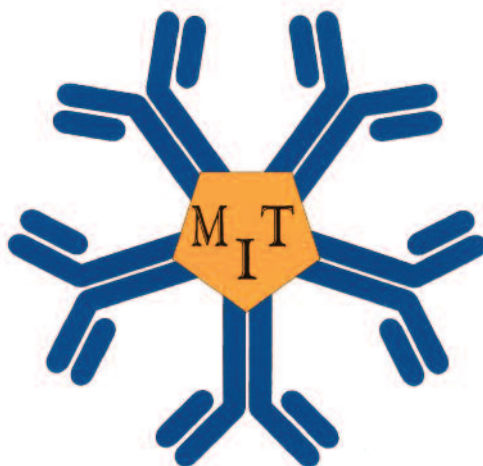
A vándorgyűlés programja kissé eltér majd a megszokottól, mivel az első napon a MIT alapítóiról emlékezünk meg, visszatekintünk a hazai immunológia szárba szökkenésének

és kivirágzásának folyamatára, és felidézzük a társaság fél évszázados történetének legfontosabb eseményeit. A második nap első szekciójában a felkért előadók a SARS-CoV-2 vírus és a koronavírus elleni vakcinák által kiváltott immunválaszokról rendelkezésre álló ismereteket összegezik majd. Ezt követően lesz lehetőség – a második nap további részében és a harmadik napon – a saját kutatási eredmények bemutatására előadások és poszterek formájában. Külföldi meghívott előadókra az idén nem számítunk, ezért a vándorgyűlés hivatalos nyelve a magyar lesz. A szakmai program elmaradhatatlan része lesz idén is a kutatásban és a klinikumban használható új termékek és berendezések bemutatása a forgalmazó cégek képviselői által.

Mindenkit szeretettel várunk 2021. október 20–22. között Kecskeméten, a Four Points by Sheraton Hotelben!

Baráti üdvözléssel:

Széll Márta, a MIT elnöke és
Bácsi Attila, a MIT főtitkára



A Magyar Immunológiai Társaság 50. Vándorgyűlésének összefoglalói / Abstracts of the 50th Annual Meeting of the Hungarian Society for Immunology

Előadások

Az összefoglalók az első szerző neve szerint ábécé-rendben követik egymást.

LÁTHATÓVÁ TENNI A LÁTHATATLANT: AZ APOBEC3 MUTAGENEZIS HATÁSA A SARS-COV-2 ADAPTÍV IMMUNFELISMERÉSÉRE

BALOGH GERGŐ MIHÁLY,^{1, 2} ASZTALOS LEÓ,¹ PÁL CSABA,³
KEMÉNY LAJOS,^{1, 2} MANCZINGER MÁTÉ^{1, 2, 3}

¹Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged
²HCEMM-USZ Skin Research Group, Szeged
³Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémia Intézet, Szintetikus és Rendszerbiológiai Egység, Eötvös Loránd Kutatási Hálózat (ELKH), Szeged

A CD8⁺ T-sejt-mediált adaptív immunitás elengedhetetlen a SARS-CoV-2 fertőzések hatékony leküzdéséhez. Ennek előfeltétele a vírusból származó peptidek HLA-I-függő bemutatása a fertőzött sejtek felszínén. A SARS-CoV-2-ben megjelent mutációk egy része szignifikánsan csökkenti bizonyos virális fehérjeszakaszok affinitását gyakori HLA-I molekulákhoz. De vajon a mutációk csak az immunfelismerés gyengülését eredményezhetik? Munkánk során azt szerettük volna megvizsgálni, vannak-e olyan mutációk, melyek révén korábban be nem mutatott peptidek HLA-kötött epitópokká válhatnak. Több ezer izolált SARS-CoV-2 törzs genomi vizsgálatával azonosítottuk azon mutációtípusokat, amelyek gyakran megjelennek a vírus evolúciója során, illetve, amelyek nagy eséllyel járulhatnak hozzá új, HLA-kötött virális epitópok képződéséhez.

Korábbi munkák eredményeivel összhangban a C > U változások jelentős felhalmozódását tapasztaltuk a legközelebbi rokon, denevérekből ismert koronavírus, illetve a SARS-CoV-2 referencia izolátuma között. Ezen mutációk több, ismert SARS-CoV-2 epitóp kialakulását eredményezték. Hasonló trendeket figyeltünk meg a később izolált SARS-CoV-2 mintákban is a referencia genomhoz képest.

A C > U mutációk jelentős részéért a veseszűletett immunitás elemeiként működő humán APOBEC3 enzimes család tagjai a felelősek. Vizsgálatunk alapján éppen ezen nukleotid-cserék idéznek elő leggyakrabban HLA-I-kötést szignifikánsan erősítő változásokat a virális peptidekben. Az APOBEC3 és a HLA-I-molekulák funkcionális és evolúciós kapcsolatára

utalhat emellett egy közel ezer fős humán kohorszon végzett vizsgálatunk eredménye is. Azt találtuk, hogy az APOBEC által okozott mutációkra érzékenyebbek voltak azon egyének HLA-I-molekulái, akikben az APOBEC3G gén magasabb expressziót mutat.

Eredményeink az APOBEC3 enzimek egy új hatásmechanizmusát vetítik előre: sejteink belső mutagén faktoraként „láthatóbbá” teszik a virális peptidek korábban „láthatatlan” részeit az adaptív immunitás számára a HLA-I-molekulákon keresztül.

IMMUNOLÓGIAI SÉTA A LÉGUTAK MENTÉN

BALOGH PÉTER

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

A légutak és a légzőhám a szervezet számára a külső környezetből származó antigének legnagyobb kiterjedésű belépési helyét jelenti. Az egyes légúti szakaszokban eltérő hám- és nyirokszöveti variánsok segítik elő a tüdő védelmét, melyek együttesen a tüdő speciális immunológiai szerveződésére utalnak, ugyanakkor a szervezet immunrendszerének integráns részét alkotják. Az előadás célja a légutak és a tüdő főbb veseszűletett és szerzett immunvédekezésének sejtes és szövetszűletettösszetevőire, mechanizmusaira vonatkozó újabb adatok áttekintése, amik elősegíthetik a helyi és szisztémás immunológiai folyamatok pontosabb megértését a légúti fertőzések és más kórfolyamatok során.

UNDERSTANDING THE ROLE OF HEADCASE, THE ORTHOLOGUE OF HECA, IN THE DROSOPHILA LYMPH GLAND

BAYAN KHARRAT,^{1, 3} ENIKŐ SUTUS,¹ ERIKA GÁBOR,¹ RITA SINKA,²
FERENC JANKOVICS,⁴ VIKTOR HONTI¹

¹Drosophila Blood Cell Differentiation Group, Institute of Genetics, Biological Research Centre, Szeged

²Department of Genetics, Faculty of Science and Informatics, University of Szeged, Szeged

³Doctoral School of Biology, Faculty of Science and Informatics, University of Szeged, Szeged

⁴Laboratory of Drosophila Germ Cell Differentiation, Institute of Genetics, Biological Research Centre, Szeged

Since the signaling pathways regulating blood cell differen-

tiation are highly conserved, *Drosophila melanogaster* is considered as an excellent model to study hematopoiesis. In our screen to find new regulators of hematopoiesis in *Drosophila*, we isolated Headcase (Hdc). We found that, by modulating the Hedgehog and Decapentaplegic signaling pathways, Hdc suppresses differentiation of hemocyte progenitors in the lymph gland, a major hematopoietic organ in the *Drosophila* larva. Recent data also suggest that as a component of the insulin /mTOR pathway, Hdc plays a role in the protection against cellular stress.

Since no conserved functional domains were found in Hdc, and only two interacting partners of the protein were identified, and as the human orthologue of Hdc, HECA, acts as a tumor suppressor, characterization of the molecular function of Hdc would be of great importance. To achieve this aim, we generated HA-tagged Hdc isoforms, and using LC-MS/MS, we identified a list of new potential interacting partners. Two of the candidates, Unkempt and SUMO also showed genetic interactions with Hdc, suggesting that these proteins contribute to progenitor maintenance in the lymph gland. In addition, we identified a phosphorylated peptide of the Hdc protein, indicating that post-translational modification plays a role in the regulation of Hdc function.

Our aim is to better understand the mechanisms via which Hdc protects hematopoietic progenitors against cellular stress, and maintains their state by the inhibition of premature differentiation.

Funding: this work was supported by the OTKA K-131484 (VH) and NKFIH-871-3/2020 grants.

A BACH1 TRANZKRIPCIÓS REPRESSZOR FEHÉRJE SZEREPE A MAKROFÁGOK FEJLŐDÉSÉBEN ÉS MŰKÖDÉSÉBEN

BENE KRISZTIÁN,¹ TZERPOS PETROS,¹ BOJCSUK DÓRA,¹ HALÁSZ LÁSZLÓ,³
PATSALOS ANDREAS,³ NOEMI CABALLERO SANCHEZ,^{1, 2} NAGY LÁSZLÓ^{1, 3}

¹Magreceptor Kutatócsoport, Biokémiai és Molekuláris
Biológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Debrecen

²Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola,
Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

³Departments of Medicine and Biological Chemistry, Johns
Hopkins University School of Medicine, Institute for
Fundamental Biomedical Research, Johns Hopkins All
Children's Hospital, St. Petersburg, FL, USA

Bevezetés: A makrofágok a veleszületett immunitás tagjai-ként részt vesznek a védekező és a szöveti regeneráció folyamataiban, így biztosítva a szöveti integritás fenntartását. A makrofágok fejlődését és polarizációját különböző, az adott szövetre jellemző extracelluláris jelek vezérik. Ilyen szöveti tényezők lehetnek a növekedési faktorok, citokinek, anyagcseretermékek és mikroba eredetű molekulák. A makrofágokban kialakuló génexpressziós mintázatot a transzkripció

represszor funkcióval bíró fehérjék aktivitása és genomi elhelyezkedése jelentősen meghatározza. Hipotézisünk szerint a BACH1 olyan transzkripciós represszor, ami alapvető szerepet tölt be a makrofágok mikrobákkal szembeni védekező képességében és a gyulladásos folyamatokban.

Módszerek: A génexpressziós, a genomi BACH1-kötőhelyeket és a kromatinnyitottságot vizsgáló szekvenálási kísérletekben egér csontvelő eredetű és szöveti makrofágokat használtunk. A makrofágok BACH1-függő fenotípusos változását áramlási citometriával követtük nyomon. A BACH1-fehérje deléciójához Bach1 fl/fl;Lysm CRE+ transzsgén egértörzset használtunk.

Eredmények: A BACH1-fehérje hiánya számos, a makrofágfunkciókat meghatározó gén megjelenését módosítja. Ezen gének közé sorolhatók az egyes növekedési faktorokat, a detoxikáló szereppel bíró hem-oxigenázt és az antivirális válaszban szerepet játszó enzimeket és receptorokat kódoló gének. A makrofágok a különböző szintetikus patogén mikrobákra jellemző nukleinsavakra szignifikánsan eltérő gyulladásos választ alakítanak ki BACH1 hiányában. In vivo kardiotoxin modellrendszerünkben a BACH1 hiánya módosítja az izomkárosodást követő gyulladásban és a későbbi szöveti regenerációban részt vevő makrofágok és monociták infiltrációjának kinetikáját. Eredményeink szerint az akut gyulladásban, majd a regenerációban részt vevő makrofágok fokozatosan változó transzkripciós profillal rendelkeznek.

Következtetés: Összefoglalásként elmondható, hogy a makrofágok transzkripciós szabályozásának fő koordinátorai közé sorolható BACH1-fehérje részt vesz a makrofágok fejlődésében és gyulladásos válaszában.

ÚJ TÍPUSÚ SARS-COV-2 VÉDŐOLTÁSOK INDUKÁLTA HUMORÁLIS ÉS SEJTES IMMUNVÁLASZ

BÖRÖCZ KATALIN,¹ KINYÓ ÁGNES,² SIMON DIÁNA,¹
ERDŐ-BONYÁR SZABINA,¹ ORBÁN DÁNIEL,¹ NÉMETH PÉTER,¹ BERKI TÍMEA¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Immunológiai és Biotechnológiai
Intézet, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Bőr-, Nemikórtani és
Onkodermatológiai Klinika, Pécs

Hazánkban jelenleg három SARS-CoV-2 oltóanyagtípus érhető el; vektor, inaktivált vírus és mRNS alapú. Célunk az összefüggések feltérképezése az oltóanyagtípusok és az általuk okozott humorális és sejttes immunválasz között.

196 egészséges egyén mintáit teszteltük SARS-CoV-2 anti-S1-protein IgA és IgG ELISA-val (Euroimmun GmBh), valamint az S1 peptidekkel T-sejt-stimulációt mérő SARS-CoV-2 Interferon Gamma Release Assay-val (IGRA) (Euroimmun GmBh). A vizsgálatot a védőoltás után 2-3 hónappal vett vérmintákból végeztük: vektorvakcina (n = 61), inaktivált pathogén- (n = 28) és mRNS alapú (n = 71) vakcinák esetén. Kont-

rollként oltatlan, egészséges ($n = 10$), és oltatlan, PCR-vizsgálattal igazolt, betegségen átesett ($n = 26$) személyek szolgáltak.

A vakcinatípusok és a szeropozitivitási arányok között szignifikáns összefüggést találtunk; mind ellenanyagválasz (IgA, IgG), mind pedig celluláris immunválasz (anti-humán IFN- γ) tekintetében (Khi2 próba: $p < 0,01$). Pozitivitási arányok a vektor, mRNS, illetve inaktivált vírusvakcinákra vonatkozóan sorrendben: anti-S1 IgA: 41%, 73% és 25%; IgG: 74%, 94% és 50%; T-sejtes immunitást jelző IFN- γ : 84%, 82% és 39%. Az oltatlan, betegségen átesett csoportban 35% IgA, 27% IgG és 15% IFN- γ negatív eredményt találtunk.

Összességében elmondható, hogy ellenanyagválasz tekintetében az mRNS vakcinák szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyultak mind a vektor (IgA, IgG: $p < 0,001$), mind az inaktivált vírus alapú (IgA, IgG: $p < 0,001$) oltóanyagoknál. IgG-titeretek tekintetében az mRNS vakcina szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a COVID-fertőzésnél is ($p < 0,001$). Sejtes válasz tekintetében a vad típusú fertőzés, az mRNS és az adenovírus alapú vakcinák egyformán hatékonyak bizonyultak, ezeknél gyengébb IFN- γ -választ okozott az inaktivált vírust tartalmazó vakcina. Fontos, hogy utóbbi csoport átlagéletkora volt a legmagasabb (64 év).

SZÉRUMBÓL ISOLÁLT EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK MOLEKULÁRIS SPEKTROSKÓPIAI VIZSGÁLATA TUMORDIAGNOSZTIKAI CÉLBÓL

BUKVA MÁTYÁS,^{1,2} DOBRA GABRIELLA,^{1,2} JUAN GOMEZ-PEREZ,³ HARMATI MÁRIA,¹ GYUKITY-SEBESTYÉN EDINA,¹ BÍRÓ TAMÁS,⁴ JENEI ADRIENN,⁵ KÖRMÖNDI SÁNDOR,⁶ HORVÁTH PÉTER,¹ KÓNYA ZOLTÁN,³ KLEKNER ÁLMOS,⁵ BUZÁS KRISZTINA^{1,7}

¹Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémia Intézet, Mikroszkópos Képfeldolgozó és Gépi Tanulási Csoport

²Szegedi Tudományegyetem, Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola

³Szegedi Tudományegyetem, TTIK Alkalmazott és Környezeti Kémiai Tanszék

⁴Monasterium Laboratory Skin & Hair Research Solutions GmbH, Center for Nanotechnology

⁵Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Idegsebészeti Klinika

⁶Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Traumatológia Klinika

⁷Szegedi Tudományegyetem, SZAOK-TTIK Immunológiai Tanszék

Bevezetés. A tumordiagnosztikai kutatások egyik fő célja olyan non-invazív, folyadékbiopszia alapú módszerek kifejlesztése, melyek gyorsan, a páciens számára a legkevesebb terhet jelentve, többször megismételhetően szolgáltatnak átfogó képet a daganatos állapotról. Kiemelten fontos törekvés ez a központi idegrendszeri (CNS) daganatok tekintetében,

melyek konvencionális diagnosztikai módszerei jelentős korlátokkal rendelkeznek. Napjainkban a keringésből izolálható kisméretű extracelluláris vezikulák (sEV) molekuláris tartalmának feltárása egyre népszerűbbé válik a tumormarker-kutatások területén. A sEV-k teljes molekuláris összetételének átfogó analízise Raman spektroszkópiai módszerekkel pedig kiemelkedően ígéretes, azonban eddig feltérképezetlen megközelítés volt a CNS-tumorkok esetében. Kutatásunk során szérummintákból izolált sEV-minták Raman-spektroszkópiai vizsgálatának alkalmazhatóságát vizsgáltuk meg a CNS-tumorkok diagnosztikájában.

Anyag és módszerek. Munkánk során összesen 138 szérumból izolált sEV mintát vizsgáltunk meg négy betegcsoportból (glioblastoma multiforme, nem kisesejtes tüdőrák agyi metasztatizisa, meningeoma és lumbális porckorongsérv mint kontroll). A sEV-k izolálása, karakterizálása és Raman spektroszkópiai méréseit követően Principal Component Analysis-Support Vector Machine algoritmust alkalmaztunk egy diagnosztikai modell megalkotása érdekében. A modell klasszifikáló hatákonyságát különböző mérőszámokkal jellemeztük, mint a szenzitivitás, specificitás és Area Under the Curve (AUC) érték.

Eredmények. Az összehasonlított betegcsoportok 0,8–0,9 közötti AUC értéke mellett 80–95%-os szenzitivitással és 80–90%-os specificitással bizonyultak megkülönböztethetőnek a sEV-k Raman spektruma alapján. Eredményeink alátámasztják, hogy a szérumból származó sEV-ek Raman spektroszkópiai vizsgálata a CNS-tumorkok ígéretes diagnosztikai eszközévé válhat.

A HORIZONTÁLIS GÉNTRANSZFER SZEREPE A VELESZÜLETETT IMMUNITÁS EVOLÚCIÓJÁBAN

CINEGE GYÖNGYI,¹ KIRSTEN ISABEL VERSTER,² LIPINSZKI ZOLTÁN,³ MAGYAR LILLA BRIGITTA,¹ REBECCA TARNOPOL,² NOAH WHITEMAN,² KURUCZ ÉVA,¹ ANDÓ ISTVÁN¹

¹Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet, Veleszületett Immunitás Csoport, Szeged

²University of California, Departments of Integrative Biology & Molecular and Cell Biology, Berkeley, USA

³Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Lendület Sejtciklus Szabályozás Csoport, Szeged

A baktériumokból és vírusokból az eukariótákba történő horizontális géntranszfer evolúciós szerepe különböző formában nyilvánulhat meg. A különösen hatékony immunválaszsal rendelkező *Anaerostipes* alcsoport fajai, a kutatócsoportunkban azonosított, sokmagvú óriássejtek közreműködésével védekeznek a parazitoid darazsakkal szemben. Ugyanezen fajok genomjába épült be horizontális géntranszferrel, baktériumok vagy bakteriofágok genomjából, az eukarióta sejtekre toxikus, endonukleáz aktivitással rendelkező CdtB

fehérjét kódoló gén. Feltételeztük, hogy a CdtB fehérje az *anassae* alcsoport fajaiban szerepet játszhat a paraziták szemben kialakuló hatékony immunválaszban. A hipotézis tesztelésére bioinformatikai, molekuláris biológiai, klasszikus genetikai és immunológiai módszereket alkalmaztunk. Kimutattuk, hogy a *cdtB* gén *Drosophila anassae*-ben három kópiában van jelen. Azonosítottuk a *cdtB* gének kódoló régióit, és rekombináns fehérjéket termeltettünk, melyekkel szemben monoklonális ellenanyagokat hoztunk létre. A *cdtB* génekben nullmutáns *D. anassae* vonalakat állítottunk elő, és fenotípus-analízist végeztünk. Kvantitatív PCR-analízissel meghatároztuk a *cdtB* gének kifejeződésének mintázatát és az expresszió immunindukcióra adott szövetspecifikus változásait. Megállapítottuk, hogy a *cdtB* gének és a kódolt fehérjék szövetspecifikusan az immunrendszer szerveiben, szöveteiben és sejtjeiben nyilvánulnak meg, azonban kifejeződésük mintázata alapvetően különbözik egymástól. Az eddigiekben megvizsgált *cdtB* gén hiánya a parazitoidokkal szembeni ellenállóképesség csökkenését idézte elő. Eredményeink arra utalnak, hogy az evolúció során létrejött *cdtB* horizontális géntranszfer *D. anassae*-ben rendkívül fontos szerepet tölt be a parazitoid darazsak elleni hatékony immunvédekezésben és a vírus, valamint prokariota eredetű gének az eukariota genomba történő többszörös beépülése az immunválasz repertoárját szélesíti, ezáltal növeli hatékonyságát.

Támogatás: NKFI K128762 (CG), NKFI NN135877 (AI), MTA Lendület támogatás LP2017-7/2017 (LZ), BO/00552/20/8 Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (CG), valamint a Biológiai Doktori Iskola, TTIK SZTE (MLB).

AZ ALTERNATÍVAN POLARIZÁLT MAKROFÁGOK EGYEDI GYULLADÁSOS VÁLASZKÉSZSÉGÉNEK EPIGENETIKAI ÉS TRANSZKRIPCIÓS ALAPJAI

CZIMMERER ZSOLT,^{1, 10} HALÁSZ LÁSZLÓ,^{2, 10} DÁNIEL BENCE,^{2, 9, 10} VARGA ZSÓFIA,¹ DOMOKOS APOLKA,^{1, 3} MARTEN HOEKSEMA,⁴ ZEYANG SHEN,^{4, 5} WILHELM K. BERGER,² CSEH TÍMEA,¹ JAMBROVICS KÁROLY,¹ BENE KRISZTIÁN,¹ KOLOSTYÁK ZSUZSANNA,^{1, 3} FENYVESI FERENC,⁶ VÁRADI JUDIT,⁶ PÓLISKA SZILÁRD,¹ HAJAS GYÖRGY,⁷ SZATMÁRI ISTVÁN,¹ CHRISTOPHER K. GLASS,^{4, 8} BÁCSI ATTILA,⁷ NAGY LÁSZLÓ^{1, 2}

¹Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem

²Departments of Medicine and Biological Chemistry, Johns Hopkins University School of Medicine Institute for Fundamental Biomedical Research, Johns Hopkins All Children's Hospital, St. Petersburg, FL, USA

³Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem

⁴Department of Cellular and Molecular Medicine, School of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA

⁵Department of Bioengineering, Jacobs School of Engineering, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA

⁶Gyógyszertechológiai Tanszék, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem

⁷Immunológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem

⁸Department of Medicine, School of Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA

⁹Jelenlegi cím: Stanford University School of Medicine, Department of Pathology, Stanford, CA, USA

¹⁰Megosztott első szerzők

A makrofágok különböző patogén eredetű szignálokra adott válaszát az egyes mikrokörnyezeti szignáloknak való korábbi kitettség jelentősen befolyásolhatja, amelyek mögött a sejt-es memória, a szövetspecifikus kölcsönhatások vagy a tolerancia jelenségei egyaránt állhatnak. Bár eddigi ismereteink alapján az alternatív makrofág polarizációs szignál IL-4- és a TLR-ligandumok által aktivált transzkripció programok teljes mértékben ellentétes hatásúak, azonban néhány irodalmi adat és korábbi saját előkísérletes eredményeink alapján bizonyos génspecifikus szinergisztikus kölcsönhatás szintén feltételezhető.

Munkánk során az IL-4 polarizált makrofágok TLR-ligandumokra adott válaszkésztségét vizsgáltuk epigenetikai, transzkriptomikai és immunológiai vizsgálómódszerekkel.

Eredményeink azt mutatják, hogy az IL-4 polarizált makrofágok egyedi gyulladásos válaszkészséggel rendelkeznek, amely során több mint 1300 gén fokozott kifejeződést mutat az LPS-stimulációt követően. Ezen kiterjedt szinergisztikus kölcsönhatások az IL-4-STAT6 szignálút vonal által kiváltott epigenetikai átrendeződésen alapulnak és az LPS-aktivált NFkB-P65 transzkripció faktor kötődésének teljes genom szintű expanziójával, valamint fokozott kromatinnyitottsággal és enhanszer aktivációval járnak együtt. Továbbá megállapítottuk, hogy az EGR2 transzkripció faktor szintén szükséges a kiterjedt NFkB-p65 kötődéshez és a szinergisztikus génaktivációhoz. Végül kimutattuk, hogy a szinergisztikus génaktiváció jelensége *in vivo* is megfigyelhető egér Th2 típusú légúti gyulladásmodellben intranazális LPS-stimulációt követően.

Összegzésként elmondható, hogy az IL-4-STAT6-EGR2 szignálút vonal által szabályozott epigenetikai program felelős az alternatíván polarizált makrofágok fokozott gyulladásos válaszáért, amelynek szerepe lehet egyes tüdőit érintő kórképek patomechanizmusában.

A HIPOXIA ÉS A KOMPLEMENT MASP-1 KÁROS SZINERGISTA HATÁSA AZ ATEROSZKLERÓZISHOZ TÁRSULÓ BETEGSÉGEKBEN, ENDOTELSEJTMODELLEN

DEMETER FLÓRA,¹ NÉMETH ZSUZSANNA,¹ KAJDÁCSI ERIKA,¹
DEBRECZENI MÁRTA,¹ GÁL PÉTER,² DOBÓ JÓZSEF,² CERVENAK LÁSZLÓ¹

¹Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai
Klinika Kutatólaboratóriuma, Budapest

²Eötvös Lóránd Kutatási Hálózat, Természettudományi
Kutatóközpont, Enzimológiai Intézet, Budapest

A hipoxia az ateroszklerózis talaján kialakuló stroke/AMI patogenezésének egyik központi eleme. Ismert a komplement lektinútvonal részvétele az ateroszklerózisban és a hozzá társuló betegségekben. A MASP-1, a lektinútvonal legjelentősebb enzime, a PAR-receptorok hasításával az endotelsejtek gyulladásos fenotípusát indukálja. Korábbi kísérleteinkben a hipoxia és a MASP-1 szinergisztikusan megnövelte a Ca-mobilizációt és E-szelektin expressziót, ami hozzájárulhat a stroke/AMI akut fázisában ismert erős neutrofilinfiltráció kialakulásához.

Célunk a hipoxia és MASP-1 endotelsejtekre kifejtett együttes hatásának további vizsgálata volt.

Hipoxiás endotelmodellként CoCl₂ kezelt HUVEC-et használtunk. Az adhézións molekulákat sejttes, a citokineket szendvics ELISA-val detektáltuk. A jelátviteli útvonalakat immuno fluoreszcens mikroszkóppal, a PAR génexpressziót qPCR-rel, a permeabilitásváltozást XperT-módszerrel vizsgáltuk. A statisztikai analízis GraphPad Prism 7.0-ban készült.

A CoCl₂ megnövelte a PAR1, 2 és -4 gének expresszióját, legerősebben a PAR2-re hatva. A PAR-ok MASP-1 általi hasítása számos szignalizációs útvonalat indít el, köztük az E-szelektin expressziójában fontos NFκB- és CREB-útvonalakat. Ezeket a CoCl₂ és a MASP-1 szinergisztikusan aktiválta. Ezután az adhézións molekulák és citokinek expresszióját, valamint a permeabilitást vizsgáltuk. A két ágens szinergisztikusan növelte a Gro-1α, míg csökkentette a VCAM-1 expressziót. Egymás hatását nem erősítve fokozták a permeabilitást és az IL-8-termelést. A CoCl₂ megnövelte az ICAM-1, míg csökkentette az ICAM-2 expresszióját.

A hipoxia legalább részben a MASP-1 receptor PAR-ok expressziójának fokozásával potenciózza annak az endotelsejtekre kifejtett hatását, amelynek következménye a Ca²⁺, CREB és NFκB jelátviteli utakban, valamint az adhézións molekulák és citokinek szintjén tapasztalt szinergizmus. Ez a korábbi eredményeinkkel együtt felveti a MASP-1 gyógyszeres target szerepét az ateroszklerózishoz társuló betegségek akut, hipoxiás szakaszában.

A KOMPLEMENT H-FAKTOR FEHÉRJECSALÁD TAGJAINAK MONOCITÁKRA ÉS NEUTROFIL GRANULOCITÁKRA KIFEJTETT, SEJTFUNKCIÓT SZABÁLYOZÓ HATÁSAI

KÁRPÁTI ÉVA,¹ KREMLITZKA MARIANN,¹ SÁNDOR NOÉMI,^{1, 2}
HAJNAL DÁVID,¹ E. SCHNEIDER ANDREA,¹ JÓZSI MIHÁLY^{1, 2}

¹ELTE Eötvös Loránd Tudományegyetem, Immunológiai
Tanszék, Budapest

²MTA-ELTE Komplement Kutatócsoport, ELKH, ELTE Eötvös
Loránd Tudományegyetem, Immunológiai Tanszék, Budapest

Ismert, hogy a H-faktor (FH) nem csak a komplementrendszer alternatív útjának az egyik fő szabályozó molekulája, hanem receptor (CR3, CR4) közvetített módon képes különböző sejt funkciókat is befolyásolni. Így például elősegítheti neutrofil granulociták vagy monociták migrációját, illetve lokálisan befolyásolhatja a gyulladásos és antimikrobiális folyamatokat. Mivel az FH-szerű (FHL-1) és az FH-rokon (FHR) fehérjék sejt szabályozó hatásairól keveset tudunk, ezért munkacsoportunk ezek megismerését tűzte ki célul.

Egészséges donorok perifériás véréből izolált monocitákon és neutrofileken vizsgáltuk áramlási citofluorimetria segítségével az FH, az FHL-1, FHR-1 és FHR-5, valamint a FH fő funkcionális doménjeit egyesítő, mesterséges komplement inhibitor, a mini-FH kötődését. Konfokális mikroszkóp segítségével vizsgáltuk a spreadingben betöltött szerepüket és a PMA indukálta NET-képződésre kifejtett hatásukat, amit fluoreszkens segítségével kvantifikáltunk is. Aktivált sejtek felülszínéről ELISA segítségével mértük a termelt citokinek mennyiségét.

A vizsgált fehérjék kötődtek neutrofilekhez és monocitákhoz is. Az immobilizált FH és FHR-1 gátolta a PMA indukálta NET-képződést, illetve növelte a neutrofilek adherenciáját és IL-8 termelését. FHL-1 csak az adherenciára fejtett ki pozitív hatást, míg az FHR-5 egyik vizsgált neutrofilfunkciót sem befolyásolta. Monociták esetében az FH, a mini-FH, valamint az FHL-1 is növelte a sejtek adherenciáját; az FHL-1-et kivéve elősegítették az IL-1β és TNF-α termelődését. LPS-kostimuláció mellett a FH, FHL-1 és mini-FH növelte, míg az FHR1 és FHR5 csökkentette a monociták TNF-α termelését, az FHL-1 és mini-FH pedig az IL-10 termelését fokozta a csak LPS-stimulált mintákhoz képest.

Eredményeink alapján az FH-fehérjecs család tagjai szerteágazó hatással bírnak, ezáltal képesek lehetnek befolyásolni a monociták és neutrofil granulociták kórokozók elleni védekező mechanizmusait.

GYULLADÁSOS BIOMARKEREK VIZSGÁLATA PIKKELYSÖMÖRÖBEN

FLINK LILI BORBÁLA,¹ DR. BOZÓ RENÁTA,^{1, 2} BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA^{1, 2, 3}¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged²Szegedi Tudományegyetem, HCEMM-USZ Bőrgyógyászati Kutatócsoport, Szeged³Eötvös Loránd Kutatási Hálózat, MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Szeged

A pikkelysömör egy krónikus, multifaktoriális, gyulladásos bőrbetegség, és vannak olyan jelek, amelyek szisztémás gyulladásra utalnak.

Kutatásunk célja annak a kérdésnek a megvizsgálása volt, hogy a pikkelysömörben szenvedő betegek szérumban kimutathatóak-e szisztémás gyulladásos markerek, és hogy ezek a markerek összefüggnek-e a bőrben bekövetkező változásokkal.

Vizsgálatainkhoz vér- és bőrmintákat gyűjtöttünk egészséges önkéntesektől és különböző súlyosságú pikkelysömörös betegektől, akik a mintavétel idejében különböző szisztémás kezelés alatt álltak, vagy semmilyen kezelést nem kaptak. A szérumban periostin-, fibronectin-, survivin-, VEGF- és uPar-szinteket szendvicsenzimhez kötött immunszorbens (ELISA) vizsgálattal mértük, a periostin kifejeződését immunfluoreszcens technikával vizsgáltuk a bőrmintákon. A kapott adatokat a kontrollhoz normalizáltuk és átlag $\pm$ standard átlag hiba formájában adtuk meg, valamint kétféle t-próbával elemeztük. Az eredményeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük $p < 0,05$ esetében.

Nem figyeltünk meg szignifikáns különbséget a pikkelysömörös betegek VEGF- és uPar-szérumszintjében az egészséges kontrollokhoz képest, a survivin mennyiségi meghatározása folyamatban van. A különböző kezelések meglététől és hiányától függetlenül a pikkelysömörös betegeknél szignifikánsan emelkedett szérumban periostint mértünk, míg szignifikánsan megnövekedett szérumban fibronectinszintet csak a szisztémás terápiában részesülő betegeknél figyeltünk meg. A nemek nem befolyásolták a betegeknél mért emelkedett periostin- és fibronectinszinteket. A szérumban periostin és a fibronectin szintjének összehasonlítása a súlyos és enyhe betegségben szenvedő kezelt betegek között nem mutatott szignifikáns különbséget a két csoport között. A periostin kifejeződésében a bőrben nem volt különbség a pikkelysömörös betegek és az egészséges donorok között.

Eredményeink azt mutatják, hogy a periostin és a fibronectin a betegséggel kapcsolatos markerek a pikkelysömörben, azonban nem függenek a betegség súlyosságától és aktivitásától.

AZ NKX2.3 TRANZKRIPCIÓS FAKTOR EXPRESSZIÓJÁNAK VIZSGÁLATA HUMÁN BÉLBEN

GÁBRIS FANNI,¹ KELLERMAYER ZOLTÁN,² KAJTÁR BÉLA,³ BALOGH PÉTER¹¹Pécsi Tudományegyetem, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs²Erasmus MC Cancer Institute, Hematology Department, Rotterdam, Hollandia³Pécsi Tudományegyetem, Patológiai Intézet, Pécs

Bevezetés: Humán gyulladásos bélbetegségek (IBD) patogenezisében az Nkx2.3 transzkripciós faktort kódoló gén polimorfizmusai ismert hajlamossító tényezők. Szintén humán mintákban a colon kripták intesztinális őssejtjei körül elhelyezkedő Nkx2.3⁺ miofibroblasztokat azonosítottak, melyek szerepet játszhatnak ezen őssejtek homeosztázisában. Munkacsoportunk korábban Nkx2.3-deficiens egerekben fokozott colon epitelsejt-proliferációt írt le, valamint megfigyeltük, hogy ezekben az egerekben nem váltható ki DSS-indukált vastagbélgyulladás. Az Nkx2.3 hiányában észlelt proliferációs eltérések miatt kíváncsiak voltunk, hogy különböző életkorú egészséges, illetve felnőtt tumoros colonmintákban hogyan expresszálódik az Nkx2.3 transzkripciós faktor.

Anyag és módszer: A PTE KK Patológiai Intézet szövetbankjából kiválasztott, tumoros és gyulladásos elváltozásokat nem tartalmazó mintákat három korcsoportba soroltuk (0–3, 15–40, 55–80 év). A vastagbél-daganatos betegek életkora 64–79 év volt. Csoportonként 5–5 beteg mintáját vizsgáltunk. Paraffinfixált metszeteken antihumán Nkx2.3 antitest segítségével immunhisztokémiai módszerrel és morfológiai analízissel vizsgáltuk az Nkx2.3 nukleáris kifejeződését.

Eredmények: Humán bélben az Nkx2.3 a lamina propria rétegében, egyes endotelsejteken és a lamina muscularis mucosae simaizomsejtjeiben fejeződik ki. Az egészséges mintákban a 0–3 éves korcsoportban volt a legmagasabb az Nkx2.3 pozitív sejtmagok száma. A pozitív sejtek arányában és intenzitásában szignifikáns különbség mutatkozott a 0–3 és 15–40 éves korosztály (magasabb a 0–3 korosztályban), valamint a 0–3 és 55–80 éves korosztály között (magasabb a 0–3 korosztályban). A kolorektális daganatot tartalmazó mintákban az Nkx2.3 expresszió nagymértékben csökkent az egészséges korcsoportokhoz képest.

Következtetés: Az Nkx2.3 expressziója az életkortól függően eltér. Kolorektális daganatokban az Nkx2.3 expresszió nagymértékben csökken. Az Nkx2.3 transzkripciós faktornak szerepe lehet a bél integritásának fenntartásában, de ennek kapcsolata a tumoros átalakulással további kutatásokat igényel.

EGYSEJT TÖMEGCITOMETRIÁS MULTIPLEX IMMUNFENOTIPIZÁLÁS COPD-BEN ÉS ADENOKARCINÓMÁBAN

GÉMES NIKOLETT,¹ BALOG JÓZSEF ÁGOSTON,¹ NEUPERGER PATRÍCIA,¹
SCHLEGL ERZSÉBET,² FILLINGER JÁNOS,³ SZALONTAI KLÁRA,³ TÓVÁRI JÓZSEF,³
PUSKÁS G. LÁSZLÓ,¹ SZEBENI GÁBOR JÁNOS¹

¹Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Szeged

²Országos Korányi Pulmonológia Intézet, Budapest

³Csongrád Megyei Mellkasi Betegségek Szakkórháza, Deszk

A krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD) a tüdőben lévő légutak tartós beszűkülésével járó, gyógyíthatatlan gyulladásos kórkép, melyben a tüdőgyulladás és az idült hörghurut egyidejűleg van jelen. A súlyosbodási folyamat eredményeként adenokarcinóma alakulhat ki.

Kísérleteinkhez 4 dohányos betegcsoportot definiáltunk: egészséges kontroll (10), stabil COPD (12), exacerbáló COPD (11) és adenokarcinóma (10). Vizsgálatainkat PBMC-sejteken végeztük, melyeket immunfenotipizálás céljából, a HIM (Humán Immun Monitoring) antitestpanelt (Fluidigm) felhasználva, egysejt tömegcitometriás méréssel (Helios) analizáltunk. A tömegcitometriás mérések során 29, stabil fémizotóppal jelölt antitestet alkalmaztunk a különböző immunsejt populációk és funkcionális markerek meghatározására. A szortolt CD4+ memória T-sejt populációk transzkriptomát RNS szekvenálással (MACE GeneXPro) vizsgáltuk. A plazmamin-tákból multiplex citokin mérést végeztünk MagPix Luminex technológiával.

A kapott eredmények alapján definiáltunk 7 olyan alpopulációt (CD3+, CD14-, CD19-, CD56-, CD8+ T-sejtek; CD3+, CD14-, CD19-, CD56-, CD4-, CD8+, TCRgd-, CD45RA-, CD197- effektor memória [EM]; CD3+, CD14-, CD19-, CD56-, CD4+ T-sejtek; CD4+, CD45RA-, CD45RO+, CD197- EM; CD4+, CD45RA-, CD45RO+, CD197+ centrális memória [CM]; CD3-, CD14-, CD19+, CD56- B-sejtek és CD3-, CD14-, CD19+, CD56-, CD24-, CD27- naiv B-sejtek), melyek szignifikáns eltérést mutattak az egyes betegcsoportok között. Meghatároztunk 15 funkcionális markert (CD19, CD27, CD16, CCR6, CCR4, CD127, CD56, CD8, HLA-DR, CD38, CD11c, CD24, IgD, CD197, CD45RA) amelyek szintén szignifikánsan változtak a vizsgált betegpopulációkban. Továbbá összehasonlítottuk a CD4+ EM és CD4+ CM T-sejtek transzkriptomát mind a 4 csoportban. A vérplazmákban 17 immunonkológiai ellenőrzőpont citokin/kemokin (BTLA, CD28, CD80, CD27, CD40, CD86, CTLA-4, GITR, GTR1, HVEM, ICOS, LAG-3, PD-1, PD-L1, PD-L2, TIM-3, TLR-2) mutatott szignifikáns eltérést.

Eredményeink rávilágítanak az immunreguláció krónikus gyulladásban és rákban bekövetkező változására.

Támogatás: 2017-1.3.1-VKE-2017-00028, 2020-1.1.6-JÖVŐ-2021-00003.

AZ IgG FC RÉGIÓ N-GLIKOZILÁCIÓJA HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA A REUMATOID ARTRITISZ (RA) PATOMECHANIZMUSÁBAN

GYEBROVSKAI BALÁZS TAMÁS,¹ AUER FELICIA,¹ NOVOZÁNSZKI SOMA,¹
JOHN ABDO MAXIMOS,¹ ÁCS ANDRÁS,² ROJKOVICH BERNADETTE,³
MAGYAR ANNA,⁴ HUDECZ FERENC,⁴ VÉKEY KÁROLY,² SÁRMAY GABRIELLA¹

¹ELTE Immunológiai Tanszék, Budapest

²Természettudományi Kutatóközpont, Budapest

³Budai Irgalmasrendi Kórház, Reumatológiai osztály, Budapest

⁴MTA-ELTE Peptidkémiai Kutatócsoport, Budapest

Korábbi eredmények szerint az IgG Fc glikozilációja befolyásolja az Fc γ receptorok (Fc γ R) közvetítette funkciókat. Projektünkben egészséges és RA-páciensek véréből tisztítottunk IgG-t, illetve betegek esetében anticitrullinált peptid antitestet (ACPA-t). Az így kapott minták Fc γ R-hez való kötődését és TNF- α -termelést kiváltó hatását vizsgáltuk U937 sejtes rendszeren. Eredményeink azt mutatták, hogy az ACPA-ból készített immunkomplexek szignifikánsan nagyobb TNF- α -termelést váltanak ki az egészségesekből nyert IgG-hez képest, ami összecseng az irodalmi adatokkal.

Az IgG Fc régióban található komplex cukor kötésére számos receptor képes, ezek közül a Siglec-9 hordoz immunreceptor tirozin alapú, gátló motívumot (ITIM-et). Az említett receptor a glikán terminális szialsavat köti. Tisztított mintáink tömegspektrometriás elemzése során kimutattuk a korrelációt a betegség és a galaktóz hiánya közt, ami az n-glikán struktúrájából adódóan a szialsavval is összefügg, mivel a terminális szialsav galaktózon keresztül kapcsolódik.

U937 sejtvonalunk alacsony szinten expresszálja a Siglec-9 receptort, amit FCM és PCR technikával mutattunk ki, ezért megcéloltuk a kódoló gén kiütését. A knock out megvalósítására egy CRISPR-Cas9 protokollt készítettünk, és a crRNS-ből és Cas9 endonukleázból álló komplexet elektroporálással juttattuk be a sejtekbe. Az egyedi crRNS a kódoló gén első exonjához képes hibridizálni, a Cas9 itt hasítva funkcióvesztést idéz elő.

A kezelt sejteket mind sejtválogatással, mind limitáló hígítással megkíséreltük egysejt kolóniákként továbbnevelni, majd ezeket FCM-módszerrel teszteltük. A fluoreszcensen jelölt Siglec-9 ellenanyag kötődésbeli különbségéből tudtunk következtetni az eljárás sikerére.

Következő feladatunk a KO-sejtek vizsgálata TNF- α -esszéiben, ahol várhatóan az egészséges IgG és ACPA immunkomplexek gyulladásos citokinfelszabadítása közti különbség csökken, így utalva a célzott Siglec-9 receptor szerepére a gyulladásos válasz kiváltásában.

A KORONAVÍRUS-FERTŐZÉS SÚLYOSSÁGA ÉS A SARS-COV-2 MUTÁCIÓK KÖZÖTTI KAPCSOLAT

GYÖRFFY BALÁZS,¹ LIGETI BALÁZS,² NAGY ÁDÁM,¹ PONGOR SÁNDOR²¹Semmelweis Egyetem, Bioinformatika Tanszék, Budapest²Pázmány Péter Katolikus Egyetem, Információs Technológiai és Bionikai Kar, Budapest

Bevezető: A koronavírus-fertőzés lefolyása és a SARS-CoV-2-ben levő mutációk közötti összefüggést korábban több közleményben igazoltuk, és kidolgoztunk egy online elérhető rendszert a mutációk hatásának vizsgálatára. Azonban a korábbi elemzésekben a jó prognózisú betegek sokkal magasabb aránya torzíthatta a klinikai kimenetel előrejelzésének hatását. Jelen kutatásunkban a mutációk hatását vizsgáltuk egyforma méretű kimeneti csoportok esetén.

Módszerek: A GISAID adatbázisból 2021. 06. 21-én le-töltöttünk 88 678 SARS-CoV-2 genomot. Ezek közül 17 704 rendelkezett klinikai adatokkal is. Csak olyan mutációkat néztünk, amelyek legalább 10 esetben előfordultak, szinonim mutációkat nem zártunk ki, viszont a hosszú indeleket ($L > 50$) igen. Összesen $n = 5665$ SARS-CoV-2 genomot vizsgáltunk, amelyekben 1134 mutációt találtunk. A mutációk és a kimenet közötti összefüggést LASSO és Random Forest algoritmusok kominációjával elemeztük.

Eredmények: A betegek között 14 868 esetén volt „enyhe” a kimenet, 2836 esetben pedig „súlyos”. Leggyakoribb mutációk NS3a p.W131C, a Spike p.V1176F és a CHR_START-ORF1ab n.12A > G voltak. A mutációk és a klinikai kimenet közötti legjobb algoritmus esetén 0,768 [0,719-0,815] -as AUC-értéket értünk el (modellparaméterek: LASSO [penalty = 1,0, lambda = 4,237e-03] + Random Forest [100 fa, minimális ág méret = 3, osztó változók = 1,154 sqrt/nvars]). Ezen eredményt tovább tudtuk javítani, ha a betegek korát is bevettük az elemzésbe, ezen esetben AUC = 0,908 (0,8474-0,938)-t tudtunk elérni (modellparaméterek: LASSO [penalty = 1,0, lambda = 3,731e-03] + Random Forest [100 fa, minimális ág méret = 3, osztó változók = 1.154 sqrt/nvars]).

Következtetés: Eredményeink igazolják, hogy a SARS-CoV-2 mutációs mintázata azonos méretű klinikai kimeneti csoportok esetén is szignifikánsan befolyásolja a fertőzés kimenetelét. A továbbfejlesztett osztályozót beépítjük a covid-outcome.com elemző rendszerünkbe.

NEUTROFIL GRANULOCITÁK FUNKCIÓJÁNAK VIZSGÁLATA HEREDITER ANGIOÖDÉMÁBAN

KAJÁCSI ERIKA,¹ PÓLAI ZSÓFIA,¹ BALLA ZSUZSANNA,^{1, 2} CERVENAK LÁSZLÓ,¹ FARKAS HENRIETTE^{1, 2}¹Kutatólabor, Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest²Országos Angioödéma Kiválósági és Referencia Központ, Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

C1-inhibitor (C1-INH) hiányában kialakuló hereditár angioödémában (C1-INH-HAE) a már ismert emelkedett bradikinin (BK) szinten és a plazmaenzim rendszerek aktiválódásán kívül a neutrofil granulociták (NG) száma is magasabb, összehasonlítva az egészséges egyénekkel. Célunk volt, hogy feltárjuk az emelkedett NG-szám hátterében álló molekuláris mechanizmusokat.

C1-INH-HAE betegekből ($n = 8$) és egészséges kontrollokból ($n = 3$) származó, frissen izolált NG-k reaktív oxigén-származék-termelésének (ROS) és sejten belüli kalciummobilizációjának mérésével vizsgáltuk a sejtek aktiválhatóságát. Továbbá vizsgáltuk a NG-k érfalhoz tapadásának különbségeit. Az érfalat primer köldökzsinórvéna endotelsejtekkel (HUVEC) modelleztük.

A betegekből és a kontrollokból izolált NG-k ROS-termelésében nem találtunk szignifikáns különbséget. 20 μ M BK-kezelés hatására szignifikánsan gyorsabb kalciummobilizációt mértünk a kontrollokban, mint a betegekből.

Phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) és LPS-kezelés hatására mind a betegekből, mind a kontrollokból izolált NG-k közül több tapad ki a HUVEC-sejtekhez, függetlenül attól, hogy csak a HUVEC-et vagy mindkét sejtípust kezeltük. A C1-INH jelenléte nem befolyásolta a NG-k kitapadását a betegekből és a kontrollokból sem. Szignifikánsan több NG tapadt ki a kontrollokból izolált NG-k közül 2 μ M BK, illetve PMA kezelés hatására, mind C1-INH jelenlétében, illetve hiányában is ($p = 0,0024$, $p < 0,0001$, $p = 0,0052$, $p < 0,0001$) a HUVEC-k előkezelése esetén. Ugyanezt az eredményt kaptuk akkor is, amikor együtt kezeltük a HUVEC-et és a NG-kat ($p = 0,0016$, $p < 0,0001$, $p = 0,0047$, $p < 0,0001$).

Eredményeinkből azt a következtetést vontuk le, hogy a BK-nek kisebb hatása van a C1-INH-HAE betegekből izolált NG-k érfalhoz való kitapadásában, mint az egészséges kontrollokból származó NG-k esetén. Ez a jelenség is magyarázhatja a betegekből mért magasabb NG-számot.

Támogatás: OTKA K124557.

A T-SEJTEK POZITÍV SZELEKCIÓJA VAKFOLTOT EREDMÉNYEZ AZ ADAPTÍV IMMUNFELISMERÉSBEN

KONCZ BALÁZS,¹ BALOGH GERGŐ MIHÁLY,¹ PAPP BENJAMIN TAMÁS,¹ ASZTALOS LEÓ,¹ KEMÉNY LAJOS,^{1, 2, 3} MANCZINGER MÁTÉ^{1, 2, 3, 4}

¹SZTE ÁOK Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

²MTA–SZTE Dermatológiai Kutatócsoport

³HCEMM-UM, Skin Research Group, Szeged

⁴ELKH Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Szintetikus és Rendszerbiológiai Egység, Biokémiai Intézet, Szeged

Az adaptív immunfelismerés feltétele, hogy a T-sejtek megkössék a HLA-molekulák által bemutatott peptideket. Ahhoz, hogy kialakuljon egy megfelelően funkcionáló T-sejt-repertoár, kulcsfontosságú a sejtek pozitív szelekciója a csecsemőmirigyben. Ennek során csak azok a sejtek maradnak életben, amelyek képesek felismerni a kortikális tímusz epitelsejtek felszínén bemutatott humán peptideket. Elméletünk szerint számos idegen peptiddel szemben nem marad fenn specifikus T-sejt, mivel a folyamatot saját peptidek mediálják. Vizsgálataink során a peptideknek azon aminosav-motívumaira fókuszáltunk, amelyek kapcsolatba kerülnek a T-sejt-receptorokkal. Kevésbé voltak immunogének azok a motívumok, amelyek nagyon ritkán vagy egyáltalán nem fordulnak elő a humán fehérjékben, vagy nem jelennek meg a kortikális tímusz epitelsejtek felszínén. Emellett egészséges egyének naiv T-sejt-repertoárjában kisebb eséllyel találtunk olyan sejteket, amelyek képesek felismerni ezeket a motívumokat. Továbbá megmutattuk, hogy ezen motívumok HLA-bemutatója növeli a hajlamot fertőző betegségek kialakulására. Eredményeink arra utalnak, hogy a T-sejtek pozitív szelekciója egy vakfoltot eredményez az adaptív immunfelismerésben, amely az idegen peptidek egy jelentős részének felismerését akadályozza.

A KASZPÁZ-9 SZEREPE A SZABÁLYOZOTT NEKRÓZISBAN

MOLNÁR TAMÁS,¹ JENEI VIKTÓRIA,¹ PALLAGI PETRA,² TÉL BÁLINT,² VIRÁG LÁSZLÓ,³ MALÉTH JÓZSEF,² KONCZ GÁBOR¹

¹Debreceni Egyetem ÁOK Immunológiai Intézet

²Szegedi Tudományegyetem, ÁOK I. Belgyógyászati klinika

³Debreceni Egyetem ÁOK Orvosi Vegytani Intézet

Az elmúlt évtizedekben több, az apoptózistól független sejthalálformát fedeztek fel, köztük a nekroptózist, mely egy szabályozott, RIP kinázfüggő, gyulladásal járó sejthalálforma. Jelenlegi ismereteink szerint a nekroptózis az apoptózis tartalék útvonalának tekinthető, mely csak abban az esetben aktiválódhat, ha a sejthalálreceptor által indukált apoptózis gátolt. Az utóbbi években leírták az extrinsic apoptózis ini-

ciátorát, a kaszpáz-8-at, mint a nekroptózis legfőbb negatív regulátorát, de a downstream kaszpázok funkcióit a nekroptózisban még nem vizsgálták.

A különféle sejthalálformák átkapcsolásában lévő hatalmas klinikai potenciál ellenére, a mitokondriális apoptózisban részt vevő fehérjék, így a mitokondriális apoptózis iniciátor kaszpázaként ismert kaszpáz-9 nekroptózisban játszott szerepéről nem állt adat a rendelkezésünkre.

Munkánk során elsőként sikerült igazolnunk, hogy a sejthalál és a mintázatfelismerő receptorok aktivációja kaszpázgátolt körülmények között nekroptózishoz vezet vad típusú Jurkat- és MEF-sejteken, de ugyanezen stimulusokkal szemben a kaszpáz-9-deficiens sejtvonalak érzéketlennek bizonyultak. Eredményeink szerint in vivo a kaszpáz-9 hasnyálmirigy acinar sejt specifikus deléciójával jelentősen mérséklődtek a pankreatitisz tünetei. Kimutattuk, hogy kaszpáz-9 hiányában sérül a nekroszóma összeépülése, és gátlódnak az ezt követő foszforilációs lépések is, ugyanakkor a RIPK1 vagy a RIPK3 overexpressziója helyreállította a kaszpáz-9-hiányos sejtek nekroptózis érzékenységét. A nekroszóma összeszerelődését megakadályozó AURKA vagy a szubsztrátjának, a GSK3 β -nek gátlása helyreállította a nekroptózist a kaszpáz-9-hiányos sejtekben, mutatva, hogy a kaszpáz-9 és az AURKA által irányított jelátviteli útvonalak egymásra hatva szabályozzák a nekroptózist. Munkánk során sikerült azonosítanunk a kaszpáz-9-et, mint a nekroptózis egy új, eddig nem ismert szabályozóját, mely ígéretes terápiás célpontként szolgálhat a tolerogén és gyulladásal járó sejthalál folyamatok immunológiai kimenetelének befolyásolásában.

A VÉR ANORGANIKUS PIROFOSZFÁTSZINTJE SZKLERODERMÁS BETEGEKBEN

KOVÁCS LÁSZLÓ,¹ KOZÁK ESZTER,² BOCSKAI MÁRTA,¹ SZAMOSI SZILVIA,³ BÁLINT LÁSZLÓ,⁴ HORVÁTH ÁGNES,³ SZÜCS GABRIELLA,³ VÁRADY ANDRÁS²

¹Szegedi Tudományegyetem SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Szeged

²Enzimológiai Intézet, Természettudományi Kutatóközpont, Budapest

³Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Debrecen

Háttér: A szisztémás szklerózisban (SSc), más néven szklerodermában előforduló calcinosis patogenezise kevésbé ismert, és hatékony terápiája sincs. Az anorganikus pirofoszfát (Ppi) az ektópiás mineralizáció egyik fontos szabályozója, a hidroxipapatit kristályképződés gátlója. Hipotézisünk az volt, hogy a szklerodermás betegekben csökkent lehet a plazma Ppi-szint, mely a calcinosis kialakulásában fontos szerepet játszhat.

Betegek és módszerek: Szklerodermás betegeket és kor-

ban hozzájuk illesztett kontrollegyeneket vizsgáltunk a Szegei és Debreceni Egyetem Reumatológiai tanszékeiről. A subcutan calcinosis fizikális és/vagy képkalkító vizsgálattal igazoltuk. A plazma pirofoszfátszintet filtrációs centrifugálás során thrombocytamentesített plazmából adenosin-trifoszfát (ATP) szulfuriláz-reakcióval határoztuk meg. A keletkezett ATP mennyiségét kemilumineszcens módszerrel mértük.

Eredmények: A vizsgálatba 45 szklerodermás beteget vontunk be (19 diffúz cutan – dcSSc és 26 limitált cutan – lcSSc-s). A betegek között 40 nő és 5 férfi volt. Calcinosis a 45 betegből 21 esetben (46,6%) volt igazolható. Az eredményeket 26 egészséges kontroll személyével hasonlítottuk össze. A plazma pirofoszfátszint alacsonyabb volt mind a dcSSc ($1,4 \pm 0,3$), mind az lcSSc ($1,4 \pm 0,4$) alcsoportban, mint a kontrollokban ($1,7 \pm 0,3$; $p < 0,001$). Nem találtunk ugyanakkor különbséget a calcinosis, ill. calcinosis nélküli SSC-s betegek, valamint a dcSSc és az lcSSc betegcsoportok átlagos plazma pirofoszfátszintjében.

Következtetés: A csökkent plazma Ppi-szint patogenetikai tényező lehet a calcinosis cutis kialakulásában. Kutatócsoportunk egyéb betegségekben kapott előzetes eredményei alapján megalapozottnak tartható az orális pirofoszfát terápia hatékonyságának felmérése SSC-ben.

A program az OTKA 127957, 127933 és a GINOP-2.3.2-15-2016-00015 pályázatok támogatásával készült el.

A SARS-COV-2 TŰSKEFEHÉRJE GYORSÍTJA A TÍMUSZ ÖREGEDÉSÉT

KVELL KRISZTIÁN,^{1,2} BÁNFAI KRISZTINA^{1,2}

¹Gyógyszerészi Biotechnológia Intézet,

Gyógyszerésztudományi Kar, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

²Wnt Jelátviteli Kutatócsoport, Szentágothai János Kutatóközpont, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

A SARS-CoV-2 által okozott COVID-19 betegség számos szövetet és szervet érint. Bár légúti betegséggént vált ismertté, valójában a vesét, a szívét/keringési rendszert, az emésztőrendszert és a központi idegrendszert szintén megtámadja. A betegség során a SARS-CoV-2 vírus immunosuppressziót okoz, beleértve a T-sejtek deplécióját és a tímusz állományának csökkenését (doi.org/10.1139/cjm-2020-0170). Egyes emberekben később megfigyelhető kompenzatorikus növekedés a tímusz méretében, mely javítja a betegek túlélését. Ezek együttesen arra utalnak, hogy 1. a fertőzésnek hatása van a tímuszra, és hogy 2. a tímusz funkcionalitása kihat a betegség lefolyására. A tímuszepitel irodalmi adatok szerint nem expresszálja a SARS-CoV-2 receptorokat (ACE2, CD147, CD26) (DOI: [10.1111/all.14429](https://doi.org/10.1111/all.14429)). Azonban saját méréseink szerint a humán tímusz epitél sejtvonal (1889c) expresszál ACE2 receptort! Egyes cikkek felvetették a Spike-protein és bomlástermékeinek toxicitását vizes oldatban sejtekre nézve (doi.org/10.1101/2021.01.11.425914).

Munkahipótezésünk szerint a SARS-CoV-2 vírusokból az epitelsejtek fertőzése során felszabaduló vad típusú és mutáns Spike-proteinek és bomlástermékeik toxikus hatást fejtenek ki a tímusz epitelsejtekre, fokozva a tímusz állományának öregedését, involúcióját, zsíros degenerációját. Ezt a munkahipótezt vizsgáltuk 1889c sejtek felhasználásával. Előzetes eredményeink szerint a Spike-protein már igen csekély koncentrációban (2–20 nm) fokozza a tímusz epitelsejtek elzsírosodását, alátámasztva a klinikailag is megfigyelt tímuszállomány-degenerációt, a tímusz fokozott involúcióját a COVID-betegség részeként. A mutáns potenciális vírustörzsek eltérő hatásának vizsgálata jelenleg folyamatban van.

PROTEIN EPITOME „BIG DATA” ANALÍZIS DIAGNOSZTIKUS TESZT FEJLESZTÉSÉRE

LÁZÁR JÓZSEF,¹ KURUCZ ISTVÁN,¹ ANTAL-SZALMÁS PÉTER,^{1,3}

MÜLLER MÓNKA,² FEKETE JÁNOS,² BORSOS MARIANN,² TAKÁCS LÁSZLÓ^{1,4}

¹Biosystems Immunolab Zrt., Debrecen

²Adware Research Kft., Balatonfüred

³Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Laboratóriumi Medicina Intézet, Debrecen

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Humán genetikai Tanszék, Debrecen

A tüdőrák évek óta első helyen áll a tumoros megbetegedésekben elhunytak számát illetően. Az átlagos 5 éves túlélési arány emelkedett ugyan az elmúlt években, de még így is csak 18%, ami jelentősen elmarad néhány gyakori rák túlélésétől (60–90%). A túlélési időt nagyban befolyásolja a felfedezett tüdőrák stádiuma. A világ számos országában – a jelenlegi ajánlások szerint – alacsony dózissú spirális CT-vel (LDCT) végzett tüdőráksűrési programokkal próbálják korai stádiumban felismerni az ekkor még eredményesen kezelhető tüdőrákot. Az LDCT önmagában nem hatékony eléggé az alacsony specificitás (70–80%) miatt. Az eredmények javítása érdekében több kutatócsoport dolgozik LDCT-vel kombinálható liquid biopsziás eljárásokon (nukleinsav, metabolit és fehérje). Laboratóriumunk kimutatta, hogy a fehérjék epitóp szintű analízise hatékonyabb, mint azon vizsgálatok, melyek a proteinvariabilitást figyelmen kívül hagyják (pl. tömegspektroszkópia).

Kísérleteink során 359 plazmafehérje epitópot vizsgáltunk a laboratóriumunkban fejlesztett QuantiPlasma™ mAb könyvtárral, kontroll és tünetes tüdőrákosok mintáiban, két független kohorszban, összességében 602 kontroll és 554 tüdőrákos vérplazmájában. Az adatok elemzése kihívást jelentett, mert az egyes változók tesztje fejlesztése nem egyforma nehézséget jelent, ellentétben pl. a nukleinsav alapú tesztekkel, és az egyes stratégiák sem generáltak egyforma eredményt.

Az adatanalízishez a leíró statisztika mellett AI eszközöket

is használtunk (logisztikus regresszió, Random Forest, kNN, lineáris és nemlineáris SVM).

A prezentációban bemutatjuk az adatanalízis stratégiáit, az egyes lépéseket és az eredményeket, melyek hozzájárultak a CE regisztrált Pulmolisa® teszt kifejlesztéséhez és piacra juttatásához.

AZ SRC-TÍPUSÚ TRIOZIN-KINÁZOK SZEREPE AZ IMMUNKOMPLEXEK ÁLTAL INDUKÁLT GLOMERULONEPHRITIS KIALAKULÁSÁBAN

LESINSZKI LUKÁCS SÁNDOR,¹ MICHAEL ROBSON,² MÓCSAI ATTILA¹

¹Semelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

²King's College, Department of Inflammation Biology, London

Bevezetés: Az immunkomplex által indukált glomerulonephritisek egyik legszéleskörűbben használt állatmodellje a nephrotoxicus nephritis egérmodell. Ezen modell kiváltásához az egereket birka immunglobulinokkal előimmunizáljuk, majd ezt követően beinjektáljuk a glomeruláris bazális membrán ellen termeltetett birka-antiszérumot, az ún. nefrotoxikus szérumot (NTS-t). Az Src-típusú triozin-kinázok három képviselője, a Hck, Fgr és a Lyn több autoantitest indukált állatmodell kialakításában is szerepet játszik. Korábbi eredmények alapján ezen fehérjék elengedhetetlenek a neutrofil granulociták effektor funkcióihoz, ezért felmerült szerepük a nefrotoxikus nephritis létrehozásában is.

Módszerek: A birka immunglobulinokkal előimmunizált vad típusú és Hck, Fgr, Lyn génhiányos (Hck-/-Fgr-/-Lyn-/-) állatoknak öt nappal később NTS-t vagy kontrollként normál birkaszérumot injektálunk intravénásan. Ezután hét nappal az állatokat vizeletgyűjtés érdekében metabolikus ketrecbe helyezzük huszonnégy órára. Ezt követően az állatoktól vért veszünk, majd transzkardiális perfúzió után eltávolítjuk a veséiket, amelyeket áramlási citometriás és szövettani analízishez készítünk elő.

Eredmények: A vad típusú NTS-sel kezelt állatokban súlyos albuminuria és haematuria fejlődik ki a hetedik napra. Ezen állatok veséjében jelentős leukocitainfiltráció figyelhető meg. A szövettani metszeteken a legtöbb glomerulusban globalis glomerulosclerosis és a mesangium kiszélesedése látható. A beteg állatokban a szérum kreatininszint mintegy háromszorosára emelkedett, míg az albuminkoncentráció negyedére csökkent a kontrollcsoporthoz képest. Ezzel szemben az NTS-sel kezelt Hck-/-Fgr-/-Lyn-/- állatok vizsgált szérumparaméterei nem térnek el a kontrollhoz képest. Ezen állatok szövettani metszetein nincs jelentős károsodásra utaló elváltozás sem.

Következtetés: Eredményeink alapján a Hck, Fgr és a Lyn fontos szerepet játszik az immunkomplex-indukált glomerulonephritis kialakulásában. Ezen gének együttes hiányában

az állatok védettek a betegség főbb tüneteinek kialakulásával szemben.

A SOKMAGVÚ ÓRIÁS VÉRSEJTEK ÁLTAL KÖZVETÍTETT HATÉKONY IMMUNVÁLASZT MEGALAPOZÓ, SZÉLESKÖRŰ ULTRASTRUKTURÁLIS ÉS GÉNEXPRESSZIÓS VÁLTOZÁSOK

MAGYAR LILLA BRIGITTA,¹ CINEGE GYÖNGYI,¹ KOVÁCS ATTILA,²
LERNER ZITA,¹ JUHÁSZ GÁBOR,² LUKACSOVICH DAVID,³ JOCHEN WINTERER,³
LUKACSOVICH TAMÁS,³ HEGEDŰS ZOLTÁN,⁴ KURUCZ ÉVA,¹ DAN HULTMARK,⁵
FÖLDY CSABA,³ ANDÓ ISTVÁN¹

¹Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet, Veleszületett Immunitás Csoport

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, Anatómiai, Sejt- és Fejlődésbiológiai Tanszék, Budapest

³Laboratory of Neural Connectivity, Brain Research Institute, University of Zürich, Switzerland

⁴Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Központi Laboratóriumok, Bioinformatikai Csoport

⁵Department of Molecular Biology, Umeå University, Sweden

A sokmagvú óriás vörsejt a veleszületett immunitás egy új vörsejt típusa, amelynek közreműködésével egyes rovarokban a parazitoid darazsakkal szemben kivételesen hatékony immunválasz alakul ki, amely magába foglalja a paraziták felismerését, izolálását és elpusztítását. E hatékony immunválaszt megalapozó strukturális és molekuláris folyamatokról keveset tudunk, azonban a sokmagvú óriás vörsejtek nagyfokú mozgékonyasága, gyors alakváltoztató képessége és a *Drosophila melanogaster*-re jellemző klasszikus fenoloxidáz-kaskádokon alapuló ölférfi mechanizmus hiánya egy új, eddig ismeretlen védekezési folyamatra utal. A hatékony immunválaszt biztosító folyamatok megismerésére parazitoid darazssal fertőzött *Drosophila ananassae* vörsejtek ultraszerkezetét és génexpressziós mintázatát elemeztük.

A parazitoid darazsfertőzést követően az óriássejtekben dinamikus szerkezeti változások jönnek létre, amelyek változatos vezikuláris és komplex intracitoplazmás struktúrákban, valamint nagyszámú exoszóma lefűződésében, továbbá a parazitoid és az óriássejt érintkezési felületein savas természetű, elektrondenz réteg képződésében nyilvánulnak meg.

A strukturális átalakulásokkal egybehangzóan, az immunindukciót követően kizárólag az óriássejtekben zajló dinamikus változásokat megalapozó, a vezikula transzporttal, a sejt-váz szerveződésével és a sejtadhézióval összefüggő génexpressziós változásokat mutattunk ki. Továbbá, számos olyan nagymértékben kifejeződő gént azonosítottunk, amelyeknek lényeges szerepe lehet a paraziták elpusztításában (pl. hemolizinekhez hasonló géncsalád, fibrinogén C2 doménnel rendelkező fehérjék). A fentiekkel összhangban, a *D. melanogaster* modellszervezetre jellemző immunológiai jelátviteli utak (pl. fenoloxidáz-kaskád, Toll, IMD) erre a vörsejttípusra

nem jellemzőek, alátámasztva egy részleteiben még ismeretlen, de az észlelt változásokkal összefüggő kivételesen hatékony immunválasz létezését.

A munka az NKFI K128762 (CG) és NKFI NN135877 (AI) kutatási pályázatok, BO/00552/20/8 Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (CG), valamint a Biológiai Doktori Iskola, SZTE (MLB) támogatásával készült.

A MUTÁCIÓS SZIGNATÚRÁK HATÁSA A TUMOROK IMMUNOGENITÁSÁRA

MANCZINGER MÁTÉ,^{1, 2, 3, 4} PAPP BENJAMIN TAMÁS,¹ FÜLÖP ANNA TÁCIA,¹ BALOGH GERGŐ MIHÁLY,¹ ASZTALOS LEÓ,¹ KEMÉNY LAJOS,^{1, 3, 4} PÁL CSABA²

¹Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika, Szeged

²ELKH, Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szeged

³MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, ELKH, Szeged

⁴HCEMM-USZ Skin Research Group, Szeged

A tumorok elpusztításához elengedhetetlen, hogy az immunrendszer felismerje a rákos sejteket. Ennek előfeltétele, hogy a HLA-molekulák bemutassák a sejteken belül képződő mutáns peptideket a sejtek felszínén. Különböző mutagének (pl. reaktív oxigéngyökök, UV-fény, dohányfüst stb.) más-más aminosavcseréket eredményeznek. Ugyanakkor a megváltozott peptideket bemutató HLA-molekulák potenciálisan eltérnek két egyén között és más-más aminosavakat képesek megkötni.

Hipotézisünk szerint a mutagén hatások és a betegek által hordozott HLA-molekulák közösen meghatározzák a tumorok immunogenitását és az immunterápia hatékonyságát. Analíziseinkhez a TCGA-adatbázist használtuk. A tumorokat a bennük található aminosav-mutációk alapján clustereltük.

Hét nagy tumorklasztert azonosítottunk. Több klaszterbe számos eltérő tumortípus tartozott. Az egy klaszterbe tartozó, de eltérő típusú tumorok immunogenitása hasonló volt. Számos mutagén hatás képes volt hasonló aminosav-mutációkat létrehozni. Egy klaszter kivételével azon betegek jobb túlélést mutattak, akiknek a HLA molekulái hatékonyan be tudták mutatni a klaszterben dominánsan előforduló aminosav-mutációkat. Eredményeink arra utalnak, hogy a tumorokra ható mutagének és a betegek HLA genotípusa meghatározzák a tumorok immunogenitását. A továbbiakban tervezük olyan mutagén-HLA allélpárok azonosítását, amelyek megfelelő biomarkerként szolgálhatnak az immunterápia hatékonyságának előrejelzésében. Emellett hipotézisünk experimentális validálása is a terveink között szerepel.

V(D)J ÁTRENDZŐDÉSEK MOLEKULÁRIS KÖVETÉSE LIQUID BIOPSIÁBÓL MYELOMA MULTIPLEXBEN

MARX ANITA,¹ OSVÁTH MAGDOLNA,¹ SZIKORA BENCE,¹ PIPEK ORSOLYA,² CSABAI ISTVÁN,² NAGY ÁKOS,⁴ BÖDÖR CSABA,⁴ MATULA ZSOLT,³ UHER FERENC,³ MIKALA GÁBOR,³ VÁLYI-NAGY ISTVÁN,³ KACSKOVICS IMRE¹

¹ELTE TTK Immunológiai Tanszék, Budapest

²ELTE TTK Komplex Rendszerek Fizikája Tanszék, Budapest

³Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Bevezetés: A myeloma multiplex klinikumában egyre fontosabbá válik a terápia ellenére visszamaradó tumorsejtekből kialakult minimális/mérhető reziduális betegség (MRD) vizsgálata. A betegség csontvelői lokalizációja miatt az MRD-állapot követése nehézkes és kockázatos, így a vérből végzett liquid biopsziás vizsgálatok lehetősége fontos szerephez juthat a jövőben. Ezen vizsgálatok nagy érzékenységu módszerek bevetését igénylik az MRD minél korábbi kimutatásához, melynek a betegek kezelése szempontjából döntő jelentősége lehet. A csoportunk által alkalmazott új generációs szekvenálás (NGS) és digitális droplet PCR (ddPCR) is ilyen ígéretes, nagy érzékenységu módszerek.

Alkalmazott módszerek: A betegek vérmintáiból izolált DNS-sel ellenanyag-variábilis, régióspecifikus multiplex PCR-t végeztünk. Az amplitikonok NGS-elemzését követően bioinformatikai módszerekkel értékeltük az adatokat. A páciensenként meghatározott egyedi, myelomát jellemző CDR3-célpontokra ddPCR assay-eket terveztünk, és ezekkel végeztük el a méréseket.

Eredmények és következtetés: Korábbi vizsgálatainkkal kimutattuk, hogy myeloma multiplex betegek vérmintáiból kimutatható a tumoros klónra jellemző CDR3-szekvencia, így a továbbiakban 8 beteg hosszú távú követését végeztük el liquid biopsziáinkból (vérplazma és PBMC). Az NGS- és ddPCR-mérések egymást megerősítő eredményeket adtak, valamint mindkét módszer követte a betegek klinikai adatait. A kezdeti kedvező eredmények alapján további, hasonlóan magas kockázati csoportba tartozó páciensek bevonásával jelenleg is teszteljük rendszereink határait.

A kutatás egyrészt az ELTE Biotechnológia FIEK Molekuláris biomarker kutatási és szolgáltatási központ kialakítása az ipari igények kiszolgálása érdekében (FIEK_16-1-2016-0005), másrészt az ELTE Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program (NKFIH-1157-8/2019-DT), valamint a Dél-pesti Centrumkórház NVKP_16-1-2016-0005 számú pályázatának keretében valósult meg a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal támogatásával.

KOMPLEMENTKOMPONENSEK ELLENI AUTOANTITESTEK RHEUMATOID ARTHRITISZES BETEGEKBEN

MATOLA ALEXANDRA,^{1, 4} SZARKA ESZTER,¹ NAGY GYÖRGY,^{2, 3}
ROJKOVICH BERNADETTE,³ SÁRMAY GABRIELLA,¹ JÓZSI MIHÁLY,^{1, 4}
UZONYI BARBARA^{1, 4}

¹Immunológiai Tanszék, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

²Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

³Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest

⁴MTA-ELTE Komplement Kutatócsoport, ELKH, Immunológiai Tanszék, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

A rheumatoid arthritis (RA) egy krónikus, gyulladásos autoimmun betegség, mely elsősorban az ízületeket érinti. A betegek többségében kimutathatók citrullinált fehérjék ellen kialakuló antitestek (ACPA), de az RA kialakulásának folyamata nem teljesen tisztázott. A komplementrendszer túlzott aktivációja vagy szabályozásának felborulása révén szerepet játszik a betegség kialakításában. Zadura és munkatársai a komplementrendszer egyik fő szabályozója, a H-faktor ellenes autoantitesteket mutattak ki RA-betegekben. Célunk egy magyarországi RA-kohorszban H-faktor, illetve egyéb komplementkomponensek elleni autoantitestek vizsgálata volt.

106 ACPA-pozitív RA-beteg, valamint 117 egészséges kontroll szérumbmintában vizsgáltuk H-faktor, B-faktor (FB), C3b, C3 konvertáz (C3bBbP), C1q és I-faktor-ellenes autoantitestek jelenlétét ELISA-val. Az autoantitestek kötőhelyét, izotípusát, titerét ELISA-val határoztuk meg. Egy beteg szérumból protein G oszlopon izoláltuk az IgG-frakciót. Western blotl a betegben *in vivo* képződött immunkomplexeket detektáltunk, amiket a funkcionális vizsgálatokhoz eltávolítottunk. A komplexmentes autoantitestek hatását a C3-konvertáz felépülésére, aktivitására, valamint lebomlására szilárd fázisú konvertázesszékekben határoztuk meg. Az antitestek hatását a komplementrendszer működésére hemolízisszékekben, valamint folyadékfázisú komplementaktivációs esszéekben vizsgáltuk.

Két (~ 2%) betegben detektáltunk C1q-ellenes IgG-t, öt (~ 5%) betegben FB-ellenes IgG-autoantitesteket. A karakterizált mintában a FB-ellenes autoantitestek izotípusa IgG2, IgG3, IgG κ , IgG λ , kötőhelyük a FB Bb részén található. Funkcionális vizsgálatok során az autoantitestek részlegesen gátolták nyúl vörösvérsejtek komplementmediált lízisét. Az autoantitestek gátolták a C3-konvertáz aktivitását, valamint komplementaktiváló felszínen a C3b, illetve C5b-9 lerakódását.

A vizsgált kohorszban RA-betegekben eddig le nem írt FB-ellenes autoantitesteket mutattunk ki, amelyek gátolják a C3-konvertáz működését. Az RA-ban betöltött szerepük tisztázásához további vizsgálatok szükségesek.

TIGIT/CD226 ÉS CD155/CD112 IMMUN CHECKPOINT MOLEKULÁK VIZSGÁLATA KORAI TERHESSÉGI TOXÉMIA ÉS EGÉSZSÉGES TERHESSÉG ÖSSZEHASONLÍTÁSÁBAN

MEGGYES MÁTYÁS,^{1, 2} NAGY U. DÁVID,³ FEIK TIMÓTEUS,¹
SZEREDAY LÁSZLÓ^{1, 2}

¹Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Mikrobiológiai és Immunitástani Intézet

²Pécsi Tudományegyetem, Szentágotthai János Kutatóközpont

³Luther Márton Egyetem, Geobotanikai és Növényökológiai Intézet, Halle-Wittenberg

A korai terhességi toxémia az egyik legsúlyosabb és legelterjedtebb terhességspecifikus megbetegedés, amely világszerte a terhességek 3–8%-át érinti. Megfelelő kórházi ellátás következtében, elsősorban a fejlődő országokban, igen magas a mortalitás mind az anyákra, mind az újszülöttekre nézve. A betegség etiológiája ismeretlen, jelenleg az egyetlen terápia a magzat császármetszéssel történő világra segítése, ami koraszüléssel jár. TIGIT/CD226 és CD155/CD112 immun checkpoint molekulákat számos kutatás vizsgálta már elsősorban tumoros, illetve autoimmun kórképek esetében, azonban a várandósság során, illetve patológiás terhességek esetében a szerepükről kevés információval rendelkezünk.

Kísérletünkbe 37, a korai terhességi toxémia tüneteit mutató nőt, illetve 36 gesztációs korban megegyező várandós nőt vontunk be. Perifériás vénás vérből mononukleáris sejtfragmentet szeparáltunk, majd a sejteket 80 °C-on tároltuk a feldolgozásig. A különböző sejtpopulációk differenciálását követően a sejtfelszíni immun checkpoint molekulákat, illetve az intracelluláris perforin és granzyme B tartalmat flow citométerrel mértük.

Megvizsgálva a receptorokat, szignifikáns csökkenést mérünk a CD226-expressziót tekintve az összes vizsgált sejtpopuláción a preeclampsias betegekénél, míg a TIGIT esetében nem találtunk változást. A ligand molekulák vizsgálatakor a preeclampsias betegekénél szignifikáns emelkedést mértünk a CD112, illetve a CD155 esetében is a monocyta- és lymphocyta-alpopulációkon egyaránt. Az intracelluláris granzyme-B-expresszió mérésekor csökkenést találtunk a preeclampsias betegek CD8+ T-sejtjeinek esetében.

Eredményeink alapján a korai preeclampsias betegekénél feltételezhető az egészséges várandósságra jellemző immunreguláció zavara, melyben a TIGIT/CD226 és CD155/CD112 immun checkpoint útvonalak is szerepet játszhatnak.

A kutatás a Magyar Tudományos Akadémia Bolyai János kutatási ösztöndíjának, illetve a Pécsi Tudományegyetem „PTE ÁOK-KA-2021-20” számú pályázat támogatásával valósult meg.

A NEUTROFILEKBEN EXPRESSZÁLÓDÓ SYK TIROZIN-KINÁZ ESSZENCIÁLIS A KÍSÉRLETES, AUTOIMMUN HÓLYAGOS BŐRGYULLADÁS KIALAKULÁSÁHOZ

BALOGH LILI,^{1*} MAKLÁRI ÁKOS,^{1*} SZILVESZTER KATA,¹ MÓCSAI ATTILA,^{1**}
NÉMETH TAMÁS^{1, 2**}

¹Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Klinikai
Immunológiai Tanszék, Budapest

* megosztott első szerzők,

** megosztott utolsó szerzők

Az epidermolysis bullosa acquisita (EBA) egy olyan bőrbetegség, melynek gyulladásos formájában a VII-es típusú kollagén (C7) elleni autoantitestek hatására sérül a dermális-epidermális junkció, és létrejön a hólyagos/fekélyes bőrváltozás. Korábban kimutattuk, hogy a Syk tirozin-kináz hematopoetikus-specifikus hiánya védelmet eredményez a betegség egyik egérmodelljében. Tekintettel arra, hogy a neutrofil granulociták nélkülözhetlen résztvevői a patogenezisnek, felmerült, hogy vajon a Syk tirozin-kináz neutrofil-specifikus hiánya milyen hatással van a fenotípus kialakulására. A jelen projekt során ennek jártunk utána transzgenikus megközelítés segítségével.

A neutrofil-specifikus Syk-delécio érdekében a neutrofilekben kifejeződő MRP8 promóter által hajtott Cre-rekombinázt kifejező transzgent (MRP8-Cre), valamint a Syk gén feltételes törlését lehetővé tevő Syk^{flox/flox} mutációt együttesen hordozó (MRP8-Cre Syk^{flox/flox}, Syk Δ PMN) egereket hoztunk létre. Kontrollként vad típusú, illetve Syk^{flox/flox} állatokat használtunk. Az epidermolysis bullosa acquisita passzív formáját anti-C7-antitestek szubkután injekciójával váltottuk ki. A kialakuló gyulladást egy klinikai pontszám, a testfelületi érintettség és az eróziók kiterjedése alapján követtük nyomon. A neutrofilek felhalmozódását áramlási citometria, az *in vivo* citokin-szinteket ELISA-módszer segítségével detektáltuk.

A vad típusú egyedekkel összevetve a Syk neutrofil-specifikus törlése szinte teljes védettséget eredményezett a kísérletes bőrgyulladásmodellben, mind a klinikai pontszám, mind a testfelületi érintettség, mind pedig az eróziók megjelenésének tekintetében. Ezzel párhuzamosan a léziók területén a neutrofilek felhalmozódása, valamint a CXCL2 és az IL-1 β gyulladásos mediátorok szintje drasztikusan csökkent a Syk Δ PMN egerekben a vad típusú, illetve a Syk^{flox/flox} állatokhoz képest.

Összefoglalásként elmondhatjuk, hogy a Syk tirozin-kináz jelenléte a neutrofil granulocitákban esszenciális a kísérletes epidermolysis bullosa acquisita passzív formájának kialakulásához.

A CCBE1 NYIROKÉR-NÖVEKEDÉSI FAKTOR SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA A MENINGEÁLIS NYIROKEREK FEJLŐDÉSÉBEN ÉS FENNTARTÁSÁBAN

OCSKAY ZSOMBOR, BÁLINT LÁSZLÓ, JAKUS ZOLTÁN

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

Bevezetés: Irodalmi adatok alapján felmerült, hogy a VEGFC nyirokér-növekedési faktor szükséges a meningeális nyirokerek kialakulásához és fenntartásához. A kollagén- és kalciumköti epidermális növekedési faktor domének 1 (CCBE1) *in vitro*, illetve más szerveken végzett *in vivo* kísérletes eredményei alapján felmerült, hogy részt vehet a VEGF-C aktiválásában. Nem tisztázott azonban a CCBE1 nyirokér-növekedési faktor esetleges szerepe a meningeális nyirokerek fejlődésének szabályozásában, illetve ezen kialakult anatómiai képletek fenntartásában.

Célkitűzés: Kísérleteink során vizsgáljuk a CCBE1 nyirokér-növekedési faktor szerepét a meningeális nyirokerek poszt-natális kialakulásának szabályozásában újszülött egerekben, valamint a meningeális nyirokerek fenntartásában felnőtt egerekben.

Módszer: A kísérleteink során a Ccbe1^{fl/-}; Ub^{Cre-ERT2} egértörzsben tamoxifennel indukálható módon töröljük a nyirokér-növekedési faktort újszülött és felnőtt állatokban. Az indukálható törlést követően jellemezzük a meningeális nyirokér-hálózat strukturáját nyirokendotel-specifikus immunfestés segítségével. Vizsgáljuk továbbá, hogy a kezelés befolyásolja-e az intrakraniálisan injektált, fluoreszcensen jelölt makromolekula (70 kDa Rodamin-dextrán) központi idegrendszerből való elszállítódását.

Eredmények: Az újszülött egerekben a születést követően a CCBE1 indukált törlése esetén, a meningeális nyirokérstruktúrák jelenléte csökkent az azonos korú egerekhez viszonyítva, fejlődési programja a kezelésen átesett újszülött egerekben elmaradt. Kimutattuk, hogy a kor előre haladtával a meningeális nyirokérstruktúrák degradációt szenvednek. Ezenkívül, felnőtt egerekben az eddigi eredményeink alapján a CCBE1 indukált törlését követően a meningeális nyirokerek strukturális integritása és denzitása csökkent.

Következtetések: Eddigi kísérleteink alapján felmerül, hogy a CCBE1 nyirokér-növekedési faktor hasonlóan a VEGF-C növekedési faktorhoz, nem csak a meningeális nyirokerek kialakulásában vesz részt, hanem a fenntartásában is.

OSZTEOKLASZT-FEJLŐDÉS VIZSGÁLATA FLUORESCENS MÓDSZERREL

PÁNCZÉL ÁRON, MÓCSAI ATTILA

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Gyulladásélettani Laboratórium

Az oszteoklasztok szervezetünk csontbontásra specializálódott sejtjei, melyek nélkülözhetetlenek a fiziológiás csont-átépülés és a patológiás, autoimmun gyulladásokhoz, osteomyelitishez, csontmetasztázisokhoz kapcsolódó oszteolízis folyamatában. Fejlődésük során a mieloid prekursorok először egymagvú preoszteoklasztokká érnek, majd egymással fúzionálva sokmagvú oszteoklasztokat hoznak létre. In vitro tenyésztésük a differenciálódásukat irányító kulcs citokin, a RANKL felfedezése óta leegyszerűsödött, az oszteoklaszt-fejlődés számszerű jellemzése és valós idejű nyomonkövetése azonban a mai napig kihívást jelent, így célul egy fluoreszcencia alapú új oszteoklaszt vizsgáló módszer fejlesztését tűztük ki.

Ehhez egyrészt az mTmG genetikai konstrukció tulajdonságait használtuk ki, mely transzgénről alapállapotban piros, cre-mediált rekombinációt követően pedig zöld fluoreszcens fehérje expresszálódik. Másrészt a Cathepsin K cre (Ctsk-cre) génmódosítást használtuk, mely az oszteoklaszt-specifikus cathepsin K promóterének ellenőrzése alatt tartja a cre-rekombináz kifejeződését. A két fenti génmódosítás jelenléte egyazon egérben olyan riporter törzset eredményez, melyben oszteoklaszt irányú differenciálódás hatására jelenik meg zöld fluoreszcencia. Ezzel szemben egy mTmG-t, illetve egy Ctsk-cre-t hordozó sejtpopuláció keverékét oszteoklasztá differenciáltatva csak a sejtek fúziójakor indukálódhat zöld fluoreszcencia.

Mind a Ctsk-cre/mTmG riporter kultúrák, mint a Ctsk-cre és mTmG keverék kokultúrák esetében megfigyelhettük az oszteoklasztogenezis előrehaladtát tükröző zöld fluoreszcens változásokat. Kontroll makrofág kultúrák a rendszer oszteoklaszt-specifitását mutatták. A fluoreszcens változás DNS-, mRNS- és fehérjeszinten is kimutatható volt, és érzékenyen válaszolt az oszteoklaszt-fúziót ismertén gátló lizofoszfátidil-kolin növekvő koncentrációira.

Fentiek alapján elmondhatjuk, hogy sikeresen beállítottunk egy, az oszteoklaszt-fejlődés valós idejű, fluoreszcencia alapú követésére alkalmas, gátlószerek hatását visszatükröző, specifikus esszét, mely a jövőben – a kiértékelés automatizálhatóságának köszönhetően – oszteoklasztogenezist befolyásoló gyógyszerjelöltek nagy áteresztőképességű szűrőmódszereként is hasznos lehet.

AZ FHR1- ÉS FHR5-FEHÉRJÉK FOKOZZÁK A KOMPLEMENTAKTIVÁCIÓT BAKTERIÁLIS LIGANDUMOKON, ÉS ELŐSEGÍTIK A FAGOCITÓZIST

PAPP ALEXANDRA,¹ BRANDUS BIANCA,¹ SÁNDOR NOÉMI,¹ ESPÁRNE SCHNEIDER ANDREA,¹ CSINCSEI ÁDÁM I.,¹ DAVID ERMERT,² ANGELA SILVA BARBOSA,³ LOURDES ISAAC,⁴ ANNA M. BLOM,² SEPPO MERI,⁵ JÓZSI MIHÁLY¹

¹MTA-ELTE Komplement Kutatócsoport, ELKH, Immunológiai Tanszék, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

²Department of Translational Medicine, Lund University, Malmö, Sweden

³Laboratory of Bacteriology, Butantan Institute, São Paulo, Brazil

⁴Department of Immunology, University of São Paulo, Brazil

⁵Department of Bacteriology and Immunology, Helsinki University, Helsinki, Finland

A komplementrendszer a veleszületett immunitás humorális elemeként fontos szerepet tölt be a szervezet kórokozókkal szembeni védelmében azok opszonizációja, lízise és gyulladásindukálása révén. Számos patogén fejlesztett ki azonban stratégiákat arra, hogy megmeneküljön a komplementrendszer támadásával szemben. Különböző sejt felszíni molekulák révén például megköthetik a gazdaszervezet saját komplementgátló fehérjéit, köztük a H-faktort, mely a komplementrendszer alternatív útvonalának fő inhibitora. A H-faktor mellett emberben öt, a H-faktortól közeli rokonságot mutató (FHR) fehérjét mutattak ki, melyek a H-faktorhoz hasonlóan kizárólag CCP (complement control protein) doménből épülnek fel. Az FHR-ek C-terminális doménjei nagyfokú hasonlóságot mutatnak a H-faktor CCP19-20 doménjeivel, melyek a ligandumok megkötéséért és a különböző felszínhez való kötődésért felelősek. A komplementszabályozásért felelős, N-terminális domének azonban hiányoznak az FHR-ekből, ezért pontos szerepük nem tisztázott. Célul tűztük ki bakteriális fehérjék és az FHR1/FHR5 közötti kölcsönhatás vizsgálatát, továbbá ezen interakció hatását a komplementaktivációra és fagocitózisra.

Kimutattuk az FHR1/FHR5 kötődését humán szérumból és rekombináns fehérjeként is különféle eredetű (*Leptospira*, *Borrelia*, *Streptococcus*) bakteriális fehérjékhez (LcpA, LigA, LigB, OspE, GBS enoláz), valamint a monocita eredetű THP-1-sejtvonalhoz is. Míg az FHR1 a C-terminális doménjeivel, az FHR5 a középső doménjeivel kötődött ezekhez a fehérjékhez. Az FHR1 és az FHR5 gátolta a H-faktornak a bakteriális fehérjékhez való kötődését. A kötődött FHR1 és FHR5 fokozta a komplementrendszer aktivációját, továbbá az FHR5 dóziszfüggő módon növelte a kísérleteink során használt *Staphylococcus aureus* törzs THP-1 sejtvonal általi fagocitózist.

Eredményeink alapján feltételezzük, hogy az FHR1 és az FHR5 – szemben a komplementgátló H-faktortól – közvetet-

ten és közvetlenül is hozzájárul a komplementaktiváció fokozásához, elősegíti a mikrobák opsonizációját és fagocitózisát.

PROMISZKUIS HLA-MOLEKULÁK: KÓROKOZÓK ELLEN ÁLDÁS, TUMOROK ELLEN ÁTOK

PAPP BENJAMIN TAMÁS, MANCZINGER MÁTÉ, BALOGH GERGŐ,
KONCZ BALÁZS, ASZTALOS LEÓ, KEMÉNY LAJOS, PÁL CSABA

SZTE ÁOK Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

A humán leukocita antigének I. csoportjába tartozó molekulák (HLA-I) jelentős szerepet töltenek be a kórokozók elleni védelemben és a rákos sejtek elleni harcban. Bizonyos HLA-I-molekulák a többenél nagyságrendekkel több különböző peptidszekvencia bemutatására képesek, ami potenciálisan előnyös a kórokozókkal szembeni védekezés során. De mi a helyzet a tumorelles immunitással?

Kutatásunk során számszerűsítettük a gyakori HLA-allélok peptidkötő kapacitását (promiszkuitás), és azt találtuk, hogy a magasabb promiszkuitás rosszabb prognózist eredményez azon tumoros beteg esetében, akiket immunellenőrzőpontgátló terápiával kezeltek. A jelenség mögött azt feltételezzük, hogy mivel a magas promiszkuitású HLA-I-molekulák a saját peptidekből is sokat mutatnak be, az immunrendszer kevésbé képes felismerni a neopeptideket abban az esetben, ha az egyén magas promiszkuitású HLA-I-allélokat hordoz. Ennek következtében a tumorelles immunválasz a tolerancia felé tolódik el. Eredményeink alapján azt feltételezzük, hogy a magas promiszkuitású HLA-I-molekulák esetében a vírusfertőzések elleni hatásosabb védekezés negatív hozadéka lehet az immunterápia adott gyengébb válasza.

A PLAZMACITOID DENDRITIKUS SEJTEK SZEREPE COVID-19-BEN

PÁZMÁNDI KITTI LINDA

Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet, Debrecen

A plazmacitoid dendritikus sejtek (pDS) professzionális I-es típusú interferon (IFN) termelő sejtakként egyedülálló képességgel rendelkeznek az I-es típusú IFN-ok nagy mennyiségű és gyors előállításában, így az antivirális immunválasz egyik legfőbb elemei. A vírusfertőzések korai szakaszában az általuk termelt I-es típusú IFN-oknak kiemelkedő szerepe van a vírusok replikációjának gátlásában, a vírus által okozott szövethárosodások megelőzésében, valamint a veseszületett és adaptív immunválaszok fokozásában, ami elengedhetetlen a vírusok effektív eliminációjához. Így a humán pDS-ek alacsony száma vagy csökkent I-es típusú IFN-termelése súlyosabb kimenetelű vírusfertőzésekhez vezet. A súlyos koronavírus-betegség 2019 (COVID-19)-ben szenvedő betegek az

enyhe tüneteket mutató betegekhez képest csökkent cirkuláló pDS-számmal jellemezhetők, mely főként a pDS-ek fokozott migrációjára utalhat a vérből a gyulladt tüdő- vagy nyirokszövetekbe. A súlyos akut légzőszervi szindróma-koronavírus 2 (SARS-CoV-2) fertőzés ugyanis nem befolyásolja a pDS-ek életképességét, és hatékonyan aktiválja a pDS-eket, kiváltva ezáltal funkcionális specializálódásukat, ami erős I-es és III-as típusú IFN-termeléssel társul. Továbbá a pDS-ek ACE2 negatív sejtek, és rezisztensek a SARS-CoV-2 fertőzésre, így SARS-CoV-2 általi aktiválódásuk a vírus replikációjától független, ezáltal a vírus I-es típusú, IFN-termelést gátló hatásai sem érvényesülhetnek pDS-ekben. Tehát a kritikus COVID-19 betegek esetében megfigyelt, csökkent IFN-termelés nem közvetlenül a vírus pDS-ekre gyakorolt negatív hatásainak tudható be, hanem a betegség evolúciója során kialakuló túlzott gyulladásos reakciók hathatnak gátlólag a pDS-funkciókra. Összeségében a pDS-ek nagymértékben hozzájárulhatnak a SARS-CoV-2 vírusfertőzés elleni I-es típusú IFN-függő immunválaszhoz.

Támogatás: NKFIH FK 128294, GINOP-2.3.2-15-2016-00050 projekt, MTA Bolyai János kutatási ösztöndíj, az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-5 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság programja.

HOGYAN SEGÍTHET A KOMPLEMENT PARAMÉTEREK MONITOROZÁSA SZERZETT C1-INHIBITOR-HIÁNYOS ANGIOÖDÉMBAN

PÓLAI ZSÓFIA,¹ BALLA ZSUZSANNA,¹ ANDRÁSI NOÉMI,^{1, 2} VARGA LILIAN,¹ BENEDEK SZABOLCS,³ FARKAS HENRIETTE¹

¹Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Országos Angioödéma Referencia Központ, Budapest

²Semmelweis Egyetem, II. Sz. Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika, Budapest

A szerzett C1-inhibitor-hiányos angioödéma (C1-INH-AAE) egy ritkán előforduló kórkép, melynek diagnózisa a klasszikus komplement-út vonal vizsgálatán alapszik. A betegség gyakran társul limfoproliferatív alapbetegségekkel.

Az Országos Angioödéma Referencia Központba irányított, közel 4000 angioödémás tüneteket mutató beteg közül 19 esetben diagnosztizáltunk C1-INH-AAE-t az elmúlt 30 évben. Ezen betegek komplement paramétereit követtük nyomon a diagnózistól, valamint értékeltük az alapbetegség és az erre alkalmazott kezelés összefüggéseit az angioödémás tünetekkel és a komplement paraméterekkel.

A 19 C1-INH-AAE beteget (10 nő, 9 férfi; diagnóziskori átlagéletkor: 60 év, min.: 41 év, max.: 83 év) átlagosan 6 évig követtük nyomon (min.: 1 év, max.: 16 év) és minden beteg évente legalább egyszer kontroll vizsgálaton jelent meg.

Alapbetegséget 15/19 beteg esetében találtunk. Leggyakoribb alapbetegségként limfómát (6/19 beteg), illetve meghatározatlan jelentőségű monoklonális gammopátiát (6/19 beteg) azonosítottunk.

A komplement paraméterek tekintetében a nemek között nem találtunk szignifikáns eltérést. Összefüggést mutatott bármely alapbetegség megléte, aktivitása, az angioödémás rohamok gyakorisága és a komplementrendszer klasszikus útvonalának aktiválódásában szerepet játszó egyes fehérjék csökkent szintje. Angioödéma-specifikus hosszú távú profilaxis a betegcsoportunkban nem hozott javulást az angioödémás rohamok gyakoriságában és a komplement paraméterek tekintetében. Rituximabkezeléssel az angioödémás rohamok száma csökkent, illetve a rohamok megszűntek, és a komplement paraméterekben is pozitív változást tapasztaltunk.

Egyedülálló módon komplement paraméterekkel is alátámasztottuk a rituximabkezelés hosszú távú hatásosságát a C1-INH-AAE esetében. Igazoltuk, hogy a komplement paraméterek előre jelezhetik az alapbetegség fellángolását, jó indikátorok az angioödémás rohamok előrejelzésének is. C1-INH-AAE esetén kiemelten fontos a beteg kivizsgálása alapbetegségek irányában, valamint a komplement paraméterek rendszeres nyomon követése.

Támogatás: OTKA K124557.

AZ AKUT GASZTROINTESZTINÁLIS GVHD KIALAKULÁSÁT A CD304+/HELIOS+/OX40/INTEGRIN $\beta 7$ + TREG-SEJTEK ABORTÍV AKTIVÁLÓDÁSA VEZETI FEL

PÓS ZOLTÁN,¹ LUPSA NIKOLETT,¹ ÉRSEK BARBARA,¹ KIS DÁVID,² LUMNICZKY KATALIN,² BUZÁS EDIT^{1, 3}

¹Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

²Nemzeti Népegészségügyi Központ – Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Főosztály – Sugárorvostani Osztály

³ELKH-SE Immun-Proteogenomikai Extracelluláris Vezikula Kutatócsoport, Budapest

Az akut gasztrointesztinális graft-versus-host betegség (GI-aGvHD) az allogén hematopoetikus őssejt-transzplantáció (aHSCT) egyik gyakori, életet veszélyeztető mellékhatása. Ismert, hogy a GI-aGvHD kialakulását a Treg-sejtek diszfunkcionalitása, illetve a keringő integrin $\beta 7$ + Treg-ek számának visszaesése kíséri.

Munkánkban felmértük, hogy a GI-aGvHD kialakulása során a GI-traktus és az asszociált nyirokszövetek mely szervei kompartmentjeire terjed ki ez a jelenség, mely Treg-subseteket, illetve azoknak mely funkcióit érintheti.

Ennek érdekében TCR-transzgén GI-aGvHD egérmodellben (Actm-OVA/OT-I) a mezenterialis nyirokcsomókban megtalálható (MLN), a vékony- és a vastagbél lamina propria-hoz

kötött (SILP, LILP), a vékony- és a vastagbél epitelében lokalizált (SIEL, LIEL), továbbá kontrollként a lép- és a perifériás vérleukociták/Treg-subsetek multiparametrikus analízisét végeztük el. A sejteket automatizált szövetdisszociációval (gentleMACS) izoláltuk, a Treg-subseteket Ly/Live/CD4/CD25/Foxp3/Helios/CD304 alapján különítettük el. A Treg-sejtek CTLA-4, CD39, OX40, ITG $\beta 7$, LAG3, TGF β /LAP, granzim-B, granzim-A, IL-10, és IL-35 markereit, aktivitását áramlási citometriával (Cytoflex), ELISA-val, ELISPOT-tal, illetve szuppressziós assay-kben elemeztük.

Megfigyeléseink szerint a GI-aGvHD kialakulását a Helios+/CD304+ Treg-subset erőteljes, szisztémás zsugorodása, illetve a Helios-/CD304- Treg-ek párhuzamos felszaporodása kíséri. A folyamat során az MLN és a lép Treg-sejtek integrin $\beta 7$ + és OX40 expressziója felerősödik, ami arra utal, hogy a SLO-kból bélhomingra programozott, aktivált Treg-sejtek kiáramlása indulna meg, gyaníthatóan a GI-aGvHD visszafoadására – azonban ezek a sejtek nem jelennek meg a vérben, illetve a célszervekben. Az aktiváció leginkább a Helios+/CD304+ subsetben jelentkezik, és elsősorban a Helios, és nem a CD304 kifejeződéséhez köthető.

Feltételezésünk szerint a bélhomingra programozott Helios+ Treg-sejtek abortív aktiválása, számbeli visszaszorulása a GI-aGvHD kialakulását támogató hatás, mely további vizsgálatokra érdemes.

SARS-COV-2 ELLENI IGM ÉS IgG IZOTÍPUSÚ ELLENANYAGOK, VALAMINT AZ IgG-ALOSZTÁLYOK ELOSZLÁSA MAGYAR BETEGCSOPORTBAN

SÍK PÁL,¹ KISZEL PETRA,^{1, 2} SINKOVITS GYÖRGY,¹ CERVENAK LÁSZLÓ,¹ PROHÁSZKA ZOLTÁN^{1, 2}

¹Semmelweis Egyetem ÁOK, Belgyógyászati és Hematológiai Klinika Kutatólaboratórium, Budapest

²SE-ELKH Immunológiai és Hematológiai Kutatócsoport, Budapest

A tüske (spike, S) és nukleokapszid (N) vírusfehérje elleni IgM/IgG-ellenanyagok kimutatására több kereskedelmi forgalomban lévő teszt létezik, azonban a fertőzésen átesett betegek anti-S IgG-alosztályaira vonatkozó adatok magyar mintákon még nem ismertek.

COVID-19 betegségen átesett 127 személy mintáját gyűjtöttük össze, akiket a mintavételkor súlyosság alapján osztottunk csoportokba: (1) plazmadonorok (n = 26, $\Delta t_{\text{tűnet}}$ = 53 nap), (2) kórházi ellátást igénylő betegek (n = 101, $\Delta t_{\text{tűnet}}$ = 14 nap). A betegek vírusfehérjék elleni IgM/IgG valamint IgG-alosztályok (detektálási limit = 15,6 ng/ml) szintjeit ELISA segítségével határoztuk meg.

A betegek 43%-ában (n = 54) IgM és 61%-ában (n=78) IgG izotípusú ellenanyagokat mutattunk ki (Generic Assays GmbH). Az IgG-pozitív minták 87%-a tartalmazott specifikus

anti-S IgG- (n = 68), míg 99%-a anti-N IgG-ellenanyagokat (n = 77). Az anti-N IgG értékei korrelációt ($r = 0,434$) mutattak a klinikai tünetek megjelenésétől eltelt idővel ($\Delta t_{\text{tünet}}$). Az IgG-pozitív mintákban IgG1 és IgG3 anti-S-ellenanyagokat tudtunk kimutatni, míg IgG2 és IgG4 alosztályú antitestek nem fordultak elő. A gyógyult plazmadonorok anti-S IgG1 mediánja (25–75. percentilis) $14,2 \mu\text{g/ml}$ (3,3–20,5), kórházi betegekénél $25,8 \mu\text{g/ml}$ (7,3–83,6) koncentrációjú volt. Az anti-S IgG3 mediánja plazmadonoroknál $0,84 \mu\text{g/ml}$ (0,65–2,66), kórházi betegekénél $3,6 \mu\text{g/ml}$ (1,8–7,2) értéket mutatott. A kórházi betegek 75%-a (n = 33), a plazmadonorok 27%-a (n = 4) volt kettős pozitív (IgG1⁺/IgG3⁺) ($p = 0,0008$).

A nukleokapszid elleni immunválasz detektálása magasabb szenzitivitást mutatott, mint a tüskefehérje elleni. Magyar mintán igazoltuk, hogy a SARS-CoV-2-fertőzést követően az anti-S IgG-osztályon belül IgG1- és IgG3-alsztályok fordulnak elő. Az IgG1- és IgG3-pozitivitás a SARS-CoV-2 elleni immunválasz T_{helper1} irányba való eltolódását jelezheti.

GYENGE LÁNCSEMEK A BŐR PERMEABILITÁSI BARRIERJÉBEN

SZABÓ LILLA, KAPITÁNY ANIKÓ, MEDGYESI BARBARA, JENEI ADRIENN, SOMOGYI ORSOLYA, GÁSPÁR KRISZTIÁN, DAJNOKI ZSOLT ÉS SZEGEDI ANDREA

Bőrgyógyászati Klinika, Debreceni Egyetem ÁOK, Debrecen

Az utóbbi évek kutatásai rávilágítottak arra, hogy a mikrobiom és a kémiai milió jelentős különbségeket mutat az egészséges bőr topográfiailag eltérő bőrtületein, kutatócsoportunk pedig különbségeket tárt fel a különböző bőrrégiók veleszületett és adaptív immunaktivitásában is.

Munkánk folytatásaként célul tűztük ki a permeabilitási barrier két fő alkotóelemének, a stratum corneum és a tight junction (TJ) komponenseinek molekuláris szintű vizsgálatát az eltérő bőrtületeken, a faggyúmirigyben gazdag (SGR), apokrin mirigyekben gazdag (AGR) és mirigyekben szegény (GP) bőrrégiókban. A stratum corneum komponensek közül a cornified envelop (CE) képződéshez, a deszkvamációhoz, és a dezmoszómák kialakításához kapcsolódó molekulák expresszióját vizsgáltuk párhuzamosan a TJ-molekulákkal mRNS (qRT-PCR) és fehérje (immunhisztokémia) szinten. Ezen kívül a junction struktúrák eloszlását konfokális mikroszkópiával vizualizáltuk, illetve transzepidermális vízvesztést (TEWL) is mértünk.

A CE-molekulák expressziója nem különbözött a három bőrrégióban. Ezzel ellentétben a corneodesmosoma (DSG1 és CDSN) és TJ (OCL és CLDN1) molekulák fehérjeszintje szignifikánsan alacsonyabb volt a SGR/AGR-régiókban, mint a GP-bőrben. Továbbá, a KLK5- és KLK7-enzimek szignifikánsan nagyobb expressziót mutattak az SGR- és AGR-régiókban. Kimutattuk, hogy a mirigyben gazdag bőrtületeket kevésbé jól szervezett junction struktúrák (corneodesmosomák és TJ-k) és szignifikánsan nagyobb TEWL jellemezték szemben a GP-

bőrrégióval, ahol a junctionokat alkotó struktúrák szabályos eloszlást mutattak.

Eredményeink alapján a bőr permeabilitási barrierje eltérő, a zsíros és nedves bőrtületeket egy fiziológiásan gyengébb barrier jellemzi a száraz területekhez képest. Eredményeink klinikai relevanciája is jelentős; hiszen magyarázatot adhat bizonyos akantolitisz bőrbetegségekre (pl. Pemphigus foliaceus, Darier-kór, Hailey-Hailey-kór) régióspecifikus megjelenésére.

mRNS ALAPÚ SARS-COV-2 VAKCINA HATÁSÁRA KIALAKULÓ ANTIGÉN-SPECIFIKUS IMMUNVÁLASZ VIZSGÁLATA

SZABÓ ZSÓFIA, BELEZNAY ZSUZSANNA, BARABÁS ESZTER, OLAJOS FERENC, SZABÓ GÉZA TAMÁS, VÁSÁRHELYI BARNA

Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Budapest

A SARS-CoV-2 védőoltások hatására kialakuló specifikus humorális és sejtes immunválasz részletei még nem teljesen feltártak. Célul tűztük ki, hogy vizsgáljuk egészségügyi dolgozókon a Comirnaty (Pfizer) mRNS vakcina két dózisának beadását követően kialakuló specifikus antitestválaszt és ennek változását az időben, illetve azt, hogy ezt az életkor befolyásolja-e. A Semmelweis Egyetemen 55 munkatársat vontunk be a vizsgálatba (45 nő, 10 férfi, életkor: $56,4 \pm 13,6$ év). A védőoltás immunogenitását specifikus antitest szinteket mérő tesztekkel vizsgáltuk a második dózis beadása után a 10. és a 60. napon. A Generic Assay (GA) IgG + tesztjével a tüskefehérje S1-, S2-domén, illetve a nukleokapszid specifikus IgG-szintet; a Roche Elecsys® Anti-SARS-CoV-2 S tesztjével a receptorkötő domén (RBD) specifikus antitestek szintjét vizsgáltuk.

A 10. napon jelentős antitestválaszt detektáltunk minden résztvevőnél a GA S-specifikus IgG- és a Roche-tesztel is. Mennyiségi elemzése a Roche-teszt bizonyult alkalmasabbnak a vizsgált csoportnál. Az 55 év feletiek (n = 27) esetében jelentősen alacsonyabb volt az antitest szint, mint a fiatalabb csoport (n = 28) esetében (geometriai átlag 1915, ill. 1205 BAU/mL, Roche). A 60. napon az antitestszintek jelentősen alacsonyabbak voltak (1024, ill. 740 BAU/mL). A 150. napra további csökkenés volt tapasztalható (616, ill. 414 BAU/mL). Természetes fertőzés is befolyásolhatja a mért értékeket, ennek vizsgálatára a GA nukleokapszid specifikus IgG-tesztjét használtuk. A sejtes immunválaszról szerzett előzetes eredményeinket az előadásban mutatjuk be.

A munkát a Befektetés a jövőbe Alap: „Koronavírus fertőzéssel szemben természetes védekezést adó faktorok vizsgálata és alkalmazása plazmaterápiában”, ID No: 2020-1.1.6-JÖVŐ-2021-00010 pályázat támogatásával végeztük.

PLAZMA NEUTROFIL EXTRACELLULÁRIS CSAPDÁK SZINTJE KRÓNIKUS LÉGÚTI BETEGSÉGEKBEN

SZALAI CSABA,^{1, 2} GÁL ZSÓFIA,¹ VISNOVITZ TAMÁS,¹ PÁLLINGER ÉVA¹

¹Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt és Immunbiológiai Intézet

²Heim Pál Gyermekkorház

Háttér: Korábbi kutatások alapján felmerült a neutrofil extracelluláris csapdák (NET) szerepe krónikus légúti megbetegedésekben.

Módszer: Kidolgoztunk egy új, áramlási citometrián alapuló módszert a NET plazmaszintjének meghatározására. A kutatásba bevontunk 17 asztmás és 11 kontroll gyermeket, 46 asztmás, 6 COPD-os, 6 ACOS (asthma-COPD overlap syndrome) felnőtt beteget és 12 kontroll felnőttet. Stimulálatlan sejtmentes plazmában a NET jelenlétét konfokális lézer-scanning mikroszkóppal igazoltuk és vizualizáltuk.

Eredmények: A plazma NET-szintjében nem találtunk szignifikáns különbséget felnőttek és gyermekek, illetve betegek és kontrollok között. Amikor GINA (Global Initiative for Asthma) alapján az asztmás betegeket a betegség súlyossága alapján csoportosítottuk, a plazma NET-szint szignifikánsan magasabb volt súlyosabb asztmában. Légzésfunkciók alapján (FEV1: forced expiratory volume 1s) csoportosítva az asztmás betegeket a FEV1 < 80%-os betegeknek szignifikánsan magasabb volt az átlagos plazma NET értéke, mint a jobb (FEV1 > 80%) légzésfunkcióval rendelkező betegeknek. A betegek FEV1 értéke negatív korrelációt mutatott a NET plazmaértékkel ($r = -0,39$, $p = 0,002$). Azok a betegek, akik rendszeresen használtak inhalációs kortikoszteroidot, alacsonyabb átlagos plazma NET-értékkel rendelkeztek.

Konklúzió: Ha további vizsgálatok is megerősítik a kortikoszteroidok NET-et csökkentő hatását, ezeket a gyógyszereket hatásosak lehetnek azokban a betegségekből, amelyekben a NET szerepet játszik a betegség patogenezisében.

PROSPECTIVE, SIMULTANEOUS ASSESSMENT OF JOINT AND VASCULAR INFLAMMATION BY PET/CT IN TOFACITINIB-TREATED PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: ASSOCIATIONS WITH VASCULAR AND BONE STATUS

ZOLTÁN SZEKANECZ,¹ ATTILA HAMAR,¹ ZSOLT HASCSI,^{1, 2} ANITA PUSZTAI,¹ MONIKA CZÓKOLYOVÁ,¹ EDIT VÉGH,¹ ZSÓFIA PETHŐ,¹ KATALIN GULYÁS,¹ BOGLÁRKA SOÓS,¹ GYÖRGY KEREKES,³ ÉVA SZEKANECZ,⁴ KATALIN HODOSI,¹ SÁNDOR SZÁNTÓ,^{1, 5} GABRIELLA SZÜCS,¹ TAMÁS SERES,⁶ SZILVIA SZAMOSI¹

¹Division of Rheumatology, and

²ScanoMed Ltd., Debrecen, Hungary

³Intensive Care Unit, Department of Internal Medicine

⁴Department of Oncology and

⁵Department of Sports Medicine, Faculty of Medicine, University of Debrecen, Debrecen, Hungary

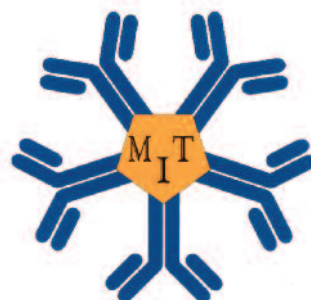
⁶Department of Anesthesiology, University of Denver, Denver, CO, USA

Background and objectives. Rheumatoid arthritis (RA) has been associated with atherosclerosis and cardiovascular (CV) disease. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission/computed tomography (¹⁸FDG-PET/CT) can detect synovial and vascular inflammation. Tofacitinib has been effective in RA. We simultaneously assessed the effects of tofacitinib on synovitis and vascular inflammation by ¹⁸FDG-PET/CT.

Patients and methods. Thirty RA patients with active disease were treated with either 5 mg bid or 10 mg bid tofacitinib and evaluated at baseline, after 6 and 12 months. We determined DAS28, CRP, IgM RF and anti-CCP levels. All patients underwent ¹⁸FDG-PET/CT assessment of five aortic segments and five articular regions. In the joints, mean (SUV-SYN_{mean}) and liver-controlled mean target-to-background ratios (TBR) (TBR-SYN_{mean}), while in the aorta, mean (TBR-VASC_{mean}) and maximum TBRs (TBR-VASC_{max}) were determined. Carotid intima-media thickness (IMT), arterial stiffness (PWV) and endothelial dysfunction (FMD) were analyzed by ultrasound.

Results. One-year tofacitinib treatment significantly attenuated vascular and synovial inflammation. Articular SUV-SYN_{mean} ($p = 0.010$), TBR-SYN_{mean} ($p = 0.001$) and aortic TBR-VASC_{max} ($p < 0.001$) significantly decreased over time. Synovial inflammation by PET/CT variably and positively associated with anti-CCP, RF, CRP, ApoB, lipoprotein A [Lp(a)], IMT and PWV. Vascular inflammation (TBR-VASC_{max}) inversely correlated with HAQ and positively with ESR, ApoA and PWV. Regression analyses suggested that articular SUV-SYN independently correlated with CRP, ApoB, Lp(a), IMT and PWV, while TBR-VASC_{max} was determined by HAQ and PWV.

Conclusions. In RA, one-year tofacitinib treatment dampened both synovial and vascular inflammation. ¹⁸F-FDG-PET/CT changes were associated with markers of systemic inflammation, atherogenic lipids, carotid atherosclerosis and arterial stiffness.



A PLC γ 2 SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA AUTOANTITEST-INDUKÁLT BŐRGYULLADÁSBAN

SZILVESZTER KATA PETRA,¹ VIKÁR SIMON,¹ HORVÁTH ÁDÁM ISTVÁN,²
HELYES ZSUZSANNA,² SÁRDY MIKLÓS,³ MÓCSAI ATTILA¹

¹Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

²Pécsi Tudományegyetem, Farmakológiai és Farmakoteráiai Intézet, Szentágothai János Kutatóközpont, Pécs

³Semmelweis egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest

A foszfolipáz C γ 2 (PLC γ 2) egy főként hemopoetikus eredetű sejtekben kifejeződő jelátviteli molekula, mely elengedhetetlen többek között a természetes immunitás sejtjeinek immunreceptorokon keresztüli aktivációjában. Funkcióyerő mutációját leírták egérben és ritka humán genetikai szindrómákban, melyek szisztémás gyulladásal és bőrérzékenységgel jártak. Célunk a PLC γ 2 szerepének vizsgálata volt autoantitest-indukált hólyagos bőrgyulladásmodellekben.

A hólyagos bőrgyulladás állatmodelljét a bazálmembrán egyik horgonyzófehérjét, a VII-es típusú kollagént felismerő anti-C7 antitestek szubkután injekciójával váltottuk ki vad típusú és PLC γ 2-hiányos egerekben. A betegség lefolyását a bőrtünetek kiterjedését és súlyosságát figyelembe véve, valamint mikroszkópos kép alapján értékeltük. A fehérvérsejtek infiltrációját áramlási citometriával, migrációs képességüket *in vivo* kompetitív migrációs esszében vizsgáltuk. A bőrben felhalmozódó gyulladásos mediátorok szintjét ELISA-val és *in vivo* lumineszcencia alapú esszével mértük. Végezetül egy humán *ex vivo* esszében vizsgáltuk anti-C7-kezelt humán bőrmintákon a neutrofilek okozta dermoepidermális szeparáció mértékét.

A PLC γ 2-hiányos állatoknál nem alakultak ki a hólyagos bőrgyulladás makroszkópos és mikroszkópos tünetei, bár az antitestek depozíciója megtörtént a bőrben. PLC γ 2 hiányában elmaradt az neutrofilek, eozinofilek és monociták/makrofágok dermális infiltrációja, viszont ezen sejtek intrinszik migrációs képessége nem károsodott. A bőrben vad típusú állatokban kialakuló gyulladásos mikrokörnyezet ugyanakkor nem jött létre PLC γ 2 hiányában. Továbbá a PLC inhibitor kezelés szignifikánsan gátolta a humán neutrofilek-okozta dermoepidermális szeparációt anti-C7-tel kezelt humán bőr metszetein.

Összefoglalásképpen elmondhatjuk, hogy a PLC γ 2 jelátviteli molekula elengedhetetlen az autoantitest-indukált bőrgyulladás kialakulása során, valószínűleg a gyulladásos mikrokörnyezet létrehozásában és ezzel az immunsejtek toborzásának elősegítésében az autoantitestek depozíciója után. Kísérleteink humán relevanciáját alátámasztja, hogy a PLC inhibitor kezelés képes volt gátolni a dermoepidermális szeparációt anti-C7-tel kezelt humán bőrmintákban *ex vivo*.

NUKLEOZID MÓDOSÍTOTT VEGFC ELŐIDÉZI AZ mRNS-LNP SZERVESPECIFIKUS NYIROKÉRNŐVEKEDÉST ÉS A KÍSÉRLETES NYIROKÖDÉMA GYÓGYULÁSÁT

DR. SZÓKE DÁNIEL IMRE,^{1, 2} GÁBOR KOVÁCS,^{1, 2} ÉVA KEMECSEI,^{1, 2}
LÁSZLÓ BÁLINT,^{1, 2} KITTI SZOTÁK-AJTAY,^{1, 2} PETRA ARADI,^{1, 2}
ANDREA STYEVKÓKÉ DINNYÉS,^{1, 2} BARBARA L. MUI,³ YING K. TAM,³
THOMAS D. MADDEN,³ KATALIN KARIKÓ,⁴ RAGHU P. KATARU,⁵
MICHAEL J. HOPE,³ DREW WEISSMAN,⁶ BABAK J. MEHRARA,⁵
NORBERT PARDI,⁶ ZOLTÁN JAKUS^{1, 2}

¹Élettani Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest, Magyarország

²MTA-SE „Lendület” Nyirokélettani Kutatócsoport, Budapest, Magyarország

³Acuitas Therapeutics, Vancouver, BC, Kanada

⁴BioNTech RNA Pharmaceuticals, Mainz, Németország

⁵Department of Surgery, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA

⁶University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA

Bevezetés: A nyirokódéma prevalenciáját világszinten százmillió nagyságrendűre becsülik. Ezen betegség hatására nem csak a betegek életminősége romlik, de hosszú távon számos súlyos szövődményt okoz. Nem áll rendelkezésre definitív gyógymód a betegség kezelésére. Számos kísérlet történt az elmúlt évtizedekben VEGFC alapú terápiás módszerek kidolgozására. Példaként említhetők a rekombináns fehérje és az adenovírus alapú rendszerek, melyeknek azonban számos limitációja van. A lipidnanopartikulába (LNP) csomagolt mRNS-ek új fejezetet nyithatnak meg a fehérje alapú terápiás eszközök fejlesztésében.

Célunk: A VEGFC mRNS-LNP eszköz vizsgálata élő szervezetben és kísérletes tesztelése genetikai nyirokódéma modellben.

Módszerek: Különböző genetikai háttérű egerek szerveit kontroll és VEGFC mRNS-LNP-vel injektáltuk. A nyirokér ripor-ter egerek mintáit közvetlenül és paraffin alapú szövettani met-szetek immunfestését követően fluoreszcens mikroszkóppal vizsgáltuk. Továbbá a VEGFC mRNS-LNP-vel kezelt mintákon áramlási citometriát végeztünk. A nyirokerek funkcióját nagy mólószámú Rhodamin-Dextrán segítségével teszteltük. Illetve nyirokódéma egérmodellben vizsgáltuk a VEGFC mRNS-LNP betegségére gyakorolt hatását.

Eredmények: A VEGFC mRNS-LNP hatékonyan idézett elő szervspecifikus nyirokérnövekedést. Lehetséges mellékhatá-sok vizsgálata során arra jutottunk, hogy vérénövekedést és jelentős mértékű immunsejt infiltrációt nem okoz. A kialakult nyirokerek képesek voltak nagy mólószámú molekulák felvéte-lére és elszállítására. Nyirokódéma állatmodellben azt ta-pasztaltuk, hogy a kialakított nyirokódéma VEGFC mRNS-LNP

segítségével összességében gyorsabban gyógyult, és az újonnan kialakult nyirokerek egészen 75 nappal az injektlást követően is csökkentették a másodlagos szöveti károsodást, és hatásosabban tudták elszállítani a nagy mólsúlyú molekulákat.

Következtetések: Összességében elmondhatjuk, hogy az általunk kifejlesztett rendszer nem csak egy kiváló eszköz nyirokerek szerepének különböző laboratóriumi kísérletekben való vizsgálatára, de a jövőben új terápiás módszeré válhat egy számos ember életét megnehezítő betegség gyógyítására. (Nat Commun. 2021 Jun 8; 12(1): 3460)

Ösztöndíjak/támogatások: LP2014-4/2019; NVKP_16-2016-1-0039; VEKOP-2.3.2-16-2016-00002; EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009.

ELTÉRŐ MEMÓRIA FENOTÍPUSÚ HER2-SPECIFIKUS CAR T-SEJT-KÉSZÍTMÉNYEK AKTIVÁLÓDÁSÁNAK ÉS CITOLITIKUS HATÉKONYSÁGÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

SZŐÖR ÁRPÁD,¹ CSAPLÁR MARIANNA,¹ SZÖLLÖSI JÁNOS,¹ STEPHEN GOTTSCHALK,² VEREB GYÖRGY¹

¹Debreceni Egyetem ÁOK Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet, Debrecen

²St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA

Az elmúlt években a CD19-et specifikusan felismerő kiméra antigénreceptorral (CAR) módosított T-sejtek forradalmasították a B-sejtes leukémiák terápiáját. A lezárt klinikai vizsgálatok korrelatív elemzéséből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a kevésbé differenciált, dominánsan CD8+ centrális memória T-sejteket tartalmazó sejt-készítmények hatékonyabb tumorelles választ indukálnak.

Jelen kutatásunkban arra kerestük a választ, hogy a CAR T-sejt-készítmények differenciáltsági állapota hogyan befolyásolja azok tumorelles aktivitását preklinikai szolid tumormodellekben. Kísérleteinkben szisztematikusan megvizsgáltuk, hogy a különböző aktivációs/expenziós protokollok, valamint a CAR-konstruktból kifejeződő különböző kostimulációs domének milyen hatással vannak a CAR T-sejtek HER2-pozitív tumorokkal szemben mutatott rövid és hosszú távú effektor funkcióira. Ennek érdekében olyan CAR T-sejt-készítményeket állítottunk elő, amelyek differenciáltsági foka a legmagasabbtól (anti-HER2.CD28.z CAR; OKT3-antiCD28/ RPMI expenzió) a legkevésbé differenciáltig (anti-HER2.41BB.z; OKT3-RetroNectin/LymphoONE expenzió) terjedt a CCR7 és CD45RA differenciálódási markerek sejt felszíni expressziója alapján.

Azt tapasztaltuk, hogy immobilizált HER2-targettel történő stimulációt követően a különböző differenciáltsági állapotú effektorsejtek inkoherens citokinszekréciót mutatnak, ugyanakkor HER2+ tumorsejtekkel kokultúrában konzekvensen a legdifferenciáltabb, effektor memória T-sejtekben gazdag

anti-HER2.CD28.z CAR T-sejt-készítmények mutatták a legmagasabb citolitikus aktivitást. Ráadásul ezeknek a készítményeknek jelentősebb volt a proliferációs kapacitása, és ismételt stimulációkat követően is nagyobb arányban tartalmaztak CD4+ T-sejteket. In vitro eredményeinket megerősítve a HER2+ xenograft modellünkben is a jól differenciált, effektor memóriasejtben gazdag anti-HER2.CD28.z CAR T-sejt-készítmény mutatta a legnagyobb daganatellenes aktivitást, ami hosszú távú tumorentességet eredményezett.

Eredményeinkből azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a CAR T-sejt-készítmények előállításának optimalizálása a tumor típusának és antigénprofiljának függvényében elengedhetetlen feltétele a sikeres klinikai kipróbálásnak.

AGE-ASSOCIATED B CELL (ABC) FEATURES OF THE MURINE HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA BC.DLFL1

XINKAI JIA,¹ GERGELY BERTA,² PÉTER BALOGH¹

¹Department of Immunology and Biotechnology

²Department of Medical Biology and Central Electron Microscope Laboratory, University of Pécs

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) comprises a heterogeneous group of B-cell derived tumors, with different degrees of aggressiveness, as defined by their cellular origin and tissue microenvironment. Using the spontaneous Bc.DLFL1 lymphoma originating from a BALB/c mouse as DLBCL model, here we demonstrate that the lymphoma cells display surface phenotype, IgH V-region somatic mutations and transcription factor characteristics corresponding to T-bet positive and Blimp-1 positive/CD138-negative plasmablasts of age-associated B-cell (ABC) derivation. Following intravenous administration, the lymphoma cells expressing ZsGreen1 fluorescent protein preferentially localized to extrafollicular regions in the spleen, where the expansion of lymphoma cells occurred in a close arrangement with CD11c-positive dendritic cells. The extranodal infiltration affected selectively the mesentery and omentum containing resident gp38/podoplanin-positive fibroblastic reticular cells. Antagonizing BAFF-receptor activity by mBR3-Fc soluble receptor fusion protein led to a significant delay of lymphoma progression. Our findings indicate that Bc.DLFL1 cells of ABC-derived plasmablasts retain the positioning pattern within lymphoid tissues of their physiological counterpart, and they can also expand in non-lymphoid tissues.

Supported by the Hungarian Science Foundation NKFI grant No. 128322.

Poszterek

A GLUKOKORTIKOID HORMON HATÁSA A T-SEJT-ALCSOPORTOK AKTIVÁCIÓJÁRA ÉS AZ APOPTÓZIS FOLYAMATÁRA

BALÁZS NOÉMI, LITVAI TÍMEA, BOLDIZSÁR FERENC, BERKI TÍMEA

Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs

Korábbi eredményeink szerint a tímusz regulatórikus T-sejtjei (tTreg) rezisztensnek bizonyultak az *in vivo* glukokortikoid hormon (GC) indukált apoptózisra, míg a CD4⁺/CD8⁺ timociták elpusztultak az intrinzik apoptotikus útvonal aktivációjával. Célunk a dexamethasone (DX) kezelés apoptózisindukáló hatásának összehasonlító vizsgálata volt egér T-limfocita-alcsoportokon.

Kísérleteinkhez 4–6 hetes Balb/c egerek primer és perifériás immunszerveiből MACS és Bio-Rad Sorter segítségével izoláltunk CD4⁺ T és CD4⁺CD25^{high} Treg-sejteket, illetve DP-timocitákat, majd 4 órás 10⁻⁶ M DX, CD3/CD28-at (TcR-stimulálás) és kombinált kezelést alkalmaztunk. A sejtek lizátumából 21 apoptózisasszociált molekula expresszióját protein-array segítségével vizsgáltuk. A caspase-8, -9, -3 aktivációját áramlási citométer segítségével követtük.

A kezeletlen pTreg-sejtekben magasabb apoptotikus fehérjeszintet mértünk, mint CD4⁺ sejtekben. DX-kezelés hatására emelkedett, míg TcR-stimulációra csökkent az apoptotikus fehérjék expressziója. Kivéve a Bcl-2, mely DX-hatásra a CD4⁺ T-sejtekben csökkent, pTreg-sejtekben emelkedett, míg a TcR-aktiváció ellentétes hatású volt. DP-timocitákban a DX gátolta, míg a TcR-stimuláció fokozta az apoptotikus fehérjék szintjét, kivéve a caspase-3-at, amely emelkedett DX-kezelés hatására. 4 órás DX-kezelés a DP-sejtekben okozott legerőteljesebb caspase-8, -9, -3 aktivációt, míg a perifériás sejtekben alacsonyabb volt (CD4 > CD8 > Treg). A TcR-stimuláció a DP-sejtekben nem, de a perifériás T-sejtekben gátolta a DX apoptotikus hatását.

Eredményeink alapján a Treg-sejtek relatív apoptózisrezisztenciája mögött a GC-kezelés hatására fokozódó anti-apoptotikus hatású Bcl-2-expresszió áll. Ezzel ellentétben a CD4⁺ T-sejtek kevésbé védettek az apoptotikus stimulussal szemben a Bcl-2 downregulációja miatt. A DP-timocitákban fokozódó caspase-3 és -9 aktiváció, illetve az alacsony Bcl-2-expresszió az intrinzik apoptotikus útvonal DX-indukált aktivációjára utal.

A MARGINÁLIS ZÓNA B-SEJTEK FELTÉTELEZETT JELENLÉTÉNEK VIZSGÁLATA KOLLAGÉNINDUKÁLT ARTHRITISZES EGEREK ÍZÜLETEIBEN

BARÁTKI BALÁZS, DR. KÖVESDI DOROTTYA

MTA-ELTE Komplement Kutatócsoport, ELKH, Immunológiai Tanszék, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

A marginális zóna (MZ) B-sejtek a lép marginális zónájában megtalálható sejtpopuláció, amelyek fő feladata a vérkeringésben lévő kórokozó kiszűrése. E fontos szerepük mellett részt vehetnek különböző autoimmun folyamatokban, ahol immunmodulátor hatású citokinek – például az interleukin-10 (IL-10) – termelése révén negatívan befolyásolhatják a gyulladásos folyamatok kialakulását.

A humán rheumatoid arthritis (RA) az egész szervezetet érintő, ízületi gyulladással járó autoimmun betegség, amelynek megismerését állatmodell-vizsgálatok segítik. Ilyen modell az egerekben kialakítható kollagénindukált arthritis (CIA), amelyre az RA-val szemben jellemző a végleges remisszió, ezáltal a gyulladásos tünetek megszűnése. Korábbi eredményeink alapján feltételezzük, hogy a MZ B-sejtek a CXCR3 kemokinreceptor fokozott expressziója révén, a gyulladt ízületekben nagy mennyiségben szekretált ligandumok hatására, a szinoviális üregekbe vándorolnak. A gyulladt területeken IL-10-termelésükkel gátolják a CIA akut folyamatait, és hozzájárulnak az állatok remissziójához.

Jelen munkánk célja az volt, hogy megvizsgáljuk a MZ B-limfociták feltételezett jelenlétét az arthritisztes állatok ízületeiben, illetve feltárjuk CXCR3 irányított lokalizációját a beteg állatok lépében.

Kutatásaink során a CIA-indukált és kontrollállatokból származó mintákat áramlási citometria és konfokális lézerpásztázó mikroszkópia segítségével vizsgáltuk.

Eredményeinkkel bizonyítottuk, hogy a kollagénindukált arthritis patogenezise során jellemző inflammatórikus folyamatok hatására a CIA akut fázisában megnövekszik a MZ B-sejtek CD9, továbbá CXCR3 expressziója, ezzel pedig a limfociták gyulladt ízületekbe történő migrációjának hajlama. A gyulladt ízületekben kimutattunk továbbá egy CXCR3-at expresszáló B-limfocita-populációt, amely sejteinek szerepe lehet a betegség tüneteinek szabályozásában.

LÁTOGASSON EL HONLAPUNKRA, ÉS TEKINTSE MEG SZAKKÖNYVKÍNÁLATUNKAT!

WWW.MEDICINA-KIADO.HU

AZ NLPR3 INFLAMMASZÓMA AKTIVITÁSÁNAK ÉS SZABÁLYOZÁSÁNAK VIZSGÁLATA HUMÁN PLAZMACITOID DENDRITIKUS SEJTEKBEN

BENCZE DÓRA,^{1,2} FEKETE TÜNDE,¹ PÁZMÁNDI KITTI¹

¹Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Molekuláris, Sejt- és Immunbiológia Doktori Iskola, Debrecen

A plazmacitoid dendritikus sejtek (pDS) professzionális I-es típusú interferon (IFN) termelő sejtekként az antivirális immunválasz legfőbb képviselői. Ugyanakkor a nem virális eredetű fertőzések és autoimmun betegségek immunreakcióit is meghatározó NLRP3-függő IL-1 β -út vonal pDS-ekben még fel-táratlan. Így munkánk során vizsgáltuk az IL-1 β -út vonal akti-vitását, illetve az I-es típusú IFN és IL-1 β -út vonalak interak-cióját humán pDS-ekben.

Kísérleteinkben a pDS-eket különböző TLR-agonistákkal, illetve mikrobákkal kezeltük, és vizsgáltuk az NLRP3-út vonal komponenseinek alapexpresszióját, valamint aktivációindu-kált változásait specifikus NLRP3-aktivátor és inhibitor jelen-létében is Q-PCR, western blot, ELISA és áramlási citometriás módszerekkel.

Kimutattuk, hogy a pDS-ek is kifejezik az NLRP3-út vonal komponenseit, és a különböző aktivációs stimulusok eltérő mó-don befolyásolják inflammaszóma-aktivitásukat. Nagymérté-kű pro-IL-1 β és nigericinindukált, hasított IL-1 β -termelést fő-ként a kiváló NF- κ B-induktorok és a patogén baktériumok voltak képesek kiváltani pDS-ekben, ellentétben a főként IRF-út vonal-aktivátorokkal és a kommenzális baktériumokkal. To-vábbá az IFN- α jelenléte gátolta a pDS-ek IL-1 β -termelését, valamint a magas IFN- α -szinttel asszociált autoimmun bete-gek pDS-eiben is szignifikánsan alacsonyabb IL-1 β -termelő-dést detektáltunk az egészséges egyénekhez képest.

Eredményeink alapján elmondható, hogy a pDS-ekben is működőképes az NLRP3-út vonal, így a pDS-ek az NLRP3 in-flammaszóma-függő, IL-1 β -mediált gyulladásos válaszok részt-vevői is lehetnek. Azonban pDS-ekben az I-es típusú IFN- és az IL-1 β -út vonalak interferálnak egymással, tehát valószínű-síthető, hogy a pDS-ek IL-1 β termelő képessége a virális fer-tőzések és az I-es típusú IFN-túlműködéssel asszociált kórké-pek esetén háttérbe szorul.

A kutatást az NKFIH FK 128294, GINOP-2.3.2-15-2016-00050 projektek, az MTA Bolyai János kutatási ösztöndíj, az Innovációs és Technológiai Minisztérium ÚNKP-21-5, illetve 21-3 kódszámú Új Nemzeti Kiválóság programja támogatta.

UPTAKE ROUTES OF SILVER NANOPARTICLES ARE DIFFERENT BETWEEN INVERTEBRATE AND VERTEBRATE IMMUNOCYTES

BOHDANA KOKHANYUK,¹ KORNÉLIA BODÓ,¹ BALÁZS RADNAI,² VIOLA BAGÓNÉ VÁNTUS,² ESZTER VAMOS,² ELEK TELEK,³ MÁRIA MÉSZÁROS,⁴ PÉTER NÉMETH,¹ PÉTER ENGELMANN¹

¹Department of Immunology and Biotechnology, Clinical Centre, Medical School, University of Pécs, Pécs

²Department of Biochemistry and Medical Chemistry, Medical School, University of Pécs, Pécs

³Department of Biophysics, Medical School University of Pécs, Pécs

⁴Institute of Biophysics, Biological Research Centre, Szeged

Engineered silver nanoparticles (AgNPs) are widely applied in daily life and health care, but their interactions with the immune system are poorly understood. Regarding to AgNP-evoked toxicity, we characterized that earthworm coelomocytes show functional similarity to vertebrate macrophages and we found sensitivity differences between two closely-related *Eisenia* earthworm species. Here, applying various endocytosis inhibitors, we aimed to compare the uptake mechanisms of 75 nm AgNPs by THP-1 human monocytic cells, PMA-differentiated THP-1, and *Eisenia andrei* earth-worm coelomocytes.

Following the physical characterization of AgNPs we defined the EC₂₀ values of AgNPs in exposed cells. Prior to AgNP treatments, samples were preincubated with several endocytosis inhibitors. AgNP uptake was evaluated with flow cytometry and transmission electron microscopy. Oxygen consumption rate and extracellular acidification rate were measured to access AgNP induced alterations in mitochondrial respiration and glycolysis.

Actin polymerization inhibitors cytochalasin B and D caused strong inhibition of AgNP uptake in coelomocytes. In turn, AgNP engulfment by normal and macrophage-like THP-1 cells was dependent on microtubule polymerization (inhibited by colchicine), involving phosphoinositide 3-kinase pathway (hindered by wortmannin) and scavenger receptors (blocked by polyinosinic acid). This suggests that human immunocytes favor macropinocytosis and scavenger receptor-mediated endocytosis, while coelomocytes prefer phagocytic machinery during AgNP uptake. AgNPs caused elevated cellular respiration in coelomocytes; however, in normal and differentiated THP-1 cells the oxygen consumption rate was decreased, indicating compromised mitochondrial respiration.

In contrast, to the similar toxicity mechanisms, our results revealed considerable differences in NP uptake mechanisms between earthworm and human immunocytes.

Supported by GINOP-232-15-00050, EFOP-361-16-2016-00004, 2020-4.1.1-TKP2020.

CHARACTERIZATION OF THE LYMPHATIC VASCULATURE IN ATHEROSCLEROSIS

CAROLIN CHRIST, ZSOMBOR OCSKAY, ZOLTÁN JAKUS

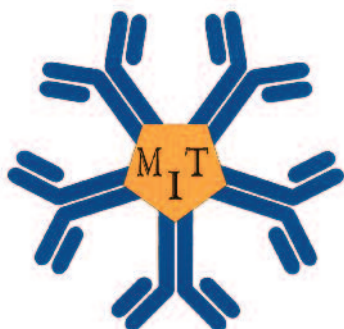
Department of Physiology, Semmelweis University School of Medicine, Budapest, Hungary

Introduction: Lymphatic vessels are present in the arterial wall, but the role of these vessels is not fully understood yet. Recently it has been shown that lymphatic vessels participate in reverse cholesterol transport, suggesting a possible role in the development of atherosclerosis. Here we aimed to characterize the morphology and growth of the lymphatic vasculature in atherosclerosis.

Materials and Methods: To visualize lymphatic vessels in the arterial wall, whole aortas were tissue cleared, followed by immunostaining. In parallel, *Ldlr*^{-/-} and *ApoE*^{-/-} mice on control or high-fat diet were used to characterize the lymphatic vasculature in atherosclerosis by whole aorta stainings and paraffin-based histology followed by different stainings. To investigate if lymphatics have an impact on the development of atherosclerosis, we used *ApoE*^{-/-} mice with a conditional deletion of a possible lymphangiogenic factor in vivo.

Results: We could demonstrate that lymphatic vessels are present in the adventitia of the aorta. Both *Ldlr*^{-/-} and *ApoE*^{-/-} mice developed severe atherosclerosis on high-fat diet, indicating the largest plaques in the aortic arch. Atherosclerotic mice showed an increased number of lymphatic vessels in the arterial wall as well as changes in the morphology of those vessels. First results of experiments with *ApoE*^{-/-} mice with deletion of a lymphangiogenic factor suggest that female mice develop more calcification in the aortic arch.

Conclusion: Our results suggest the possible role of the lymphatic vasculature in the development of atherosclerosis. In current experiments we are using genetic loss of function and gain of function approaches to block and stimulate lymphatic growth in atherosclerotic mice. Defining the role of the lymphatic system in the pathogenesis of atherosclerosis.



„TRÉNINGELT” IMMUNMEMÓRIA VIZSGÁLATA HPV-KER HUMÁN KERATINOCITA SEJTEKEN

CSIKÓS MÁTÉ,¹ NOVÁK ÁDÁM,¹ HALMOS EMESE,¹ ZAJTA ERIK,¹ VÁGVÖLGYI CSABA,¹ GÁCSEI ATTILA^{2,3}¹Mikrobiológiai Tanszék, Szegedi Tudományegyetem, Szeged²Szeged MTA-SZTE Lendület Mikrobiom Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Szeged³HCEMM-SZTE Patogén Gombák Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

Az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb jelentőséggel bírnak a *Candida* élesztőgombák által kialakított mikózisok. Szisztémás fertőzések mellett bőrbetegségeket is képesek kialakítani a különböző *Candida*-fajok. Leggyakrabban ezeket a *Candida albicans* okozza, ami egészséges bőr felszínéről csak ritkán izolálható. Ezzel ellentétben a *Candida parapsilosis* kommenzalistaként figyelhető meg a humán bőrön, és ott ritkán képes kóros elváltozásokat kialakítani. Egyre több kutatás bizonyítja, hogy a bőr hámsejtjei (keratinociták) immunológiai funkciókkal rendelkeznek. Mivel a *C. parapsilosis* része a normál humán bőr mikroflórájának, vizsgálni kívántuk, hogy ez a jelenség képes-e befolyásolni, és ha igen, milyen mértékben a *C. albicans* fertőzésre adott keratinocita immunválaszt. Célul tűztük ki, hogy élő és hőinaktivált *C. parapsilosis*-szal történő előkezelést követően vizsgáljuk a keratinociták *C. albicans*-szal szemben kialakított immunválaszt. Kísérleteinket HPV-KER humán keratinocita sejtvonalakon végeztük, *C. parapsilosis* GA1 és CLIB214, illetve *C. albicans* SC5314 és WO-1 törzsek felhasználásával.

A sejtkárosodás mértékét laktát-dehidrogenáz (LDH) aktivitás méréseivel határoztuk meg. Vizsgálataink kimutatták, hogy a különböző mértékű *C. parapsilosis* előkezelések eltérő módon befolyásolják a *C. albicans* sejtkárosító hatását.

A *Candida* törzsek adhíziós képességét CFU (colony forming unite) módszer segítségével határoztuk meg. A *C. albicans* SC5314 törzs hatékonyabb adhíziós tulajdonságokkal rendelkezik a *C. albicans* WO-1 törzshez képest. A hőinaktivált *C. parapsilosis* GA1-előkezelés szignifikánsan növelte a *C. albicans* WO-1 adhíziós képességét.

Vizsgáltuk a keratinociták fagocitáló képességét. Eredményeink kimutatták, hogy a HPV-KER sejtek mindkét gomba internalizációjára képesek. Az élő *C. parapsilosis* GA1- és CLIB214-előkezelés emelte a fagocitózis hatékonyságát HPV-KER-sejtvonalon.

AZ IL-4 ÁLTAL MEDIÁLT ALTERNATÍV MAKROFÁG POLARIZÁCIÓ SZEREPE A VEGFA KIFEJEZŐDÉS ÉS SZEKRECIÓ SZABÁLYOZÁSÁBAN

DOMOKOS APOLKA,^{1, 2*} VARGA ZSÓFIA,^{1*} CSIPKÉS KRISZTINA,¹
TÓTH ANDREA,^{2, 3} BALOGH ENIKŐ,³ TÓTH MÁRTA,⁴ PÓLISKA SZILÁRD,¹
BÁCSI ATTILA,⁴ JENEY VIKTÓRIA,³ NAGY LÁSZLÓ,^{1, 5, 6, 7} CZIMMERER ZSOLT¹

¹Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

²Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

³MTA-DE Lendület Vaszkuláris Pathofiziológiai Kutatócsoport, Molekuláris Medicina Kutató Központ, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, 4032 Debrecen

⁴Laboratóriumi Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

⁵Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, St. Petersburg, Florida, USA

⁶Department of Biological Chemistry, Johns Hopkins University School of Medicine, St. Petersburg, Florida, USA

⁷Institute for Fundamental Biomedical Research, Johns Hopkins All Children's Hospital, St. Petersburg, Florida, USA

*Megosztott első szerzők

A makrofágok az antigének felismerésén, fagocitózisán túl számos fiziológias és patológias folyamatban meghatározó szerepet játszanak. Fenotípusos és funkcionális sajátosságai nagymértékben függenek szöveti lokalizációjuktól, molekuláris mikrokörnyezetüktől. A mikrokörnyezeti szignálok által kiváltott makrofágpolarizáció egyik végpontja a Th2 típusú citokinek, az IL-4 és IL-13 által kiváltott alternatív makrofágpolarizáció. Az alternatívan polarizált makrofágok számos olyan fiziológias és kóros folyamatban megfigyelhetők, köztük a sebggyulladásban, fibrózisban és a tumorok kialakulásában/-progressziójában, amelyek új erek kialakulásával és az érhalózat átépülésével járnak együtt. Azonban az alternatívan polarizált makrofágok angiogenezisre gyakorolt hatása az irodalmi adatok alapján ellentmondásos.

Munkánk célja az alternatív makrofágpolarizációs szignál IL-4 hatásainak felderítése az angiogenezist szabályozó génhálózatra egér és humán makrofágokban. Kísérleteink során a vizsgált pro- és antiangiogenezis aktivitással rendelkező gének mRNS szintű kifejeződését RT-qPCR-módszerrel, míg fehérje szintű kifejeződését Western blot és ELISA-módszerekkel követtük nyomon.

Eredményeink azt mutatják, hogy egér és humán makrofágokban az IL-4 transziensen, a STAT6/EGR2 transzkripció faktor pedig függő módon volt képes az alapszintű, valamint a hipoxia és RAR/RXR ligandaktiváció-indukált Vegfa mRNS-kifejeződés gátlására. Emellett az IL-4/STAT6/EGR2 szignál-út vonal aktiválása az antiangiogenezis hatással rendelkező

szolubilis VEGFA-receptor Flt1 kifejeződését jelentős mértékben fokozta az általunk alkalmazott kísérleti rendszerekben. Ezen hatások eredményeként az alternatívan polarizált makrofágok tenyésztő médiumában a VEGFA-fehérje sem alapállapotban, sem hipoxiában, ill. RAR/RXR-ligandaktivációt követően nem volt kimutatható.

Összességében eredményeink azt mutatják, hogy az IL-4 evolúciósan konzervált módon fokozza a makrofágok antiangiogenezis aktivitását a Vegfa-kifejeződés gátlásán, valamint az Flt1-kifejeződés aktiválásán keresztül.

A kutatómunka az OTKA (FK132185) anyagi támogatásával valósult meg.

B-SEJTEK FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA A PI3K JELÁTVITELI ÚTVONALHOZ KAPCSOLÓDÓ MOLEKULÁK ELEMZÉSÉVEL SZISZTÉMÁS SZKLERÓZISBAN

ERDŐ-BONYÁR SZABINA,¹ RAPP JUDIT,¹ BALOGH PÉTER,¹ MINIER TÜNDE,²
NAGY GABRIELLA,² CZIRJÁK LÁSZLÓ,² BERKI TÍMEA,¹ SIMON DIÁNA¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

A B-sejt-aktivációt egy korai eseményként írták le a szisztémás sklerózis (SSc) patogenezisében. A B-sejtek B-sejt-receptoron (BCR) keresztüli klasszikus aktivációja érinti a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) útvonalat, ami számos koreceptor hatását integrálja. Korábban a PI3K-útvonallal kapcsolatos molekulák vizsgálata során a Toll-like receptor (TLR) homológ CD180, IL-4-receptor (IL-4R) és osteopontin (SPP1) molekulák megváltozott mRNS-expresszióját figyeltük meg a korai dif-fúz SSc (dcSSc)-s betegek perifériás vér B-sejtjeiben.

Célkitűzésünk volt a dcSSc-s betegek perifériás vér B-sejtjeinek funkcionális analízise a PI3K-jelátviteli útvonalhoz kapcsolódó molekulák vizsgálatával.

DcSSc-s betegek és egészséges kontrollok (HC) perifériás B-sejtjeit mágneses gyöngy alapú negatív szelekcióval tisztítottuk, majd CD180-on, BCR-en és BCR-en+IL-4R-on keresztüli stimulációt követően vizsgáltuk az NF-κB-szignalizációt áramlási citometriával, valamint meghatároztuk a B-sejtek által termelt IL-10 és SPP1 mennyiségét ELISA-val.

A CD180-on keresztüli B-sejt-stimuláció NF-κB-aktivációt eredményezett mind dcSSc-s betegekben, mind HC-ban, de a BCR+CD180 kostimuláció csak a dcSSc-s betegekben növelte az NF-κB foszforilációját. Ezen kívül magasabb bazális SPP1- és alacsonyabb bazális IL-10-szekreációt találtunk a B-sejtek fel-lülészójában dcSSc-ban, mint HC-ban, és a HC B-sejtjeivel el-lentétben a dcSSc-és betegek B-sejtjeinek SPP1 és IL-10 szekre-ációját nem fokozták a vizsgált stimulusok.

Eredményeink alapján az alternatív B-sejt-aktiválás sze-

repet játszhat az SSc patogenezisében. Mivel az NF- κ B egy központi közvetítője a gyulladásos folyamatoknak, a dcSSc B-sejtek CD180-on és BCR-en keresztüli aktiválása hozzájárulhat a gyulladásához, amely fontos szerepet játszik az SSc patogenezisében. Csak a HC B-sejtjei termeltek nagyobb mennyiségű IL-10-et az anti-CD180 antitestkezelés hatására, ami arra utal, hogy a CD180 szerepet játszhat az IL-10-et termelő szabályozó B-sejtek diszfunkciójában dcSSc-ban.

A CD19/IgD/CD27/CD38/CD95 MARKEREKKEL DEFINIÁLT MEMÓRIA B-SEJT-ALCSOPORTOK MEGOSZLÁSÁSA ÉS ELTÉRÉSEI SZISZTÉMÁS SZKLERÓZISBAN

ERDŐ-BONYÁR SZABINA,¹ BALOGH PÉTER,¹ BÖRÖCZ KATALIN,¹ MINIER TÜNDE,² CZIRJÁK LÁSZLÓ,² BERKI TÍMEA,¹ SIMON DIÁNA¹

¹Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Immunológiai és Biotechnológiai Intézet, Pécs

²Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs

A szisztémás sclerosisban (SSc) megfigyelhető immundiszreguláció a B-sejt-alcsoportok megoszlását is érinti. Bár SSc-s betegekben egészséges egyénekhez képest csökkent a memória B-sejtek mennyisége, a keringő memória B-sejtek krónikus aktiválódását, klonális expanzióját és SSc-specifikus antitesttermelését írták le. Korábban kimutattuk, hogy a CD19+ CD27+ IgD- switched memória B-sejt megnövekedett relatív gyakorisága összefügg az SSc súlyosabb formájával.

Célkitűzésünk volt a CD19-, IgD-, CD27-, CD38- és CD95-markerek által azonosított memória B-sejt-alcsoportok megoszlásának vizsgálata, valamint a memória B-sejt-alcsoportok eltérései és az SSc klinikai jellemzői közti lehetséges összefüggések meghatározása.

Diffúz és limitált SSc-s betegek CD19+ B-sejtjeinek tisztítását követően multiparaméteres áramlási citometria segítségével azonosítottuk a következő memória B-sejt-alcsoportokat: CD19+IgD-CD27-CD38+ kettős negatív (DN) 1, CD19+IgDloCD27+ CD38+ unswitched, CD19+ IgD-CD27+ CD38+ CD95- nyugvó switched and CD19+ IgD-CD27+ CD38- CD95+ aktivált switched memória (ASM) B-sejtek.

Emelkedett ASM B-sejt-arányt találtunk dcSSc-ban, anti-Scl-70 antitest pozitív betegekben és tüdőfibrózisos betegekben. Továbbá a DN1 B-sejtek arányának csökkenését mutatuk ki a betegség aktív stádiumában lévő SSc-s betegekben.

Eredményeink szerint dcSSc-ban és tüdőfibrózisos betegekben megfigyelhető emelkedett ASM B-sejt-arány a betegség súlyos formájára lehet jellemző. Az effektor memória plazma-sejt prekursor ASM B-sejtek arányának emelkedése az anti-topoizomeráz I (anti-Scl-70) antitest pozitív betegekben ezen sejtek patológiás autoantitest-termelésben betöltött szerepére utalhat, míg a memória prekursor DN1 B-sejt-arány csökkenésének a betegségaktivitás megítélésében lehet jelentősége.

FITOKEMIKÁLIÁK IMMUNMODULÁLÓ HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA HUMÁN MONOCITA EREDETŰ DENDRITIKUS SEJTEKEN

FEKETE TÜNDE,¹ BENCE DÓRA,^{1, 2} PÁZMÁNDI KITTI¹

¹Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Debrecen

Bevezetés: Számos növényi eredetű, biológiailag aktív komponenst azonosítottak már, mint például fenolos vegyületeket, melyek jelentős gyulladáscsökkentő és immunmoduláló hatással bírnak, ugyanakkor a humán dendritikus sejtek (DS) funkcióira kifejtett hatásuk és legfőképpen hatásmechanizmusuk kevésbé feltárt. Így célunk az volt, hogy megvizsgáljuk a gyömbér fő bioaktív hatóanyagainak, azaz a 6-gingerol és 6-shogaol fenolos vegyületeknek a humán DS-ek funkciójára és TLR-mediált éréseire gyakorolt hatásait.

Módszerek: A humán monocita eredetű DS-eket különböző TLR-agonistákkal kezeltük 6-gingerol és 6-shogaol jelenlétében vagy anélkül, majd áramlási citometria, ELISA és western blot módszerek segítségével vizsgáltuk a DS-ek fenotípusos és funkcionális sajátosságait.

Eredmények: Kísérleteink során kimutattuk, hogy a 6-gingerol és a 6-shogaol dóziszfüggő módon csökkentik a DS-ek TLR-aktivációja által indukált gyulladásos citokin termelését, valamint a sejtfelszíni CD40 és CD86 kostimulációs molekulák, a CD83 aktivációs marker és az antigén-prezentációban fontos HLA-DQ kifejeződését. Továbbá az általunk vizsgált fenolos vegyületek gátolták a nukleáris faktor- κ B (NF- κ B) p65 alegységének foszforilációját, valamint a mammalian target of rapamycin (mTOR) útvonal p70S6K és Akt elemének foszforilációját TLR-stimulációt követően.

Konklúzió: Eredményeink szerint a gyömbér fő bioaktív komponensei nagymértékben képesek gátolni a humán DS-ek TLR-mediált gyulladásos folyamatait, feltehetőleg az NF- κ B és mTOR útvonalak gátlása révén, melyek esszenciális szerepet töltenek be a DS-ek számos funkciójának szabályozásában. Összességében eredményeink azt igazolják, hogy a vizsgált, gyömbér eredetű fenolos vegyületek erőteljes anti-inflammatórikus és immunmoduláló hatást gyakorolhatnak a humán DS-ekre, mely új terápiás lehetőségként szolgálhat a gyulladásos betegségek kezelése terén.

Támogatás: A kutatás az NKFIH PD 135193, NKFIH FK 128294 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 projektek keretein belül valósult meg.

A VÉRSEJTEK TRANSZDIFFERENCIÁLÓDÁSÁNAK VIZSGÁLATA EGY MESTERSÉGES INTELLIGENCIÁN ALAPULÓ, KOMPLEX MÓDSZER SEGÍTSÉGÉVEL DROSOPHILA MELANOGASTER MODELLSZERVEZETBEN

GÁBOR ERIKA,¹ GÉCZI ALIZ,¹ MÍGH EDE,² BELEON ATTILA,²
HORVÁTH PÉTER,² SZÉPLAKI BENCE,³ ENYEDI MÁRTON,³ PINTÉR LAJOS,³
HARACSKA LAJOS,⁴ HONTI VIKTOR¹

¹Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet,

Drosophila Vérsejt Differenciálódás Csoport, Szeged

²Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet,
Mikroszkópos Képfeldolgozó és Gépi Tanulási Csoport, Szeged

³Delta Bio 2000 Ltd., Szeged

⁴Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet,
Mutagenézis és Karcinogenezis Csoport, Szeged

Az élő szervezetek rendkívüli módon képesek alkalmazkodni a folyamatosan változó környezethez. A környezeti változásokra adott minél hatékonyabb és gyorsabb reakció érdekében fel tudják használni más folyamatok már meglévő energiaforrásait. Ez történik a transzifferenciálódáskor is, melynek során egy funkcionálisan elkötelezett sejtípus őssejtek differenciálódása nélkül alakul át az eredetétől eltérő funkciókat ellátó sejtípusra. A vérsejtek – gerincesekben és gerinctelenekben egyaránt – bizonyos körülmények között képesek transzifferenciálódásra. A jelenség tanulmányozására a *Drosophila melanogaster* kiváló modellszervezet, mivel a vérsejtek képződését szabályozó szignalizációs utak, transzkripciós és epigenetikai faktorok evolúciósan konzerváltak, valamint a vérsejtek funkciója és érése megfeleltethető az emlős mieloid sejteknek.

Korábbi eredményeink igazolták, hogy a bekebelező plazmatocita vérsejtek egy része képes tokképző lamellocitává átalakulni sebzés, valamint parazita darázsfertőzés hatására, illetve tumorok jelenlétében. Emellett a legújabb egysejt-transzkriptomikai adatok kimutatták, hogy az eddig egységesnek vélt plazmatocita-populációt valójában több alcsoport alkotja.

Létrehoztunk egy olyan innovatív, mesterséges intelligencián alapuló komplex módszert, melynek felhasználásával vizsgáljuk a plazmatocita-lamellocita átalakulás részleteit, valamint azonosítjuk a transzifferenciálódásra képes plazmatocitákat. A kísérletek során *ex vivo* sejt kultúrákban vérsejtekre specifikus transzgenikus riporterekkel monitoroztuk, azonosítottuk a sejtípusokat, követtük a transzifferenciálódás lépéseit, majd a felvételeket mélytanuláson alapuló technológiával elemeztük. A különböző fejlődési útvonalakhoz tartozó vérsejteken transzkriptóm analízist végeztünk.

Kutatásunkban szeretnénk megismerni és összehasonlítani a transzifferenciálódás folyamatát sebzés, darázsfertőzés hatására, valamint tumorok jelenlétében. A jelenség részletes ismerete *Drosophilában* – az evolúciós konzerváltságnak köszönhetően – segíthet jobban megismerni az emlős vér-

sejtek transzifferenciálódásának, valamint a vérsejt eredetű tumorok keletkezésének mechanizmusát.

Kutatásainkat az OTKA K-131484 (VH), valamint a NKFIH-871-3/2020 pályázatok támogatásával valósítjuk meg.

A SPONTÁN AUTOIMMUN NZB ÉS (NZBXNZW)F1 EGEREK PERIFÉRIÁS B-SEJT KOMPARTMENTJEINEK ÖSSZEHASONLÍTÓ ELEMZÉSE

GAJDÓCSI ERZSÉBET EMÍLIA, BOLDIZSÁR FERENC, BALOGH PÉTER, BERKI TÍMEA,
NÉMETH PÉTER

PTE KK Immunológiai és Biotechnológiai Intézet

Az NZB (autoimmun haemolyticus anaemia) és (NZBxNZW) F1 (SLE) egértörzsek a spontán autoimmun megbetegedések állatmodelljei. Bár számos adattal szolgáltak a szisztémás autoimmun és B-sejtes limfoproliferatív megbetegedések kialakulásáról és lefolyásáról, ezeket nem követte a B-sejt összetétel-változásainak vizsgálata. Jelen munkánkban a perifériás B-sejt-készlet különböző nyirokszöveti kompartmentjeiben (peritoneális üreg, lép, nyirokcsomó) vizsgáltuk az adott szövetre jellemző B-sejt-összetétel változását az életkorral és a jellemző immunpatológiai paraméterek laboratóriumi paramétereivel korreláltatva.

Munkánkban az egyes B-sejt-alcsoportok (B-1a/B-1b/B-2; marginális zóna B-sejtek, follikuláris B-sejtek és memória B-sejtek) azonosítására multiparaméteres áramlási citometriát, direkt Coombs-tesztet és vizeletkémiai teszteket alkalmaztunk.

A proteinuria vizsgálata során az életkor és a vizelet fehérjetartalma között mindkét egértörzsnél pozitív összefüggést találtunk. Az F1 egyedeknél 6 hónapos korban 70% körüli a pozitivitás, míg NZB-nél 50%; a keresztezett egyedek mintáiban akár 10 g/l, míg NZB esetén 3 g/l volt a preoteinuria mértéke. A Coombs-tesztet alapján mindkét törzsben az antieritrocita antitest termelése 8-9 hónapos korban kezdődik. A B-sejt-alcsoportok között a peritoneális lavageból a B1 B-sejtek aránya mindkét törzsben kis mértékben csökken, a plazmasejteké növekszik. A lépben a B1 B-sejtek aránya NZB-törzsben növekszik, az F1-ben csökken, a plazmasejteké mindkét törzsnél csökken. A MZ B-sejtek arányában az NZBxNZW-nél a 6., míg NZB esetén a 3. hónapig emelkedés figyelhető meg, melyet csökkenés követ. A nyirokcsomókban a MZ B-sejtek aránya a 9. hónapon kiugrást mutat mindkét törzsben.

Eredményeink szerint a vizsgált egértörzsekben az életkor előrehaladtával a B-sejtes összetétel különböző módokon és mértékben változik, ennek közvetlen kapcsolata a kórkép lefolyásával kérdéses.

Támogatás: 2020-4.1.1-TKP2020 Tématerületi Kiválósági Program 2020.

VÉRSEJT TRANSZDIFFERENCIÁLÓDÁS NYOMON KÖVETÉSE GÉPI TANULÁS SEGÍTSÉGÉVEL DROSOPHILA MELANOGASTERBEN

GÉCZI ALIZ,¹ GÁBOR ERIKA,¹ VARGA GERGELY ISTVÁN,¹ BAYAN KHARAT,¹
MIGH EDE,² BELEON ATTILA,² HORVÁTH PÉTER,² SZÉPLAKI BENCE,³
ENYEDI MÁRTON,³ PINTÉR LAJOS,³ HARACSKA LAJOS,⁴ HONTI VIKTOR¹

¹Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet,
Drosophila Vérsejt Differenciálódás Csoport, Szeged

²Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet,
Mikroszkópos Képfeldolgozó és Gépi Tanulási Csoport, Szeged

³Delta Bio 2000 Ltd., Szeged

⁴Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Genetikai Intézet,
Mutagenézis és Karcinogenezis Csoport, Szeged

A környezetből származó károsító tényezők ellen a szervezet az immunrendszer védi. Az ecetmuslica (*Drosophila melanogaster*) immunválaszt kialakító tényezők funkcionálisan és molekulárisan erősen konzerváltak. A lárvá parazitoid, illetve mikrobiális fertőzése esetén a hemociták (vérsejtek) biztosítják a sejt immunválaszt. Az ecetmuslica lárvájában háromféle vérsejttípust találunk: fagocitáló plazmatocitákat, tokképző lamellocitákat és melanizáló kristálysejteket.

Korábbi kutatásaink felfedték, hogy a plazmatociták egy része nem terminálisan differenciált sejt. Immunindukció, illetve tumorok jelenléte mellett egyes fagocitáló plazmatociták transzdifferentiálódás útján képesek tokképző lamellocitákká átalakulni.

Laboratóriumunkban kifejlesztettünk egy módszert, mely lehetővé teszi a hemociták *ex vivo* fenntartását, illetve differenciálódásuk időbeni követését. A differenciálódás folyamatát videó mikroszkópos technikával rögzítjük, a nyert adatokat mélytanulás módszerével elemezzük. A célsejt típusokon transzkriptomikai analízist végzünk.

Célunk, hogy az egyes differenciálódási utak azonosítása, valamint a differenciálódás lépéseinek felderítése révén részletes képet kapjunk arról, hogy az egyes jelátviteli utak, transzkripció, illetve epigenetikai faktorok milyen szerepet töltenek be a transzdifferentiálódás során.

Kutatásainkat az OTKA K-131484 (VH), valamint a NKFIH-871-3/2020 pályázatok támogatásával valósítjuk meg.

A TKS4 FEHÉRJE FUNKCIONÁLIS JELLEMZÉSE TUMORASSZOCIÁLT MIELOID SEJTEKBEN

GYÖNGYÖSI ADRIENN,¹ KORPOS ÉVA,^{2,3} KÁLLAI JUDIT,³
BOLDIZSÁR ESZTER,¹ CZUCZKU DÁNIEL,¹ SIHAM ALALA,¹ DAMYA LAOUI,⁴
JO A. VAN GINDERACHTER,⁴ LÁNYI ÁRPÁD¹

¹Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet,
Debrecen

³MTA-DE Sejtbiológiai és Jelátvitel Kutatócsoport, Debrecen

⁴Vrije Universiteit Brussel, Sejt- és Molekuláris Immunológia
Laboratórium, Brüsszel, Belgium

Hipotézis és célkitűzés: A Tks4 (tirozin-kináz-szubsztrát 4 SH3 doménnel) szerepe a sejtek migrációjában, a funkcionális posztoszómák fejlődésében, a tumorprogresszió fokozásában és kulcsszerepe az egyedfejlődés szabályozásában arra utal, hogy a fehérje szükséges a funkcionális tumorasszociált sztróma (TAS) kialakulásában. A Tks4-hiányos egerekbe oltott egér melanoma B16-F10-sejtek szignifikánsan kisebb daganatokká fejlődnek, mint a vad típusú állatokba injektált sejtek. Hasonló különbséget találtunk csontvelőtranszfer-kísérletek segítségével. Tks4-KO csontvelővel rekonstituált kímérákban kisebb méretű tumorok fejlődtek a kontrollállatokhoz képest, ami arra utal, hogy a Tks4 fontos szerepet játszik a tumor növekedését szabályozó immunsejtek funkcionális aktivitásának szabályozásában.

Eredmények: Annak azonosítására, hogy a Tks4 hogyan vesz részt a TAS mieloid alcsoportjainak szabályozásában, és mely immunsejt alcsoportokat érinti a fehérje hiánya, Lewis tüdőkarcinóma (LLC) sejteket oltottunk teljes test Tks4-KO egerekbe. Csökkent tumornövekedést találtunk a Tks4-KO állatokban a kontrollokhoz képest. Elemeztük az immunsejtek eloszlását a TAS-ban, és áramlási citometria alapú izolálást követően megkezdjük a mieloid eredetű szuppresszor sejtípusok (MDSC) funkcionális jellemzését. Kimutattuk, hogy a Tks4 hiányában az MDSC-sejtek immunuszuppresszív hatása csökken. A Tks4-függő immunuszuppresszív mechanizmusok azonosításához csontvelői sejtekből differenciált MDSC-sejteket használtunk.

Konklúzió: Eredményeink szerint a Tks4 fehérje a TAS fontos tumorprogressziót fokozó faktora. A tumorok progressziójában kulcsszerepet játszó MDSC-k szuppresszoraktivitásának fokozásával elősegíti a tumorok gyorsabb növekedését és/vagy progresszióját.

Támogatók: NKFIH K 131708 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projektek.

PARLAGFŰ POLLENEXPOZÍCIÓT KÖVETŐEN A BRONCHIÁLIS EPITELSEJTEKBŐL FELSZABADULÓ OXIDÁLT GUANIN AKTIVÁLJA A VELESZÜLETETT LIMFOCITÁKAT

HAJAS GYÖRGY, VARGA ALIZ, BÁCSI ATTILA

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, Debrecen

Bevezetés: Annak ellenére, hogy a parlagfű (*Ambrosia artemisiifolia*) pollenre (RWP) érzékeny egyének száma Európában évek óta folyamatosan növekszik, és az allergiás tünetek kialakulásának mechanizmusa is viszonylag jól ismert, keveset tudunk arról, hogy a hámsejtek a pollenexpozíciót követően hogyan járulnak hozzá a természetes immunrendszer aktiválásához. Korábbi kísérleteinkben kimutattuk, hogy a hidratálódott parlagfű pollenszemek NAD(P)H oxidázaik révén közvetlenül, míg az intracelluláris Ca-szint növelése révén, közvetett úton is képesek oxidatív stresszt indukálni a légutak vagy a kötőhártya sejtjeiben. Ennek egyik következménye az oxidált guaninszármazékok keletkezése, melyek közül a 7,8-dihidro-8-oxoguanin (8-oxoG) képes lehet a 2-es típusú veleszületett immunsejtek (ILC2) aktiválására.

Célkitűzés: Jelen kísérleteinkben arra voltunk kíváncsiak, hogy az intakt pollenszemek által okozott oxidatív stressz fokozza-e a humán bronchoepitelsejtek (BEAS-2B) 8-oxoG-szekréción, és ez hogyan befolyásolja a vérből izolált ILC2-sejtek citokintermelését és felszíni markerexpresszióját.

Módszerek: Az intakt parlagfűpollennel kezelt (6h) BEAS-2B-sejtekből származó 8-oxoG (8-oxodG) koncentrációját kompetitív ELISA-val mértük. Az ILC2-sejtek által termelt citokinek (IL-4, IL-5, IL-13) mennyiségét ELISPOT-módszerrel, míg a felszíni markerek (HLA-DR, CRTH2, CD86, KLRG1) expressziójának változását áramlási citométerrel határoztuk meg.

Eredmények: A RWP által okozott oxidatív stressz hatására a BEAS-2B-sejtekből 30–35%-kal több 8-oxodG szekrétálódott a kezeletlen sejtekhez képest. A 8-oxoG-nal kezelt ILC2-sejtek szignifikánsan több IL-4-et termeltek a kontrollsejtekhez képest, míg a termelt IL-5 és IL-13 mennyiségében nem volt jelentős különbség a sejt kultúrák között.

Következtetés: Eredményeink szerint a parlagfű pollenszemek egy komplex mechanizmus révén képesek fokozni a hámsejtek 8-oxoG-szekréción, és ez által aktiválni az ILC2-sejteket, aminek következményeként azok IL-4-citokint termelnek, és hozzájárulnak az 2-es típusú gyulladásos folyamatok kialakulásához.

Támogatók: NKFIH K 125337 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projektek.

NEUTROPÉNIÁS EGEREK FENOTÍPUSOS ELTÉRÉSEI

HALÁSZ HAJNALKA EMESE,^{1, 2} GOGOLÁK PÉTER¹

¹Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Debrecen

Bevezető: A neutrofil granulociták a természetes immunrendszer első védelmi vonalához tartoznak. Az extracelluláris korokozók elleni védelem és a gyulladás kialakulása mellett szerepet játszanak az antiinflammatorikus folyamatokban és az immunválaszok modulálásában is. Az Mcl-1 anti-apoptotikus fehérje nélkülözhetetlen a neutrofil granulociták normál fejlődéséhez, ezért a gén mieloid specifikus kiütése egerekben neutropéniához vezet. A génkiütött állatmodellek lehetővé teszik, hogy megvizsgáljuk egy gén (vagy sejt típus) funkcióját és hatását bizonyos folyamatokban.

Célkitűzés: Kutatásunkban az Mcl-1 KO-egerek fenotípusos jellemzése mellett a neutrofil granulociták szerepét is szeretnénk vizsgálni a vázizom gyulladásában és regenerációjában.

Módszerek: A fenotípusos vizsgálatok morfológiai megfigyeléseken alapultak, valamint csontvelőből és lépéből izolált mieloid sejtek áramlási citometriás vizsgálatát végeztük el.

Eredmények: Az Mcl-1 hiányos egerek kisebbek, mint a vad típusú (VT) egerek. A csontvelői sejtek vizsgálata kimutatta, hogy az Mcl-1 KO-egerekben csökken az eritrocitaképződés. Az immunsejtek száma alacsonyabb a VT-egerekhez képest, a neutrofil szintézis szignifikánsan lecsökken, és egy prekursor sejtfforma felgyülemzése észlelhető. A neutropéniás egerekre splenomegália jellemző. A lép megnagyobbodás ellenére a mieloid immunsejtek összetételében nem található jelentős különbség, viszont a lépben megnövekszik a vörsvértestek és sejt magvas eritrocita előalakok mennyisége. Emellett a közös mieloid prekursor sejtek (CMP) száma is szignifikánsan magasabb a kontrollállatokhoz képest.

Konklúzió: Az Mcl-1 antiapoptotikus fehérje kiütése egerekben fenotípusos eltérésekhez vezet. Az Mcl-1 KO-egerek csontvelőjében a neutrofil granulociták mellett a vér többi alkotóelemének képződése is zavart szenved. A neutropéniás egerek lép megnagyobbodásának egyik oka a vörsvérsejtképződés áthelyeződése lehet, melyet a magas CMP-szint és sejt magvas eritrociták megjelenése igazol.

H-FAKTOR ALAPÚ, HIBRID KOMPLEMENT INHIBITOR FEHÉRJE LÉTREHOZÁSA

H. BARBAI VERONIKA, BENCZE DÁNIEL, UZONYI BARBARA, JÓZSI MIHÁLY

MTA-ELTE Komplement Kutatócsoport, ELKH, Immunológiai Tanszék, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

A H-faktor (FH) a komplementrendszer alternatív útjának fontos regulátor fehérjéje, 20 homológ ún. CCP (complement

control protein) doménből épül fel. Az N-terminális CCP1-4 (FH1-4) domének a komplementgátló aktivitásért, míg a C-terminális CCP19-20 domének különböző felszínekhez (elsősorban szíalsavon keresztül), ligandumokhoz és kovalensen leköötött C3b-hez való kötődésért felelősek. A H-faktor molekulacsaládba emberben még az FHL-1 fehérje és öt H-faktorttal rokon fehérje (FHR, factor H-related) tartozik. A H-faktor és az FHR fehérjéket kódoló gének mutációi kapcsolatba hozhatóak olyan betegségekkel, mint az időskori makuladegeneráció (AMD), atípusos haemoliticus uraemiás szindróma (aHUS) és a C3 glomerulopathiák (C3G). Az elmúlt években intenzív kutatás indult annak érdekében, hogy a komplementrendszer túlzott aktiválódását a rendszer különböző szintjein tudják gátolni. Célunk a C3 szintjén ható olyan inhibitor létrehozása volt, mely kompenzálni tudja az FHR5 fehérje komplementaktiváló hatását.

Ezért terveztünk egy olyan fehérjét, amiben egyesítjük az FHR5 egyes ligandumkötő doménjeit az FH szabályozó doménjeivel (FH1-4 FHR5X1). Sf9 rovarsejtben előállítottuk, majd tisztítottuk az új rekombináns fehérjét. ELISA-val kimutattuk a kötődését különböző ligandumokhoz (C3b, mCRP, DNS) és kompetícióját a H-faktorttal. Az FH1-4 FHR5X1 fehérjénk folyadékfázisban és szilárd felszínhez kötve is rendelkezik kofaktor-aktivitással (azaz I-faktor jelenlétében képes a C3b-t inaktíválni, elhasítani a C3b α -láncát). Hemolízis esszével vizsgáltuk birka vörösvérsejteken, hogy milyen hatással van az FH1-4 FHR5X1 rekombináns fehérje a sajátához hasonló sejtek védelmére. Eredményeink azt mutatják, hogy az FH1-4 FHR5X1 csak kismértékben csökkentette a hemolízist.

A továbbiakban más komplementaktivátorok esetében is vizsgálni fogjuk a fehérjét, és tervezzük a hibrid fehérje további módosításainak létrehozását, hogy növeljük a fehérjénk inhibitor tulajdonságát.

A BNP SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA A LANGERHANS-SEJTEK IMMUNFOLYAMATAIBAN

HORVÁTH DOROTTYA,^{1, 2} PÉNZES ZSÓFIA,^{1, 2} SHAHRZAD ALIMOHAMMADI,^{1, 2} SZÖLLŐSI ATTILA GÁBOR¹

¹Immunológiai Intézet, Debreceni Egyetem, Debrecen

²Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola, Debreceni Egyetem, Debrecen

A szervezetben lévő homeosztázis fenntartásához nélkülözhetetlen az immunrendszer és idegrendszer közötti kommunikáció. Ez a szoros kapcsolat megfigyelhető az olyan gyulladásos bőrbetegségeknél, mint az atopiás dermatitis és a psoriasis. Ezen betegségek lefolyására jelentős hatással bírnak az érző neuronok által termelt faktorok, pl. a neuropeptidek. Ezt igazolja azon megfigyelés, amely során gyulladásos bőrbetegségeknél neurológiai deficit következtében a betegség léziói visszahúzódtak az érzéskiesés területén. A neuro-

peptidek kulcsszerepet játszanak a bőr immunitásának fenntartásában, a gyulladásos folyamatokban. A gyulladásos dermatitisek kialakulása sok esetben függ a bőrben található antigén-prezentáló sejtektől, pl.: Langerhans-sejtek, amelyek anatómiailag közel helyezkednek el a bőr immunitásában résztvevő neuropeptideket termelő neuronokhoz.

Az eddigi közlemények azt mutatják, hogy a BNP a bőrben lévő viszketés kialakulásának az egyik kulcsmediátora, valamint szerepe van a neuroimmun kommunikációban. A megemelkedett BNP-szint a bőrben a keratinociták és a dendritikus sejtekből gyulladásos és viszketés kialakulását elősegítő citokinek felszabadulását eredményezi.

A fentiek alapján munkacsoportunk célja a bőrben lévő neuronok és LC-k közötti kommunikáció feltárása, ezen belül a BNP hatásának vizsgálata az LC-k immunfolyamataira.

RNS szekvenálási adataink alapján a BNP-receptor (NPR1) génjének expresszióját detektáltuk monocitából differenciált Langerhans-sejtjeinkben. Sejtjeink differenciálódását BNP kíséretében, áramlási citométerrel követtük nyomon, melyből azt állapítottuk meg, hogy a BNP-kezelés megemelte a CD1a+ és a Langerin+ sejtek arányát. További kísérleteinkben BNP hatását néztük sejtjeink maturációjára, TLR-agonisták (PGN, CL075) segítségével, a megfelelő maturációs markerek használatával. Az összegyűjtött felülúszókból ELISA-módszerrel vizsgáltuk az LC-k neuropeptid-kezelést és -aktivációt követő citokintermelését. Mindemellett allogén T-sejt-kultúrák létrehozásával elemeztük, hogyan befolyásolják a BNP-kezelt LC-k a T-sejt-proliferációt.

EGÉSZSÉGES BŐRRÉGIÓK STRATUM CORNEUMÁNAK TÖMEGSPEKTROMETRIÁS VIZSGÁLATA

KAPITÁNY ANIKÓ,¹ JENEI ADRIENN,¹ KALLÓ GERGŐ,² DAJNOKI ZSOLT,¹ SZABÓ LILLA,¹ SOMOGYI ORSÓLYA,¹ GÁSPÁR KRISZTIÁN,¹ SZEGEDI ANDREA,¹ CSÖSZ ÉVA²

¹Bőrgyógyászati Tanszék, Debreceni Egyetem ÁOK, Debrecen

²Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Proteomikai Szolgáltató Laboratórium, Debreceni Egyetem ÁOK, Debrecen

A bőr barrier funkciójában fontos szerepe van a keratinociták által termelt antimikrobiális peptideknek (AMP-k), melyek a stratum corneum felszínére kerülve hozzájárulnak az egészséges bőr homeosztázisának fenntartásához. Korábbi munkánk során bőrbioptizás mintákon kimutattuk, hogy az AMP-k mennyisége az egészséges bőrben régióspecifikus eltérést mutat (faggyúmirigyben szegény SGP, apokrin mirigyben gazdag AGR, faggyúmirigyben gazdag SGR bőr), valamint gyulladásos bőrbetegségeknél mennyiségük az egyensúlyi állapothoz képest eltolódik.

Jelen kutatásban egy új, nem invazív mintavételezési eljárást, a tape-stripping technikát (D-Squame korongok segít-

sége) alkalmazva, tömegspektrometriás módszerrel kombinálva és a módszert tökéletesítve vizsgáltuk a stratum corneum fehérje (AMP) tartalmát. Vizsgálatainkhoz egészséges SGP (lábszár, alkar), AGR (hónalj) és SGR (arc) bőrterületekről gyűjtöttünk stratum corneum mintákat, és vizsgáltuk az AMP-k (S100A7/8/9, hBD1/2/3/4, LL37, LCN2, TSLP, DCD, lizozim, LACRT) mennyiségét a különböző régiókban. Pozitív kontrollként az ugyanezen területekre lokalizálódó gyulladásos bőrbetegségek léziójából származó mintákat használtuk.

Tapasztalataink alapján hexánmentes elúciós módszerrel szignifikánsan nagyobb peptidmennyiséget lehet kinyerni a korongokról, mint hexán alapú eljárással. Az általunk vizsgált 18 peptid közül 9-et tudtunk detektálni egészséges vagy gyulladásos mintákban. A stratum corneumban jelen levő AMP-k közül az S100A8, LCN2, LACRT és LYZ mennyiségét tekintve jelentős topográfiai eltérést tudtunk detektálni a három különböző egészséges bőrrégió között. Ezen mininálisan invazív, reprodukálható mintavételi technika nem csak kutatási és diagnosztikai célokra alkalmazható, hanem akár különböző bőrbetegségek terápiájának nyomon követésére is alkalmas eljárás lehet.

AZ IL-23 SZEREPE A KERATINOCITÁK IMMUNVÁLASZÁBAN

KELEMEN EVELYN,^{1, 2} DANIS JUDIT,^{1, 3, 4} ÁDÁM ÉVA,¹

SÁGI STELLA MÁRTA,¹ KEMÉNY LAJOS,^{1, 3, 4} BATA-CSÖRGŐ ZSUZSANNA,^{1, 3} SZÉLL MÁRTA^{2, 3}

¹Szegedi Tudományegyetem, Bőrgyógyászati-és Allergológiai Klinika, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, Orvosi Genetikai Intézet, Szeged

³MTA-SZTE Dermatológiai Kutatócsoport, Eötvös Loránd Kutatási Hálózat, Szeged

⁴HCEMM-SZTE, Skin Research Group, Szeged

A keratinociták olyan nem professzionális immunsejtek, melyek aktív résztvevői a természetes immunválasznak, de módosíthatják a szerzett immunválasz lefolyását is. Ezen folyamatok kontrollálatlanná válása olyan gyulladásos betegségekhez vezet, mint például a lakosság 2%-át érintő pikkelysömör. Az IL-23 egy heterodimer struktúrájú citokin, mely emelkedett expressziót mutat pikkelysömörben, és ezzel fokozza a betegségben kialakuló gyulladást. Ez a citokin az utóbbi években a pikkelysömör-terápiák egyik legfontosabb célpontjává vált. A pikkelysömör patogenezisében nagy szerepet játszanak a sejtek abnormális ütemű osztódása miatt jelenlévő citoplazmatikus, szabad nukleinsavak.

Célunk annak feltérképezése, hogy a szabad nukleinsavak milyen hatással vannak a hámsejtek immunválaszára, különös tekintettel az általuk termelt IL-23-ra. A gyulladásos folyamatok indukálásához normál humán keratinocitákat (NHEK) transzfektáltunk szintetikus dsDNS-analóg poly(dA:dT)-vel és dsRNS-analóg poly(I:C)-vel, valamint további kezeléseket vé-

geztünk pikkelysömör-specifikus citokinekkal (TNF α , IL-17A, IL-12). Eredményeink szerint a nukleinsav-analógok és a citokinkezelések egyaránt emelkedett IL-23A mRNA expressziót okoztak, de különböző mértékben és különböző kinetikával. Annak tisztázására, hogy a szabad nukleinsavak mely receptorokon és útvonalakon keresztül fejtik ki hatásukat az IL-23 mRNA expressziójára, számos nukleinsav-receptort csendesítettünk (TLR3, RIG-I, IFIH1, cGAS), és a jelátviteli útvonalak felderítésére (MAP-kináz, STAT és NF- κ B) specifikus gátlószereket alkalmaztunk. Ezt követően qPCR-módszerrel vizsgáltuk az IL-23A mRNA expressziójának változásait.

Vizsgálatainkban az IL-23 mRNA-expressziót a vizsgált nukleinsav-receptorok közül a TLR3 csendesítése, a gátolt útvonalak közül pedig a MAP-kinázok és az NF- κ B-molekula gátlása befolyásolta legnagyobb mértékben.

Eredményeink arra utalnak, hogy a szabad nukleinsavak specifikus receptorokon és jelátviteli utakon keresztül szabályozzák a hámsejtek IL-23 termelését, és annak fokozásán keresztül is hozzájárulnak a pikkelysömörös gyulladás kialakulásához.

Támogatás: UNKP-21-3-SZTE-95, NKFIH-K128736.

A NYIROKEREK SZEREPÉNEK VIZSGÁLATA AUTOIMMUN ARTHRITISBEN

KEMECSEI ÉVA, KOVÁCS GÁBOR, ARADI PETRA, JAKUS ZOLTÁN

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

Bevezetés: A rheumatoid arthritis az egyik legelterjedtebb krónikus autoimmun betegség, mely az immunrendszer kóros aktivációján keresztül az ízületek károsodásához vezet. Jól ismert az immunrendszer és a nyirokrendszer szoros együttműködése, azonban jelenleg még nem tisztázott a nyirokerek szerepe autoimmun gyulladásos betegségekben.

Módszer: A vizsgálatainkhoz *Flt4kd/+* egértörzset használtunk, amelyben a bőr nyirokerei hiányoznak. Az autoimmun arthritist a K/BxN szérumsztransfer modell segítségével indukáltuk. A szérumsztransfer hatását a kísérleti állatokon bokavastagság-méréssel és klinikai pontszám meghatározásával monitoroztuk. Az ízületeket paraffin alapú szövettani módszerrel, rutin és immunfluoreszcens festési eljárások segítségével vizsgáltuk.

Eredmények: Kísérleti egereinkben hatékonyan kivágtottuk az autoimmun arthritist a K/BxN szérumsztransfer modell segítségével. A bokavastagság és a klinikai pontszám meghatározása alapján elmondhatjuk, hogy az *Flt4kd/+* egerekben kisebb mértékű gyulladás alakult ki a végtagok környékén a vad típushoz képest. A gyulladás során a nyirokerek számának növekedését, valamint morfológiájának változását figyeeltük meg a bokaizületből készült szövettani mintákban.

Következtetés: Eredményeink arra utalnak, hogy a nyirokerek szerepet játszanak az autoimmun arthritis patogenezisében. Folyamatban lévő kísérleteinkben jellemezni kíván-

jük a kísérleti állatokban az autoantitest-szint változását a transzfert követően. Továbbá folyamatban van a betegség vizsgálata egy genetikai egérmodellen is, amelyben indukálható módon törölhetőek a nyirokerek. Eredményeink hozzájárulhatnak a betegség patogenezisének mélyebb megértéséhez, ezáltal egy hatékonyabb terápia kialakításához.

AZ SRC-SZERŰ ADAPTOR FEHÉRJE VIZSGÁLATA KOLLAGÉNINDUKÁLT ARTHRITIS ÁLLATMODELLBEN

KIRÁLYHIDI PANNA,¹ BADARI NOÉMI,¹ PÓS ZOLTÁN,¹ NÉMETH TAMÁS,² MÓCSAI ATTILA,² BÚZÁS EDIT,¹ NAGY GYÖRGY^{1, 3}

¹Semmelweis Egyetem, Genetikai, Sejt- és Immunbiológiai Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

³Semmelweis Egyetem, Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Tanszék, Budapest

Célkitűzések: A szerzők korábbi eredményei alapján a rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő betegek szervezetében megnő a tumor nekrosis faktor alfa (TNF α) expressziója, és fokozódik a T-sejt-receptor CD3-zétalánc degradációja. A TNF α expressziójának fokozódása az Src-szerű adaptor fehérje (SLAP) szintjének emelkedéséhez vezet, mely serkenti a CD3-zéta lánc proteasomális lebontását. A szerzők munkájuk során a SLAP hiányát funkcionális vizsgálatokkal figyelték meg a RA egyik állatmodelljében, a kollagénindukált arthritisben (CIA).

Módszerek: A szerzők a vad típusú ($n = 3$), heterozigóta ($n = 12$) és SLAP-KO ($n = 12$) C57BL/6J egereket 9–11 hetes korukban komplett Freund adjuváns és II. típusú kollagén megfelelő arányából létrehozott oltóanyaggal oltották, majd állapotukat hetente kétszer monitorozták. Az egerek minden állapotfelmérésekor megállapításra került a súlyossági pont skála (0–4). Minden végtag külön pontszámmal bír, ezzel nyomon követhető az egerekre vonatkozó összesített súlyossági pont skála (0–16), valamint a végtagok közötti eltérések a betegség kialakulása folyamán. A tünetek megjelenését követően funkcionális vizsgálatok is történtek.

Eredmények: Az arthritis aktivitása az átlagos összesített súlyossági skála alapján 5, 6 és 8 héttel a CIA indukálását követően vad, heterozigóta és SLAP-KO egerekben 2 vs. 3,08 vs. 0 ($P < 0,0001$); 6 vs. 5,6 vs. 0 ($P < 0,0001$); 8 vs. 7,91 vs. 0 volt ($P < 0,0001$).

Következtetés: A SLAP hiánya akadályozza a CIA kialakulását.

Támogatás: A kutatás az Innovációs és Technológiai Minisztérium támogatásával, a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal által az Új Nemzeti Kiválóság Program keretében, valamint az OTKA NN 111023 segítségével készült.

KRITIKUS LEUKAEMIAPROFILOK A SUGÁRZÁS ÉS AZ EXTRACELLULÁRIS VEZIKULÁK OKOZTA LEUKAEMIÁKBAN

KIS DÁVID, HARGITAI RITA, PERSA ESZTER, SZATMÁRI TÜNDE, KIS ENIKŐ, SÁFRÁNY GÉZA, LUMNICZKY KATALIN

Nemzeti Népegészségügyi Központ, Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Főosztály, Sugárorvostani Osztály, Budapest

A sugárzás okozta daganattípusok közül elsőként a leukémiát ismerték fel, azonban a sugárzásindukált kialakulási mechanizmusról és az alacsony dózisok hatásairól még keveset tudunk. Hiánypótló *in vivo* egérmodellt alkottunk, hogy jobban megismerjük a kis- és nagy dózisu besugárzás és a sugárérzékeny csontvelősejtekből származó extracelluláris vezikulák (EVk) patobiológiai szerepét a sugárzás indukálta leukémiákban.

A hematológiai betegségek kialakulását CBA-egerekben élethosszig tartó nyomonkövetéssel vizsgáltuk. Besugarazott, csontvelői EVk-kel kezelt és kombinált (besugárzás + EVk) kezelésen átesett egerekben a vérképzőrendszer kóros elváltozásait csontvelősejtekből és lépsejtekből multikolor áramlási citometriával mutattuk ki és kategorizáltuk, kiegészítve genetikai és szövettani vizsgálatokkal. Az itt közölt munka egy előzetes eredmény, amely bemutatja a kezelési típusokban előforduló, az ionizáló sugárzás és az EVk okozta leukémiák sejtprofilját. Pontos lymphoid és myeloid leukémia incidenciaarányok a genetikai és szövettani vizsgálatok után állapíthatók meg.

Dózisfüggést mutat a lymphoid leukémiák és lymphomák előfordulása: spontán kialakulásuk 2,44%(1/41), 0,1Gy besugárzásra 6,41%(5/78), 3Gy besugárzásra 19,05%-ra (8/42) emelkedett. Kiemelendő, hogy 3Gy után B-sejtes leukémiák és lymphomák aránya 14,29% (6/42). A 3Gy-vel besugarazott és EVk-kel kezelt állatokban a limfoproliferatív betegségek előfordulása csökkent: 3Gy besugárzás + kontroll EVk adása után 7,89%-ra (3/38) és 3Gy besugárzás + besugarazott állatból származó EVk beoltása után 11,63%-ra (5/43). Myeloid leukémiák gyakorisága 3Gy besugárzás hatására 23,81% (10/42), 3Gy besugarazott + kontroll EVk-kel kezelt állatokban 21,05% (8/38) és 3Gy besugarazott EVk-kel oltottakban 25,58% (11/43), láthatóan közel azonos előfordulásúak. Az akut myeloblasztikus leukémiák előfordulása 3Gy hatására 4,76%(2/42), azonban a 3Gy besugarazott és EVk-kel oltott állatokban 18,42%-ra (8/38) és 13,95%-ra (6/43) emelkedett.

Eredményeink bizonyítják az EVk jelentős szerepét a leukémiák kialakulásában. Az EVk által közvetített információ-tartalom a lymphoid vonalon csökkenti, míg myeloblastoid vonalon növeli a leukémiák előfordulási gyakoriságát.

Támogatás: Euratom research and training programme 2014-2018, szerződésszám: 662287 (CONCERT).

A NYIROKEREK SZEREPÉNEK JELLEMZÉSE AZ mRNS-LNP ALAPÚ VAKCINÁK INDUKÁLTA IMMUNVÁLASZBAN

KOVÁCS GÁBOR,¹ KEMECSEI ÉVA,¹ SZŐKE DÁNIEL,¹ MOLNÁR KORNÉL,¹ PARDI NORBERT,² JAKUS ZOLTÁN¹

¹Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

²University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, PA, USA

Bevezetés: A lipid nanopartikulumokba (LNP) csomagolt hírvivő RNS-ek (mRNS-LNP-k) az utóbbi időben bizonyították hatékonyságukat vakcinaként, a vészhelyzeti használatra engedélyezett SARS-CoV-2 elleni vakcinák közül kettő is ezen technológián alapul. Az elérhető adatok alapján jelentős sejtes, valamint humorális immunválaszt képesek kiváltani, azonban a pontos hatásmechanizmus máig sem teljesen ismert. A nyirokrendszer fontos szereplője számos immunfolyamatnak, ugyanakkor szerepük az mRNS-LNP alapú vakcinák indukálta immunválaszban máig sem ismert.

Módszer: Kísérleteinkben vad típusú egereket, valamint egy indukálható genetikai nyirokérhiányos modellt alkalmaztunk, melyben lokálisan törölhetők a nyirokerek. Kísérleteinkben vizsgáltuk a fluoreszcensen jelölt LNP-k nyirokérfüggő elvezetődését, valamint eGFP-t kódoló mRNS-LNP injektálásával az mRNS kifejeződését. Továbbá vizsgáltuk a mRNS-LNP alapú vakcina által kiváltott humorális immunválasz erősségét a nyirokérfunkció függvényében úgy, hogy a kontroll állatokat ép nyirokerekkel rendelkező területen vakcináltuk, míg más állatoknál a vakcinát olyan régióba injektáltuk, ahol előzetesen töröltük a nyirokereket.

Eredmények: Eredményeink alapján a fluoreszcensen jelölt LNP-k a nyirokerekben keresztül elszállítódnak a regionális nyirokcsomóba. Továbbá megfigyeltük, hogy eGFP-t kódoló mRNS-LNP injektálást követően ezek a nyirokerekben keresztül elszállítódnak, az eGFP a nyirokcsomóban kifejeződik, a jel még 14 nappal a beadást követően is detektálható. A nyirokérhiányos területen vakcinált állatokban az antitesttiter kisebbnek bizonyult az ép nyirokerekkel rendelkező területen injektált állatokéhoz képest.

Következtetés: Eredményeink alapján az LNP-k a nyirokerekben keresztül elszállítódnak a regionális nyirokcsomóba, valamint az LNP-kbe csomagolt mRNS-ek kifejeződnek ezekben a nyirokcsomókban. Továbbá eredményeink alapján feltételezhető, hogy a vakcináció helyén az ép nyirokérfunkció hozzájárul a humorális immunválasz kialakulásához. Jelenleg folyó kísérleteinkben az ezen jelenség hátterében álló folyamatokat vizsgáljuk.

A HUMÁN CR2 A BCR GÁTLÓ KORECEPTORA B-SEJTEKEN

KOVÁCS KRISTÓF GYÖRGY,¹ MÁCSIK-VALENT BERNADETT,² MATKÓ JÁNOS,¹ BAJTAY ZSUZSA,^{1, 2} ERDEI ANNA^{1, 2}

¹Eötvös Loránd Tudományegyetem, Immunológiai Tanszék, Budapest

²Eötvös Loránd Tudományegyetem, MTA-ELTE Immunológiai Kutatócsoport, Budapest

Bevezetés: A CR2-t (2-es típusú komplementreceptor, CD21) a BCR (B-sejt-receptor) aktiváló koreceptoraként tartják számon emberi és egér-B-sejteken egyaránt, főként egérkísérletekre alapozva. A humán CR2 szakirodalma azonban ellentmondásos, az egér-B-sejtek eredményei pedig nem mindig általánosíthatók emberre. Kutatásunkban célul tűztük ki e fontos, ám vitatott kérdés tanulmányozását és a humán CR2 szerepének tisztázását.

Módszerek: Emberi, nyugvó mandula-B-sejteket és perifériás vér-B-sejteket streptavidinnel keresztkötött C3d-t (a CR2 természetes ligandumaként) és anti-IgG/A/M szuboptimális dózist (gyenge BCR-stimulusként) különböző koncentrációkban tartalmazó komplexekkel kezeltünk. Vizsgáltuk a BCR és CR2 keresztkötésének az azonnali Ca²⁺-válaszra, a CD69 korai aktivációs marker expressziójára, az IL-6 proinflammatorikus citokin szekréciójára, a sejtciklus továbbhaladására, a proliferációra és az antitestek (IgM és IgG) termelésére gyakorolt hatásait.

Eredmények: A Ca²⁺-válasz kiváltására önmagában képtelen, szuboptimális BCR-stimulus C3d-vel keresztkötve az intracelluláris Ca²⁺-koncentráció szignifikáns emelkedését okozta, jelátviteli folyamatok beindulását jelezve az emberi mandulából izolált B-sejteken. A BCR és CR2 keresztkötésének további következményeit vizsgálva azt találtuk, hogy a CD69 expresszióját, az IL-6-szekrécióját, a sejtek proliferációját, valamint IgM- és IgG-termelését szignifikánsan és dóziszfüggően gátolta, különösen szuboptimális BCR-stimulus esetében. Hasonló eredményeket kaptunk az emberi vérből izolált B-sejtek esetében is. Mindez azt bizonyítja, hogy emberben a C3d a B-sejt-ciklust feltartóztatja, ellentétben az egér B-sejtekkel, ahol a C3d növekedési faktorszerű szereppel bír.

Következtetés: Eredményeink alapján a humán CR2 a BCR gátló koreceptora B-sejteken. Feltételezzük, hogy ennek hátterében az emberi B-sejtek aktivációját jelentősen gátló CR1-et tartalmazó CR1/CR2-komplexek működése áll. Így emberben a CR2 liganduma, a C3d nem tekinthető a humorális immunválasz molekuláris adjuvánsának – az egérrel szemben.

Támogatás: OTKA (K112011), MTA, ELTE (TKP2020-IKA-05), Széchenyi (VEKOP-2.3.3-15-2017-00021).

β2-INTEGRINEK SZEREPE EMBERI MIELOID SEJTEK MIGRÁCIÓJÁBANLUKÁCSI SZILVIA,¹ BALAZSIN VIKTOR,² ERDEI ANNA,^{1, 2} BAJTAY ZSUZSA^{1, 2}¹MTA-ELTE Immunológiai Kutatócsoport, ELKH, Budapest²Immunológiai Tanszék, ELTE, Budapest

A β2-integrin család négy heterodimer receptort foglal magába: LFA-1 (CD11a/CD18), CR3 (CD11b/CD18), CR4 (CD11c/CD18) és CD11d/CD18. Közülük a CR3 és a CR4 komplementreceptoroknak sokszor azonos szerepet tulajdonítanak, ugyanis az extracelluláris doménjeik nagyfokú szerkezeti hasonlóságot mutatnak, és ligandumspecifitásuk is részben átfedő. Kutatócsoportunk korábbi eredményei azonban munkamegosztást bizonyítottak a két komplementreceptor között, hiszen fiziológias körülmények között a CR3 játszott a iC3b-vel opsonizált *Staphylococcus aureus* fagocitózisában a fő szerepet, míg a fibrinogénhez való adherenciában a CR4 domináns funkcióját mutattuk ki. Jelenlegi kutatásunk célja a receptorok migrációban betöltött szerepének felderítése és a sejtmotilitáshoz elengedhetetlen receptor átrendeződés vizsgálata.

Monocita eredetű makrofágok és dendritikus sejtek migrációs kapacitását transwell esszé segítségével mértük fiziológias és LPS-indukált gyulladásos körülmények között. Az LPS hatását a receptorok internalizációjára és reciklizációjára áramlási citometriával és konfokális mikroszkópiával követtük nyomon. A fehérjék lebomlásának arányára az internalizált receptorok és a lizoszómák közötti kolokalizáció mértékéből következtettünk.

Eredményeink bizonyítják, hogy mind a CR3, mind a CR4 részt vesz a sejtek migrációjában, melyhez a receptorok gyors aktivációja és folyamatos reciklizációja társul. Ezzel ellentétben az LFA-1 molekula sejtfelszíni mennyisége változatlan maradt, melyet az LPS jelenléte sem befolyásolt. Az intracelluláris receptorok és a lizoszómák között tapasztalt alacsony kolokalizációs ráta alátámasztja, hogy a receptorok nem az endoszomális lebontás útvonalára érkeznek, hanem a sejtek felszínére visszakerülve újbóli ligandumok megkötésére válnak alkalmassá. A transzmigrációban való részvétel és a gyors reciklizáció alátámasztja a receptorok jelentőségét a leukociták mozgásában. Ezért fontosnak tartjuk tovább vizsgálni az internalizáció vezikuláris útvonalait és az intracelluláris receptorok újbóli kikerülésének mechanizmusát.

A CYTOKERATIN-20, MINT AZ AKUT GRAFT VERSUS HOST BETEGSÉG (aGvHD) ÍGÉRETES PLAZMA BIOMARKERELUPSA NIKOLETT,^{1, 2} SZEGEDI ÁKOS,² REMÉNYI PÉTER,³ MASSZI TAMÁS³
MIKALA GÁBOR,³ SARA DEOLA,⁴ ARUN LAKSHMANAN,⁵
ANNALISA TERRANEGRA,⁵ BUZÁS I. EDIT,¹ PÓS ZOLTÁN^{1, 2}¹Semmelweis Egyetem, Genetika, Sejt-és Immunbiológiai Intézet, Budapest, Magyarország²Semmelweis Egyetem, Genetika, Sejt-és Immunbiológiai Intézet Kísérletes és Transzlációs Immunomikai Kutatócsoport, Budapest³Dél-pesti Centrumkórház – Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Hematológiai és Össejt-transzplantációs Osztály, Budapest⁴Sidra Medical Research Center, Translational Medicine/Research, Doha⁵Sidra Medical Research Center, Laboratory of Nutritional Genomics and Metabolism, Doha

Az akut graft versus host betegség (aGvHD) az allogén vérképző őssejt-transzplantációt (aHSCT) követően fellépő egyik leggyakoribb és potenciálisan halálos szövődmény. A betegség szérummarkereinek azonosítása továbbra is kielégítetlen klinikai igény, mely kulcsfontosságú a korai diagnózishoz és a klinikai ellátás javításához.

Kísérleteink során az aHSCT-n átesett felnőtt betegek kiválasztott plazmafehérjeinek összehasonlító elemzését kívántuk elvégezni az aGvHD, és különösen annak szervi, gasztrointesztinális és kután manifesztációjának esetén, új diagnosztikai és prediktív markereinek azonosítása érdekében.

A kiválasztott gasztrointesztinális (FABP2, CK20, occludin) és kután (CK15) fehérjéket diagnosztikai érzékenységük, specifitásuk és prediktív értékük szempontjából vizsgáltunk, összevetve a két ismert, szövetspecifikus, diagnosztikus aGvHD-markerral a Reg3α és az elafin fehérjékkel, mint kontrollokkal. A diagnosztikus értéket ELISA-módszerrel határoztuk meg egy 40 fős betegből álló mintaszettben, amelyet a szervi manifesztációk szerint négy csoportra osztottunk, azaz a bőr aGvHD-t, a bél aGvHD-t, mindkettőt vagy aGvHD-t nem mutató aHSCT-betegekre (n = 10). A prediktív értéket az aHSCT-t követő 0., 7., 14., 21., 28. és 100. napon (összesen n = 67) elemzett, független betegcsoporton is értékeltük.

Eredményeink arra utalnak, hogy míg a plazma FABP2 az aGvHD új diagnosztikai markereként szolgálhat felnőtt aHSCT betegeknél (ANOVA p = 0,030), addig a plazma CK20 a súlyos aGvHD ígéretes diagnosztikai biomarkerjelöltje (ANOVA p = 0,025). A FABP2 (ROC = 0,754) és a CK20 (ROC = 0,759) érzékenysége és specifitása a kontroll markerekkel összevetve az elafinénál magasabb (ROC = 0,708), míg a Reg3α-nál (ROC = 0,868) alacsonyabb volt.

Tehát amíg a FABP2 prediktív értéke korlátozott, ha van egyáltalán, addig az alacsony plazma-CK20-szint vélhetően hajlamosít a súlyos GvHD kialakulására.

BAKTERIÁLIS KOMPONENSEKNEK KITETT MEZENHIMÁLIS SZTRÓMASEJTEK ANTIVIRÁLIS ÉS IMMUNMODULÁLÓ KAPACITÁSA RÉSZBEN A BAKTERIÁLIS EXOSZÓMÁKTÓL FÜGG

MUZSAI SZABOLCS,^{1, 2} TÓTH MÁRTA,^{1, 3} TÜRK-MÁZLÓ ANETT,^{1, 3}
ORE-MATAN MARYANOVSKY,¹ RAJNAVÖLGYI ÉVA,¹ BÁCSI ATTILA¹

¹Immunológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem

²Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

³Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Debreceni Egyetem

A humán mikrobiótához tartozó *Lactobacillus*okból származó extracelluláris vezikulák részt vesznek a mikrobióta és a gazdasejtek közötti kommunikációban fiziológiás és patológiás állapotokban, például vírusfertőzések esetén is. A mikrobióta mellett a számos szövetben – beleértve a gyomor- és bélrendszer szöveteit – található mezenhimális sztrómasejtek (mesenchymal stromal cells – MSC-k) is részt vesznek a vírusellenes válaszok szabályozásában, receptoraik segítségével képesek érzékelni a szervezetbe jutó kórokozókat, befolyásolják a sejtes válaszokat, és fenntartják a homeosztázist. Tanulmányunkban a *Lactobacillus* eredetű komponensek/anyagcseretermékek és a sztrómasejtek által közvetített antivirális és immunmoduláló tulajdonságok közötti kapcsolatot vizsgáltuk.

In vitro rendszerünkben az MSC-szerű (MSC-like – MSCl) sejteket előinkubáltuk a *Lactobacillus* (*L.*) *casei* BL23 és a *Lactobacillus reuteri* ATCC PTA-6475 tenyészetek teljes és exoszóma-mentes felülúszójával. Ezután a sejteket poly(I:C)-vel és 3p-hpRNS-sel aktiváltuk a vírusfertőzések modellezésére. A monocitákat dendritikus sejtekké (moDS-ek) differenciáltattuk bakteriális komponenseknek kitett MSCl-sejtek kondicionált tápközegének (conditioned media – CM) jelenlétében. A sejtek fenotípusos változásait áramlási citometriával elemeztük. QPCR- és ELISA-módszereket alkalmaztunk a citokinek és kemokinek expressziós szintjének, valamint termelésének meghatározására.

Eredményeink azt mutatják, hogy az *L. reuteri* exoszómák eltávolítása nem, de az *L. casei*-ből származó exoszómák eltávolítása a felülúszókból csökkenti az IFN β expressziót poly(I:C)-aktivált MSCl-sejtekben. Az *L. casei* felülúszóval előinkubált és mindkét virális ligandummal aktivált MSCl sejtek tenyészetéből összegyűjtött MSCl-CM jelenlétében differenciáltatott moDS-k CD163 expressziója, valamint CXCL10- és IL-6-termelése részben módosítható az exoszómák bakteriális felülúszóból való depléciójával.

Összefoglalva, a probiotikus baktériumokból származó exoszómák potenciális szerepet játszhatnak a bakteriális komponensekkel/metabolitokkal előkezelt MSCl-sejtek virális stimulust követő megnövekedett válaszképességében és fokozott immunmoduláló kapacitásában, valamint rávilá-

gítanak a bakteriális törzsek közötti funkcionális különbségekre.

Támogatók: NKFIH K 125337 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projektek.

IMMORTALIZÁLT MIELOID PROGENITOROKBÓL DIFFERENCIÁLÓDÓ HOXB8 NEUTROFILSZERŰ SEJTEK FUNKCIONÁLIS VIZSGÁLATA EGEREK BEN

OROSZ ANITA, MÓCSAI ATTILA

Semmelweis Egyetem, Élettani Intézet, Budapest

A neutrofilek a normál immunválasz és a kóros gyulladás kialakulásának egyaránt fontos szereplői. Bár számos megközelítés létezik, vizsgálatuk mégis korlátozott a sejtek rövid élete és terminálisan differenciált volta miatt. Egy újszerű módszer kitűnhet a többi közül: egércsontvelőből izolált és kondicionálisan immortalizált, úgynevezett HoxB8 progenitorok in vitro körülmények között hosszú távon tenyészthetők, és ezekből nagy számban HoxB8 neutrofilszerű sejtek differenciálthatók. Mivel nem ismert ezen HoxB8-neutrofilek in vivo működése, ezért célunk az volt, hogy HoxB8-kimérák létrehozásával vizsgáljuk a HoxB8-neutrofilek funkcionális működését egerekben.

HoxB8 kimérákat hoztunk létre úgy, hogy letálisan besugárzott egerekbe intravénásan HoxB8-progenitorokat injektáltunk. A HoxB8-kimérákban megjelenő HoxB8-neutrofilek működését számos egysejt alapú és teljes neutrofil populációt igénylő gyulladásos kísérleti modellben vizsgáltuk.

HoxB8-progenitorok intravénás injektálásával a HoxB8-kimérákban megjelentek a donor eredetű HoxB8-neutrofilek. Ezek a neutrofilek képesek voltak migrációra és fagocitózisra is. A reverz passzív Arthus-reakcióban és a K/BxN szérumsztransfer arthritis modellben jellemző gyulladásos válasz a besugárzott, de donorsejteket nem kapott állatoknál nem alakult ki, azonban a HoxB8-kimérák a vad típusú állatokkal megegyező módon nagyfokú gyulladásos immunreakciót mutattak. Azok a HoxB8-kimérák, amelyekben a neutrofilek funkcionális aktivitásában kulcsfontosságú Syk tirozin kináz hiányos HoxB8-neutrofilek differenciálódtak, védettnek bizonyultak a K/BxN szérumsztransfer arthritis modellben.

Mindezen eredmények alátámasztják, hogy a HoxB8-progenitorokból in vivo differenciálódó HoxB8-neutrofilek működésüket tekintve hasonlósak a keringő neutrofilekhez. Funkcionális aktivitásukat pedig elvesztik egy, a működésükben elengedhetetlenül fontos gén (Syk) hiányában. Összességében tehát, a HoxB8-sejtek kiváló modelljei lehetnek a neutrofileket célzó kutatásoknak in vitro és in vivo megközelítésben egyaránt.

EGYEDI IMMUNGLOBULIN GÉNÁTRENDZŐDÉSEK VIZSGÁLATA ÚJ GENERÁCIÓS SZEKVENÁLÁSI TECHNIKÁKKAL KÉT MYELOMA MULTIPLEXBEN SZENVEDŐ BETEG ESETÉBEN

OSVÁTH MAGDOLNA,¹ MARX ANITA,¹ PIPEK ORSOLYA,² CSABAI ISTVÁN,² NAGY ÁKOS,⁴ BÖDÖR CSABA,⁴ MATULA ZSOLT,³ UHER FERENC,³ MIKALA GÁBOR,³ VÁLYI-NAGY ISTVÁN,³ KACSKOVICS IMRE¹

¹ELTE TTK Biológiai Intézet, Immunológiai Tanszék, Budapest

²ELTE TTK Fizikai Intézet, Komplex Rendszerek Fizikája Tanszék, Budapest

³Dél-pesti Centrumkórház, Országos Hematológiai és Infektológiai Intézet, Budapest

⁴Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

A myeloma multiplex egy olyan daganatos hematológiai megbetegedés, melyben megfigyelhető a malignusan transzformált plazmasejtek csontvelői burjánzása. A betegség hátterben egyrészt az előbb említett tumorsejtek elterjedése, másrészt az általuk termelt M-protein áll, ami a szervezetben lerakódva komoly panaszokból álló, úgynevezett „CRAB”-tünetegyüttest, illetve szívelégtelenséget is eredményezhet. A diagnosztizálás és nyomon követés klasszikus (CT, FACS, szérum elektroforézis) és új generációs (pl. qPCR, NGS) módszerekkel egyaránt zajlik; utóbbiak lényegesen érzékenyebb módszerek; általuk képesek lehetünk a betegség kiújulásának korábbi detektálására. Kutatásunk központi fogalma az MRD, minimális reziduális betegség (minimal residual disease); veszélye a relapszus során elszaporodó daganatsejtekben és azok potenciálisan megnövekedett terápiarezisztenciájában rejlik. Ekkor a betegség sokkal agresszívabbá válik, a mihamarabbi detektálás éppen ezért nagy hangsúlyt kap.

Feladatunk két nagy tumorterhelésű páciens maradványbetegségének monitorozásának céljából immunrepertoárunk vizsgálata volt, mely új generációs szekvenálással (NGS), digitális droplet PCR (ddPCR) és In Silico analízis segítségével történt. Ennek során a mielomás klónra jellemző immunoglobulin legdiverzebb, úgynevezett CDR3-szekvenciája nagy fontosságot kapott, mivel ez a betegség progressziója során állandó marad, így egy stabil biomarkernek minősül. Ennek a bizonyos CDR3-szekvenciának azonosítása és a különböző biológiai mintákban történő kimutatása lehetővé teszi a maradványbetegség mihamarabbi detektálását és nyomon követését, jelenősen megnövelve a páciens túlélési esélyeit.

Az eddigi eredményeink biztatóak, mivel mindkét nagy tumorterhelésű beteg könnyű- és nehézlánc szintű elemzése sikeresnek mondható genomi DNS-szinten, ezek egybevágtak a klinikai adatokkal, illetve a digital droplet PCR-vizsgálattal is.

A kutatás az ELTE Biotechnológia FIEK_16-1-2016-0005 számú pályázat, az ELTE Felsőoktatási Intézményi Kiválósági Program (NKFIH-1157-8/2019-DT) és a Dél-pesti Centrumkórház NVKP_16-1-2016-0005 számú pályázatának keretében valósult meg.

AZ ENDOKANNABINOIDOK HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA AZ EMBERI BŐR HIVATÁSOS ANTIGÉN-PREZENTÁLÓ SEJTJEKÉNT ISMERT LANGERHANS-SEJTRE

PÉNZES ZSÓFIA,^{1, 2} HORVÁTH DOROTTYA,^{1, 2} SHAHRZAD ALIMOHAMMADI,^{1, 2} MOLNÁR PETRA,¹ SZÖLLŐSI ATTILA GÁBOR^{1, 2}

¹Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola, Debrecen

A humán epidermiszben található egyetlen antigén-prezentáló sejt a Langerhans-sejt (LS). A LS-ek a dendritikus sejtek családjának prototipikus, nem limfoid tagjai. Az ebbe a családba tartozó sejtek markáns dendritikus morfológiával, jellegzetes fenotípussal és erős antigén-prezentáló képességgel rendelkeznek, a bőr elhagyása után a nyirokcsomókba való vándorlás után is. Az LS-ek elsősorban a szöveti homeosztázis fenntartásában játszanak döntő szerepet. Fontos funkciót hordoznak a veleszületett és adaptív immunitás összehangolásában, különböző kórokozók, például baktériumok vagy vírusok felismerésével, T-sejteknek való bemutatásával.

Előző kutatásokból már tudjuk, hogy a bőrben több sejt képes endokannabinoidok termelésére és lebontására, ugyanakkor nincs információnk arról, hogy ezen endogén mediátorok milyen hatással vannak a LS-ekre.

A leggyakoribb endokannabinoidok, úgymint az anandamid (AEA) és a 2-arachidonil glicerol (2-AG) általános anti-inflammatorikus hatással jellemezhetőek, mivel számos immunsejtben csökkentik a proinflammatorikus citokinek termelődését, a sejtek migrációját, vagy akár a sejtek apoptózist indukálják.

Így jelenlegi kutatásunk fő célja ezen endokannabinoidok (AEA és 2-AG) hatásának vizsgálata az emberi bőr hivatásos antigén-prezentáló sejtjeinek, a monocita eredetű LS-ek differenciálódására, életképességére, citokintermelésére. Ezen felül az endokannabinoidokat különböző Toll like receptor agonistákkal való együttesen is alkalmazzuk, ezáltal az aktivált LS-ekre kifejtett hatásokat is fel tudjuk térképezni.

Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy egyik vizsgált endokannabinoid sem befolyásolta a LS-ek életképességét. Az általunk vizsgált sejtfelszíni markerek, a legfőképp LS-ek karakterizálására szolgáló CD1a, CD207, illetve az érett fenotípus ellenőrzésére szolgáló CD83, CD86, DC-SIGN, HLA-DQ markerek voltak. Az endokannabinoidok nem, vagy kis mértékben voltak hatással a maturációs markerek változására.

A jövőbeli kutatások során fontos célpont lehet az, hogy

az endokannabinoidok miként befolyásolják a monocita eredetű LS-ek immunológiai funkcióit.

FUNCTIONAL INTERACTIONS BETWEEN HUMAN FOLLICULAR T CELL SUBSETS AND B CELLS

MUSTAFA TALIB, BALÁZS GYEBROVSKI, ANNA MÉSZÁROS,* KATA KÁLMÁN,* ANNA FODOR, GABRIELLA SÁRMAY

Department of Immunology, Eötvös Loránd University, Budapest

*equally contributed to the work

The immune response is considerably modulated by Programmed Cell Death-1 (PD-1) and its Ligand PD-L1, and they have been established to be a target for cancer immunotherapy. However, their involvement in autoimmune disorders like rheumatoid arthritis is still unclear. Understanding these markers' activities in healthy states should provide hints for reprogramming them in autoimmune diseases.

Our aim is to investigate how PD-1/PD-L1 affects the interaction between follicular T cells subsets and B cells.

PBMCs were isolated from peripheral blood of healthy individuals, then T and B cells were negatively selected by magnetic-activated cell sorting. Follicular T cell subsets were separated based on CD4 and CXCR5 positivity and the differential expression of CD25 (Tfr) and CD127 (Tfh). T and B cells were stimulated by antibodies against CD3+CD28 and CpG+anti-CD40. Proliferation was monitored by detecting dye dilution (CFSE). PD1 and PD-L1 expression were tested by flow cytometry.

Both PD1 and PD-L1 are expressed at a low level on resting T cell subsets and B cells, respectively. However, their expression is increased upon cell activation. High PD-L1 expression is associated with the regulatory function of B cells. By monitoring follicular T cell proliferation, we found that while Tfh cells proliferated at a lower percentage when co-cultured with CpG activated B cells than without B cells, proliferation of some Tfr cells and the Tfr subset was enhanced.

More work is needed to provide a better understanding of the PD-1/PD-L pathway in follicular T cells and B cells and to enable its therapeutic manipulation.

ANTIMIKROBIÁLIS PEPTIDEK VIZSGÁLATA ATÓPIÁS DERMATITISZBEN

SOMOGYI ORSOLYA,¹ KAPITÁNY ANIKÓ,¹ SZABÓ LILLA,¹ GÁSPÁR KRISZTIÁN,¹ HENDRIK ZOLTÁN,² SZEGEDI ANDREA,¹ DAJNOKI ZSOLT¹

¹Bőrgyógyászati Klinika, Debreceni Egyetem ÁOK, Debrecen

²Patológiai Intézet, Debreceni Egyetem ÁOK, Debrecen

Az atópiás dermatitisz (AD) krónikus, immunmediált gyulla-

dásos bőrbetegség, melynek kialakulásában fontos szerepet játszanak az antimikrobiális peptidek (AMP). Az irodalomban leírt eredmények alapján az AMP-k jelenléte az AD-ban el-
lentmondásos, ezért célul tűztük ki az expressziójuk vizsgálatát AD-ban.

Kutatásunkban génszinten, RT-qPCR-al az alábbi antimikrobiális peptidek kifejeződését vizsgáltuk: LL-37/Cathelicidin, Human Beta Defensin 1-4, illetve az S100 Calcium Binding ProteinA7, S100A8, S100A9, Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP), Rnase5, Rnase7, CCL20, Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI), Peptidase inhibitor 3 (PI3), Lipocalin-2 (LCN2), Adrenomedullin (ADM) és Lizozim. Fehérjeszinten immunhisztokémiai módszerrel az S100A8, LCN2, LL-37 és hBD-2 AMP-k jelenlétét detektáltuk. A kísérleteket 9 súlyos AD-ban szenvedő beteg léziós (AD-L) és nem léziós (AD-NL) bőrmintáin végeztük, kontrollként 9 db egészséges egyéntől származó, faggyúmirigyben szegény bőrmintát használtunk.

Eredményeink szerint AD-L bőrben az S100A7, S100A8, S100A9, LCN2, hBD2 és hBD4 AMP-k szignifikánsan nagyobb mennyiségben fejeződnek ki, mint a AD-NL és kontrollbőrmintákban. Ezzel szemben az Rnase5, Rnase7, ADM és hBD-1 expressziója szignifikánsan csökkent az AD-L bőrrégióban az egészséges, száraz bőrhöz képest. Kutatásunk alapján tehát némely AMP, bár szignifikánsan magasabb expressziót mutat AD-L bőrben, mint a kontrollmintákban, mennyiségük jelentősen kisebb psoriasisban, illetve rosaceában a mások által leírt mennyiségektől.

Véleményünk szerint ennek fontos szerepe van az AD patogenezisében, és további vizsgálatok szükségesek az AMP-expresszió, Staphylococcus kolonizáció és a barrierkárosodás között fennálló összefüggések feltárására.

DROSOPHILA PRIMER VÉRSEJTKULTÚRÁK DIFFERENCIÁLÓDÁSI POTENCIÁLJÁNAK VIZSGÁLATA

SUTUS ENIKŐ,¹ VIRÁG NIKOLETT,^{1, 2} JANKOVICS FERENC,³ SINKA RITA,⁴ HONTI VIKTOR¹

¹Drosophila Vérsejt Differenciálódás Csoport, Genetikai Intézet, Szegedi Biológiai Kutatóközpont

²Biológia BSc, Természettudományi és Informatikai Kar, Szegedi Tudományegyetem

³Drosophila Ivárasejt Fejlődési Csoport, Genetikai Intézet, Szegedi Biológiai Kutatóközpont

⁴Genetikai Tanszék, Természettudományi és Informatikai Kar, Szegedi Tudományegyetem

Az immunrendszer és a vérsejtekhez kapcsolódó tumorképződés tanulmányozására a Drosophila melanogaster széles körben alkalmazott modellszervezet. Immunsejtjei vagy más néven hemocitái, a gerincesek vérsejtjeihez hasonlóan, több hullámban, térben elkülönülő vérsejtképző kompartmentumokban differenciálódnak. Naiv körülmények között a lárvá-

keringésében csupán két véresejt-típus – plazmatocita és kristálysejt – található. Immunindukció hatására, valamint tumoros lárvákban egy harmadik véresejt-típus – a lamellocita – differenciálódik. Korábban úgy vélték, hogy lamellociták kizárólag progenitor sejtekből képződhetnek, azonban a terminálisan differenciált sejteknek gondolt fagocitáló plazmatocitákról bebizonyosodott, hogy immunindukált és tumoros lárvákban képesek eredeti funkciójukat megváltoztatni és tokképző lamellocitákká alakulni. Ezt a folyamatot transzdifferentiálódásnak nevezzük.

A plazmatocita-lamellocita átalakulás lépéseinek, illetve a folyamat szabályozásának jobb megértése érdekében létrehoztunk egy *ex vivo* sejtenyésztési módszert naiv, immunindukált és tumoros hemociták tanulmányozására. Tapasztalatunk szerint a hemociták könnyen fenntarthatók kultúrában, különösen, ha a tenyésztésben lamellociták is jelen vannak. Kultúránkban mindkét korábban leírt lamellocita típus – az I-es és II-es típusú lamellocita is – fenntartható, a plazmatociták pedig megőrizték osztódási és transzdifferentiálódási potenciáljukat.

Kidolgoztunk egy blaszticidin rezisztencián alapuló szelekciós rendszert, melynek segítségével szelektíven vizsgálhatjuk a különböző véresejt-populációk differenciálódási potenciálját. Azt reméljük, hogy kutatási eredményeink hozzájárulnak a véresejt plaszticitásának, a transzdifferentiálódás folyamatának és szabályozásának pontosabb megismeréséhez.

Kutatásainkat az OTKA K-131484 (VH), valamint a NKFIH-871-3/2020 pályázatok támogatásával valósítjuk meg.

A KERINGŐ FOLLIKULÁRIS T-HELPER-SEJT ÉS B-SEJT-ALCSOPORTOK RENDELLENES MEGOSZLÁSÁNAK PATOLÓGIÁS JELENTŐSÉGE SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEKBE

SZABÓ KRISZTINA, HORVÁTH ILDIKÓ FANNY, SZÁNTÓ ANTÓNIA, TARR TÜNDE, JÁMBOR ILONA, PÓLSKA SZILÁRD, PAPP GÁBOR

Debreceni Egyetem, ÁOK, Klinikai Immunológiai Tanszék, Debrecen

A B-sejt-hiperaktivitás és az emelkedett autoantitest-termelés kulcsszerepet játszik a primer Sjögren-szindróma (pSS) és szisztémás lupus erythematosus (SLE) patogenezisében. A B-sejtek szelekciója és a memória B-sejtek, illetve a hosszú életű, magas affinitású ellenanyagot termelő plazmasejtek kialakulása egy szigorúan szabályozott folyamat a germinális centrumban, amelynek irányításában a follikuláris T-helper (Tfh) sejtek kiemelt szerepet játszanak.

Vizsgálatainkban célul tűztük ki a cirkuláló (c) Tfh-sejt-alcsoportok (aktivált cTfh, cTfh1/cTfh2/cTfh17), follikuláris regulatív T (Tfr) sejtek és B-sejt-alpopulációk megoszlásának meghatározását áramlási citométerrel, illetve mágnesesen

szeparált cTfh- és B-sejtekből nyert RNS-mintákban, Illumina új generációs szekvenálással a pSS-ra és lupusra specifikus eltérések azonosítását a miRNS expressziós profilban.

Az aktivált cTfh-sejtek és Tfr-sejtek százalékos aránya mindkét betegcsoportban szignifikánsan emelkedett a kontrollértékekhez viszonyítva, és az értékek pozitív korrelációt mutattak a rutin szerológiai paraméterekkel pSS-ban. A Tfh-alcsoportok arányának vizsgálatakor nem találtunk szignifikáns különbséget a pSS-betegek és kontrollok között, míg lupusban a Tfh17-sejtek aránya szignifikánsan csökkent a kontrollértékekhez képest. A B-sejt-megoszlás vizsgálatakor azt tapasztaltuk, hogy a naiv, érett-naiv és tranzicionális B-sejtek százalékos aránya szignifikánsan emelkedett mind pSS-ben és lupusban a kontrollértékekhez viszonyítva, viszont az pSS-betegcsoportban a különbség összefüggést mutatott az autoantitest-pozitivitással is. A memória B-sejt-alcsoportok százalékos aránya mindkét betegcsoportban szignifikánsan csökkent, mely változások korreláltak a szerológiai paraméterekkel.

A Tfh- és Tfr-sejtek megoszlásában kialakult egyensúlyza-
var egy folyamatosan fennálló, hiperaktív humorális immun-
választ jelez, amely a szisztémás autoimmun betegségek pa-
togenezésre jellemző szerológiai elváltozásokban nyilvánul
meg.

Vizsgálataink az OTKA-PD121327 és OTKA-K124177 pályá-
zat támogatásával valósultak meg.

A KOMPLEMENT C9 HÁROM EPITÓPJÁNAK (BSI0449, BSI0581, BSI0639) HETEROGENITÁSA TÜDŐRÁKBAN

TORNYI ILONA,^{1, 2} LÁZÁR JÓZSEF,¹ PETTKÓ-SZANDTNER ALADÁR,³
MEDZIHRADESKY KATALIN,³ TAKÁCS LÁSZLÓ^{1, 2}

¹Debreceni Egyetem, Humángenetikai Tanszék, Debrecen

²Biosystems Immunolab Zrt., Debrecen

³Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Proteomikai Laboratórium, Szeged

A világ számos országában – jelenlegi ajánlások szerint LDCT-vel – végzett tüdőráksűrési programok bevezetésével próbálják korai stádiumban diagnosztizálni az elváltozásokat, és ezzel csökkenteni a tüdőrák halálozási arányát. A módszer hátrányai a nagy arányú álpozitív eredmény, a betegre terhelt sugárzás és a készülékelérhetőség helyszíni limitáltsága. A jövőben ezt várhatóan a folyadékbiopsziából nyert nukleinsav, metabolit, fehérje és más biomakerek fogják kiegészíteni.

A leggyakrabban használt, a betegség aktuális állapotát jelző biomakerek fehérjék, melyek immunoesszé technikákkal könnyen mérhetőek. Laboratóriumunk eredményei szerint az egyes fehérjéknél több biomarker releváns információt hordoznak a rájuk elhelyezkedő epitópok. Korábbi

vizsgálatainkban a C9-fehérjére vonatkozóan diszkrepanciát találtunk az egyes mAb-okkal detektálható epitópok szintjében a vérplazmában. Tüdőrákosokban (NSCLC+SCLC) a kontrollcsoporthoz viszonyítva találtunk olyan epitópot, aminek szintje a rákosokban emelkedett (BSI0639), ami csökkent (BSI0581), és olyat is, ami nem változott (BSI0449).

A BSI0449, BSI0581, BSI0639 mAb-ok által a kontroll és tüdőrákos betegekből precipitált komplexeket vizsgáltuk SDS-PAGE és tömegspektrometriás analízissel.

Különbségeket figyeltünk meg a sávok mintázatában Coomassie- és ezüsfestéssel is. A tömegspektrometriás analízis során kapott C9-fragmenteket visszatérképezve a C9-génre nem észleltünk változást, viszont a koprecipitált fehérjék mennyiségében és minőségében már jelentős eltérések voltak megfigyelhetők.

Eredményeink arra engednek következtetni, hogy a komplement C9-fehérje heterogén összetételű komplexekben kering, és ezek szintje eltérően változik a kontroll és a tüdőrákos mintákban.

A VAJSAV HATÁSA A DENDRITIKUS SEJTEK DIFFERENCIÁCIÓJÁRA ÉS ANTIVIRÁLIS TULAJDONSÁGAI

TÓTH MÁRTA,^{1, 2} GYÖNGYÖSI ADRIENN,¹ BENE PÁL KRISZTIÁN,³ RAJNAVÖLGYI ÉVA,¹ BÁCSI ATTILA¹

¹Immunológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem

²Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Debreceni Egyetem

³Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem

A vastagbélben nagy számban előforduló anaerob baktériumok végzik az élelmi rostok fermentációját, ami során különböző anyagcseretermékek, mint például rövid szénláncú zsírsavak (short chain fatty acids, SCFA-k) keletkeznek. Az SCFA-k közé tartozó vajsav szolgál a vastagbél hámsejtek elsődleges energiaforrásaként, illetve az ott nagy számban jelenlévő immunsejtekre, például makrofágokra és dendritikus sejtekre (DS-ek) is hat. Kimutatták, hogy a vajsav képes befolyásolni a makrofágok differenciációját és antimikrobiális programját, viszont a DS-ek differenciációjában játszott szerepe kevésbé feltárt. Közismert viszont, hogy a DS-ek differenciációs programját nagyban meghatározza a PPAR γ kifejeződése. Kísérleteink során arra kerestük a választ, hogy a vajsav hogyan képes befolyásolni a monocita eredetű DS-ek (moDS-ek) differenciációját és antivirális válaszait, illetve, hogy ezen folyamatok függenek-e a PPAR γ jelenlététől.

In vitro rendszerünkben a monocitákat vajsav, illetve roziglitazon (RSG, PPAR γ agonista) valamint GW9662 (PPAR γ antagonist) jelenlétében differenciáltattuk DS-ekké. Az RSG által indukált gének expresszióját qPCR-rel vizsgáltuk. A 3.

napon 10 μ g/ml poly(I:C)-vel aktiváltuk a DS-eket, majd 24 óra elteltével tanulmányoztuk a sejtek fenotípusos változásait áramlási citometriával, az általuk termelt citokinek és kemokinek mennyiségét ELISA-val, valamint az allogén T-sejt polarizációs képességüket ELISPOT segítségével.

Eredményeink szerint a vajsav megváltoztatja az moDS-ek fenotípusos megjelenését, valamint csökkenti a poly(I:C)-kezeléssel kiváltott gyulladásos mediátortermelésüket és Th1-polarizáló képességüket. A vajsav szintén gátolja az RSG által indukált citokinek szekrécióját moDS-ekben, valamint csökkenti Th1 polarizáló képességüket.

Összefoglalásként elmondható, hogy a vajsav képes megváltoztatni az moDS-ek differenciációs programját és antivirális tulajdonságait. Az RSG által kiváltott hatások visszafordíthatók vajsav hatására moDS-ekben, ami utalhat a vajsav és a PPAR γ közötti kölcsönhatásra.

Támogatás: NKFIH K 125337 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projektek.

KÜLÖNBÖZŐ TUMORSEJTVONALAK MONOCITA EREDETŰ DENDRITIKUS SEJTEK DIFFERENCIÁCIÓJÁRA GYAKOROLT KÖZVETETT HATÁSÁNAK ÖSSZEHASONLÍTÓ ANALÍZISE

ANETT TÜRK-MÁZLÓ,¹ SÁRA BURAI,¹ TAMÁS MOLNÁR,¹ MÁRTA TÓTH,^{1, 4} TÍMEA SZENDI-SZATMÁRI,² VIKTÓRIA JENEI,¹ ZSUZSANNA BÍRÓ-DEBRECENI,¹ SHLOMIE BRISCO,¹ MARGIT BALÁZS,³ ATTILA BÁCSI,¹ GÁBOR KONCZ¹

¹Debreceni Egyetem, ÁOK, Immunológiai Intézet

²Debreceni Egyetem, ÁOK, Biofizikai és Sejtbiológiai Intézet

³Debreceni Egyetem, ÁOK, Népegészség- és Járványtani Intézet

⁴Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola

A dendritikus sejtek (DS) kiemelt szerepet töltenek be az immunválasz levezénylésében. A tumorok a DS-differenciáció szabályozásával képesek lehetnek elkerülni a tumorelles immunválaszt. Mivel jelenleg nem ismert olyan összehasonlító vizsgálat, mely különböző tumorsejtvonalak DS-ek fenotípusára és funkcióira gyakorolt hatására fókuszálva támpontként szolgálhatna a tumorpromotáló DS-ek in vitro vizsgálatához, célul tűztük ki egy átfogó analízis elvégzését.

Kísérleti rendszerünkben frissen izolált humán CD14+ monocitákból különböző primer, illetve metasztatikus tumorsejtvonalakról (MDA, HT29, HeLa, WM278, WM983A, WM1617, valamint WM983B) származó kondicionált médiumok (KM) jelenlétében differenciáltattunk moDS-eket. Ezt követően áramlási citometriával vizsgáltuk a sejtek fenotípusát, T-sejt-választ polarizáló hatását, illetve ELISA-módszerrel mértük a sejtek citokintermelését.

Eredményeink alapján a különböző tumorsejtvonalak összességében hasonló módon hatnak az moDS-ek differenciációjára, citokintermelő, fagocita és T-sejt-polarizáló aktivitá-

sára, de több különbséget is detektáltunk; a WM983A primer, illetve annak metasztatikus párja, a WM983B a többi sejtvonaltól eltérően nem növelte a PD-L1 kifejeződését. A WM1617 melanóma-sejtvonal fokozta az mDS-ek IL-10 és TNF α -termelését, míg az adenokarcinóma-sejtvonalak (MDA, HT29 és HeLa) növelték azok IL-6-szekrécióját. A WM983B-KM-mal kondicionált mDS-ek csökkent CD8+ T-sejt-aktiváló, de fokozott regulátor T-sejt-aktiváló képességgel rendelkeztek. R-stúdióval végzett korrelációs analízisünk felfedte, hogy a WM278, WM983A és WM983B melanóma-sejtvonalak hasonló hatást gyakorolnak az mDS-ek differenciációjára és funkcionális aktivitására, míg a WM1617 melanóma-sejtvonal az adenokarcinómákra jellemző szabályozást mutatott.

Megfigyeléseink tovább erősítik a különböző tumorok eltérő immunválaszt elkerülő stratégiáinak fontosságát. Eredményeink segíthetik továbbá a megfelelő kísérleti modell kiválasztását, mellyel *in vitro* hatékonyabban vizsgálhatjuk a különböző tumorok immunmoduláló aktivitását.

HUMÁN KOMPLEMENT C3-SPECIFIKUS MONOKLONÁLIS ELLENANYAGOK FUNKCIONÁLIS JELLEMZÉSE

UZONYI BARBARA,^{1, 2} MATOLA ALEXANDRA,^{1, 2} RABB MÁRTON,² LÁZÁR JÓZSEF,³ TAKÁCS LÁSZLÓ,³ JÓZSI MIHÁLY^{1, 2}

¹Immunológiai Tanszék, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

²MTA-ELTE Komplement Kutatócsoport, ELKH, Immunológiai Tanszék, Eötvös Loránd Tudományegyetem, Budapest

³Biosystems Immunolab Zrt., Debrecen

A komplementrendszer aktivációja során a három különböző aktivációs útvonal a C3-molekula szintjén egyesül, mind az alternatív út, mind a klasszikus és lektinút konvertáza hasítja a C3-at. A keletkező C3a anafilaktikus hatású, a C3b pedig az aktiváló felszínen lerakódva az opsonizációt fokozza, a C3-konvertázokba beépülve kialakítja a C5-konvertázokat. Központi szerepe miatt a túlzott komplementaktivációval járó betegségekben a C3 ígéretes célpontja lehet a komplementgátló terápiás fejlesztéseknek.

Munkánk során 8 humán C3-ellenes monoklonális antitestet jellemeztünk. ELISA-módszerrel vizsgáltuk, hogy az antitestek melyik C3 hasítási terméket ismerik fel, és hogy gátolják-e a komplementregulátor H-faktor kötődését C3b-hez. Hemolízis esszéiben és LPS-sel borított felszínen vizsgáltuk az antitestek alternatív és a klasszikus út aktivációját gátló képességét. ELISA alapú módszerekkel vizsgáltuk az antitestek hatását az alternatív út konvertázának felépülésére és működésére.

Mindegyik antitest felismerte a teljes C3-molekulát, azon belül a C3b-fragmentumot, valamint annak iC3b és C3c hasítási termékeit. A C3b-t az alternatív út konvertázának részeként is mindegyik antitest felismerte. Egy antitest gátolta a

H-faktor C3b-hez való kötődését. 5 antitest gátolta hemolízis esszéiben a klasszikus és alternatív út aktivációját. Az LPS-indukált komplementaktivációt mindegyik antitest gátolta valamilyen mértékben, mind a C3, mind a C5 szintjén. Az alternatív út C3bBbP konvertázának kialakulását és aktivációját 5-5, míg H-faktor-mediált lebomlását 2 antitest gátolta. A vizsgált antitestek közül az egyik minden esszéiben gátló hatásúnak bizonyult.

További esszéiben (folyadék fázisú konvertáz és kofaktor esszék) szeretnénk vizsgálni az antitestek funkcióját, valamint keresztreaktivitásukat más fajok C3-molekulájával. Tervezzük az antitestek felhasználásával szérum és sejtkultúrák C3-koncentrációjának mérésére alkalmas ELISA beállítását is.

A PARLAGFŰ POLLEN-ÉLŐSTIMULÁCIÓ GYENGÍTI A HUMÁN BRONCHIÁLIS EPITELSEJTEK MIKROBIÁLIS STIMULUSOKRA ADOTT GYULLADÁSOS VÁLASZÁT

VARGA ALIZ, HAJAS GYÖRGY, BÁCSI ATTILA

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Immunológiai Intézet, Debrecen

A bronchiális epitelsejtek a patogének elleni első védelemlínia fontos szereplői a légutakban. Nemrégiben leírták, hogy a veleszületett immunsejtek és a nem klasszikus immunsejtek, például az epitelsejtek immunológiai, memóriaszerű mechanizmussal rendelkezhetnek, amely független az adaptív immunválaszoktól. Ezt veleszületett immunmemóriának nevezzük, melyet környezeti tényezők (pl. mikrobiális molekulák, allergének) válthatnak ki, és megváltozott (erősebb vagy gyengébb) válaszhoz vezethet egy másodlagos, nem specifikus stimulus esetén.

Napjainkban kevésbé ismert a veleszületett immunmemória bronchiális epitelsejtekben. A parlagfű pollen a légúti allergiás betegségek egyik leggyakoribb okozója Európában, arról azonban csak korlátozott számú adat áll rendelkezésre, hogy szerepe lehet-e a veleszületett immunmemória kiváltásában. Ezért célul tűztük ki annak a vizsgálatát, hogy a bronchiális epitelsejtek parlagfű pollen-előstimulációja hogyan hat a sejtek virális és bakteriális stimulusokra adott válaszára.

Munkánk során humán bronchiális epitelsejteket (BEAS-2B) kezeltünk parlagfű pollenszemekkel (RWP), illetve parlagfű pollenkoncentráttal (RWE) 24 óráig. A sejtek mosása után 3 napos inkubációs időt követően virális dsRNS szintetikus analóg poly(I: C)-vel, illetve szintetikus bakteriális Pam3CSK4 lipopeptiddel stimuláltuk a sejteket 24 óráig. Ezt követően a felülírtakat összegyűjtöttük, és a sejtek IL-6 és IL-8 termelését ELISA-módszerrel határoztuk meg.

Eredményeink szerint a BEAS-2B-sejtek RWP-előstimulációja szignifikánsan csökkenti a Pam3CSK4 által kiváltott IL-6- és IL-8-szekréciót a nem előkezelt sejtekhez képest. Ezzel szemben az RWP-előstimuláció a poly(I: C)-indukált cito-

kinszekrécióra nincs hatással. Megállapítottuk továbbá, hogy az RWE-előkezelés szignifikánsan csökkenti mind a bakteriális, mind a vírusos mintázatok által kiváltott IL-6-termelést, míg az IL-8 szekréciójára nincs szignifikáns hatása.

Eredményeink alapján a parlagfűpollennel való előzetes expozíció csökkenti a bronchiális epitelsejtek mikrobiális stimulusokra adott gyulladásos válaszát.

Támogatás: NKFIH K 125337 és GINOP-2.3.2-15-2016-00050 számú projektek.

A HIPOXIA ALTERNATÍV MAKROFÁG POLARIZÁCIÓRA GYAKOROLT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA EGÉR MAKROFÁGOKBAN

VARGA ZSÓFIA,^{1, 8} DOMOKOS APOLKA,^{1, 2, 8} CSIPKÉS KRISZTINA,¹
TÓTH ANDREA,^{2, 3} BALOGH ENIKŐ,³ PÓLISKA SZILÁRD,¹ NAGY BÉLA,⁴
JENEY VIKTÓRIA,³ NAGY LÁSZLÓ,^{1, 5, 6, 7} CZIMMERER ZSOLT¹

¹Biokémiai és Molekuláris Biológiai Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

²Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

³MTA-DE Lendület Vaszkuláris Pathofiziológiai Kutatócsoport, Molekuláris Medicina Kutató Központ, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

⁴Laboratóriumi Medicina Intézet, Általános Orvostudományi Kar, Debreceni Egyetem, Debrecen

⁵Department of Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, St. Petersburg, Florida, USA

⁶Department of Biological Chemistry, Johns Hopkins University School of Medicine, St. Petersburg, Florida, USA

⁷Institute for Fundamental Biomedical Research, Johns Hopkins All Children's Hospital, St. Petersburg, Florida 33701, USA

⁸Megosztott első szerzők

A makrofágok a veseszületett immunrendszer heterogén elemei, amelyek fenotípusos és funkcionális sokféleségét a mikrokörnyezet által aktivált komplex és plaztikus polarizációs programuk biztosítja. A környezeti ingerek által kiváltott polarizáció egyik végpontja az interleukin-4 (IL-4) indukált alternatív makrofágpolarizáció. Az alternatívan polarizált makrofágok elsősorban gyulladásgátló és szövetregeneráló tulajdonságokkal rendelkeznek, anyagcseréjük aktív mitokondriális légzéssel és oxidatív foszforilációval jellemezhető. Azonban az alternatív polarizáció számos olyan körképben (pl.: daganatok, fibrotikus folyamatok) megfigyelhető, amelyeket hipoxiás mikrokörnyezet jellemez. Ennek ellenére a hipoxia alternatív makrofág polarizációra gyakorolt hatása kevésbé ismert.

Munkánk során az IL-4 által kiváltott metabolikus és génexpressziós programot vizsgáltuk normoxiás és hipoxiás körülmények között egércsontvelőből differenciáltatott makrofágokban génkifejeződés nyomon követésén, valamint en-

zimaktivitás és metabolitszint-méréseken alapuló módszerekkel.

Eredményeink szerint az IL-4 hipoxiás és normoxiás körülmények között egyaránt indukálja az alternatív makrofág polarizáció markergénjeinek kifejeződését, amelyek közül az Argináz-1 (Arg1) mRNS-expressziót és enzimaktivitást az IL-4 és a hipoxia szinergista módon fokozza. Ezzel szemben az IL-4-stimulált makrofágok metabolizmusa az oxidatív foszforiláció felől az anaerob glikolízis irányába tolódik, mely számos glikolitikus enzim kifejeződésével, valamint a laktátprodukciónak fokozódásával és csökkent ATP-termeléssel jár. mRNS szekvenálási adataink szerint az IL-4-kezelés és a hipoxiás környezet együttes hatására jelentősen fokozódik egy sebgyógyulást és extracelluláris mátrix átrendeződést szabályozó génhálózat kifejeződése.

Összegzőként elmondható, hogy az IL-4-aktivált alternatív makrofág polarizációs program hipoxiás mikrokörnyezetben is végbemegy a makrofágok anyagcseréjének jelentős módosulása ellenére. Továbbá az IL-4 és a hipoxiás mikrokörnyezet együttesen olyan gének kifejeződését fokozza, melyeknek jelentős fiziológiai/patológiai szerepe lehet a sebgyógyulás során, valamint különböző fibrotikus folyamatokban.

A kutatómunka az OTKA (FK132185) támogatásával készült.

CANDIDA EREDETŰ EXTRACELLULÁRIS VEZIKULUMOK SZÁJÜREGI LAPHÁMSEJTES KARCINÓMA SEJTVONALAKRA GYAKOROLT HATÁSÁNAK VIZSGÁLATA

VERES ÉVA,¹ SZILOVICS ZÓRA,¹ VADOVICS MÁTÉ,¹ ADAMECZ DÓRA,²
BUZÁS KRISZTINA,^{3, 4} KIRICSI MÓNIKA,¹ GÁCSEK ATTILA^{5, 6}

¹Szegedi Tudományegyetem, TTIK Mikrobiológiai Tanszék, Szeged

²Szegedi Tudományegyetem, TTIK Biokémiai és Molekuláris Biológiai Tanszék, Szeged

³Szegedi Biológiai Kutatóközpont, Biokémiai Intézet, Szeged

⁴Szegedi Tudományegyetem, ÁOK-TTIK Immunológia Tanszék, Szeged

⁵HCEMM-SZTE Patogén Gombák Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Mikrobiológiai Tanszék, Szeged

⁶MTA-SZTE Lendület Mikrobiom Kutatócsoport, Szegedi Tudományegyetem, Szeged

A szájüregi daganatok különösen komoly egészségügyi problémát jelentenek Magyarországon és világszerte. A szájüregi daganatok közül leggyakrabban előforduló (90%) tumortípus a szájüregi laphámsejt karcinóma (OSCC). OSCC esetén az alkalmazott tumorterápia és a megváltozott immunológiai mikrokörnyezet miatt gyakran alakul ki a különböző patogén Candida fajok által kiváltott orális candidiasis. Laboratóriumunk

korábbi tanulmánya szerint OSCC esetén az egészséges kontrollhoz képest szignifikánsan megnő a kolonizáló élesztőgombák száma és diverzitása a szájüregben. Kutatócsoportunk előzetes élő *Candida* fajokkal végzett kísérletei alapján megállapíthatjuk, hogy a *Candida albicans* jelenléte hatással van az OSCC progressziójára.

A gombák és a tumorsejtek közötti kapcsolat megvalósulhat közvetlenül, különböző receptorok segítségével vagy közvetetten, az általuk szekretált extracelluláris vezikulumokon (EV) keresztül. Munkánk során célul tűztük ki az extracelluláris vezikulumokon keresztül megvalósuló interakció vizsgálatát.

Kísérleteink során *Candida albicans* és *Candida parapsilosis* szilárd táptalajon, valamint folyékony tápoldatban felnevesztett tenyészetéből EV-ket izoláltunk és karakterizáltunk transzmissziós elektronmikroszkópos vizsgálattal és NanoSight ana-

lízissel. Munkánk során megvizsgáltuk a gomba eredetű EV-k OSCC tumorsejtek általi felvételét áramlási citometriai vizsgálattal. Kísérleteink során laktát-dehidrogenáz felszabaduláson alapuló módszerrel vizsgáltuk a *Candida* eredetű EV-kezelés hatását a tumorsejtek viabilitására. A sejtek EV-kezelés hatására történő migrációs kapacitásának változását CytoSMART sejtmegfigyelő-képalkotó rendszer segítségével vizsgáltuk.

Kísérleteink során sikeresen izoláltunk 100–500 nm mérettartományba eső EV-ket *C. albicans* és *C. parapsilosis* tenyészetből. Áramlási citometriai vizsgálatok segítségével megállapítottuk, hogy az OSCC-sejtek képesek a gomba eredetű EV-k felvételére. Eredményeink bizonyították, hogy a *Candida* eredetű EV-kezelés növeli a tumorsejtek migrációs kapacitását, valamint nem okoz sejtkárosodást.

Összefoglalva megállapíthatjuk, hogy a gomba eredetű EV-kezelés hatással van az OSCC-tumorsejtekre.



BIOIBERICA

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

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



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

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

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

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

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

Tartós enyhülés

NINCS MEGÁLLÁS



RÖVIDÍTETT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

TREMFYA® 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
TREMFYA® 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

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/) honlapján.

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



Szakorvosi/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés mellett alkalmazható, kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (Sz). A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/17/1234/001-002. A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Janssen-Cilag International NV Belgium, helyi képviselete: Janssen-Cilag Kft., Nagyenyed u. 8-14. H-Budapest, 1123. Tel: +36 1 884-2858.

A TREMFYA a 9/1993 NM Rendelet 5. indikációs pontja alapján plakkos psoriasis indikációban tételes finanszírozás alá eső készítmény, az alkalmazó intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be, illetve az egyes intézmények által felhasználható kvótákat ugyancsak a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő osztja fel az intézmények között. A közfinanszírozás alapjául elfogadott bruttó fogyasztói ár: 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben: 593 308 Ft; 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban: 593 308 Ft.

Az esetleges változásokról kérjük, tájékozódjon a www.neak.gov.hu honlapról!

A gyógyszer jelenleg aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegek kezelésére vonatkozólag közfinanszírozásban nem részesül. Társadalombiztosítási támogatása egyedi méltányosság keretében kérelmezhető.

Janssen-Cilag Kft.

H-1123 Budapest, Nagyenyed u. 8-14

Tel.: (+36) 1 884 2858,

E-mail: janssenhu@its.jnj.com.

Miért érné be kevesebbrel?

A TREMFYA® (guszelkumab) az egyetlen teljesen humán, szelektív IL-23 gátló, amelyet a psoriasis betegség manifesztációinak (plakkos psoriasis és arthritis psoriatica) kezelésére törzskönyveztek.¹ Klinikai vizsgálatból származó ötéves kezelés adatai igazolják, hogy a TREMFYA® tartósan megszünteti a bőrtüneteket²⁻⁷, így a betegek visszatérhetnek megszokott életükhöz.⁸

HIVATKOZÁSOK

1. Tremfya SmPC.; 2. Blauvelt A et al. J Am Acad Dermatol 2017;76(3):405–417. 3. Reich K et al. J Am Acad Dermatol 2017; 76(3):418–431. 4. Reich K et al. Lancet 2019;394(10201):831–839. 5. Langley R et al. Br J Dermatol 2018;178(1):114–123. 6. Diels J, et al. Br J Dermatol 2019 Oct 25. doi: 10.1111/bjd.18634. 7. Diels J et al. Poster presented at: Fall Clinical Dermatology; 17–20 October 2019; Las Vegas, USA. 8. Reich K et al. J Am Acad Dermatol 2020;82(4):936-945.

CP-207152

Lezárás dátuma: 2021.09.13.

janssen  **Immunology**

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **JOHNSON & JOHNSON**

Utazás az interleukin-23 körül

SZEKANECZ ZOLTÁN

Debreceni Egyetem ÁOK, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

A psoriasis (PsO), arthritis psoriatica (PsA) és a gyulladásos bélbetegségek (Crohn-betegség [CB] és colitis ulcerosa [CU]) terápiájában, hasonlóan a rheumatoid arthritishez (RA) és axiális spondylarthritishez (axSpA) a közelmúltban nagy áttörés jelentkezett. A tumor nekrosis faktor α (TNF- α) gátlók ezekben a kórképekben hatékonyak, de nem minden beteg reagál erre a kezelésre. A nem anti-TNF biologikumok hatékonysági eredményei alapján körvonalazódott egyfajta betegségre jellemző citokingátlási stratégia. Az interleukin 6 gátlók csak RA-ban váltak be, a PsO, PsA, CU, CB és axSpA terápiájára nem. PsO-ban és axSpA-ban nagy sikert hozott az IL-17 gátlóinak bevezetése, amelyek azonban RA-ban, CB-ben és CU-ban nem hatékonyak. Az IL-17 gátlókon túl az IL-12 és IL-23 citokinek közös p40 alegységét gátló usztekinumabot törzskönyvezték a PsO, PsA, CB és CU kezelésére. Ez a szer azonban az arthritisre kevésbé hatékony. A jelen összefoglaló fókuszában az IL-23 citokin áll. Az IL-23 specifikus p19 alegységének gátlói közül a guselkumabot, risankizumabot és tildrakizumabot törzskönyvezték a PsO kezelésére. A guselkumab az egyetlen IL-23 p19 gátló, melyet a PsA terápiájára is engedélyeztek. Mindhárom törzskönyveztet IL-23 gátló hatékonyabb a TNF- α gátlóknál. PsO-ban a guselkumab hatékonysága az IL-17 gátló szekukinumabnál jobb. Az IL-23 p19 gátlók alkalmasak a dactylitis és enthesitis kezelésére is. Az usztekinumab mellett, a kezdeti klinikai vizsgálatok eredményei alapján, az IL-23 p19 gátlók is ígéretesek a CB és/vagy CU kezelésére. Összességében az IL-23 p19 specifikus gátlói egy új, több biologikumnál hatékonyabb alternatívát jelentenek a PsO, illetve, a guselkumab esetében, a PsA kezelésére.

Kulcsszavak: IL-23, psoriasis, arthritis psoriatica, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab

A JOURNEY AROUND INTERLEUKIN 23

There has been a recent major breakthrough in the treatment of psoriasis (PsO), psoriatic arthritis (PsA) and inflammatory bowel disease (Crohn's disease [CB] and ulcerative colitis [CU]), similarly to rheumatoid arthritis (RA) and axial spondylarthritis (axSpA). Tumour necrosis factor α (TNF- α) inhibitors are effective in these diseases, however, not all patients respond to this treatment. Based on the efficacy results of non-anti-TNF biologics, a disease-specific cytokine inhibition strategy has been outlined. Interleukin 6 inhibitors were only effective in RA, but not in PsO, PsA, CU, CB, and axSpA. In PsO and axSpA, the introduction of IL-17 inhibitors, which are not effective in RA, CB, and CU, has been very successful. In addition to IL-17 inhibitors, ustekinumab, which inhibits the common p40 subunit of the cytokines IL-12 and IL-23, has been registered for the treatment of PsO, PsA, CB and CU. However, this drug is less effective for the control of arthritis. The focus of the present review is on the cytokine IL-23. Among the inhibitors of the specific p19 subunit of IL-23, guselkumab, risankizumab and tildrakizumab have been registered for the treatment of PsO. Guselkumab is the only IL-23 p19 inhibitor that has also been approved in PsA. In PsO, all three registered IL-23 p19 inhibitors are more effective than TNF- α inhibitors, while guselkumab is also better than the IL-17 inhibitor secukinumab. IL-23 p19 inhibitors are also useful in the treatment of dactylitis and enthesitis. In addition to ustekinumab, based on the results of initial clinical trials, IL-23 p19 inhibitors are also promising for the treatment of CB and/or CU. In conclusion, specific IL-23 inhibitors represent a new, clinically even more effective alternative to the treatment of PsO and, in the case of guselkumab, PsA.

Keywords: IL-23, psoriasis, psoriatic arthritis, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab

Bevezetés

Az immunmediált inflammatorikus kórképek (IMID) közé több, egymással közös vonásokat mutató gyulladásos betegség, így a rheumatoid arthritis (RA), a spondylarthritis (SpA), ezen belül a spondylitis ankylopoetica (SPA) és az arthritis

psoriatica (PsA), a psoriasis (PsO), a poly- és oligoarticularis juvenilis arthritis (JIA), valamint a gyulladásos bélbetegségek (IBD) (Crohn-betegség [CB] és colitis ulcerosa [CU]) tartozik [1]. Ami a patogenezisüket illeti, mindegyikük kialakulásában központi szerepet játszik a tumor nekrosis faktor α (TNF- α) proinflammatorikus citokin [1, 2]. Emiatt a TNF- α elleni

biologikumok többsége hatékony ezekben a kórképekben [2, 3]. A TNF- α -gátlók azonban nem mindig hatékonyak, így szükség van más támadáspontú szerekre. Egyrészt az anti-TNF-kezelés kudarca esetén mielőbb indokolt más támadáspontú szerre is váltani [4–6], másrészt egyes nem TNF- α -gátló biologikumok első vonalban is alkalmazhatók [7, 8]. RA-ban, de más IMID-kórképekben is elmondható, hogy egy vagy két TNF-gátló után a harmadik általában már nem, vagy nagyon kevésbé hatékony [6, 9, 10]. Emellett úgy tűnik, hogy a nem TNF-szerek hatékonyabbak lehetnek, ha kevesebb előzetes TNF-gátló után alkalmazzuk őket [4, 9, 11]. Ezért, bár ötféle TNF- α -gátló érhető el, mihamarabb, legkésőbb a második anti-TNF-szer után javasolt támadáspontú célzott terápiát alkalmazni [7, 8, 10, 12].

Amíg a TNF-gátlók esetében egyfajta „terápiás konvergencia” észlelhető, vagyis a fent említett IMID-eknél ezek a biologikumok jól alkalmazhatók, addig a non-TNF biologikumok és Janus kináz (JAK) gátlók esetében már az egyes betegségek esetében eltérő stratégiát érdemes választanunk [13]. Annak ellenére, hogy a megcélzott citokinek (pl. interleukin 6 [IL-6], IL-12, IL-17, IL-23) mindegyike kimutatható az adott betegségre jellemző gyulladt szövetekben (pl. synoviumban, bőrben, bélben) [14–17], a nem TNF célzott terápiák egyfajta betegségszelektivitást mutatnak [13]. Például, az IL-6-gátlás hatékony RA-ban és polyarticularis JIA-ban, de SpA-kban nem. Az IL-17-, IL-12/23- és IL-23-gátlók viszont különösen SpA-kban hatékonyak, de RA-ban nem. Ezen túl az IL-17-gátlás IBD-ben kifejezetten hátrányos, míg az IL-12/23 és IL-23 igen hatékony e kórképekben (összefoglaló: [13]). Ezen adatok alapján a korábbi „minden IMID-betegnek hasonló terápiát” elv megdőlt, és a TNF- α gátláson túl már jelentős kü-

lönbségek lehetnek az egyes kórképek célzott terápiás stratégiájában (1. ábra) [7, 8, 12, 13].

Egyre több adat gyűlik össze az IL-23, IL-12 és az IL-17 patogenetikai szerepével kapcsolatban. Bár, mint látni fogjuk, ezek a citokinek egy közös tengelyen helyezkednek el, hatásspektrumukban jelentős különbség észlelhető. Ebben az összefoglalóban először az IL-23-IL-17 tengelyt mutatjuk be, majd részletesebben, klinikai bizonyítékokon alapulva szólnunk az IL-23-gátlás lehetőségeiről.

Az IL-23-IL-17 tengely működése

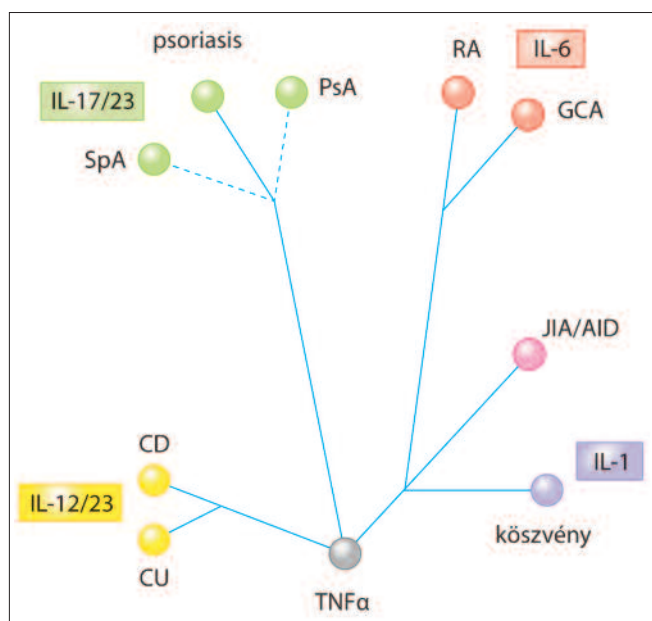
Az IL-23 egy p19 19 kDa-os és egy p40 40 kDa-os alegységből álló dimer, melyet elsősorban antigén-prezentáló sejtek (APC), azaz makrofágok és dendritikus sejtek (DC) termelnek. Az IL-23 elsődlegesen a T helper 17 (T_H17) sejtek IL-23 receptorához (IL-23R) kötődnek. A receptor valójában a „valódi” IL-23R alegységből és ezen kívül az IL-12 receptor $\beta 1$ alegységből (IL-12R $\beta 1$) áll. A p40 „közös” alegység mind az IL-12, mind az IL-23 citokin alkotóeleme, ezért a p40 elleni antitestekkel mindkét citokint gátolni lehet. A p19 alegység specifikus IL-23-ra. A kötődés után indul meg az intracelluláris szignalizáció, melyről később lesz szó. IL-23-receptort nemcsak a T_H17 -sejtek expresszálnak, hanem ez a receptor megtalálható többek között a $\gamma\delta$ T-sejtek, CD15⁺ sejtek, innate lymphoid sejtek (ILC) és KIR3⁺ killersejtek felszínén is. Mind ezen sejtek aktiválódása következtében az IL-23 által stimulált sejtek az IL-17 különböző izoformáit (pl. IL-17A, IL-17F), valamint IL-21-t, IL-22-t és CCL20/MIP-3 α (makrofág inflammatórikus protein 3) kemokint termelik [18].

Az IL-23 széleskörű hatása a T_H17 -sejtek citokinjei és kemokinjei révén alakul ki, és számos immunológiai folyamatot befolyásol. A teljesség igénye nélkül, az IL-17A és IL-17F fokozzák az endotel- és epitelsejtek (keratinociták), valamint a fibroblasztok citokin- és kemokintermelését, valamint elősegítik a gyulladásos makrofágok és neutrofilek adhézióját, migrációját és a gyulladás területére való vándorlásukat [19].

Ami a patológiai és klinikai manifesztációkat illeti, az IL-23 indirekten, az IL-17-en keresztül serkenti a PsO bőrben a keratinocitaaktivációt, az ízületben pedig az említett gyulladásos sejtek révén a synovitis és osteoclastaktiváció révén a csontbontást. Külön meg kell említenünk az enthesitist, ugyanis az IL-23 direkt hatást fejt ki az entezeális sejtekre és fokozza azok IL-6, IL-17A, IL-22 és CXCL1 kemokintermelését [19, 20]. Mindezek miatt lehet az IL-23-gátlásnak kedvező hatása az arthritisre, spondylitisre és PsO-ra [13, 20].

Az IL-23 szerepe az IMID-ek szelektív megjelenésében

A „minden IMID hasonló” dogmát már a preklinikai vizsgálatok némileg kérdésessé teszik. Ugyan az IL-23 által stimulált T_H17 -sejtek mind RA-ban, mind SpA-kban (AS és PsA) kimu-



1. ábra

Citokincélpontokon alapuló, betegségre jellemző terápiás stratégia (módosítva [13] alapján)

tathatók, de az expresszió tekintetében jelentős különbségek vannak [21–25]. PsA-ban [22] és axiális SpA-ban a T_H17 nagy száma figyelhető meg [23]. Ezzel szemben frissen izolált RA synovialis sejtek csupán kis mennyiségű IL-17-t és IL-23-t termelnek [25]. Ha pedig RA- és SpA-betegeket hasonlítunk össze, a vérben keringő, IL-17-t termelő T-sejtek, illetve az IL-23R-t hordozó $\gamma\delta$ T-sejtek száma SpA-ban szignifikánsan magasabb, mint RA-ban [26]. Humán vizsgálatokban a synoviumban a T_H17 -sejtek száma és az IL-17 mennyisége relatíve alacsony, például a TNF- α expressziójához képest [27]. Mindez magyarázhatja, hogy bár a vérben mindegyik proinflammatorikus citokin (TNF- α , IL-17, IL-13) kimutatható, a helyi viszonyok tekintetében különbség van RA és SpA között. Emiatt is lehetséges, hogy RA-ban az IL-12/23-, IL-23- és IL-17-gátlók nem hatnak, míg SpA-kban igen [13].

A célzott terápia klinikai eredményei

Ismeretes, hogy a TNF- α -gátlók, talán az etanercept kivételével, egyformán fejtenek ki kedvező terápiás hatást mind egyik IMID-ben [13, 28]. Az IL-6-gátlás kapcsán említettük a különbséget, miszerint RA-ban igen hatékony, míg SpA-kban, PsO-ban és IBD-ben nem [13, 29, 30]. Részletesebben nem szólnunk az IL-17- (szekukinumab, ixekizumab, bimekizumab) és IL-17R-gátlókról (brodalumab), mert ezekről korábban e lap hasábjain már részletesen írtunk [31]. Az IL-17-gátlók közül a szekukinumab és ixekizumab a felnőtt- és gyermekkori PsO, axiális SpA és PsA, a brodalumab a PsO kezelésére törzskönyvezettek [31, 32].

Ami az IL-23-gátlást illeti, a citokin két alegysége miatt különbséget kell tennünk a közös, mind az IL-23-, mind az IL-12-citokineket blokkoló p40 alegység-gátlók (usztekinumab, briakinumab) és a specifikus, csak az IL-23-at közömbösítő, a specifikus p19 alegységhez kötődő antitestek (guszelkumab, tildrakizumab, rizankizumab, mirikizumab, brazikumab) között [33–36]. Az usztekinumab hatékonynak bizonyult PsO-ban és PsA-ban is [37–40]. Az usztekinumab és guszelkumab II. fázisú vizsgálatban hatástalannak bizonyult RA-ban [41]. A szintén IL-23-gátló, de eddig törzskönyvezésre nem került apilimod egy 5 RA-beteget és 7 placebo-t tartalmazó proof-of-concept vizsgálatban szintén nem mutatott klinikai hatást [42]. Az IL-12/23-gátlás tehát ugyancsak alátámasztotta a fent már említett betegségszelektivitást.

Guszelkumab

Psoriasis

Az IL-23 p19 alegység specifikus gátlói közül a szubkután (SC) alkalmazott guszelkumabbal először PsO-ban történtek vizsgálatok. Az I. fázisú „first-in-human” vizsgálatot 2016-ban végezték. A guszelkumabot egyetlen intravénás (IV) (0,03–10 mg/kg) vagy SC (10–300 mg) injekció formájában alkalmazták 47 egészséges önkéntesben, illetve SC (10–300 mg) 24

középsúlyos-súlyos PsO betegben. PsO-ban placebo-t is adtak. A guszelkumabot az egészségesek és a betegek is jól tolerálták [43].

A II. fázisú, dóziskereső vizsgálatba 24 PsO-beteget vettek be, akik egyetlen dózis 10, 30, 100 vagy 300 mg guszelkumabot vagy placebo-t kaptak. Összesen 12 hét elteltével az öt karon a betegek 50, 60, 60, 100, illetve 0%-a teljesítette a PASI75 végpontot. A klinikai hatás 24 hétig fennmaradt. Az érintett és érintetlen bőrterület patológiai vizsgálata során azt észlelték, hogy a guszelkumab szignifikánsan csökkentette az epidermisz vastagságát, a T-sejtek és dendritikus sejtek (DC) expresszióját a placebo-hoz képest. Szignifikánsan csökkent a szérum IL-17A-koncentráció is [44]. Egy 52 hetes II. fázisú vizsgálatban a guszelkumabot (5, 15, 50, 100 vagy 200 mg különböző sémák szerint) adalimumabbal hasonlították össze 293 betegben. A betegség orvos általi, ún. statikus globális megítélése (static Physician’s Global Assessment, sPGA) vonatkozásában (ez a mutató egy adott időpontban a PsO-léziók indurációjára, eritémájára és hámlására alapján, 0–5 fokozatú skálán értékeli a PsO súlyosságát) 16 hét után a 0 (PsO mentesség) vagy 1 (minimális PsO) értéket mutatók aránya szignifikánsan magasabb volt az 50, 100 vagy 200 mg-os guszelkumab csoportban az adalimumabhoz képest. Ez a hatás 40 hét után is ugyanígy megmaradt. A PASI75 a guszelkumab mindegyik dózisa esetében alacsonyabb volt, mint a placebo-csoportban. Az infekciók aránya megegyezett a két-féle biológikummal, illetve placeboval kezeltékben [45].

A guszelkumabbal számos III. fázisú vizsgálat történt PsO-ban. Ezek közül a VOYAGE 1 és VOYAGE 2 tanulmányok tekinthetők a meghatározó, klasszikus vizsgálatoknak. Miután a II. fázisú vizsgálatokban a guszelkumab jobban teljesített az adalimumabnál, a VOYAGE 1 vizsgálatban a PsO-betegek guszelkumabot, adalimumabot vagy placebo-t kaptak egy évig. A protokoll szerint az egyik kar betegei a 0., 4. héten, majd 8 hetente 100 mg guszelkumabot kaptak SC; a másik karon 80 mg SC adalimumabot a 0. héten, 40 mg-ot az első hét végén, majd 40 mg-ot kéthetente; végül a harmadik karon a 0., 4. és 12. héten placebo-t, amit azután SC guszelkumabra váltottak a 16. és 20. héten, majd 8 hetente. Az sPGA és a PASI90 tekintetében a guszelkumab 16 hetes kezelés után szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult a placebo-nál és az adalimumabnál is. E két paraméter vonatkozásában a guszelkumab adalimumabbal szembeni előnye a 24. és 48. héten is fennmaradt. A 48. héten a guszelkumab a betegek által jelentett kimeneteli mutatókat (Patient-Reported Outcomes, PRO) is javította. A biztonságosság tekintetében nem volt jelentős eltérés az egyes karok között [46]. Ez a vizsgálat csak 48 hetes volt, de a kimenetelt tovább is elemezték. A VOYAGE 1 vizsgálat 2 [47] és 4 éves kiterjesztésében [48] az eredetileg adalimumabot kapó betegek 52 hetet követően szintén guszelkumabra váltottak. A kiterjesztéses vizsgálatban a guszelkumab 2 és 4 év után is megtartotta hatékonyságát. Az eredetileg adalimumabot kapókban a váltást követően a guszelkumab további hatásosságnövekedést eredmé-

nyezett [47, 48]. A VOYAGE 1 utóelemzéseik közül kiemelendő, hogy a guszelkumab az adalimumabnál jobban javította a klinikai állapotot a tünetnapló (PSSD) alapján [49], a munkaképességet [50] és indirekt költségmegtakarítást idézett elő [50].

A hasonló protokollú VOYAGE 2 vizsgálatban a terápia-megvonás és újraindítás, valamint adalimumabra nem reagáló betegekben a guszelkumabra váltás hatásait vizsgálták. A három karon, a VOYAGE 1 vizsgálathoz hasonlóan, a betegek SC guszelkumabot, SC adalimumabot vagy placebót kaptak. A placebót kapó betegek a 16. héten guszelkumabra váltottak. A 28. héttől a guszelkumabra PASI90-választ adókat újra randomizálták guszelkumabra vagy placebo-ra. A válaszcsökkenést követően a betegek guszelkumabot kaptak. Az eredetileg placebót vagy adalimumabot kapók, akik szintén teljesítették a PASI90 választ, 28 hét után placebót kaptak, majd válaszcsökkenés esetén guszelkumabot. Bármelyik ágon a PASI90 nonreszponderek guszelkumabot kaptak. A 16 hét elteltével az sPGA és PASI90 tekintetében a guszelkumab hatékonyabb volt, mint a placebo. Emellett 16 és 24 hét elmúltával a guszelkumab az adalimumabnál is hatékonyabb volt a két paraméter vonatkozásában. A 28. és 48. hét között a guszelkumabban folyamatosan kezeltékben a terápiás perszisztencia jobb volt, mint a gyógyszer abbahagyók, majd újra kapók esetében. Azok kétharmada, akik adalimumabra nem reagálva guszelkumabra váltottak, 48 hetet követően elérte a PASI90-et. A mellékhatások gyakorisága ez esetben is hasonló volt a három karon [51]. A vizsgálat kapcsán megfigyelhető volt, hogy a guszelkumab terápia felfüggesztésével, majd újraindításával kapcsolatos hatásvesztés, majd -nyerés párhuzamos az IL-23 által szabályozott IL-17 és IL-22 fokozott, majd csökkent termelésével [52]. A kiterjesztéses vizsgálatban a folyamatosan alkalmazott guszelkumab 4 éven át megtartotta hatékonyságát [53]. Az egyéb paramétereket tekintve a guszelkumab javulást eredményezett a naplózás (PSSD) [53], az SF-36 életminőség-skála fizikai és mentális komponensei [53] és a munkaképesség tekintetében [54]. A szer az adalimumabnál jobban javította a betegséggel járó szorongást és depressziót is [53, 55]. A munkaképességre gyakorolt kedvező hatás független volt a beteg mentális státuszától [54].

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálatok eredményeinek együttes értékelése során is számos fontos adat született. Egy tanulmányban, a két III. fázisú vizsgálat alapján a bőrterületek vonatkozásában vetették össze a guszelkumabot és adalimumabot. A guszelkumab hatékonyabbnak bizonyult a hajas fej-bőr, tenyér és talp tekintetében, míg a köröm esetében a két gyógyszer hasonlóan teljesített [56]. Az egyesített adatok alapján a guszelkumab az adalimumabhoz képest kifejezetten javította az egészségi állapottal összefüggő életminőséget [57]. A klinikai alcsoportokat, így a demográfiai eloszlást, különböző betegségjellemzőket, a testsúlyt és a korábbi PsO-kezeléseket tekintve a guszelkumab széleskörű hatékonysága nyert bizonyítást [58]. Végül a két vizsgálat alap-

ján értékelték a hosszabb távú (kétéves) biztonságosságot is. A mellékhatások, súlyos mellékhatások, súlyos fertőzések, malignitások és major kardiovaszkuláris események (MACE) vonatkozásában nem volt szignifikáns eltérés a két biológikum között [59].

A VOYAGE vizsgálatokon túl számos egyéb tanulmányban szereztek tapasztalatokat a guszelkumabbal kapcsolatban PsO-ban. A NAVIGATE vizsgálatban a guszelkumabot usztekinumabra nem reagáló PsO-betegekben vizsgálták. A betegek a 0. és 4. héten nyílt formában 45 vagy 90 mg usztekinumabot kaptak. A 16. héten az sPGA alapján usztekinumabra nem reagálókat kettős-vak elrendezésben guszelkumabra és további usztekinumabra randomizálták. Az usztekinumabra jól reagáló betegek 16 héten túl is folytatták ezt a kezelést. Egy évet követően a guszelkumabra váltottak nagyobb arányban érték el PASI90- és PASI100-választ. A bőrgyógyászati életminőség index (DLQI) javulása is kifejezettebb volt guszelkumab mellett. Az usztekinumabra nem reagáló betegek tehát profitálhatnak guszelkumabra váltásból [60]. A COMPASS vizsgálatban a 100 mg guszelkumab (VOYAGE 1 és 2) és 45 vagy 90 mg usztekinumab (NAVIGATE) randomizált vizsgálatból nyert egyedi beteg adatokat összehasonlító formában újra elemezték. Összesen 16 és 40 hetes kezelést követően, mindkét időpontban, a guszelkumabot kapó betegek nagyobb eséllyel érték el PASI75-, PASI 90- és PASI100-választ, mint az usztekinumabban kezelték [61]. Az ECLIPSE vizsgálatban a guszelkumabot az IL-17A-gátló szekukinumabbal vették össze. A PsO-betegek 100 mg SC guszelkumabot (0. és 4. héten, majd 8 hetente) vagy 300 mg SC szekukinumabot 0., 1., 2., 3. és 4. héten, majd 4 hetente) kaptak. A 48. héten a PASI90-válasz vonatkozásában a guszelkumab szuperior volt a szekukinumabhoz képest. A PASI75 tekintetében a guszelkumab noninferior volt a szekukinumabhoz képest. A biztonságosság hasonló volt a két gyógyszer vonatkozásában [62]. Az IXORA-R 24 hetes tanulmányban, középsúlyos-súlyos PsO-betegekben hasonlították össze a guszelkumabot az IL-17 gátló ixekizumabbal. Az ixekizumab noninferioritást mutatott a guszelkumabbal összevetve a teljes bőr-feltisztulás (PASI100) vonatkozásában. A körömfeltisztulást tekintve az ixekizumab hatékonyabbnak bizonyult 24 hetet követően [63]. Az ORION vizsgálatban egy új, betegek által szabályozható autoinjektort teszteltek. Az új készülék a többi III. fázisú vizsgálathoz hasonlóan igazolta a guszelkumab hatékonyságát és biztonságosságát [64]. A populáció jellegzetességei miatt Japánban külön is végeztek III. fázisú vizsgálatokat, melyekben a guszelkumab szintén igen hatékonynak és tolerálhatónak bizonyult [65–67]. Az egyik vizsgálatból az is kiderült, hogy a guszelkumab súlyos eritrodermiás, illetve pustulosus PsO-ban is hatékony [66]. Külön érdekes és fontos a tuberkulózison (tbc) átesettek vizsgálata. A VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban a szűrés folyamán 130, a három karon randomizált betegnél igazolódott látens tbc-fertőzés, akiket antituberkulotikummal kezeltek. Két év alatt egyetlen guszelkumabbal kezelt betegben sem alakult ki aktív tbc, függetlenül

attól, hogy a kiindulási szűrésen látens tbc igazolódott-e vagy sem [68].

A II. és III. fázisú vizsgálatok eredményei alapján optimalizálták a guszelkumab adagját PsO-ban. Mindkét tanulmányban a 8 hetente alkalmazott 100 mg-os SC-adag bizonyult optimálisnak a farmakokinetika és a klinikai válasz vonatkozásában [69].

Arthritis psoriatica

A PsO-t követően kezdődött el a guszelkumab fejlesztése PsA-ban. Az első II. fázisú vizsgálat eredményeit 2018-ban publikálták. Ebbe a tanulmányba olyan felnőtt, aktív PsA-ban és plakkos PsO-ban szenvedő betegeket választottak be, akikben a PsO a testfelszín legalább 3%-át érintette, 3 vagy több nyomásérzékeny, illetve duzzadt ízületük volt, és a korábbi standard terápiára nem megfelelően reagáltak. A betegek 100 mg SC guszelkumabot vagy placebót kaptak a 0. és 4. héten, majd 8 hetente 24 héten keresztül. A 16. héten a < 5%-os ízületi javulást mutatók usztekumabra válthattak. A 24. héten a placebóval kezelt betegeket guszelkumabra váltották, és ezt kapták a 44. hétig. Hasonlóan, a 24. héten a korábban guszelkumabot kapók egy placeboinjekciót kaptak, majd megint guszelkumabot a 44. hétig. A 24. hétre a guszelkumabbal kezelték 58%-ában, a placebót kapók 18%-ában alakult ki az Amerikai Reumatológiai Kollégium által definiált 20%-os (ACR20) válasz. A mellékhatások száma a két csoportban hasonló volt [70]. Később további kiegészítő elemzéseket végeztek. Az egyik tanulmányban a PsA összetett aktivitási mutatóit (pl. PASDAS, GRACE, mCPDAI, DAPSA) elemezték a fenti II. fázisú vizsgálatban. Kiinduláskor ezek a mutatók közép-súlyos-súlyos PsA-t igazoltak. A 24. héten mind egyik paraméterben szignifikáns javulás mutatkozott a guszelkumab csoportban a placebóhoz képest. Alacsony betegségaktivitást és remissziót is több guszelkumabbal kezelt beteg ért el [71]. Egy másik elemzésben az ACR20 javulást az enthesitis és dactylitis javulása kísérte a guszelkumabbal kezelt betegekben. Több betegben gyógyult meg a dactylitis és enthesitis a guszelkumab csoportban a placebóhoz képest [72].

A PsA III. fázisú program két alapvizsgálatot (DISCOVER 1 és 2) tartalmazott. A DISCOVER 1 vizsgálatba olyan aktív PsA-ban szenvedő betegeket vontak be (legalább 3 duzzadt és nyomásérzékeny ízület, CRP $\geq$ 0,3 mg/dl), akik korábban nem kaptak biológiai terápiát (konvencionális szintetikus betegségmódosító reumaellenes [DMARD] kezelést igen), apremilastot vagy TNF- α -gátlót szedtek. A betegek négyhetente 100 mg SC guszelkumabot, 100 mg SC guszelkumabot a 0. és 4. héten majd 8 hetente, vagy placebót kaptak. A két guszelkumab karon 24 hét elteltével a betegek nagyobb aránya ért el ACR20 szerinti választ (52–59%) a placebóhoz képest (22%). A biztonságosság a három csoportban hasonló volt [73]. A DISCOVER 2 tanulmányba csak biológiai-naiv, aktív PsA-betegeket vontak be (legalább 5 duzzadt és nyomásérzékeny ízület, CRP $\geq$ 0,6 mg/dl). A vizsgálat ugyanolyan három kart tartalmazott, mint a DISCOVER 1. A 24. hétre a két

guszelkumab csoportban szignifikánsan több beteg ért el ACR20-választ (64–64%) a placebóhoz képest (33%). A mellékhatások tekintetében itt sem volt különbség a három csoport között [74]. Ebben az évben publikálták a DISCOVER 1 és 2 vizsgálat egyéves eredményeit. A DISCOVER 1 egyéves utánkövetése során a betegek 90%-a fejezte be a vizsgálatot. A 24. hetet követően numerikusan tovább nőtt az ACR20-at teljesítők aránya az 52. hétig. Az ACR50-, ACR70-, PASI-válaszok, az alacsony és minimális betegségaktivitást mutatók aránya megmaradt. A guszelkumabot kapókban javult a fizikai funkció és az életminőségi mutató. Hasonlóan jó eredmények mutatkoztak a biológiai-naiv és a már TNF- α -gátlót kapó betegeknek. Haláleset, fertőzés, IBD fellobbanása nem jelentkezett [75]. A DISCOVER 2 vizsgálat utánkövetése során a 24. héttől a placebocsoport tagjai már szintén guszelkumabot kaptak. Az ACR20 szerinti hatékonyság az eredetileg is guszelkumabot kapó csoportokban megmaradt az 52. hétig (71–75%). Ami a további kimeneteli mutatókat illeti, az 50%-os (ACR50), 70%-os (ACR70) klinikai válasz, a PsO javulása, az alacsony vagy minimális betegségaktivitás, a dactylitis és enthesitis gyógyulása is fennmaradt 52 hétig. A guszelkumab mellett egy év alatt minimális radiológiai progresszió alakult ki, miközben javult a fizikai funkció és az életminőség [76]. Ugyancsak 2021-ben közöltek egy összefoglaló tanulmányt a biztonságosságról PsA-ban. Ebben is a két III. fázisú tanulmány egyéves eredményeit vették alapul. A 24. hétig a guszelkumab és placebocsoportokban hasonló mellékhatásprofil mutatkozott. Az egyéves követés alatt nem volt aktív tbc, opportunist fertőzés, IBD. Nagyon kevés MACE és malignitás volt. Átmeneti, általában enyhe transzamináz-emelkedés és neutropenia előfordult. Ezek a mellékhatások nem igényelték a terápia felfüggesztését. Az injekciós reakció 1–2%-ban, guszelkumab elleni antitestek termelődése (immunogénitás) 4,5%-ban jelentkezett. A gyógyszerellenes antitestek többségükben nem neutralizáló jellegűek voltak [77].

Ebben az évben elvégezték a guszelkumab összehasonlító, szisztematikus irodalmi áttekintését és hálózati metaanalízisét PsA-ban. Ebben a szert TNF- α - és IL-17-gátlókkal vették össze. Összesen 13 célzott terápiás készítmény 26 III. fázisú vizsgálatát elemezték. Az ACR20, ACR50, ACR70 és radiológiai progresszió tekintetében a guszelkumab hatékonysága hasonló volt az IL-17- és SC TNF- α -gátlókhoz. A PASI75- és PASI90-válasz tekintetében a guszelkumab jobb volt, mint a legtöbb gyógyszer [78].

A guszelkumab törzskönyvezett javallatai

A fenti adatok alapján a guszelkumabot (Tremfya) törzskönyvezték a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos PsO kezelésére olyan felnőtteknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges. Emellett a guszelkumab monoterápiában vagy metotrexáttal (MTX) kombinálva javasolt az olyan aktív PsA kezelésére felnőtt betegeknek, akiknél a korábbi DMARD-kezelésre adott válasz nem volt megfelelő, vagy a betegek intoleránsak voltak a DMARD-terápiára. PsO-ban és PsA-ban a guszel-

kumab javasolt adagja 100 mg SC a 0. és 4. héten, majd 8 hetente. A kezelés abbahagyása mérlegelendő azoknál a betegeknek, akik 16 hetes kezelés után nem mutattak klinikai választ. PsA-ban azoknál a betegeknek, akiknél klinikailag nagy az ízületi károsodás kockázata, 4 hetente 100 mg-os adagolási rend mérlegelhető.

Rizankizumab

Psoriasis

A II. fázisú vizsgálatban középsúlyos vagy súlyos PsO-betegek SC rizankizumabot (egyetlen 18 mg adag, illetve 90 mg vagy 180 mg a 0., 4. és 16. héten) vagy SC usztekinumabot (45 mg vagy 90 mg a 0., 4. és 16. héten) kaptak. A 12. héten a PASI90-választ több rizankizumabbal kezelt beteg érte el (77%) az usztekinumabhoz képest (40%). A teljes bőrgyógyulást (PASI100) is jóval több rizankizumabot kapó beteg érte el. A hatékonyság 20 hétig is fennmaradt [79]. Ez a vizsgálat 24 hétig tartott, amit egy 24 hetes megfigyelés követett, amikor a betegek már nem kaptak kezelést. Ebben a szakaszban azok a betegek, akiknek romlott a PASI értéke beléphettek a nyílt kiterjesztéses (open label extension, OLE) szakaszba, amikor 12 hetente, legalább 48 hétig 90 mg vagy 180 mg rizankizumabot kaptak. A 48. hét végén a betegek háromnegyede teljesítette a PASI 90-választ [80].

A rizankizumabbal több III. fázisú vizsgálat történt PsO-ban. Az UltiMMa 1 és 2 két párhuzamos vizsgálat volt középsúlyos és súlyos PsO-ban. Ezekben a rizankizumabot placebóval és usztekinumabbal vetették össze. A betegek korábban kaphattak TNF- α -gátlót. A három kezelési karon, mindkét vizsgálatban a betegek 150 mg SC rizankizumabot, 45 mg vagy 90 mg SC usztekinumabot, illetve placebót kaptak. A 16. hetet követően az eredetileg placebóval kezelt is 150 mg SC rizankizumabot kaptak, a többi beteg folytatta a megkezdett kezelést 52 hétig. A 16. héten, mindkét vizsgálatban, a rizankizumabot kapók nagyobb aránya (74,8–75,3%) teljesítette a PASI90 követelményt az usztekinumabhoz (42–47,5%) és a placebóhoz képest (2–5%). Az sPGA paraméter tekintetében is jobban teljesített a rizankizumab mind az usztekinumabnál, mind a placebónál, mindkét vizsgálatban. A mellékhatások hasonlóak voltak az egyes kezelési karokon [81]. A két alapvizsgálat eredményeit számos szempontból elemezték még. A PRO-kat tekintve a rizankizumab jobban teljesített, mint az usztekinumab és a placebo a bőrtünetek (PSS, DLQI), az 5-szintű életminőségi skála (EuroQoL-5D), valamint a szorongás és depresszió (HADS) vonatkozásában. Ezek a kedvező hatások 52 hétig fennmaradtak [82]. Ugyancsak alcsoporthoz tartozó elemzést végeztek a kiindulási demográfiai adatok, a betegségjellemzők és a korábbi biológiai terápia szerint. E változóktól függetlenül a rizankizumab hatékonyabb volt az usztekinumabnál [83].

A további III. fázisú vizsgálatok közül az IMMhance a rizankizumab folyamatos adását hasonlította össze a megvonással. Középsúlyos és súlyos PsO-ban szenvedő betegek 150

mg SC rizankizumabot vagy placebót kaptak a 0. és 4. héten. Minden beteg rizankizumabot kapott a 16. héten. A 28. héten azon betegek, akik kiváló sPGA-pontszámot értek el, 12 hetente rizankizumabot vagy placebót kaptak tovább. A 16 hét elteltével a PASI90- és sPGA-mutatók vonatkozásában a rizankizumab jobban teljesített a placebónál. Az 52. hét végén a folyamatosan rizankizumabot kapók jobb PASI90- és sPGA-választ kaptak, mint azok, akiknél a rizankizumab terápiát megvonták a 28. héten. A biztonságosság szempontjából nem volt különbség a kétféle kezelés között [84]. Ezt a vizsgálatot tovább elemezték az életminőség szempontjából. Ezt a DLQI alapján határozták meg. A rizankizumab-megvonás gyorsabb életminőség-romlással járt együtt [85].

Az IMMvent vizsgálatban a rizankizumabot adalimumabbal vetették össze. A betegek vagy 150 mg SC rizankizumabot kaptak a 0. és 4. héten, vagy egy alkalommal 80 mg, majd az 1., 3. és 5. héten és ezt követően kéthetente 40 mg adalimumabot 16 hétig. A 16. hét után az adalimumabra csak közepes választ adók vagy folytatták ezt a szert, vagy rizankizumabra váltottak a 44. hétig. A 16. héten szignifikánsan több rizankizumabbal kezelt beteg érte el a PASI90-választ (72%) az adalimumabbal kezeltékhez képest (47%). Hasonló különbség volt az sPGA-pontszám tekintetében is. A 44. héten az adalimumabról rizankizumabra váltók jobb PASI90-választ értek el, mint azok, akik adalimumabon maradtak. A mellékhatások tekintetében nem volt különbség a két biológikum között [86].

Az IMMerge 52 hetes nyílt, a hatékonyságot vizsgáló személy vonatkozásában vak vizsgálat a rizankizumabot a szekukinumabbal vetette össze PsO-ban. A betegek 150 mg SC rizankizumabot vagy 300 mg SC szekukinumabot kaptak. A PASI90 tekintetében a rizankizumab a 16. héten noninferioritást, az 52. héten szuperioritást mutatott a szekukinumabhoz képest. Az egyéb végpontok (PASI75, PASI100 és sPGA) vonatkozásában, 52 hetet követően a rizankizumab szintén szuperior volt. A két biológikum biztonságossága hasonló volt [87].

A rizankizumabbal is folytattak II/III. fázisú vizsgálatot Japánban. A SustalMM tanulmányban a betegek 75 mg vagy 150 mg rizankizumabot kaptak, illetve placebót a 0., 4., 16., 28. és 40. héten. A 16. héten a placebót kapók rizankizumabra váltottak. A PASI75, PASI90, PASI100 és sPGA tekintetében a 16. héten a rizankizumab jobban teljesített a placebónál. A klinikai válaszok az 52. hétig megmaradtak [88].

A LIMmitless egy jelenleg is futó OLE vizsgálat, ahol különböző II. és III. fázisú vizsgálatban részt vett PsO-betegeket követnek tovább. A közelmúltban publikálták a tanulmány 3 éves időközi eredményeit. A 172 hetes megfigyelést követően a még mindig rizankizumabot kapó betegek többségében fennállt a kiváltó PASI90-, PASI100-, sPGA- és DLQI-válasz [89].

A rizankizumab esetében is összevetették az előretöltött fecskendő és az autoinjektor használhatóságát. Két III. fázisú vizsgálatban a rizankizumab mindkét beviteli módszerrel ha-

tékonyabb volt a placebónál. A betegek mindkét technikát jól alkalmazták [90].

A rizankizumabbal folytatott vizsgálatok szisztémás áttekintésével jellemezték a szer biztonságossági profilját. Összességében e biológikum biztonságossági profilja hasonló az adalimumabéhoz és usztekinumabéhoz. A rizankizumab mellett nem alakult ki aktív tbc. Gyógyszerellenes antitesteket 24%-ban találtak. A fertőzések, transzamináz-emelkedés, malignitások megítélése hosszabb távú követést igényel [91].

A rizankizumab törzskönyvezett indikációja

E vizsgálatokat követően a rizankizumabot (Skyrizi) törzskönyvezték a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos PsO kezelésére olyan felnőtteknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges. A javasolt adag 150 mg SC a 0. és 4. héten, majd 12 hetenként. A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akiknél 16 hetes kezelés után nem mutatkozik terápiás válasz. A kezdetben részleges választ adó betegeknél a kezelés folytatása esetén a 16. hetet követően is bekövetkezhet javulás.

Tildrakizumab

Psoriasis

A harmadik, EU-ban törzskönyvezett IL-23 p19 gátló IIb. fázisú vizsgálatában a középsúlyos vagy súlyos PsO-ban szenvedő betegek 5 mg, 25 mg, 100 mg vagy 200 mg SC tildrakizumabot vagy placebót kaptak a 0. és 4. héten, majd 12 hetente az 52. hétig. Ezt követően a kezelést abbahagyták, és a betegeket a 72. hétig követték. A 16. héten 64–74%-os PASI75-választ észleltek a 25, 100 és 200 mg-os dózis mellett. A különbség mindegyik dózisonál szignifikáns volt a placebohoz képest. A hatás fennmaradt az 52. hétig, és csak kevés, a PASI75-választ teljesítő betegnél észleltek relapszust a 72. hétre. A szer igen biztonságosnak bizonyult [92].

A tildrakizumab esetében két klasszikus III. fázisú vizsgálatot, a reSURFACE 1 és 2 tanulmányokat végeztek el PsO-ban. A két 64 hétig tartó vizsgálatot párhuzamosan folytatták le. A középsúlyos vagy súlyos PsO betegek (testfelszín érintettség $\geq 10\%$, sPGA ≥ 3 , PASI ≥ 12) a reSURFACE 1 vizsgálatban 200 mg vagy 100 mg SC tildrakizumabot vagy placebót, a reSURFACE 2 vizsgálatban ugyanezen karokon kívül 50 mg SC etanerceptet kaptak. A vizsgálatok három szakaszból álltak: az első elemzést a 12. héten (eddig volt placebokezelés), a másodikat a 28. héten (ekkor történtek terápiaváltások; lásd később), a harmadikat a 64. héten végezték el. A 64. hét után a betegeket még legalább öt évig követték. A tildrakizumabot a 0., 4. és 16. héten adták. A placebóval kezelt betegek a 12. héttől tildrakizumabot kaptak. Az első 12 hét értékelése során (1. szakasz) a 12. héten a két tildrakizumabcsoporthoz, mindkét vizsgálatban, kifejezettebb PASI75-választ észleltek (61–66%) a placebohoz képest (6%). A tildrakizumab az sPGA szerint is hatásosabb volt a placebónál. A

PASI75 tekintetében mind a 100 mg, mind a 200 mg, míg a sPGA vonatkozásában csak a 200 mg tildrakizumab volt hatásosabb az etanerceptnél. A mellékhatások hasonlóak voltak minden kezelési csoportban [93]. A 2. szakaszt (12–28. hét) követően publikálták a 12 és 28 hetes összesített eredményeket. A PASI75 mellett a tildrakizumab a PASI90, a PASI100 és a sPGA tekintetében is hatékonyabb volt a placebónál. A klinikai javulás a 12. és 28. hét között tovább fokozódott. Az alacsonyabb testsúlyúakban a hatás kifejezettebb volt, és a nagyobb súlyú betegeknél a 200 mg hatásosabb volt a 100 mg-nál. A PASI- és sPGA-válaszok jobbák voltak biológiai-naïv betegeknél [94]. A 28. héten az életminőséget a DLQI-vel értékelték. A DLQI javulása összefüggést mutatott a PASI-javulással, és ez fennmaradt vagy javult az 52. hétig [95]. A 12 és 28 hetes elemzést követően a vizsgálatok a 64. hétig folytatódtak, miközben vizsgálták a folyamatos adagolás, megvonás és újraindítás hatásait. A 100 mg vagy 200 mg SC tildrakizumabra PASI75- vagy legalább PASI50-választ adókat, akik az utolsó adag gyógyszert a 16. héten kapták, a 28. héten újra randomizálták. A betegek ugyanolyan, emelt (100 mg $\rightarrow$ 200 mg) vagy csökkentett dózissal (200 mg $\rightarrow$ 100 mg) tildrakizumabot vagy placebót kaptak (terápiamegvonás). A placebóra váltott, de később relabáló betegek ismét tildrakizumabot kaptak. Végül az etanerceptre 28 hetet követően nem, vagy csak részben reagálókat 200 mg tildrakizumabra váltották. A 28. hét után változatlan vagy emelt dózissal tildrakizumabot kapókban a PASI75-válasz az 52. hétre tovább javult, a dóziscsökkentésen átesettekben megmaradt. A placebóra váltottak közül azokban, akiknél relapszus következett be, a tildrakizumab újraindítása 83–86%-ban ismét jó PASI75-választ váltott ki a 64. hétre. Az etanerceptre választ nem vagy mérsékelten adókban a 200 mg SC tildrakizumab az 52. hétre a betegek háromnegyedében PASI75 választ eredményezett. A PASI90, PASI100 és sPGA változásai hasonló tendenciákat mutattak, mint a PASI75 esetében [96]. A reSURFACE 1 és 2 vizsgálat 12–64. hét közötti szakaszát további elemzéseknek is alávetették. A tildrakizumabról a 28. héten placebóra váltottak esetében a relapszus kialakulásának körülményeit vizsgálták. A 100 mg és 200 mg tildrakizumab esetében a PASI75-válasz elvesztése átlagosan 142, illetve 172 nap után következett be. A betegek 20%-ában a 64. hétig nem következett be relapszus. A relapszus a nagyobb testsúllyal és a hosszabb betegségfennállással függött össze [97]. A két alapvizsgálat 64 hetes lefolyását követően a betegeket nyílt formában összesen öt évig követték. A nemrég publikált 5 éves adatok alapján a 244. héten mindhárom csoportban (100 mg és 200 mg tildrakizumab folyamatos alkalmazása, illetve etanerceptről átváltottak) 81–93%-os PASI75-választ észleltek. A biztonságosság is tartósan megmaradt [98]. A reSURFACE 1 vizsgálatban résztvevő japán betegeket külön is elemezték. Kiinduláskor a japán betegeknek kiterjedtebb bőrérzettsége és PASI értéke volt az átlagnál. A 12. héten a fentiekhez hasonló választ kaptak, mely megmaradt a 64. hétig [99]. A japán betegeket is kö-

vették 5 évig, és a tildrakizumab kedvező hatása végig megmaradt [100].

A IIb. és III. fázisú vizsgálatok eredményeit együttesen értékelve alcsoportelemzést is végeztek a demográfiai adatok és a betegségjellemzők alapján. Csak kisebb numerikus különbségeket észleltek. A PASI75 és PASI90 alapján a tildrakizumab valamivel hatékonyabb volt 65 éves életkor, illetve 90 kg testsúly alatt azokban, akikben társuló PsA nem volt, illetve a korábban biológikummal nem kezeltékben [101].

Végül három vizsgálat összesített adatelemzései (16 hetes placebokontrollált és 64 hetes teljes kezelési szakasz) alapján értékelték a tildrakizumab biztonságosságát is. A 16 hetes eredmények alapján a mellékhatások, súlyos mellékhatások, súlyos fertőzések és MACE tekintetében a tildrakizumab (100 és 200 mg), etanercept és placebo hasonló profilt mutatott. A teljes 64 hétben a mellékhatások, súlyos mellékhatások gyakorisága alacsonyabb volt, mint az etanercept esetében és alacsonyabb vagy hasonló a placebohoz [102].

A tildrakizumab törzskönyvezett indikációja

A tildrakizumabot (Ilumetri) törzskönyvezték a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére, szisztémás kezelésre szoruló felnőtteknél. Javasolt adagja 100 mg SC a 0. és a 4. héten, majd 12 hetente. Bizonyos jellemzőkkel rendelkező betegeknél (pl. magas betegségteher, ≥ 90 kg-os testtömeg) 200 mg nagyobb hatásosságot eredményezhet. Fontos, hogy a kezelés abbahagyását azoknál a betegeknél, akik 28 hetes kezelés alatt nem mutattak válaszreakciót.

Törzskönyvezett IL-23-gátlók a nemzetközi ajánlásokban és metaanalízisekben

Az említett, már törzskönyvezett IL-23-gátlók megjelennek a nemzetközi szakmai ajánlásokban. Itt a PsO-ra és PsA-ra vonatkozó ajánlásokat emeljük ki.

Az EULAR 2019-ben újította meg PsA terápiás ajánlását [103]. Az ajánlás 6. pontjában szerepel, hogy „perifériás arthritisek betegeknél, akiknél legalább egy konvencionális szintetikus DMARD elégtelen hatású volt, biológiai DMARD javasolt; amennyiben releváns bőrérzettség van, IL-17- vagy IL-12/23-gátló preferált.” Míg a korábbi, 2015-ös verzióban a TNF- α -gátlót preferálták első vonalban, a 2019-es megújítás már nem tesz különbséget a TNF- α -, IL-17- és IL-12/23-gátlók között. (Hazánkban jelenleg a finanszírozási protokoll szerint a TNF- α -gátló adható első vonalban.) Az ajánlás konkrétan az IL-12/23-gátló usztekinumabot említi, melynek ízületi hatása csekélyebb, de a bőrre igen hatékony. Emellett az ajánlás megemlíti, hogy „a közelmúlt klinikai eredményei IL-23 p19-gátlókkal (guselkumab, rizankizumab, tildrakizumab) kecsegtetőek, és ezek a szerek kiváló hatékonyságot mutattak PsO-ban.” Mint láttuk, e szerek közül egyedül a guselkumab törzskönyvezett PsA-ban is. Az EULAR ajánlás egyelőre az IL-23 p19-gátlókat nem foglalta bele az ajánlási pontokba.

A nemzetközi GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) iniciativa 2020-ban tartotta utolsó konszenzus konferenciáját [8, 104]. Ennek PsO-ra és PsA-ra vonatkozó megállapításait a 2021-es EULAR kongresszuson prezentálták. Az IL-12/23 p40- és az IL-23 p19-gátlók is megjelennek az ajánlásban. Más gyógyszerek mellett csDMARD-naiv és csDMARD-ra nem reagáló perifériás PsA-ban, enthesitisben, dactylitisben bőr- és köröm-PsO-ban mind az IL-12/23-, mind az IL-23 p19-gátlók erős bizonyítékokkal rendelkeznek. A korábbi biológikumra nem reagáló perifériás PsA-ban csak az IL-23 p19-gátlókat ajánlják erősen [104].

Emellett nemrég egy fontos Cochrane elemzés (hálózati metaanalízis) is megjelent a PsO célzott terápiájának témájában [105]. A PsO mellett a jelentős bőrérzettséggel járó PsA-ra vonatkozó adatokat is elemezték. Összesen 158 vizsgálatot analizáltak. Ezekben csaknem 58 ezer résztvevő volt, kétharmaduk férfi, átlagéletkoruk 45 év. A kiindulási PASI-pontszám 20 (9,5–39) volt. A tanulmányok 58%-a placebokontrollált, 30%-a direkt összehasonlító vizsgálat volt. Összesen húszféle kezelést értékelték. Elsősorban a PASI90-et tekintették végpontnak. Az eredményeket mindegyik gyógyszer hatékonyabb volt a placebónál. Az IL-17-, IL-12/23- és IL-23 p19-gátlók hatékonyabbnak bizonyultak a kis molekulájú célzott szerekkel (pl. apremilast, tofacitinib) és a hagyományos DMARD szerekkel (pl. MTX). A klinikai hatékonyság a következő volt a placebóval szemben: guselkumab RR 25,5 (95% CI: 21,3–30,6); rizankizumab RR 28,8 (95% CI: 24,0–34,5). A többi hatásossági paraméter (PASI75, sPGA) hasonló eredményeket adott, mint a PASI90. Összességében a guselkumab és a rizankizumab a placebóval összevetve a leg hatásosabb terápiák közt van PsO esetén [105].

További molekulák, új indikációk

A törzskönyvezett IL-23-gátlók más terápiás területeken is kipróbálás alatt állnak. A tildrakizumabbal egyetlen IIb. fázisú 52 hetes vizsgálatot végeztek aktív PsA-ban. A betegek 200 mg SC tildrakizumabot kaptak 4 hetente, 200 mg, 100 mg vagy 20 mg tildrakizumabot 12 hetente, illetve placebót 4 hetente. A placebót vagy 20 mg tildrakizumabot kapók a 24. héttől 200 mg tildrakizumabot kaptak 12 hetente. A 24. héten a tildrakizumabbal kezelték 71,4–79,5%-a, míg a placebóval kezelték fele ért el ACR20-választ. A 24. héten, egészen az 52. hétig, a tildrakizumabbal kezelt betegek általában jobb ACR50-választ, DAS28-CRP szerinti alacsony betegségaktivitást, valamint PASI75-, PASI90- és PASI100-válaszokat értek el a placebóhoz képest. A dactylitisre és enthesitisre a kezelés nem fejtett ki kedvező hatást. A biztonságosság hasonló volt az egyes karokon [106]. A tildrakizumabot egyelőre nem törzskönyvezték PsA-ban.

Számos IL-23-gátlót fejlesztenek IBD-kben, így CB-ben és CU-ban [107, 108]. Ezekben a kórképekben egyértelmű az IL-23 patogenetikai szerepe [107]. Az usztekinumabot már

törzskönyvezték a középsúlyos és súlyos CD és CU kezelésére [107, 109]. A specifikus p19-gátlók közül CB-ben a rizankizumab hatékonyabb volt a placebónál a II. fázisú vizsgálatban [110] és annak nyílt kiterjesztésében [111]. A szer egyelőre nem törzskönyveztett IBD-kben.

A mirikizumab (LY3074828) PsO-ban és CU-ban áll fejlesztés alatt. PsO-ban a II. fázisú vizsgálatban a betegek 30 mg, 100 mg vagy 300 mg SC mirikizumabot vagy placebót kaptak 16 héten át. A mirikizumab mindegyik dózisa jobb PASI90-válaszokat adott (29–67%) a placebohoz képest (0%). Igen kevés mellékhatás volt a mirikizumab és placebocsoportokban [112]. A II. fázisú CU vizsgálatban a betegek 50 mg, 200 mg vagy 600 mg SC mirikizumabot vagy placebót kaptak a 0., 4. és 8. héten. A 12 hét elteltével a mirikizumab a Mayo-pontszám alapján numerikusan jobb volt a placebónál, de ez nem volt szignifikáns [113]. Az előző vizsgálat 12 hetes indukciós fázisa után azok, akik nem reagáltak megfelelően a mirikizumabra, részt vehettek egy újabb 12 hetes, nyílt kiterjesztéses tanulmányban, ahol 600 mg vagy 1000 mg IV mirikizumabot kaptak 4 hetente. Ezt követően a nyílt szakasz végére az emelt dózissal kezelték 44–50%-a már reagált a mirikizumabra, és ez a hatás a betegek többségében 52 hétig fennmaradt [114]. A mirikizumab egyelőre nem törzskönyveztett PsO-ban és CU-ban.

A brazikumabot (MED1070) CB-ben II. fázisú vizsgálatban próbálták ki eddig. A betegek korábban nem reagáltak TNF- α gátlóra. A betegek 700 mg IV brazikumabot vagy placebót kaptak a 0. és 4. héten, majd nyílt formában 210 mg SC brazikumabot 4 hetente a 12. és 112. hét között. A CB aktivitási index (CDAI) 100 pontos javulása alapján a brazikumab a 8. héten klinikailag hatékonyabb volt a placebónál. A 24. héten a folyamatosan, valamint a nyílt szakaszban brazikumabot kapók 54–58%-a teljesítette a klinikai választ. A magasabb kiindulási szérumban IL-22-szint összefüggött a hatékonysággal. A brazikumab biztonságosnak bizonyult [115].

Összefoglalás

Az IMID-kórképek terápiájában az elmúlt évtizedekben nagy áttörés jelentkezett. A TNF- α -gátlók a legtöbb IMID-kórképben hatékonyak, de a betegek egy jelentős része később más, non-TNF-gátló biológikumot vagy kis molekulású tirozinkináz-gátlót igényel. A non-TNF-biológikumok után bevezetett szerek kapcsán megértettük az egyes IMID-kórképekre jellemző eltérő terápiás stratégia lényegét (1. ábra). PsO-ban és SpA-kban nagy sikert hozott az IL-23-IL-17-tengely gátlóinak bevezetése. Az IL-17-gátlókon túl az IL-12- és IL-23-citokinek közös p40 alegységét gátló usztekinumabot törzskönyvezték a PsO, PsA, CB és CU kezelésére. Ez a szer azonban az arthritisre kevésbé hatékony. Az IL-23 specifikus p19 alegységének gátlói közül a guselkumabot, rizankizumabot és tildrakizumabot törzskönyvezték a PsO kezelésére. Ezen túl a guselkumab az egyetlen IL-23 p19-gátló, melyet a PsA terápiájára is befogadtak. A guselkumab és rizankizu-

mab PsO-ban hatékonyabbnak bizonyult az usztekinumabnál. Mindhárom törzskönyveztett IL-23-gátló hatékonyabb a TNF- α -gátlóknál (adalimumab, etanercept), így alkalmas lehet az anti-TNF-kezelésre nem reagáló betegek terápiájára. PsO-ban a guselkumab hatékonysága az IL-17-gátló szekukinumabnál jobb. A PsA-t kísérő dactylitis és enthesitis kezelésére elsősorban a guselkumab és rizankizumab alkalmas. Több IL-23-gátló áll kipróbálás alatt CB és/vagy CU kezelésére. Összességében az IL-23 p19 specifikus gátlói egy új, hatékony, sőt több biológikumnál hatékonyabb alternatívát jelentenek a PsO, illetve a guselkumab esetében, a PsA kezelésére.

IRODALOM

- [1] Szekanecz Z, Szamosi Sz, Szűcs G: Autoimmun, autoinflammatorikus és immunmediált inflammatorikus betegségek: átfedések és különbségek. *Immunol Szemle* 2019, 11(4): 4-14.
- [2] Silva LC, Ortigosa LC, Benard G: Anti-TNF-alpha agents in the treatment of immune-mediated inflammatory diseases: mechanisms of action and pitfalls. *Immunotherapy* 2010, 2(6): 817-833.
- [3] Szekanecz Z, Szanto S, Szabo Z, Vancsa A, Szamosi S, Bodnar N, Szucs G: Biologics – beyond the joints. *Autoimmun Rev* 2010, 9(12): 820-824.
- [4] van Vollenhoven RF: Switching between biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 22(5 Suppl 35): S115-121.
- [5] Szekanecz Z, Vancsa A, Soós B, Szabó Z, Szamosi Sz, Bodnár N, Gulyás K, Horváth Á, Németh Á, Gaál V, Pethő Zs, Szűcs G, Szántó S: Biológiai terápiaváltások rheumatoid arthritisben – a személyre szabott orvoslás útján. *Immunol Szemle* 2012, IV (29-39).
- [6] Solau-Gervais E, Laxenaire N, Cortet B, Dubucquoi S, Duquesnoy B, Flipo RM: Lack of efficacy of a third tumour necrosis factor alpha antagonist after failure of a soluble receptor and a monoclonal antibody. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45(9): 1121-1124.
- [7] Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020, 79(6): 685-699.
- [8] Coates LC, Corp N, van der Windt DA, Soriano ER, Kavanaugh A: GRAPPA Treatment Recommendations: An Update From the 2020 GRAPPA Annual Meeting. *J Rheumatol Suppl* 2021, 97: 65-66.
- [9] Gomez-Reino JJ, Carmona L: Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006, 8(1): R29.
- [10] Rubbert-Roth A, Finckh A: Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res Ther* 2009, 11 Suppl 1:S1.
- [11] Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW et al: Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, rando-

- mized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006, 54(9): 2793-2806.
- [12] van der Heijde D, Ramiro S, Landewe R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, Regel A, Ciurea A, Dagfinrud H, Dougados M et al: 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017, 76(6): 978-991.
- [13] Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF: How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. *Nat Med* 2013, 19(7): 822-824.
- [14] Racz E, Prens EP: Molecular pathophysiology of psoriasis and molecular targets of antipsoriatic therapy. *Expert Rev Mol Med* 2009, 11:e38.
- [15] Szekanecz Z, Koch AE, Kunkel SL, Strieter RM: Cytokines in rheumatoid arthritis. Potential targets for pharmacological intervention. *Drugs Aging* 1998, 12(5): 377-390.
- [16] Hreggvidsdottir HS, Noordenbos T, Baeten DL: Inflammatory pathways in spondyloarthritis. *Mol Immunol* 2014, 57(1): 28-37.
- [17] Gordon JN, Di Sabatino A, Macdonald TT: The pathophysiologic rationale for biological therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005, 21(4): 431-437.
- [18] Yeremenko N, Paramarta JE, Baeten D: The interleukin-23/interleukin-17 immune axis as a promising new target in the treatment of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2014, 26(4): 361-370.
- [19] Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, Bayry J: Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol* 2012, 181(1): 8-18.
- [20] Sherlock JP, Joyce-Shaikh B, Turner SP, Chao CC, Sathe M, Grein J, Gorman DM, Bowman EP, McClanahan TK, Yearley JH et al: IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR-gamma+ CD3+CD4+CD8- enthesal resident T cells. *Nat Med* 2012, 18(7): 1069-1076.
- [21] Church LD, Filer AD, Hidalgo E, Howlett KA, Thomas AM, Rappecki S, Scheel-Toellner D, Buckley CD, Raza K: Rheumatoid synovial fluid interleukin-17-producing CD4 T cells have abundant tumor necrosis factor-alpha co-expression, but little interleukin-22 and interleukin-23R expression. *Arthritis Res Ther* 2010, 12(5): R184.
- [22] Leipe J, Grunke M, Dechant C, Reindl C, Kerzendorf U, Schulze-Koops H, Skapenko A: Role of Th17 cells in human autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum* 2010, 62(10): 2876-2885.
- [23] Jansen DT, Hameetman M, van Bergen J, Huizinga TW, van der Heijde D, Toes RE, van Gaalen FA: IL-17-producing CD4+ T cells are increased in early, active axial spondyloarthritis including patients without imaging abnormalities. *Rheumatology (Oxford)* 2015, 54(4): 728-735.
- [24] Zhang L, Li YG, Li YH, Qi L, Liu XG, Yuan CZ, Hu NW, Ma DX, Li ZF, Yang Q et al: Increased frequencies of Th22 cells as well as Th17 cells in the peripheral blood of patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2012, 7(4): e31000.
- [25] Hillyer P, Larche MJ, Bowman EP, McClanahan TK, de Waal Malefyt R, Schewitz LP, Giddins G, Feldmann M, Kastelein RA, Brennan FM: Investigating the role of the interleukin-23/-17A axis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(12): 1581-1589.
- [26] Kenna TJ, Davidson SI, Duan R, Bradbury LA, McFarlane J, Smith M, Weedon H, Street S, Thomas R, Thomas GP et al: Enrichment of circulating interleukin-17-secreting interleukin-23 receptor-positive gamma/delta T cells in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2012, 64(5): 1420-1429.
- [27] Kobezda T, Ghassemi-Nejad S, Mikecz K, Glant TT, Szekanecz Z: Of mice and men: how animal models advance our understanding of T-cell function in RA. *Nat Rev Rheumatol* 2014, 10(3): 160-170.
- [28] Paccou J, Wendling D: Current treatment of psoriatic arthritis: update based on a systematic literature review to establish French Society for Rheumatology (SFR) recommendations for managing spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2015, 82(2): 80-85.
- [29] Szamosi S, Szűcs G, Szekanecz Z: Tocilizumab: mi az új a Nap alatt? *Immunol Szemle* 2018, 10(3): 4-13.
- [30] Szekanecz Z: Tocilizumab: agresszív, egészségpályás támadás a rheumatoid arthritis ellen... *Immunol Szemle* 2012, 4(2): 21-28.
- [31] Szekanecz Z: Interleukin 17: új élet a TNF-alfa mellett... *Immunol Szemle* 2016, 8(2): 17-23.
- [32] Canavan TN, Elmets CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski BE: Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol* 2016, 17(1): 33-47.
- [33] Gyulai R: Új lehetőség a pikkelysömör kezelésében: interleukin-23 gátlás. *Bőrgyógy Venerológ Szemle* 2019, 95: 324-328.
- [34] Ma C, Panaccione R, Khanna R, Feagan BG, Jairath V: IL12/23 or selective IL23 inhibition for the management of moderate-to-severe Crohn's disease? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019, 38-39: 101604.
- [35] Yang K, Oak ASW, Elewski BE: Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol* 2021, 22(2): 173-192.
- [36] Misselwitz B, Juillerat P, Sulz MC, Siegmund B, Brand S, Swiss Ibdnet aowgotSSoG: Emerging Treatment Options in Inflammatory Bowel Disease: Janus Kinases, Stem Cells, and More. *Digestion* 2020, 101 Suppl 1: 69-82.
- [37] McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM et al: Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013, 382(9894): 780-789.
- [38] Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P, Puig L, Gottlieb AB, Li S, Wang Y, Noonan L, Brodmerkel C, Song M et al: Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis* 2014, 73(6): 1000-1006.
- [39] Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008, 371(9625): 1675-1684.

- [40] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB, investigators Ps: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008, 371(9625): 1665-1674.
- [41] Smolen JS, Agarwal SK, Ilivanova E, Xu XL, Miao Y, Zhuang Y, Nnane I, Radziszewski W, Greenspan A, Beutler A et al: A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2017, 76(5): 831-839.
- [42] Krausz S, Boumans MJ, Gerlag DM, Lufkin J, van Kuijk AW, Bakker A, de Boer M, Lodde BM, Reedquist KA, Jacobson EW et al: Brief report: a phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of apilimod mesylate, an interleukin-12/interleukin-23 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012, 64(6): 1750-1755.
- [43] Zhuang Y, Calderon C, Marciniak SJ, Jr., Bouman-Thio E, Szapary P, Yang TY, Schantz A, Davis HM, Zhou H, Xu Z: First-in-human study to assess guselkumab (anti-IL-23 mAb) pharmacokinetics/safety in healthy subjects and patients with moderate-to-severe psoriasis. *Eur J Clin Pharmacol* 2016, 72(11): 1303-1310.
- [44] Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C, Li K, Campbell K, Marciniak SJ, Jr., Wasfi Y et al: Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2014, 133(4): 1032-1040.
- [45] Gordon KB, Duffin KC, Bissonnette R, Prinz JC, Wasfi Y, Li S, Shen YK, Szapary P, Randazzo B, Reich K: A Phase 2 Trial of Guselkumab versus Adalimumab for Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2015, 373(2): 136-144.
- [46] Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017, 76(3): 405-417.
- [47] Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, Shen YK, Blauvelt A: Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol* 2018, 17(8): 826-832.
- [48] Griffiths CEM, Papp KA, Song M, Miller M, You Y, Shen YK, Han C, Blauvelt A: Continuous treatment with guselkumab maintains clinical responses through 4 years in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from VOYAGE 1. *J Dermatolog Treat* 2020: 1-9.
- [49] Papp KA, Blauvelt A, Kimball AB, Han C, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Griffiths CEM: Patient-reported symptoms and signs of moderate-to-severe psoriasis treated with guselkumab or adalimumab: results from the randomized VOYAGE 1 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32(9): 1515-1522.
- [50] Li N, Teeple A, Muser E, You Y, Song M, Armstrong AW: Work/study productivity gain and associated indirect cost savings with guselkumab compared with adalimumab in moderate-to-severe psoriasis: results from the VOYAGE 1 study. *J Dermatolog Treat* 2020: 1-6.
- [51] Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB: Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol* 2017, 76(3): 418-431.
- [52] Gordon KB, Armstrong AW, Foley P, Song M, Shen YK, Li S, Munoz-Elias EJ, Branigan P, Liu X, Reich K: Guselkumab Efficacy after Withdrawal Is Associated with Suppression of Serum IL-23-Regulated IL-17 and IL-22 in Psoriasis: VOYAGE 2 Study. *J Invest Dermatol* 2019, 139(12): 2437-2446 e2431.
- [53] Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Miller M, Shen YK, You Y, Han C, Gordon KB: Maintenance of Response Through up to 4 Years of Continuous Guselkumab Treatment of Psoriasis in the VOYAGE 2 Phase 3 Study. *Am J Clin Dermatol* 2020, 21(6): 881-890.
- [54] Reich K, Foley P, Han C, McElligott S, Muser E, Li N, Armstrong AW: Guselkumab improves work productivity in patients with moderate-to-severe psoriasis with or without depression and anxiety: results from the VOYAGE 2 comparator study versus adalimumab. *J Dermatolog Treat* 2020, 31(6): 617-623.
- [55] Gordon KB, Armstrong AW, Han C, Foley P, Song M, Wasfi Y, You Y, Shen YK, Reich K: Anxiety and depression in patients with moderate-to-severe psoriasis and comparison of change from baseline after treatment with guselkumab vs. adalimumab: results from the Phase 3 VOYAGE 2 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018, 32(11): 1940-1949.
- [56] Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, Wasfi Y, Randazzo B, Song M, Li S, Shen YK, Blauvelt A: Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA dermatology* 2018, 154(6): 676-683.
- [57] Armstrong AW, Reich K, Foley P, Han C, Song M, Shen YK, You Y, Papp KA: Improvement in Patient-Reported Outcomes (Dermatology Life Quality Index and the Psoriasis Symptoms and Signs Diary) with Guselkumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 Studies. *Am J Clin Dermatol* 2019, 20(1): 155-164.
- [58] Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Shen YK, You Y, Griffiths CEM: Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol* 2018, 178(1): 132-139.
- [59] Reich K, Papp KA, Armstrong AW, Wasfi Y, Li S, Shen YK, Randazzo B, Song M, Kimball AB: Safety of guselkumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated through 100 weeks: a pooled analysis from the randomized VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. *Br J Dermatol* 2019, 180(5): 1039-1049.
- [60] Langley RG, Tsai TF, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, Jiang J, Li S, Puig L: Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol* 2018, 178(1): 114-123.
- [61] Diels J, Thilakarathne P, Cameron C, McElligott S, Schubert A,

- Puig L: Adjusted treatment COMPARisons between guselkumab and ustekinumab for treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: the COMPASS analysis. *Br J Dermatol* 2020, 183(2): 276-284.
- [62] Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, Hsu MC, Branigan P, Blauvelt A: Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019, 394(10201): 831-839.
- [63] Blauvelt A, Leonardi C, Elewski B, Crowley JJ, Guenther LC, Gooderham M, Langley RG, Vender R, Pinter A, Griffiths CEM et al: A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 24-week efficacy and safety results from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol* 2021, 184(6): 1047-1058.
- [64] Ferris LK, Ott E, Jiang J, Hong HC, Li S, Han C, Baran W: Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. *J Dermatolog Treat* 2020, 31(2): 152-159.
- [65] Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H: Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: Efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol* 2018, 45(9): 1053-1062.
- [66] Sano S, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H: Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: Efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J Dermatol* 2018, 45(5): 529-539.
- [67] Nemoto O, Hirose K, Shibata S, Li K, Kubo H: Safety and efficacy of guselkumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, placebo-controlled, ascending-dose study. *Br J Dermatol* 2018, 178(3): 689-696.
- [68] Puig L, Tsai TF, Bhutani T, Uy J, Ramachandran P, Song M, You Y, Gooderham M, Lebwohl M: Safety in moderate-to-severe plaque psoriasis patients with latent tuberculosis treated with guselkumab and anti-tuberculosis treatments concomitantly: results from pooled phase 3 VOYAGE 1 & VOYAGE 2 trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34(8): 1744-1749.
- [69] Lebwohl M, Langley RG, Zhu Y, Zhou H, Song M, Shen YK, Parnell Lafferty K, Reich K: Use of dose-exposure-response relationships in Phase 2 and Phase 3 guselkumab studies to optimize dose selection in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33(11): 2082-2086.
- [70] Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Dong B, Wang Y, Zhuang Y, Barchuk W, Xu XL, Hsia EC, Group CS: Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet* 2018, 391(10136): 2213-2224.
- [71] Helliwell PS, Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH, Xu XL, Xu S, Wang Y, Hsia EC, Gladman DD, Ritchlin CT: Composite Measures of Disease Activity in Psoriatic Arthritis: Comparative Instrument Performance Based on the Efficacy of Guselkumab in an Interventional Phase II Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020, 72(11): 1579-1588.
- [72] Mease PJ, Gladman DD, Deodhar A, McGonagle DG, Nash P, Boehncke WH, Gottlieb A, Xu XL, Xu S, Hsia EC et al: Impact of guselkumab, an interleukin-23 p19 subunit inhibitor, on enthesitis and dactylitis in patients with moderate to severe psoriatic arthritis: results from a randomised, placebo-controlled, phase II study. *RMD open* 2020, 6 (2).
- [73] Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, Kollmeier AP, Hsia EC, Subramanian RA, Xu XL, Sheng S, Agarwal P, Zhou B et al: Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNFalpha inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020, 395(10230): 1115-1125.
- [74] Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, Sheng S, Agarwal P, Zhou B, Zhuang Y et al: Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020, 395(10230): 1126-1136.
- [75] Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Soriano ER, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, Zazzetti F, Subramanian RA, Xu XL et al: Guselkumab, an inhibitor of the IL-23p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of a phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNFalpha inhibitor-experienced. *RMD open* 2021, 7 (1).
- [76] McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Chakravarty SD, Xu XL, Subramanian RA, Agarwal P, Sheng S et al: Efficacy and Safety of Guselkumab, an Interleukin-23p19-Specific Monoclonal Antibody, Through One Year in Biologic-Naïve Patients With Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021, 73(4): 604-616.
- [77] Rahman P, Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Mease PJ, Gottlieb AB, Kafka S, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL et al: Pooled Safety Results Through One Year of Two Phase-3 Trials of Guselkumab in Patients with Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2021.
- [78] Mease PJ, McInnes IB, Tam LS, Eaton K, Peterson S, Schubert A, Chakravarty SD, Parackal A, Karyekar CS, Nair S et al: Comparative effectiveness of guselkumab in psoriatic arthritis: results from systematic literature review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021, 60(5): 2109-2121.
- [79] Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, Menter A, Philipp S, Sofen H, Tying S et al: Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2017, 376(16): 1551-1560.
- [80] Papp KA, de Vente S, Zeng J, Flack M, Padilla B, Tying SK: Long-Term Safety and Efficacy of Risankizumab in Patients with Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis: Results from a Phase 2 Open-Label Extension Trial. *Dermatology and therapy* 2021, 11(2): 487-497.
- [81] Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, Papp KA, Sofen H, Puig L, Foley P et al: Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018, 392(10148): 650-661.
- [82] Augustin M, Lambert J, Zema C, Thompson EHZ, Yang M, Wu EQ, Garcia-Horton V, Geng Z, Valdes JM, Joshi A et al: Effect of

- Risankizumab on Patient-Reported Outcomes in Moderate to Severe Psoriasis: The UltIMMa-1 and UltIMMa-2 Randomized Clinical Trials. *JAMA dermatology* 2020, 156(12): 1344-1353.
- [83] Strober B, Menter A, Leonardi C, Gordon K, Lambert J, Puig L, Photowala H, Longcore M, Zhan T, Foley P: Efficacy of risankizumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis by baseline demographics, disease characteristics and prior biologic therapy: an integrated analysis of the phase III UltIMMa-1 and UltIMMa-2 studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34(12): 2830-2838.
- [84] Blauvelt A, Leonardi CL, Gooderham M, Papp KA, Philipp S, Wu JJ, Igarashi A, Flack M, Geng Z, Wu T et al: Efficacy and Safety of Continuous Risankizumab Therapy vs Treatment Withdrawal in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA dermatology* 2020, 156(6): 649-658.
- [85] Papp KA, Soliman AM, Done N, Carley C, Lemus Wirtz E, Puig L: Deterioration of Health-Related Quality of Life After Withdrawal of Risankizumab Treatment in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Machine Learning Predictive Model. *Dermatology and therapy* 2021, 11(4): 1291-1304.
- [86] Reich K, Gooderham M, Thaci D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, Tsai TF, Flack M, Gu Y, Williams DA et al: Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019, 394(10198): 576-586.
- [87] Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, Geng Z, Paul C: Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol* 2021, 184(1): 50-59.
- [88] Ohtsuki M, Fujita H, Watanabe M, Suzaki K, Flack M, Huang X, Kitamura S, Valdes J, Igarashi A: Efficacy and safety of risankizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from the SustalMM phase 2/3 trial. *J Dermatol* 2019, 46(8): 686-694.
- [89] Papp KA, Lebwohl MG, Puig L, Ohtsuki M, Beissert S, Zeng J, Rubant S, Sinval R, Zhao Y, Soliman AM et al: Long-term efficacy and safety of risankizumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: interim analysis of the LIMMitless open-label extension trial beyond 3 years of follow-up. *Br J Dermatol* 2021.
- [90] Blauvelt A, Gordon KB, Lee P, Bagel J, Sofen H, Lockshin B, Soliman AM, Geng Z, Zhan T, Alperovich G et al: Efficacy, safety, usability, and acceptability of risankizumab 150 mg formulation administered by prefilled syringe or by an autoinjector for moderate to severe plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat* 2021: 1-9.
- [91] Huang YW, Tsai TF: A drug safety evaluation of risankizumab for psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2020, 19(4): 395-402.
- [92] Papp K, Thaci D, Reich K, Riedl E, Langley RG, Krueger JG, Gottlieb AB, Nakagawa H, Bowman EP, Mehta A et al: Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2015, 173(4): 930-939.
- [93] Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, Nograles K, Mehta A, Cichanowitz N, Li Q et al: Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2017, 390(10091): 276-288.
- [94] Papp KA, Reich K, Blauvelt A, Kimball AB, Gooderham M, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, Li Q, Cichanowitz N et al: Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33(6): 1098-1106.
- [95] Blauvelt A, Sofen H, Papp K, Gooderham M, Tying S, Zhao Y, Lowry S, Mendelsohn A, Parno J, Reich K: Tildrakizumab efficacy and impact on quality of life up to 52 weeks in patients with moderate-to-severe psoriasis: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019, 33(12): 2305-2312.
- [96] Kimball AB, Papp KA, Reich K, Gooderham M, Li Q, Cichanowitz N, La Rosa C, Blauvelt A: Efficacy and safety of tildrakizumab for plaque psoriasis with continuous dosing, treatment interruption, dose adjustments and switching from etanercept: results from phase III studies. *Br J Dermatol* 2020, 182(6): 1359-1368.
- [97] Warren RB, Carrascosa JM, Fumero E, Schoenenberger A, Lebwohl MG, Szepletowski JC, Reich K: Time to relapse after tildrakizumab withdrawal in patients with moderate-to-severe psoriasis who were responders at week 28: post hoc analysis through 64 weeks from reSURFACE 1 trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2021, 35(4): 919-927.
- [98] Thaci D, Piaserico S, Warren RB, Gupta AK, Cantrell W, Draelos Z, Foley P, Igarashi A, Langley RG, Asahina A et al: Five-year efficacy and safety of tildrakizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who respond at week 28: pooled analyses of two randomized phase III clinical trials (reSURFACE 1 and reSURFACE 2). *Br J Dermatol* 2021.
- [99] Igarashi A, Nakagawa H, Morita A, Okubo Y, Sano S, Imafuku S, Tada Y, Honma M, Mendelsohn AM, Kawamura M et al: Efficacy and safety of tildrakizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a 64-week phase 3 study (reSURFACE 1). *J Dermatol* 2021, 48(6): 853-863.
- [100] Imafuku S, Nakagawa H, Igarashi A, Morita A, Okubo Y, Sano S, Tada Y, Nemoto O, Rozzo SJ, Kawamura M et al: Long-term efficacy and safety of tildrakizumab in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results from a 5-year extension of a phase 3 study (reSURFACE 1). *J Dermatol* 2021, 48(6): 844-852.
- [101] Poulin Y, Ramon M, Rosoph L, Weisman J, Mendelsohn AM, Parno J, Rozzo SJ, Lee P: Efficacy of tildrakizumab by patient demographic and disease characteristics across a phase 2b and 2 phase 3 trials in patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020, 34(7): 1500-1509.
- [102] Blauvelt A, Reich K, Papp KA, Kimball AB, Gooderham M, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, Li Q, Cichanowitz N et al: Safety of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2018, 179(3): 615-622.
- [103] Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I,

Dougados M, Primdahl J, McGonagle DG, Aletaha D, Balanescu A et al: EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020, 79(6): 700-712.

- [104] Coates L, Soriano E, Corp N, Bertheussen H, Callis-Duffin K, Barbosa Campanholo C, Chau J, Eder L, Fernandez D, Fitzgerald O, Garg A, Gladman DD, Goel N, Grieb S, Helliwell P, Husni ME, Jadon D, Katz A, Laheru D, Latella J, Leung YY, Lindsay C, Lubrano E, Mazzuocolo L, McDonald R, Mease PJ, O'Sullivan D, Ogdie A, Olsder W, Schick L, Steinkoenig I, DeWit M, Van der Windt D, Kavanaugh A: The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) treatment recommendations 2021. *Ann Rheum Dis* 2021, 80:139.
- [105] Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, Hughes C, Naldi L, Afach S, Le Cleach L: Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, 4:CD011535.
- [106] Mease PJ, Chohan S, Fructuoso FJG, Luggen ME, Rahman P, Raychaudhuri SP, Chou RC, Mendelsohn AM, Rozzo SJ, Gottlieb A: Efficacy and safety of tildrakizumab in patients with active psoriatic arthritis: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose, 52-week phase IIb study. *Ann Rheum Dis* 2021.
- [107] Almradi A, Hanzel J, Sedano R, Parker CE, Feagan BG, Ma C, Jairath V: Clinical Trials of IL-12/IL-23 Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease. *BioDrugs* 2020, 34(6): 713-721.
- [108] Hanzel J, D'Haens GR: Anti-interleukin-23 agents for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther* 2020, 20(4): 399-406.
- [109] Deepak P, Sandborn WJ: Ustekinumab and Anti-Interleukin-23 Agents in Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2017, 46(3): 603-626.
- [110] Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, Panes J, Kaser A, Ferrante

M, Louis E, Franchimont D, Dewit O, Seidler U et al: Induction therapy with the selective interleukin-23 inhibitor risankizumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2017, 389(10080): 1699-1709.

- [111] Feagan BG, Panes J, Ferrante M, Kaser A, D'Haens GR, Sandborn WJ, Louis E, Neurath MF, Franchimont D, Dewit O et al: Risankizumab in patients with moderate to severe Crohn's disease: an open-label extension study. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2018, 3(10): 671-680.
- [112] Reich K, Rich P, Maari C, Bissonnette R, Leonardi C, Menter A, Igarashi A, Klekotka P, Patel D, Li J et al: Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase II study. *Br J Dermatol* 2019, 181(1): 88-95.
- [113] Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Feagan BG, Hibi T, Tuttle JL, Klekotka P, Friedrich S, Durante M et al: Efficacy and Safety of Mirikizumab in a Randomized Phase 2 Study of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020, 158(3): 537-549 e510.
- [114] Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, Berliba E, Hibi T, D'Haens GR, Tuttle JL, Krueger K, Friedrich S, Durante M et al: Efficacy and Safety of Continued Treatment With Mirikizumab in a Phase 2 Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
- [115] Sands BE, Chen J, Feagan BG, Penney M, Rees WA, Danese S, Higgins PDR, Newbold P, Faggioni R, Patra K et al: Efficacy and Safety of MEDI2070, an Antibody Against Interleukin 23, in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease: A Phase 2a Study. *Gastroenterology* 2017, 153(1): 77-86 e76.

(Dr. Szekanecz Zoltán, Debreceni Egyetem ÁOK, Reumatológiai Tanszék, Debrecen, Nagyerdei krt. 98.,
e-mail: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu)



cimzia[®]
(certolizumab pegol)



Amikor axSpA-s és RA-s fogamzóképes korú nőbetegénél biológiai terápiát tervez, gondoljon a Cimziára.

**Az életük megváltozik.
A kezelés céljának nem szükséges.**

axSpA

RA

Amennyiben klinikailag indokolt,
a CIMZIA[®] biztosítja
a kezelés folytonosságát.¹

Cimzia Alkalmazási Előírás.

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

¹Cimzia Alkalmazási előírás 2021.03.12.:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cimzia#product-information-section>

UCBCares[®]
About People

Ügyintézési/hívható telefonszám: +36 80 021 498
Díjmentes telefonon: +36 1 472 5960
E-mail cím: UCBCares.HU@ucb.com

Kérdése van? Lépjen velünk kapcsolatba!

Engedélyszám:
HU-P-CZ-AS-2100002
Dátum: 2021. június 3.



A fagocitózistól az immunmoduláló hatásig: a neutrofil granulociták sokszínűsége

HALÁSZ HAJNALKA EMESE,^{1,2} GOGOLÁK PÉTER¹

¹Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Debrecen

A neutrofil granulociták az emberi vérkeringésben legnagyobb számban előforduló sejttypusok csoportja. A természetes immunrendszer effektor sejtjeiként már régóta ismert kiemelkedő szerepük az extracelluláris baktériumok és gombák elleni védelemben. A patogének elleni küzdelemben három fő antimikrobiális folyamat különböztethető meg:

- (a) fagocitózis – a mikrobák bekebelezése és megemésztése,
- (b) degranuláció – reaktív oxigéngyökök, citotoxikus enzimek kibocsátása,
- (c) NETózis – neutrofil extracelluláris „csapda” kialakítása.

A neutrofilek a gyulladásos folyamatok főszereplői, ám a kórokozók eliminálása során szöveti sérülést is okozhatnak. Rövid életidejű sejteknek tekinthetők, a gyulladásos folyamatok és az antimikrobiális válaszok során nagyrészt elpusztulnak. Épp ezért hosszú ideig „buta verőlegény, öngyilkos” sejteknek tekintették őket. Az 1990-es és 2000-es évek felfedezései hívták fel a figyelmet a neutrofil granulociták egyéb szerepeire. A kutatási eredmények kimutatták, hogy ezek az immunsejtek a patogének eliminálásán kívül más funkciókkal is rendelkeznek. Citokinek termelésével befolyásolják és szabályozzák a többi immunsejt működését; nem csak a gyulladás kialakulásában, de annak feloldásában is szerepet játszanak; valamint számos allergiás, metabolikus és egyéb betegségek kialakulásához is hozzájárulnak.

Kulcsszavak: neutrofil granulocita, gyulladás, szöveti regeneráció, immunmoduláció

FROM PHAGOCYTOSIS TO IMMUNOMODULATORY ACTIVITY: DIVERSITY OF NEUTROPHIL GRANULOCYTES

Neutrophil granulocytes are the most abundant cell type in human blood. As effector cells of the innate immune system, their prominent role in protection against extracellular bacteria and fungi has long been known. Three main antimicrobial processes can be distinguished in this fight against pathogens: (a) phagocytosis – engulfment and digestion of microbes, (b) degranulation – release of microbicide materials, (c) NETosis – formation of neutrophil extracellular “traps”. Neutrophils contribute to inflammatory processes and can cause tissue damage during the elimination of pathogens. They are considered short-lived cells that usually die during inflammation and antimicrobial functions. For this reason, the neutrophils have been considered „dumb suicidal killers”. Studies of the 1990s and 2000s drew attention to other roles of neutrophils. Researches have shown that these immune cells have other functions in addition to the elimination of pathogens. They affect and regulate the function of other immune cells by producing cytokines; they play role not only in the development of inflammation but also in its resolution; and can contribute to the development of many allergic, metabolic and other diseases.

Keywords: neutrophil granulocyte, inflammation, tissue regeneration, immunomodulation

Bevezetés

Az immunrendszer a szervezetünk védekező mechanizmusait foglalja magába. Felismerő funkciójának köszönhető, hogy különbséget tudunk tenni ártalmatlan és veszélyes, saját és nem saját struktúrák között. A veszélyes és az adaptív immunrendszer egymásra épülve, számos sejt és oldékony

faktor révén kommunikálva és szorosan együtt működve tartja fenn az immunhomeosztázist és küzd le a különféle fertőző ágenseket – vírusokat, baktériumokat, gombákat és parazitákat [1].

Az extracelluláris baktériumok és gombák elleni védelemben elsősorban a természetes immunrendszer tagjai, a neutrofil granulociták, monociták és szöveti makrofágok ját-

szanak szerepet. A fertőzés vagy sérülés során kialakult gyulladás fő résztvevői a neutrofilek. A mikroorganizmusok elpusztítása mellett azonban a neutrofilek gyakran a szöveti sejteket és a kötőszöveteket is károsítják [2]. A neutrofilek működése a gyulladásban régóta ismert folyamatokra osztható: extravazáció, fagocitózis, degranuláció, majd végül a programozott sejthalál [3]. Ezeknek a leegyszerűsített folyamatoknak köszönhető, hogy sokáig nem tulajdonítottak több jelentőséget a neutrofileknek: „buta öngyilkos” sejteknek tekintették őket [4]. Azonban az elmúlt 20–30 év kutatásai a neutrofilek számos egyéb szerepére is felhívták a figyelmet: a granulociták gyakran az immunválasz indítói; a szöveti destrukció mellett annak regenerálódásában is szerepet játszanak; a neutrofilek irányíthatják a limfociták és egyéb immunsejtek működését; nemcsak a bakteriális, de az antivirális és intracelluláris patogének elleni immunválaszban is részt vesznek; valamint ez a sejtcsoport potenciális farmakológiai célpont lehet a gyulladás szabályozásában is [3, 4].

A neutrofil granulociták életciklusa

Granulopoézis

A fehérvérsejtek a csontvelőben képződnek a hematopoetikus őssejtekből. A neutrofilek a granulocita-monocita progenitor sejtekből alakulnak ki a granulocita kolóniasztimuláló faktor (G-CSF) hatására [5]. A gyulladás során termelődő interleukin-23 (IL-23) citokin indukálja a T-sejtek, természetes ölé (natural killer – NK) sejtek IL-17 szekrécióját, mely pozitív hatással van a csontvelői sztrómasejtek G-CSF és granulocitamakrofág kolóniasztimuláló faktor (GM-CSF) termelésére. A granulopoézis az IL-23–IL-17–G-CSF tengelyen keresztül szabályozódik [6]. A citokineken kívül a környezeti hatások is befolyásolhatják a neutrofil sejt számot. Csíramentes állatokban a kommenzális flóra hiánya drasztikus neutropéniához vezetett [7].

Az érési folyamat során megváltozik a granulociták sejtmagja, kialakul a polimorfonukleáris sejtekre jellemző szegmentált, lobulált morfológia, valamint szintetizálódnak a granulomok is. A primer vagy azurofil granulomok már a mieloblast és promielocita előalakokban megtalálhatóak. A mielocita és metamielocita formákra már a szekunder granulomok is jellemzőek. A harmadlagos granulomok a csontvelőből való kilépés előtti állapotban, de még nem lobulált sejtmagú, ún. band sejtekben jelennek meg, az érett neutrofilek pedig már szekretórikus vezikulákkal is rendelkeznek [8]. A különböző granulomok és szekretórikus vezikulák más-más lebontó enzimeket, antimikrobiális peptideket tartalmaznak, melyekről egy későbbi fejezetben teszünk részletesebb említést. A sejtfelszíni mintázat is lecserélődik az érett neutrofileken: a csontvelőt elhagyó neutrofileken lecsökken az integrin $\alpha 4 \beta 1$ (VLA4) és a CXCR4 kemokinreceptor 4 (CXCR4), valamint megnő a CXCR2 expressziója. A csontvelői sztróma-

sejtek expresszálják a VLA4 és CXCR4 ligandjait, ezáltal képesek a még éretlen granulocitákat a csontvelőben tartani. A CXCR4 szignál megszűnése, valamint a CXCR2 megjelenése az érett neutrofileket a csontvelőből való kilépésre készíti, hiszen a CXCR2 ligandjait az endotelsejtek termelik [5, 8].

A neutrofil granulociták élettartama

Fiziológiai körülmények között a neutrofilek életciklusa viszonylag rövid (átlagban 6–12 óra), gyulladás hiányában apoptózissal pusztulnak el [9, 10]. Ez a korlátozott élettartam azzal magyarázható, hogy az érett neutrofilekben az antiapoptotikus fehérjék expressziós szintje jelentősen lecsökken az éretlen prekursorokhoz képest [10]. A neutrofilek egyedi antiapoptotikus fehérje készlettel rendelkeznek, a túlélési szignál a rövid-életű Myeloid cell leukaemia-1 (Mcl-1) antiapoptotikus fehérjén alapul [11]. A B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) fehérjecsaldába tartozó Mcl-1 fehérje létfontosságú a neutrofil granulociták túlélésében [12]. Az Mcl-1 gén mieloid specifikus delécioja az egerekben drasztikus neutropéniát eredményez. A $Ly2^{Cre/Cre} Mcl1^{flox/flox}$ egerekben a keringő és a szövetben megjelenő neutrofilek aránya kevesebb, mint 2%, míg a keringő limfociták, monociták és eozinofil granulociták mennyisége nem érintett [13]. Gyulladás esetén a különböző citokinek – G-CSF, GM-CSF, interferon- γ (IFN- γ), alacsony koncentrációban a tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) – és egyéb faktorok, mint például lipopoliszacharid (LPS), C5a komplement komponens túlélő szignálokként szolgálnak a neutrofilek számára. A tirozinkináz vagy G-proteinnel kapcsolt receptorokon keresztül aktiválódó jelátviteli folyamatok – mint például a mitogénaktivált proteinkináz (MAPK) útvonal, nukleáris faktor- κB (NF- κB) jelátvitel – megnövelik az Mcl-1 fehérje élettartamát [10, 11]. A neutrofilek késleltetett apoptózisához más fehérjék és molekulák is hozzájárulnak a gyulladás helyén. A Forkhead box O3 (FOXO3A) transzkripció faktor szuppresszálja a Fas-ligandum transzkripcióját, elhalasztva ezzel a neutrofilek sejthalálát. Ezek mellett az apoptózis inhibitor (IAP) fehérjecsaldába tartozó survivin fehérjéről is ismert, hogy szintén késlelteti a granulociták halálát a gyulladásos folyamatokban [3]. Ugyanakkor a neutrofilek apoptózisa a gyulladásos folyamatok későbbi szakaszaiban nagyon fontos, hisz ez fogja elindítani a gyulladás rezolúcióját és különféle antiinflammatorikus citokinek termelődését [10, 11].

„Nonaged” és „aged” neutrofil granulociták

A neutrofil granulocitákat sokáig egy homogén populációnak tekintették. Ma már ismert, hogy ez a fehérvérsejtcsoport is heterogén, a vérkeringésbe belépő, friss vagy „nonaged” neutrofilek különböznek a vérkeringést elhagyó, előregedett, „aged” sejtektől [9]. Egerekben a friss neutrofilek nagymértékben fejezik ki a CXCR2, L-szelektin (CD62L) és Ly6G sejtfelszíni markereket. 4–6 óra elteltével megváltozik a sejtek

1. táblázat. „Nonaged” és „aged” neutrofil granulocita típusok közötti legjelentősebb különbségek

	Keringésbe belépő, friss, „nonaged” neutrofil granulociták	Keringést elhagyó, előregedett, „ages” neutrofil granulociták
Morfológia	Nagyobb méretű, több granulum és szekretórikus vezikula	Kisebb méretű, kevesebb granulum, multilobuláris sejtmag
DNS-festődés (2-bróm-2-dezoxiuridin)	BrdU+	BrdU-
Sejtfelszíni markerek	CD62L ^{hi} , Ly6G	CD62L ^{lo} , CD11b, CD49d, ICAM-1
Kemokinreceptorok	CXCR2 ^{hi} , CXCR4 ^{lo}	CXCR2 ^{lo} , CXCR4 ^{hi}
Effektor funkciók	Migráció	Hajlamosabb a fagocitózisra, NETózisra, ROS termelésre

(hi – high, magasan expresszált; lo – low, alacsonyan expresszált)

morfológiája és sejtfelszíni mintázata. Az öregedő neutrofilek kivándorolnak a gyulladt szövetbe, vagy az inflammatórikus szignálok hiányában eltávolítódnak a vérkeringésből [8]. Az idősebb sejteken megnő a Toll-szerű receptor 4 (TLR-4), CD11b, CD49d integrinek és CD54 adhézis molekula expressziója, míg a CD62L és Ly6G kifejeződése lecsökken (1. táblázat) [9, 14, 15]. A CD47 vagyis „ne egyél meg” molekulák csökkenése az előregedett, apoptotikus neutrofileken segíti a granulociták makrofágok általi bekebelezését [8]. A CXCR4 reexpressziójának hatására a neutrofilek visszavándorolnak a csontvelőbe, ahol a rezidens makrofágok kebelezik be őket. Ezek a folyamatok fontosak a mieloid sejtek homeosztázisának fenntartásához [16].

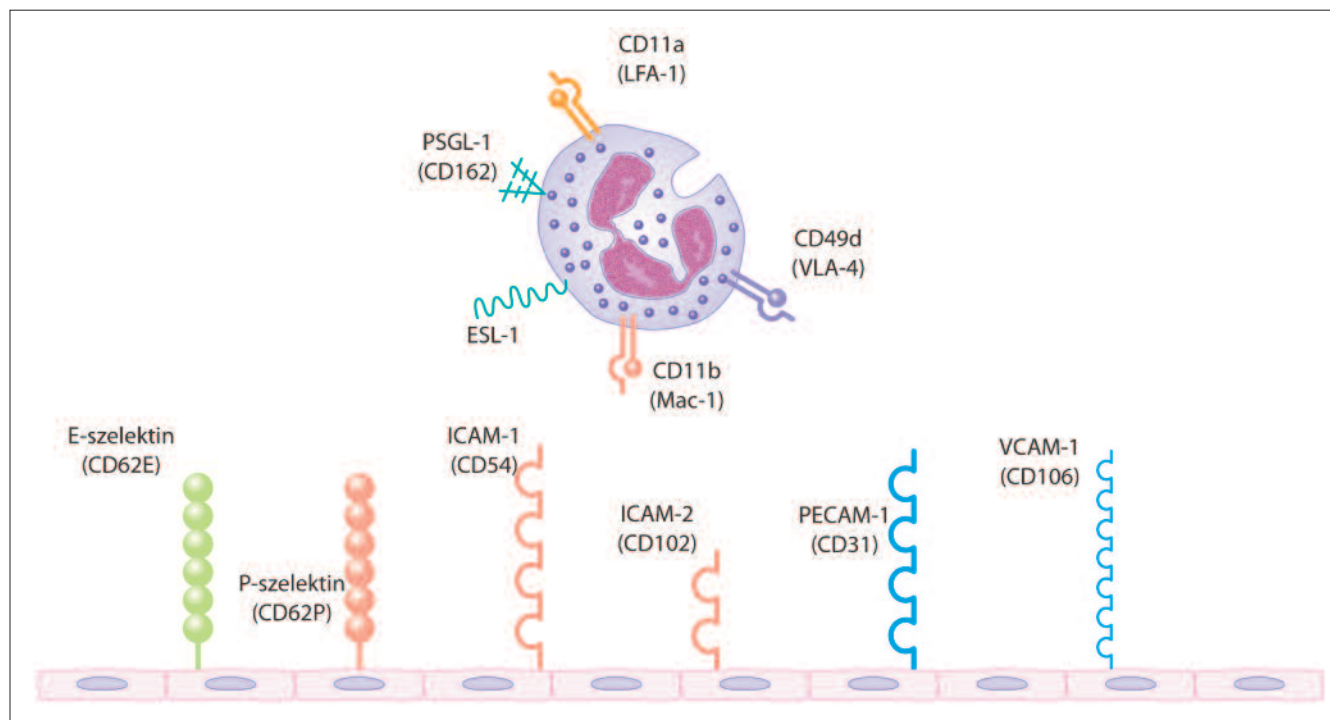
A neutrofilek öregedését és működését jelentősen befolyásolják a mikrobiom és a környezeti hatások. Széles spektrumú antibiotikum-kezelés hatására bekövetkezett mikrobióta depléción az egerekben szignifikánsan csökkent a neutrofilszám [14]. Az öregedő neutrofilek arányát és számát TLR-2 és -4 ligandumokkal sikerült helyreállítani [14]. A TLR-jelátvitel hozzájárul az öregedés során bekövetkező változásokhoz is. A TLR-4 aktiválása a CD62L^{hi} CXCR4^{lo} neutrofilekben megnöveli a CD11b expresszióját és affinitását az endotelsejteken megjelenő CD54 molekulához [9, 14]. Ezen kívül az CD62L^{hi} neutrofilpopuláció hajlamosabb a NETózisra, és hatékonyabban fagocitál [9, 17]. Ezek az eredmények azt valószínűsítik, hogy az idősebb neutrofilek erőteljesebben reagálnak a gyulladást kiváltó stimulusokra. De ahhoz, hogy jobban megérthessük a különböző alpopulációk funkcióit, további kutatásokra van még szükség [14, 15].

Neutrofil granulociták szerepe a fertőzésben, gyulladásban

Neutrofil granulociták aktivációja, migrációja

Normál körülmények között a neutrofil granulociták a vérkeringésben nyugvó állapotban vannak jelen, de gyulladásos stimulus, például mikrobiális invázió hatására aktiválódnak [18]. Az aktiváció több lépéses folyamat: a sejtek toborzásával, extravazációjával kezdődik, majd a gyulladás által érintett szöveti területen folytatódik és fejeződik be. Az aktivált neutrofilek végrehajtó működési mechanizmusai a patogének eliminálására és a veszélyjeleket felszabadító hatások megszüntetésére irányulnak [6].

Az extravazáció kezdeti lépéseit a szelektinek és ligandumjaik közötti kapcsolatok biztosítják. Az aktivált endotelsejtek átmenetileg E- és P-szelektinek expresszálnak, melyek a neutrofilek glikoprotein receptoraihoz kötődnek, mint például P-szelektin glikoprotein ligandum-1-hez (PSGL-1) vagy E-szelektin ligandum-1-hez (ESL-1) (1. ábra) [19]. Ez a gyenge interakció biztosítja a neutrofilek ún. gördülő adhézióját, mely során a kapillárisokban ~ 40 µm/s átlagsebességgel haladó granulociták ~ 5 µm/s sebességre lassulnak le [18]. A lassú mozgás lehetővé teszi a gyulladás környezetében termelődő kemokinek, kemoattraktáns molekulák kötődését receptoraikhoz. Ezek hatására jellegzetes „inside-out” szignál jön létre, mely indukálja a neutrofil integrinmolekuláinak konformációváltozását és megnövekedett affinitású interakciójukat a ligandumjaikkal [6]. A jellegzetes adhéziós és receptormolekulák a β₂ integrinlánc (CD18) kombinálódó CD11a és CD11b, melyek az endotelen található CD54, CD102 és CD106 adhéziós ligandumokhoz kötődnek, illetve komplementreceptorként funkcionálnak (1. ábra) [20, 21].



1. ábra

A neutrofil granulociták extravázációjához szükséges főbb szelektinek és integrinek

A kezdeti fázisban szelektinek és ligandjaik kapcsolata biztosítja a neutrofilek lelassulását. Az endotél sejteken megjelenő E-szelektinhez az E-szelektin ligandum-1 (ESL-1), a P-szelektinhez pedig a P-szelektin glikoprotein ligandum-1-hez (PSGL-1) glikoproteinek kapcsolódnak. A szorosabb interakciót az aktív konformációjú integrinek biztosítják: az Intercelluláris adhéziós molekulák (ICAM-1, ICAM-2) a CD11a, CD11b integrinekhez, a vaszkuláris sejtadhéziós molekula (VCAM-1) pedig a CD49d molekulához kapcsolódik

LFA-1 – Lymphocyte function associated antigen-1; Mac-1 – Macrophage-1 antigen; VLA-4 – Very late after activation-4; PECAM-1 – platelet/endothelial cell adhesion molecule-1

Az integrinek által létrehozott szoros adhézió indítja el a neutrofilek diapedézisét [20]. Az extravázáció mechanizmusában és a gördülő mozgás kialakításában fontos szerepet játszik a szekretórikus vezikulák és zselatináz tartalmú granulumok mobilizálása. A vezikulák és a sejtmembrán fúziójával megnövekszik a sejtfelszíni szelektin-ligandumok, integrinek, adhéziós molekulák száma (a vezikula membránjában tárolt molekulák jelenléte miatt). A zselatináz enzimek segítik a bazális membránon történő áthaladást a IV. és V. típusú kollagének bontásával [22].

A neutrofil transzendoteliális migrációjának (diapedézisnek) több formája is ismert. A paracelluláris útvonalon a migráció az endotelsejtek között, míg a transzcelluláris esetben magukon az endotelsejteken keresztül történik [20]. Az adhéziós molekulák közötti homofil interakciók mindkét esetben nélkülözhetetlenek a teljes folyamathoz [6]. Az extravázációnál jellemző az aktinban és integrinekben gazdag sejtkitüremkedések, podoszómák jelenléte [23]. A paracelluláris migráció a gyakoribb forma, az epitelsejtek kapcsolódásai (tight junction) között megy végbe. A transzcelluláris migráció olyan helyekre jellemző, ahol az epitelsejtek közötti kapcsolódás rendkívül szoros, mint például a vér-agy gátnál [20].

Ebben az esetben a neutrofilek podoszómái közül a legkisebb ellenállást találó áttüremkedhet az endotelsejten, mialatt az endotelsejt membránkitüremkedései körbeölelik a fehérvérsejtet, ilyen módon transzcelluláris csatornát képezve. Ilyenkor az endotelsejt tight junction-ok érintetlenül maradnak [23].

Az epitelsejteket érintő transzpiteliális migráció még kevésbé tanulmányozott mechanizmus. Ebben az esetben a neutrofilek mozgása fordított irányú: először az epithelium bazális molekuláival lépnek interakcióba, és az epitelsejtek apikális része felé vándorolnak. Az epitelsejteken keresztüli migráció kizárólag paracelluláris módon történhet [6].

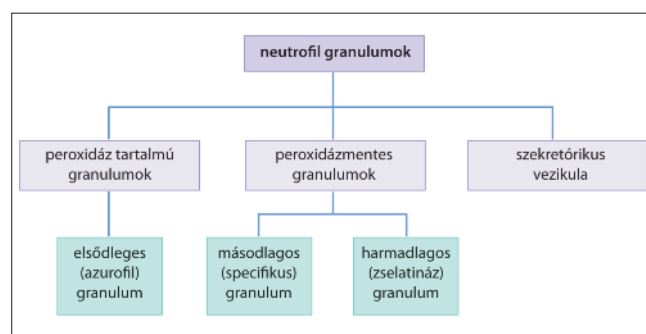
A neutrofil granulociták főbb feladata a patogének felismerése vagy veszély szignálok érzékelése a gyulladás helyszínén, majd azoknak az elpusztítása, megszüntetése. A mintázatfelismerő receptorok (PRR) patogénasszociált molekuláris mintázatokat (PAMP) és sérülésasszociált molekulákat (DAMP) is képesek felismerni, megkötni [21]. A neutrofil granulocitákon megtalálható sokféle PRR-ok közül a C-típusú lektin receptorok közé tartozó Dectin-1 a gombák sejtfalában található β -glukánt ismeri fel, míg a TLR-ok bakteriális és vírális lipidek, poliszacharidok, nukleinsavak megkötéséért felelősek [18]. A citoplazmatikus NOD-szerű receptorok (NLR)

közül a NOD-2 és NLRP3 inflammaszóma expresszióját mutatták ki neutrofilekben [24]. A RIG-szerű receptor-I és MDA5 receptor jelenléte pedig arra utal, hogy az antivirális immunválaszban is lehet szerepük [25]. A receptorok aktivációján keresztül olyan jelátviteli és biokémiai folyamatok kapcsolnak be gyulladás esetén, melyek megnövelik a granulociták életidejét, valamint indukálják a migrációt és a patogének eliminálását [18].

Neutrofil granulociták antimikrobiális mechanizmusai

A neutrofilek 3 fő eliminálási mechanizmussal veszik fel a harcot a patogénnel szemben: degranuláció, fagocitózis és NET (neutrofil extracelluláris csapda) képzés [8].

A degranuláció során proteinázok és antimikrobiális peptidok kerülnek az extracelluláris térbe. Egy enyhébb mértékű aktiválás során csak a szekretórikus vezikulák és a harmadlagos granulomok mobilizálódnak. A másodlagos és elsődleges granulomok erős aktiváció hatására, például frusztrált fagocitózis esetén ürítik ki a tartalmukat a sejtek közötti térbe. A granulomok mobilizálásával nemcsak az antimikrobiális hatású anyagok kerülnek ki, hanem a granulomok membránjába ágyazott receptorok és adhéziós molekulák is beépülnek a neutrofil plazmamembránjába [6]. A szekretórikus vezikulák membránja kifejezetten gazdag receptorokban, integrinokban és egyéb membránfehérjékben [22]. A degranuláció során két általános útvonalon keresztül befolyásolható a kórokozók sorsa: a baktériumok osztódásához szükséges esszenciális faktorok megvonásával, vagy citotoxikus szignálok közvetítésével [3]. A granulomok legismertebb osztályozása peroxidáztartalmuk alapján történik (2. ábra). A peroxidázpozitív (elsődleges/azurofil) granulomok gömbölyűek, mieloperoxidázt (MPO) tartalmaznak [22]. A MPO mellett szerin proteázok, neutrofil elasztáz, katepszin G, proteináz 3, defenzinek találhatóak a vezikulákban [26]. A peroxidázmentes granulomok osztálya további csoportokra osztható: a specifikus/másodlagos granulomok laktoferrin, míg a harmadlagos granulomok zselatináztartalmuk alapján különíthetők el [27]. A peroxidáznegatív granulomok továbbá lipokalcint, katelicidint, lizozimet, NADPH oxidázt és különböző mátrix metalloproteináz (MMP) fehérjéket is tartalmaznak (3. ábra) [26, 27]. A mieloperoxidáz feladata a hidrogén-peroxid (H_2O_2) átalakítása erősebb antiszeptikus hatású vegyületekké, mint például hipoklóros- vagy hipobrómosavvá [3]. A defenzinek és katelicidinek a patogének negatív töltéssel rendelkező membránjában pórust formálnak, és nem specifikus membrán permeabilizálást indukálnak, mely a patogének pusztulásához vezet. A katelicidinek és más antimikrobiális peptidok immunmoduláló hatással is rendelkeznek [28]. A bakteriális sziderofórok vaskelátorok, melyek a baktériumhoz szállítják a vasatomokat. A neutrofil által kibocsátott laktoferrin versenybe lép a bakteriális sziderofórokkal, megvonva a vasat a



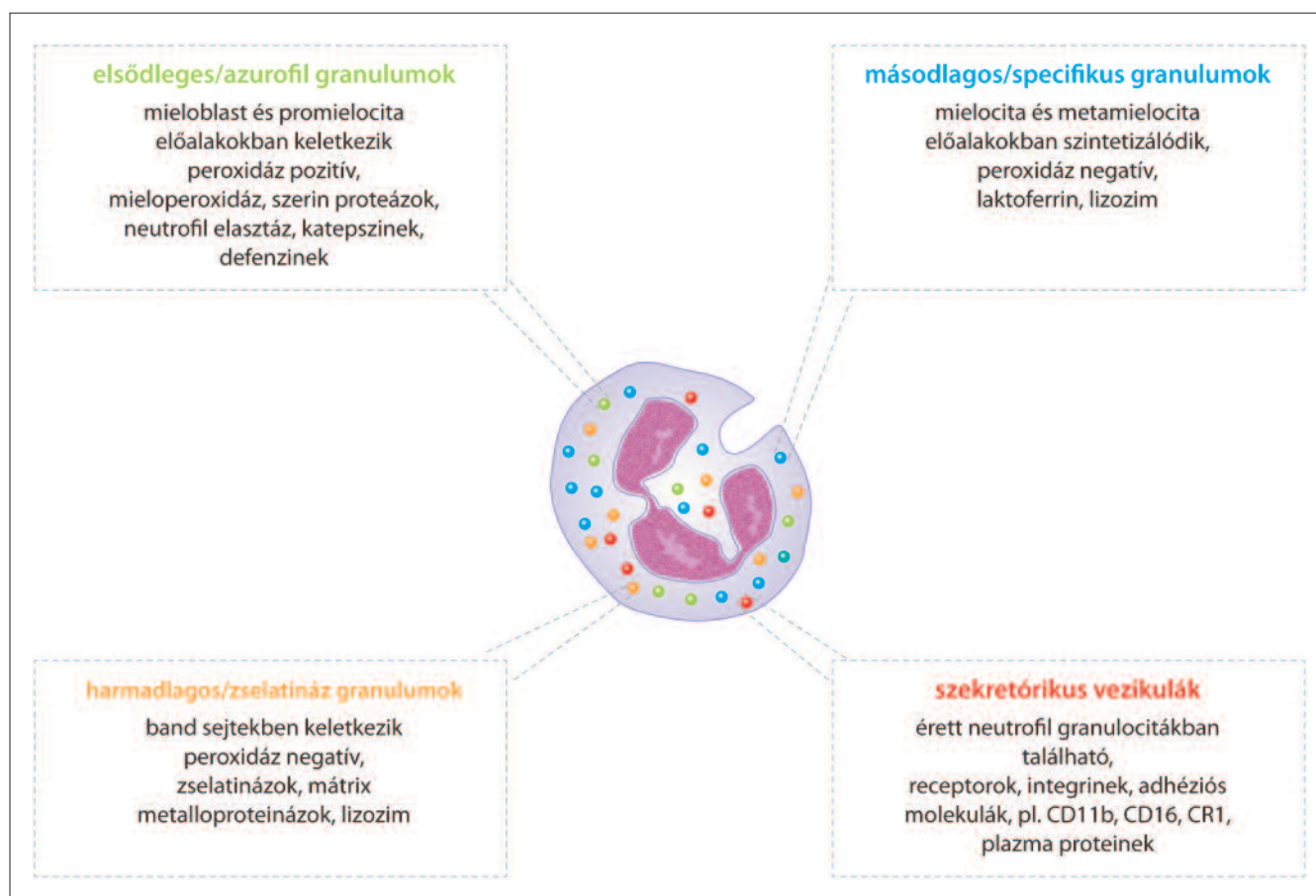
2. ábra

Neutrofil granulociták granulomjainak osztályozása

patogénektől. [3]. A lizozim képes a bakteriális sejtfalat alkotó peptidoglikán polimereket hasítani. Az MMP fehérjék felelősek többek között egyes szöveti mátrixot alkotó fehérjék, a laminin, kollagén, proteoglikánok és fibronectinek degradációjáért. Ez teszi lehetővé a neutrofileknek a szövetek közé való férkőzését [27].

A fagocitózist komplementreceptorok (CR), valamint Fc-receptorok segítik. A CR3, CR4 főként a C3b fragmenttel opsonizált patogéneket ismeri fel, míg az ellenanyagokkal borított immunkomplexek megkötésére leginkább az $Fc\gamma$ -receptorok alkalmasak [29, 18]. A receptormediált patogén felvételével kialakul a fagoszóma, mely az előre elkészített granulomokkal fuzionál. A vezikulák hidrolitikus enzimeket és a nikotinamid-adenin-dinukleotid-foszfát (NADPH) oxidáz komplex alegységeit tartalmaznak [29]. A NADPH oxidáz több alegységből tevődik össze. A sejtmembránban lévő citokróm b558 két alegysége, a $gp91^{phox}$ és $gp22^{phox}$, a citoszolban található regulatórikus $p40^{phox}$, $p47^{phox}$, $p67^{phox}$ részekhez kapcsolódik. Ezt követően a végső funkcionális NADPH oxidáz a fagolizoszóma membránjában szerelődik össze, aminek működését a Rho-szerű kis GTPáz fehérjékkel (pl. Rac2-vel) szabályozzák a receptorok. Az aktív enzim az ún. „respiratory burst” folyamatán keresztül reaktív oxigénvegyületeket (ROS) termel: szuperoxid anion ($\cdot O_2^-$), hidroxil-gyök ($\cdot OH$), H_2O_2 [30; 31]. A ROS termelés a reaktív nitrogéngyökök szintézisével egészül ki az indukálható nitrogén-monoxid-szintetáz (iNOS) által. Az NO és az $\cdot O_2^-$ reagálásával peroxinitritek keletkeznek. A reaktív oxigén- és nitrogéngyökök erős oxidánsok, melyek számos biomolekulát károsítanak [31]. A keletkező gyökök direkt (fehérjék és lipidek dekarboxilációja, deaminációja vagy peroxidációja) vagy indirekt (fagocita proteinázok aktivitásának modulálása) módon is képesek elpusztítani a patogéneket [32].

A neutrofilek az aktiváció során apoptózison vagy NETózison mehetnek keresztül. Míg az apoptózist általánosságban antiinflammatórikus folyamatnak tartják, addig a NETózis gyulladásos folyamatokat indít el [6]. A NETózis jelenség aktivált neutrofil granulocitákban figyelhető meg. Az extracelluláris csapda kromatinból, hisztonfehérjékből és a granulu-



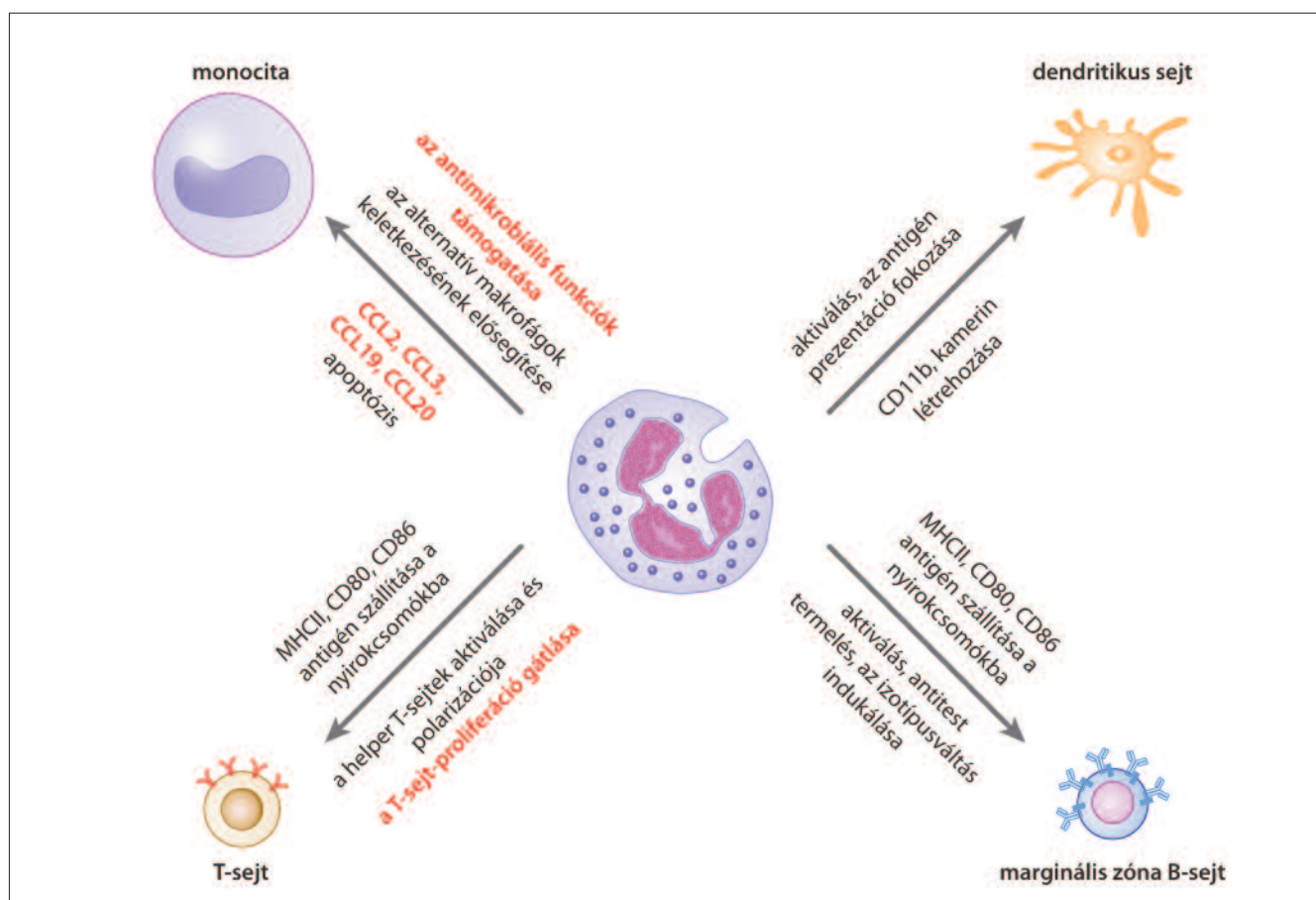
3. ábra

A neutrofil granulumainak tartalma

mok tartalmából (elasztáz, kaptepszin G, mieloperoxidáz, laktoferrin) tevődik össze. A kialakult NET megköti a mikroorganizmust, így előzi meg a patogének szétterjedését. A NETózis során felszabaduló neutrofil elasztáz és egyéb proteázok célpontjai a patogének virulencia faktorai, melyek degradációjával a mikrobák fertőzőképessége lecsökken [17]. A NET-képződésnek két formáját írták le: az öngyilkos és az életképes NETózist. Az első esetben a NET kialakulása ROS-függő folyamat, a hiszton fehérjék citrullinációja miatt a DNS dekonzenzáció, valamint a belső tartalom extracelluláris térbe való ürítéssel a neutrofil sejtek elpusztulnak. Ha a NET formálás ROS-független módon megy végbe, akkor a granulociták egy ideig még tovább funkcionálhatnak [33]. A ROS-független NETózis egy korai és gyorsan végbemenő folyamat, mely során a kettős maghártya szétválik, és nukleáris DNS-tartalmú vezikulák keletkeznek. Az így keletkezett vezikulák intakt módon, sejtmembrán szétesése nélkül szekretálódnak [34].

Neutrofil granulociták immunmoduláló hatásai

A patogének felismerése és elpusztítása mellett, a neutrofil granulociták hozzájárulnak az immunrendszer összehangolt működéséhez is. Sokféle citokint, kemokint képesek termelni, valamint a granulumból felszabaduló faktorok nemcsak a kórokozók elpusztítását és a szöveti sérülését okozzák, de szignált jelentenek az epitelsejtek és egyéb immunsejtek számára (4. ábra). A neutrofilekből származó kemotaktikus jelek – a hagyományos kemokinek mellett ilyenek számítanak a laktoferrin és az α -defenzinek is – a gyulladás helyére vonzzák és aktiválják a monocitákat/makrofágokat, dendritikus sejteket (DS-eket) [6]. A neutrofilekből származó proteázok (kaptepszin G, neutrofil elasztáz) indirekt módon fejthetnek ki kemotaktikus hatást: pl. egy inaktív állapotban levő adipokin – a prokemerin – proteolitikus hasításával aktív kemerin hoznak létre, mely a szövetben a gyulladás helyére vonzza az éretlen DS-eket, pDS-eket és monocitákat [35]. A neutrofilek és DS-ek között sejt-sejt kontaktus is létrejöhet a neutrofileken expresszáldó CD11b integrin és a DC-SIGN molekulák között [36]. A sejtek direkt kötődése előidézhetheti a DS-ek érését és fokozza antigén prezentációjuk hatékonyságát [6].



4. ábra

A neutrofil granulocita immunmoduláló hatásai a természetes és adaptív immunrendszer sejtjeire

A CCL2, CCL3, CCL19, CCL20 kemokinek termelése által a neutrofil granulociták segítik a monociták/makrofágok toborzását és azok antimikrobiális folyamatainak végrehajtását. Az apoptotikus neutrofilek viszont alternatívan aktivált makrofágok keletkezéséhez vezetnek. A neutrofil granulociták direkt (CD11b – DC-SIGN interakción keresztül) és indirekt módon (aktív kemerin létrehozásával) is előidézhetik a dendritikus sejtek érését, aktiválását. Bizonyos körülmények között a neutrofilek képesek az antigéneket a nyirokcsomókba szállítani és prezentálni a segítő T-sejtek számára. Ezzel ellentétben már T-sejt-proliferációt megakadályozó hatást is kimutattak. BAFF, APRIL és IL-21 citokinek termelése által a neutrofil granulociták egy csoportja hozzájárul a lép marginális zóna B-sejtjeinek T-sejt-independens aktiválásához

A neutrofil granulociták és makrofágok közötti interakciónak nemcsak a gyulladás kezdeti fázisaiban, hanem annak feloldásában is szerepük van. A granulumból felszabaduló fehérjék és a különböző kemokinek (CCL2, CCL3, CCL19, CCL20) elősegítik a monociták migrációját a gyulladás helyére, és felerősítik a makrofágok antimikrobiális aktivitását [6, 37]. A gyulladás utolsó fázisában a makrofágok fagocitálják az apoptotikus neutrofileket. Ez a folyamat IL-23 csökkent termeléséhez vezet, melynek hatására az IL-17 és a G-CSF citokinek szintézise is lecsökken. Ezen citokinek hiányában, a csontvelőben pedig csökkenni fog a neutrofil képződés. Ezen kívül az apoptotikus neutrofileket bekebelező makrofágok inkább IL-10-et fognak szekretálni, fenotípusuk M2-szerű irányba változik [38].

A hivatásos antigén-prezentáló sejtek közé az immunológiai kánon a DS-eket, makrofágokat és B-sejteket sorolja. Bizonyos esetekben, fertőzések és különböző faktorok hatására azonban a neutrofil granulociták is képesek MHC II, CD80 és

CD86 kostimulátor molekulákat expresszálni [39, 40]. Mindezek mellett humán és egér neutrofileknél is kimutatták, hogy részt vehetnek az antigén nyirokcsomóba való szállításában CCR7-függő módon [4]. Egyes vizsgálatokban a neutrofilek a CD4⁺ T sejteket Th1 és Th17 irányba is képesek voltak differenciáltatni [40]. Más körülmények között viszont bizonyos neutrofil szubtypusok immunszuppresszív hatással bírnak és gátolják a T-sejtek osztódását és funkcióját [41, 42].

A vérben keringő neutrofil granulociták és B-limfociták között nem mutatható ki közvetlen kapcsolat [6]. Egerek lépében viszont található egy B-sejt segítő neutrofil populáció (B cell-helper neutrophils). A B-sejt-aktiváló faktor (BAFF), a proliferációt indukáló ligandum (APRIL) és IL-21 citokinek termelése révén ezek a neutrofil granulociták hozzájárultak a lép marginális zóna B-sejtjeinek T-sejt independens aktiválásához, antitest termeléséhez és izotípust váltásához is [42]. A neutrofilek BAFF és APRIL termelését humán vonatkozásban is kimutatták már [4].

Neutrofil granulociták a szöveti regenerálódásban

A neutrofil granulociták elsősorban a fertőzések és gyulladások kialakulásában játszanak fontos szerepet. Azonban szöveti sérülés más traumák hatására, patogének bejutása nélkül is bekövetkezhet. Ebbe a kategóriába sorolhatóak a különböző fizikai megterhelések, hőhatások, kémiai ágensek, gyógyszerek, toxinok miatt kialakuló károsodások [43]. Neutrofil infiltráció steril gyulladás esetén is megfigyelhető. Ilyenkor a nekrotikus szövetekből felszabaduló DAMP és alarmin molekulák szolgálnak attraktív ligandumokként [21]. Példaként említhetők az extracelluláris térbe kerülő örökítőanyag fragmentumok, hiszton fehérjék, ATP molekulák, mitokondrium eredetű N-formil peptidek, a kevés, az eukariótákra jellemző módosított nukleozidokat tartalmazó mitokondriális DNS fragmentumok. Ilyenek még egyes mitokondriumból származó fehérjék és hősokkproteinek mellett a sejtmagban nem tisztázott funkciójú, kromatinhoz kötött IL-1 α és IL-33 fehérjék is [43, 44]. Az alarminok származhatnak nekrotikus sejtekből, ugyanakkor az immunrendszer sejtjei is szekretálhatják sejtpusztulás nélkül. Immunsejt-aktivációs hatásuk mellett, a sejthomeosztázis fenntartásában és a szöveti regenerációban is szerepet játszanak [43]. Egyes DAMP molekulák funkcionálhatnak direkt módon is kemoattraktánsokként, míg mások a környező sejteket aktiválva kemokinek és lipid mediátorok szekrécióját indukálják [45].

Az akut gyulladás végső fázisa a szöveti helyreállítás. Az utóbbi évek kutatásai alapján nemcsak a monocitáknak, de a neutrofil granulocitáknak is jelentős szerepük van a gyulladás

ellenes folyamatokban. Először tumorok mikrokörnyezetében figyeltek meg proinflammatorikus, tumorellenes N1 típusú és antiinflammatorikus, daganatképződést segítő N2 típusú polimorfonukleáris sejteket [46]. Ezt követően különböző betegségmodellekben, normál és patológiás állapotokban kezdtek felfedezni és jellemezni különféle neutrofil alpopulációkat (2. táblázat). Citokinek vagy bakteriális komponensek által aktiválódó neutrofilek között különböző fenotípusú populációk detektálhatóak, valamint egyes neutrofil alcsoportok betegségekhez is köthetőek [47]. Egér miokardiális infarktusmodellben megkülönböztettek Ly6G⁺ CD206⁻ proinflammatorikus és Ly6G⁺ CD206⁺ antiinflammatorikus szubtypusokat [48]. Egér modellben methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) infekció során 3 csoportba sorolták a neutrofileket: a „normál” PMN-N neutrofileknek nem volt makrofágokra gyakorolt hatásuk, a PMN-I proinflammatorikus csoport az M1-típusú, míg a PMN-II antiinflammatorikus csoportba tartozó sejtek az M2-típusú makrofágokat aktiválták [49]. A sejtfelszíni markerek mintázata és a sejtmag alakja alapján már humán vonatkozásban is többféle neutrofil csoportot különböztettek meg [41, 50].

A neutrofil granulociták több módon is képesek hozzájárulni a szöveti regenerációhoz. Elsősorban professzionális fagocitákként eltakarítják a szöveti törmelékeket. Másrészt az érett neutrofilek különböző növekedési és proangiogenetikus faktorokat termelnek, melyek segítik a revaszkularizációt és a regenerációt [45]. Vaszkuláris endoteliális növekedési faktort (VEGF) nemcsak az infiltráló neutrofilek szekretálnak. A granulociták az epitelsejteket is stimulálhatják a faktor termelésére [51]. Ezen kívül a neutrofilek a kemotaktikus faktorok, kemokinek termelésével és a korábbi példákban

2. táblázat. Neutrofil granulocita alpopulációk normál és patológiás körülmények között

Detektálás környezete	Neutrofil granulocita szubtypusok
Tumor mikrokörnyezet	N1 – proinflammatorikus, tumorellenes N2 – antiinflammatorikus, daganatképzést segítő
Egér miokardiális infarktusmodell	Ly6G ⁺ CD206 ⁻ proinflammatorikus Ly6G ⁺ CD206 ⁺ antiinflammatorikus
MRSA-infekció (egér)	PMN-N – „normál” neutrofil, CD49d ⁻ CD11b ⁻ , nincs hatása a makrofágokra PMN-I – CD49d ⁺ CD11b ⁻ , M1-szerű, gyulladásos makrofágokat aktivál PMN-II – CD49d ⁻ CD11b ⁺ , M2-szerű, alternatívan aktivált makrofágokat segítő
LPS-kezelés (humán)	CD62L ^{bright} CD16 ^{bright} – multilobuláris sejtmag CD62L ^{dim} CD16 ^{bright} – hiperszegmentált sejtmag CD62L ^{bright} CD16 ^{dim} – sávós sejtmag (banded)

(bright – magasan expresszált; dim – alacsonyabban expresszált)

leírt különféle szabályozott sejthalál folyamataikkal befolyásolhatják a környezetükbe kerülő makrofágok érési folyamatait is. Például elősegítik olyan alternatívan aktivált makrofágok keletkezését, melyek a későbbi regeneratív funkciókat végzik, gyulladásellenes citokineket (IL-10, TGF β) vagy szöveti összegetek stimuláló faktorokat szekretálnak [52, 53].

Összefoglalás

A neutrofil granulociták, akárcsak más immunsejtek, változatos funkcióval rendelkező, heterogén sejtpopulációt alkotnak. Az már régóta ismert, hogy számos patológiai állapot, autoimmun betegség kialakulásában közrejátszanak, de az kevésbé, hogy az immunrendszer minden főbb feladatában részt vesznek: felismerik a kórokozókat, kommunikálnak a többi immunsejttel, elpusztítják a patogéneket, sőt még a gyulladás eliminálását is elősegíthetik. Az elmúlt időszakban éppen ezért vált fontossá a neutrofil granulociták funkcióinak, működéseinek, szerepeinek pontosabb és részletesebb megértése. Az új információk és felismerések utat nyithatnak a klinikai medicinában a terápiás célpontok fejlesztésében. Jelen összefoglaló csupán egy betekintés a neutrofil granulociták színes világába, célja, hogy felhívja a figyelmet e heterogén sejtcsoport további vizsgálatának fontosságára.

Köszönetnyilvánítás

A tudományos munka a „Gyulladásellenes terápiák a szöveti regeneráció szolgálatában NKFI 125477 K” című projekt támogatásával készült.

IRODALOM

- [1] Erdei A, Sármay G, Prechl J: Immunológia. Fejezet: Bevezetés az immunológiába; Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2012, 25-28.
- [2] Weiss S. J: Tissue destruction by neutrophils. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 365-376.
- [3] Nathan C: Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nature* 2006; 6: 173-182.
- [4] Mócsai A: Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med* 2013; vol. 210, no. 7 1283-1299
- [5] Borregaard N: Neutrophils, from marrow to microbes. *Immunity* 2010; 33: 657-670.
- [6] Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA: The multifaceted functions of neutrophils. *Annu. Rev. Pathol.* 2014; 9: 181-218.
- [7] Bugl S, Wirths S, Radsak MP et al: Steady-state neutrophil homeostasis is dependent on TLR4/TRIF signaling. *Blood* 2013; 121: 723-33.
- [8] Rosales C: Neutrophil: a cell with many roles in inflammation or several cell types? *Front Physiol.* 2018; 9: 113.
- [9] Uhl B, Vadlau Y, Zuchtriegel G et al: Aged neutrophils contribute to the first line of defense in the acute inflammatory response. *Blood* 2016; 128: 2327-2337.
- [10] Geering B, Simon HU: Peculiarities of cell death mechanisms in neutrophils. *Cell Death and Differentiation* 2011; 18: 1457-1469.
- [11] Murphy MP, Caraher E: Mcl-1 is vital for neutrophil survival. *Immunol Res* 2015; 62:225-233.
- [12] Dzhagalov I, St John A, He YW: The antiapoptotic protein Mcl-1 is essential for the survival of neutrophils but not macrophages. *Blood* 2007; 109: 1620-1626.
- [13] Csepregi J. Zs, Orosz A, Zajta E et al: Myeloid-specific deletion of Mcl-1 yields severely neutropenic mice that survive and breed in homozygous form. *Journal of Immunology* 2018; 201: 3793-3803.
- [14] Zhang D, Chen G, Manwani D et al: Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature* 2015; 525: 528-532.
- [15] Adrover JM, Nicolás-Ávila J, Hidalgo A: Aging: a temporal dimension for neutrophils. *Trends in Immunology* 2016; 37: 334-345.
- [16] Coralie M, Burdon PCE, Bridger G et al: Chemokines acting via CXCR2 and CXCR4 control the release of neutrophils from the bone marrow and their return following senescence; *Immunity* 2003; 19: 583-593.
- [17] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C et al: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-1535.
- [18] Futosi K, Fodor Sz, Mócsai A: Neutrophil cell surface receptors and their intracellular signal transduction pathways. *International Immunopharmacology* 2013; 17: 638-650.
- [19] Sperandio M, Gleissner CA, Ley K: Glycolysation in immune cell trafficking. *Immunol Rev* 2009; 230: 97-113.
- [20] Filippi MD: Mechanism of Diapedesis: Importance of the transcellular route. *Adv. Immunol.* 2016; 129: 25-53.
- [21] Kolaczowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 2013; 13: 159-175.
- [22] Borregaard N, Cowland JC: Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997; 89: 3503-3521.
- [23] Carman CV, Sage PT, Sciuto TE et al: Transcellular diapedesis is initiated by invasive podosomes. *Immunity* 2007; 26: 784-97.
- [24] Ekman A.K, Cardell L.O: The expression and function of Nod-like receptors in neutrophils. *Immunology* 2010; 130: 55-63.
- [25] Berger M, Hsieh C.Y, Bakele M. et al: Neutrophils express distinct RNA receptors in a non-canonical way. *J Biol Chem* 2012; 287: 19409-17.
- [26] Cowland JB, Borregaard N: Granulopoiesis and granules of human neutrophils. *Immunological Reviews* 2016; 273: 11-28.
- [27] Faurschou M, Borregaard N: Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect.* 2003; 5: 1317-1327
- [28] Haney EF, Hancock REW: Peptide Design for Antimicrobial and Immunomodulatory Applications. *Peptide Science* 2013; 100: 572-583.
- [29] Vieira OV, Botelho RJ, Grinstein S: Phagosomematuration: aging gracefully. *Biochem. J.* 2002; 366: 689-704.
- [30] Kuijpers T, Lutter R: Inflammation and repeated infections in CGD: two sides of a coin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2012; 69: 7-15.
- [31] Manda-Handzlik A, Demkow U: Neutrophils: The Role of Oxidative and Nitrosative Stress in Health and Disease. *Pulmonary Infection. Advances in Experimental Medicine and Biology* (2015); 857: 51-60.
- [32] Williams R: Killing controversy. *J. Exp. Med.* 2006; 203:2404.
- [33] Masuda S, Nakazawa D, Shida H et al: NETosis markers: Quest for specific, objective, and quantitative markers. *Clinica Chimica Acta* 2016; 459: 89-93.
- [34] Pilsczek FH, Salina D, Poon KKH et al: A Novel Mechanism of Rapid Nuclear Neutrophil Extracellular Trap Formation in Response to *Staphylococcus aureus*. *J Immunol* 2010; 185: 7413-7425.
- [35] Wittamer V, Bondue B, Guillabert A et al: Neutrophil-mediated

- maturation of chemerin: a link between innate and adaptive immunity. *J Immunol* 2005; 175: 487-493.
- [36] van Gisbergen KP, Sanchez-Hernandez M, Geijtenbeek TB, van Kooyk Y: Neutrophils mediate immune modulation of dendritic cells through glycosylation-dependent interactions between Mac-1 and DC-SIGN. *J. Exp. Med.* 2005; 201: 1281-92.
- [37] Soehnlein O, Weber C, Lindbom L: Neutrophil granule proteins tune monocytic cell function. *Trends Immunol.* 2009; 30: 538-46.
- [38] Filardy AA, Pires DR, Nunes MP et al: 2010. Proinflammatory clearance of apoptotic neutrophils induces an IL-12lowIL-10high regulatory phenotype in macrophages. *J. Immunol.* 2010; 185: 2044-50.
- [39] Beauvillain C, Delneste Y, Scotet M, et al: Neutrophils efficiently cross-prime naive T cells in vivo. *Blood* 2007; 110: 2965-73.
- [40] Abi Abdallah DS, Egan CE, Butcher BA, Denkers EY: Mouse neutrophils are professional antigen-presenting cells programmed to instruct Th1 and Th17 T-cell differentiation. *International Immunology* 2011; 23: 317-326.
- [41] Pillay J, Kamp VM, Van Hoffen E et al: A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J Clin Invest* 2012; 122: 327-336.
- [42] Puga I, Cols M, Barra CM et al: B cell-helper neutrophils stimulate the diversification and production of immunoglobulin in the marginal zone of the spleen. *Nat. Immunol.* 2012; 13: 170-80.
- [43] Bianchi ME: DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology* 2007; 81: 1-5.
- [44] Pittman K, Kubes P: Damage-Associated Molecular Patterns Control Neutrophil Recruitment. *J Innate Immun* 2013; 5: 315-323.
- [45] Wang J: Neutrophils in tissue injury and repair. *Cell and Tissue Research* 2018; 371: 531-539.
- [46] Fridlender ZG, Sun J, Kim S et al: Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: „N1” versus „N2” TAN. *Cancer Cell* 2009; 16: 183-194.
- [47] Christoffersson G, Phillipson M: The neutrophil: one cell on many missions or many cells with different agendas? *Cell and Tissue Research* 2018; 371: 415-423
- [48] Ma Y, Yabluchanskiy A, Iyer RP et al: Temporal neutrophil polarization following myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2016; 110: 51-61.
- [49] Tsuda Y, Takahashi H, Kobayashi M et al: Three different susceptibilities to infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Immunity* 2004; 21: 215-226.
- [50] Pillay J, Ramakes BP, Kamp VM et al: Functional heterogeneity and differential priming of circulating neutrophils in human experimental endotoxemia. *J Leukoc Biol* 2010; 88: 211-220.
- [51] Gong Y, Koh DR: Neutrophils promote inflammatory angiogenesis via release of preformed VEGF in an in vivo corneal model. *Cell Tissue Res* 2010; 339: 437-448.
- [52] Soehnlein O, Lindbom L: Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 427-439.
- [53] Varga T et al.: Macrophage PPAR γ , a lipid activated transcription factor controls a growth factor GDF3 and skeletal muscle regeneration. *Immunity.* 2016 Nov 15; 45(5): 1038-1051.

(Halász Hajnalka Emese, Debreceni Egyetem, Immunológiai Intézet, Molekuláris Sejt- és Immunbiológiai Doktori Iskola, Debrecen. E-mail: halasz.hajnalka@med.unideb.hu)

Arthrevin®

NAPI 1x

Egyedülálló összetétel természetes kollagén tartalommal

Arthrevin UC-II® porckészítményt és tömjénfa (Boswellia) kivonatot tartalmazó étrend-kiegészítő kapszula mangánnal és C-vitaminnal

- UC-II®: nem denaturált (natív) II. típusú kollagént tartalmazó szabadalmazott standardizált porított porckészítmény étrend-kiegészítési célokra.
- A tömjénfa (Boswellia) gyanta kivonat hozzájárul az ízületek normál állapotának fenntartásához.
- A C-vitamin hozzájárul a normál kollagén-képződéshez és ezen keresztül a porcok normál állapotának és működésének fenntartásához.
- A mangán hozzájárul a normál kötőszövet-képződéshez.



**5 doboz megvásárolt Arthrevin
vonalkódjának beküldése után**

**1 dobozt ajándékba
küldünk postán**

**Ajánlott fogyasztói ár: 5990 Ft
Hűségprogramban elérhető ár: 4990 FT**

A Sager Hűségprogrammal kapcsolatos további információkért látogasson el honlapunkra, ahol artrózisos betegek számára javasolt gyógytorna gyakorlatokat is talál:

www.arthrevin.hu

Az étrend-kiegészítő nem helyettesíti a kiegyensúlyozott, vegyes étrendet és az egészséges életmódot.

A UC-II® és emblémája a Lonza és társvállalatainak védjegyei.

Az elektronikus egészségműveltség mérése eHEALS kérdőívvel

PÉNTEK MÁRTA,¹ ZRUBKA ZSOMBOR²

¹Óbudai Egyetem, Egyetemi Kutatási és Innovációs Központ, Egészségügyi Közgazdaságtan Kutatóközpont; Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Reumatológiai Osztály

²Óbudai Egyetem, Egyetemi Kutatási és Innovációs Központ, Egészségügyi Közgazdaságtan Kutatóközpont; Budapesti Corvinus Egyetem, Corvinus Institute for Advanced Studies

A digitalizálódó egészségügyben egyre nagyobb az igény annak megismerésére, hogy a páciensek mennyire képesek tájékozódni az elektronikus információforrások között, valamint megérteni és megfelelően használni az így nyert információkat. A páciensek elektronikus egészségműveltségének legelterjedtebb mércéje az eHEALS kérdőív. Összefoglalónkban ismertetjük az eHEALS mércét, a magyarországi verzió validitási vizsgálatát és a kérdőív használatával kapcsolatos gyakorlati tudnivalókat. A nemzetközi és hazai szakirodalom alapján bemutatjuk a mérce főbb alkalmazási területeit, különös tekintettel a reumatológiai betegségekre történt vizsgálatokra.

Kulcsszavak: elektronikus egészségműveltség, eHEALS, digitális egészségügy, reumatológia

MEASURING ELECTRONIC HEALTH LITERACY BY USING THE EHEALS INSTRUMENT

Digitalisation of healthcare has increased the need to assess how well patients are able to navigate across the electronic information sources, as well as their level of understanding and appropriate use of the information obtained. The eHEALS questionnaire is the most common measure of patients' electronic health literacy. In this review, we introduce the eHEALS measure and the validation study of the Hungarian version, as well as a guide to its use. Based on the international and national literature, we provide an overview on the main areas of application of the eHEALS, with special regard to studies in rheumatic diseases.

Keywords: digital health literacy, eHEALS, digital healthcare, rheumatology

Bevezetés

Az internet és a személyi számítógépek megjelenésével, 1990-es évektől kezdődő elterjedésével az információk olyan mértékű hozzáférése vált lehetővé a széles tömegek számára, ami korábban elképzelhetetlen volt. A digitalizáció, a digitális eszközök használata számos változást hozott az egészségügyben. A szakirodalom elektronikus rögzítése, az elektronikus könyvtárak létrejötte felgyorsította és globálissá tette a rendelkezésre álló tudományos bizonyítékok szisztematikus áttekintését, elemzését és naprakész frissítését. A telemedicinának köszönhetően lehetővé vált a távleletezés [pl. radiológia] és az internet alapú konzultációk [pl. bőrgyógyászati diagnosztika fotók alapján, szakorvosok közötti kiberkonzílium], ami egyrészt megkönnyíti az ellátáshoz való hozzáférést, másrészt a speciális szakterületek művelőivel való közvetlen egyeztetés javíthatja az ellátást [1, 2]. Az egyre nagyobb mennyiségben rendelkezésre álló digitalizált egészségügyi adat [pl. génbankok, elektronikus szemfenék képek, digitális orvosi és nem

orvosi eszközökből gyűjtött adatok, betegregiszterek, egészségbiztosítási adatbázisok] elemzése hagyományos statisztikai, mesterséges intelligencia és big data módszerekkel új ismeretekkel bővíti az orvostudományt [3]. A COVID-19 pandémia során a reumatológiai szakorvosi rendelések nagy része gyorsan átvált a telemedicina ellátásra, köszönhetően az online elérhető leleteknek és e-recept felírásnak, ezzel csökkentve a személyes orvos-beteg találkozások számát a fertőzésre különösen veszélyeztetett betegek körében [4, 5].

Az egészségügy digitalizációja nem csak az orvosok és egészségügy szakemberek, de a páciensek részéről is tanulást, új készségek elsajátítását és megfelelő alkalmazását kívánja meg. A betegutakat, az egészségügyi ellátáshoz való hozzáférést segíti, ha a betegek képesek az internet segítségével tájékozódni a rendelési időkről, a beutalás feltételeiről, a rendeltetést végző szakorvosokról, online tudnak foglalni vizsgálati időpontokat, össze tudják vetni a magánszolgáltatók szolgáltatásait és árait, meg tudják nézni a vizsgálati dokumentációjukat és leleteiket. Még fontosabb talán, hogy a páciensek az inter-

net segítségével nagy mennyiségben találnak információkat a betegségekről, tünetekről, diagnosztikus lehetőségekről, terápiákról, lehetséges szövődményekről, alternatív megoldásokról. Számos egészséges életmóddal, terápiával kapcsolatos mobiltelefonos applikációt (pl. lépésszámláló, emlékeztető, szívritmus-monitorozás), testen viselhető digitális eszközt fejlesztettek ki, ezzel még közelebb hozva a digitális technológiát az emberekhez [6, 7]. A vitathatatlan előnyök mellett az egészségügyi információkhoz való hozzáférés sok veszélyt is hordoz. Egyrészt az online elérhető információk minősége és validitása sok esetben erősen megkérdőjelezhető, szakmailag nem kellően megalapozott. Másrészt kérdéses, hogy a páciensek képesek-e az elektronikus adatforrásokat és eszközöket megfelelően értékelni, használni. Ne hozzanak olyan döntést az olvasottak alapján, ami negatívan befolyásolja az egészségmagatartásukat és ennek következtében esetleg az egészségüket (pl. elhanyagolnak egy tünetet, tévesen túlértékelnek egy lehetséges mellékhatást, és nem szedik be az orvos által javasolt gyógyszert). Ezt a tudást, ezeket a képességeket foglalja magába az egészségműveltség fogalma: „Az egészségműveltség azokkal a kompetenciákkal és tudással foglalkozik, amelyek ahhoz szükségesek, hogy egy személy megfeleljen az egészség által támasztott követelményeknek egy modern társadalomban” [8].

Európában az alacsony egészségműveltség népegészségügyi probléma: átlagosan három emberből egynek nehézséget jelent alapvető egészségügyi tájékoztató anyagok megértése [9]. Az elektronikus egészségműveltség ezen felül az internet és a digitális eszközök használatával kapcsolatos további készségeket is igényel.

Az Reumatológiai Egyesületek Európai Szövetsége (European Alliance for Associations in Rheumatology, EULAR) szakmai ajánlásai kiemelt jelentőséget tulajdonítanak a beteggel megosztott döntéshozatalnak [10–12]. A jó közös döntéshozatalhoz jól informált páciens kell, de lényeges, hogy az orvos is ismerje a páciens képességeit. A reumatológiai gyakorlatban máris jelentős a digitális eszközhasználat (pl. elektronikus állapotfelmérő kérdőívek, mobilapplikáció az ízületi gyulladásos aktivitás mérésére, közösségi média felületeken információcse, egyénre szabott távoktatás), és a technológiák fejlődésével a digitalizáció további térnyerése várható (pl. intelligens robotok, kommunikáló segédeszközök) [13–16]. Ezért a reumatológiai betegek gondozásában mára kulcskérdéssé vált a páciens elektronikus egészségműveltségi szintjének mérése.

Az elektronikus egészségműveltség mérésére több eszköz is fellelhető a szakirodalomban melyek önálló mérceként (eHealth literacy scale – eHEALS, eHealth literacy scale – eHLS, PRE-HIT) vagy kombinált mérceként (egészségműveltség és komputer/internet-használati képességek) alkalmazhatók [17]. Jelenleg az eHEALS kérdőív a legelterjedtebb mérce az elektronikus egészségműveltség mérésére. Az elektronikus egészségműveltséget a páciens szemszögéből, szubjektív módon, a páciens önértékelése alapján méri. A kérdőívet 2006-

ban fejlesztették ki az Amerikai Egyesült Államokban, az elmúlt öt évben egyre több európai országban is alkalmazták [18].

Összefoglalónk célja az eHEALS mérce bemutatása, a kérdőív használatával kapcsolatos gyakorlati tudnivalók ismertetése, valamint a releváns szakirodalom rövid áttekintése, különös tekintettel az eHEALS reumatológiai betegségekből történő alkalmazására.

Az eHEALS mérce bemutatása

Az Elektronikus Egészségműveltség Skála (eHEALS)

A kérdőív 10 tételből áll, ebből az első kettő bevezető kérdés, melyeket nem kell figyelembe venni az eHEALS index kiszámolásához

1. „Mennyire jelent **hasznos** segítséget Önnek az internet az egészségét érintő döntések során?”
Válaszlehetőségek: 1. Egyáltalán nem hasznos. 2. Nem hasznos. 3. Nem tudom. 4. Hasznos. 5. Nagyon hasznos.
2. „Mennyire **fontos** Önnek, hogy hozzáférjen egészséggel kapcsolatos információforrásokhoz az interneten?”
Válaszlehetőségek: 1. Egyáltalán nem fontos. 2. Nem fontos. 3. Nem tudom. 4. Fontos. 5. Nagyon fontos [18].

A kérdőív nyolc tétellel méri fel a válaszadó önbevalláson alapuló elektronikus egészségműveltségét. Az 3–4. tételek a **tájékozottságot** vizsgálják (3. „Tudom, hogy milyen egészséggel kapcsolatos információforrások érhetők el az interneten”; 4. „Tudom, hogy hol található az interneten az egészséggel kapcsolatos hasznos információforrások”); az 5–6. tételek **internetes információkereséssel** kapcsolatosak (5. „Tudom, hogyan kell az interneten keresni az egészséggel kapcsolatos hasznos információforrásokat”; 6. „Tudom, hogyan használjam az internetet, ha az egészséggel kapcsolatos kérdéseimet akarom megválaszolni”); a 7. és 10. tételek az egészséggel kapcsolatos **információk felhasználásával** kapcsolatosak (7. „Tudom, hogyan hasznosítsam az interneten talált egészséggel kapcsolatos információkat”; 10. „Úgy érzem, magabiztosan használom az internetről származó információkat az egészséggel kapcsolatos döntéseim során”), a 8–9. tételek pedig az egészséggel kapcsolatos **információforrások értékelését** méri (8. „Megvan a szükséges tudásom, hogy minősítsem az interneten talált egészséggel kapcsolatos információforrásokat”; 9. „Meg tudom egymástól különböztetni az interneten található jó és rossz minőségű egészséggel kapcsolatos információforrásokat”).

Mindegyik tételnél egy ötfokozatú skálán kell megjelölnie a válaszadónak a kitöltéskor szerinte rá leginkább jellemző választ (1. Egyáltalán nem értek egyet; 2. Nem értek egyet; 3.

Egyet is értek, meg nem is; 4. Egyetértek; 5. Teljesen egyetértek).

Az eHEALS érték kiszámolásához a nyolc (3–10.) tételre adott válaszokat össze kell adni, így a kérdőív értéktartománya 8–40, a magasabb pontszám jobb elektronikus egészségműveltség készségre utal.

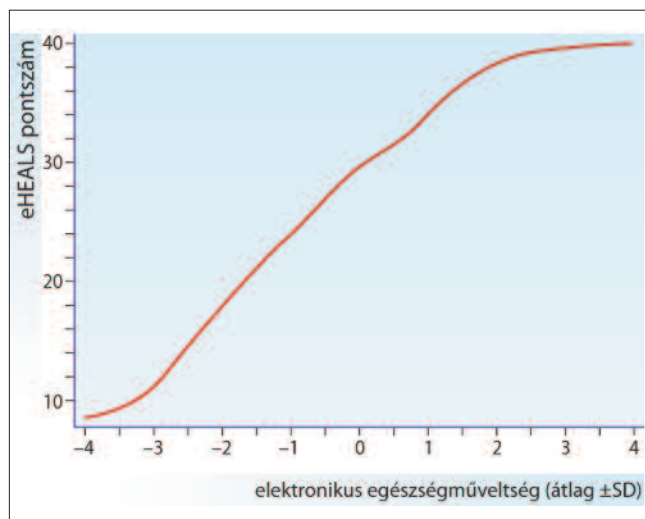
Az eHEALS kérdőív magyarországi validálása

Zrubka és munkatársai kifejlesztették az eHEALS magyar nyelvű verzióját a nemzetközi módszertani standardokat követve [19]. Az eredeti kérdőív fejlesztőinek bevonásával pontosították a kérdéses kifejezéseket, valamint öt fő részvételével pilot-vizsgálatot végeztek, mely során a kérdőív kivitelezhetőségét és értelmezését vizsgálták. Az így kialakított magyar nyelvű eHEALS mérési tulajdonságait egy 1000 fős, korra, nemre és lakhelyre (település típus, földrajzi régió) reprezentatív lakossági mintán, online kérdőíves kutatás keretében mérték fel.

Az eHEALS kitöltése medián 66 másodpercet vett igénybe, tehát egy gyorsan kitölthető mércéről van szó. A kérdőív ismételhetőségét a minta 50 fős alcsoportjában tesztelték, akik a felmérést követően ismételt kitöltötték az eHEALS kérdőívet. A teszt – ismételt teszt eredményei közötti összefüggés közepes erősségű volt (intraclass korreláció: 0,64). A szakirodalomban más vizsgálatokban hasonló eredményre jutottak azonnali ismétlés, illetve 6 hónapon belül történt ismétlés során (0,68 – 0,49) [19]. A mérce belső konzisztenciáját kifejező Cronbach-alfa értéke (0,90) kifejezetten jó eredményre utalt.

A teszt jelleggörbe (test characteristic curve) alapján az eHEALS pontszámok közel lineárisan mérik a szubjektív elektronikus egészségműveltséget az átlagos érték –3 szórás (eHEALS pontszám = 11) és +1,8 szórás (eHEALS pontszám = 38) között. A kérdőív az alacsony egészségműveltséggel rendelkező egyénekről valamelyest több információt szolgáltat (1. ábra).

A felmérés során szignifikánsan magasabb eHEALS értéket mértek a nők körében, míg a 65 éves és idősebb korcsoportban szignifikánsan alacsonyabbat ($a < 65$ évesekhez képest), az egyéb szociodemográfiai jellemzők nem bizonyultak szignifikáns tényezőknél. A mintát egy online panelből válogatták, akik vélhetően sok tekintetben különböznek a hazai teljes átlagos lakosságtól, gyakrabban használnak internetet, ez részben magyarázhatja, miért nem igazolódott szoros kapcsolat olyan jellemzőkkel, mint például az iskolázottság vagy a jövedelem. Az egészség-magatartás vonatkozásában az alacsonyabb testtömegindex ($BMI < 25$), valamint az elmúlt 12 hónapban szűrővizsgálatokon való részvétel esetében találtak szignifikánsan jobb eHEALS eredményt (magasabb szintű elektronikus egészségműveltség ezekben az alcsoportokban). Az önbevalláson alapuló „Vélt egészségskála” alapján a nagyon jó/jó és a rossz/nagyon rossz állapotban levő válaszadók eHEALS értéke szignifikánsan magasabb volt azoknál, akik tűrhetőnek tartották az egészségi állapotukat. Azt várnánk, hogy a magasabb szintű egészségműveltség jobb egészséget eredményez, azon-



1. ábra

Az eHEALS pontszám és a mért elektronikus egészségműveltség kapcsolata (teszt jelleggörbe; test characteristic curve)

Forrás: [19] Creative Commons Attribution 4.0. nemzetközi licenz alapján (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Módosítás: az ábrafeliratok magyar nyelvre lefordítva.

ban úgy tűnik, a komoly egészségproblémákkal küzdők is (úgy érzik) megtanulták az elektronikus egészségügyi információk keresését, és képesek értelmezni azokat. Az eHEALS mérce jó tartalmi validitását igazolta, hogy szignifikánsan magasabb eHEALS értéket mértek azoknál, akiknek egészségügyi végzettségre van, gyakrabban keresnek egészségügyi információra, meglátogatták már az Elektronikus Egészségügyi Szolgáltatási Teret (EESZT).

Összességében a magyar nyelvű eHEALS mérce validitása és megbízhatósága megfelelőnek bizonyult. Az eredményekből a gyakorlati felhasználáshoz kiemelendő, hogy sem az iskolázottsági szintből, sem az egészségi állapotból nem lehet egyértelműen következtetni az egyén elektronikus egészségműveltségére, hanem érdemes céltartan felmérni azt az immár rendelkezésre álló validált, magyar nyelvű eHEALS mérccével [19].

Gyakorlati tudnivalók az eHEALS kérdőív használatához

Az eHEALS kérdőív alkalmazása nem licenszhez kötött, szabadon felhasználható. A kérdőív magyar nyelvű változata letölthető a hazai validálásról szóló közlemény elektronikus mellékletéből, az ott megadott hivatkozások betartásával szabadon felhasználható [19]. Az eHEALS kérdőívet alkalmazták már különböző kitöltési formában [papír alapon, online], a hazai változat validitási vizsgálta online történt. Ismereteink szerint nincs speciális instrukció arra vonatkozóan, hogyan kell az esetleges hiányos válaszokat kezelni. A kérdőív tételei önértékelésen alapulnak, és nem tartalmazznak egyes egyénekre nem rele-

váns kérdéseket, ezért komoly hiányosságok nem várhatók a kitöltés során. A hazai validitási felmérésben az online kérdőívben az eHEALS tételei mind kötelezően kitöltendő tételek voltak, ez nem okozott érdemi fennakadást a felmérés során [19]. Az eHEALS eredmények közölhetők az egyes tételekre adott válaszok megoszlása szerint, illetve a fentiekben (a kérdőív bemutatásánál) részletezett kiszámolással kapott érték megadásával.

Az eHEALS mérce alkalmazási területei

Az eHEALS mérccel kapcsolatos kutatások az elmúlt öt évben terjedtek el (1. ábra). Számos nyelvi verziót fejlesztettek ki, és különböző lakossági, illetve betegpopuláción végeztek eHEALS felméréseket (2. ábra).

Nyelvi verziók

Az eHEALS kérdőívet angol nyelven, az USA-ban fejlesztették ki. Részleges vagy teljes validitási vizsgálatokat közöltek az eredeti kérdőívvel és új nyelvi verziókkal Európában az Egyesült Királyságban [20], Hollandiában [21], Magyarországon [19], Norvégiában [22, 23], Olaszországban [24–26], Spanyolországban [27], Svájcban [20, 28], Svédországban [svéd és arab nyelvű verzió] [29–31], Szerbiában [32] és Szlovéniában [33], valamint más kontinenseken (Dél-Koreában [34, 35], Etiópiában [36], Indonéziában [37], Iránban perzsa nyelvű verzió [38], Japánban [39], Kínában [40, 41], Új-Zélandon [20]). Az eHEALS mérce ezen kívül további angol (Kanada, Ausztrália) és nem angol nyelvű országokban is alkalmazták (Németország, Görögország, Izrael, Portugália, Szingapúr, Tajvan), tehát

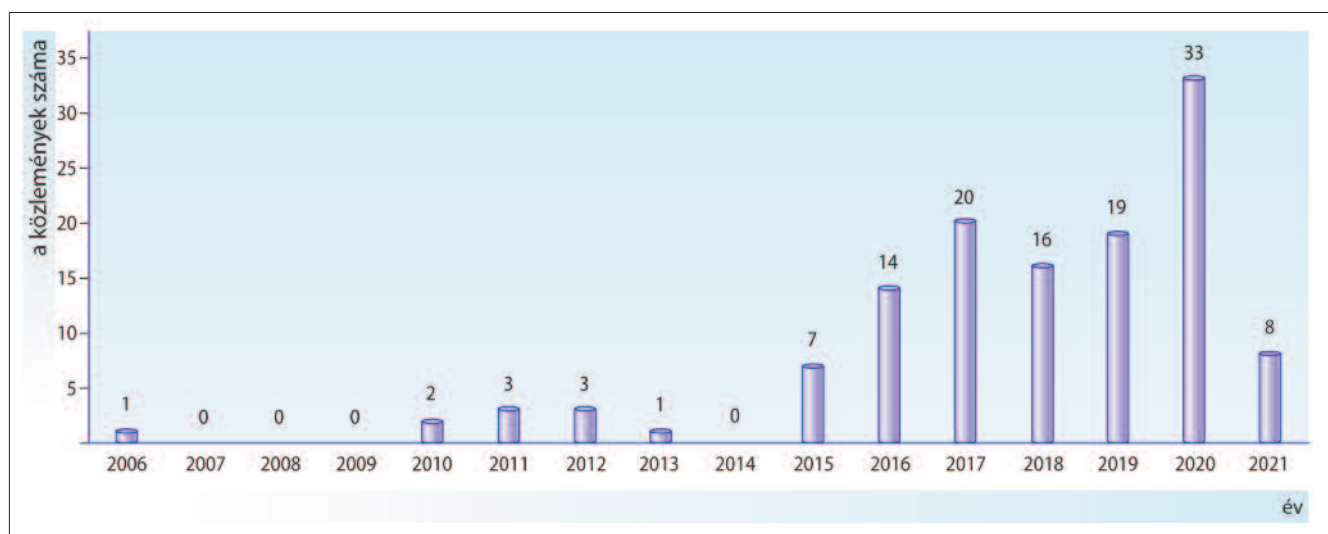
több nyelvi verzió is rendelkezésre áll, mint amennyi validitási vizsgálatról beszámoló publikáció készült [20].

Szisztematikus szakirodalmi áttekintések

Négy olyan szisztematikus szakirodalmi elemzést találtunk, amely az elektronikus egészségműveltséggel foglalkozott, és az eHEALS mérce is vizsgálta. Chesser és munkatársai (2016) szisztematikus irodalomkeresést végeztek az Amerikai Egyesült Államokban olyan vizsgálatokra, amelyekben olyan egyének egészségműveltségét vizsgálták, akik nem jutnak megfelelő egészségügyi ellátáshoz [42]. A beválogatott 15 közleményből négy vizsgálatban használták az eHEALS mérce, három keresztmetszeti felmérésben és egy randomizált kontrollált vizsgálatban. Ez utóbbiban kéthetes oktatási programot tartottak arról, hogyan lehet megbízható információkat keresni a „National Institutes of Health's SeniorHealth.gov” honlapon. A program eredményeként az 56–91 éves résztvevőknél kimutatható volt az elektronikus egészségműveltség (eHEALS érték) javulása [43].

Han és munkatársai (2018) HIV-pozitív egyének elektronikus egészségműveltségét vizsgáló tanulmányokra végeztek szisztematikus irodalomkeresést [44]. A beválogatott hét tanulmányban a leggyakrabban alkalmazott mérce az eHEALS volt (N = 3), ezekben az eHEALS és a HIV-átadással kapcsolatos viselkedést, egészségügyi információk keresésének képességét és az internethasználat oktatásának hatékonyságát vizsgálták.

Slatyer és munkatársai (2020) az idősebb korosztályban és informális gondozóik (segítő családtagok, barátok vagy ismerősök) körében alkalmazott egészségműveltség mércek pszi-



2. ábra
eHEALS közleményekre találatok a PubMed adatbázisban (2021. március 14.)

Forrás: Saját szerkesztés.

chometriai tulajdonságait elemezték, a szakirodalom szisztematikus áttekintése alapján [45]. Azokat a tanulmányokat vetették figyelembe, ahol a minta medián életkora legalább 65 év volt, vagy a résztvevők legalább 50%-a 65 éves vagy annál idősebb volt. (Az informális gondozók esetében 18 éves alsó korhatárt állítottak fel.) Összesen 11 tanulmány felelt meg a beválogatási kritériumoknak, ezekből hat önbevalláson, öt pedig objektív méréseken alapuló egészségműveltséget mért. Az eHEALS és a Health Literacy Questionnaire [HLQ] önbevalláson alapuló mércék tulajdonságait elemezték és vetették össze. A HLQ 44 tételből áll (ezek részlegesen is alkalmazhatók), az egyén egészséggel kapcsolatos információk és szolgáltatások használatára vonatkozó képességeit méri. Az eHEALS szerkesztett validitása és belső konzisztenciája magas, a kultúrák közötti validitása alacsony volt (intercultural validity). A HLQ értékelése hasonló eredményt adott, azonban a kultúrák közötti validitása jobbnak (közepes szintűnek) bizonyult. Összességében mindkét mércét megfelelőnek találták az idősebb korosztályban történő alkalmazásra.

Oh munkatársai (2021) szintén az idősebb korosztályban végzett digitális egészségműveltség tanulmányokat tekintették át [46]. Összesen 27 vizsgálatot azonosítottak, ezekben az idősebb korosztályt többségében 50 vagy 60 éves és idősebb egyénekre vonatkoztatták. Leggyakrabban az eHEALS mércét alkalmazták (16/27, 59%). Az eHEALS mércét alkalmazó vizsgálatok – kettő kivételével – keresztmetszeti felmérések voltak, és többnyire az Amerikai Egyesült Államokban ($N = 13$) történtek (ebből egy vizsgálat párhuzamosan az Egyesült Királyságban és Új-Zélandon zajlott), valamint egy-egy vizsgálatról számoltak be Kanadában, Iránban és Kínában. A vizsgálatok céljait (pl. validitás vizsgálat, internet és elektronikus eszköz használata) és a vizsgálati populációt (csonttörés utáni betegminta, rosszindulatú daganatos megbetegedések, diabetes, szívelégtelenség, átlagos lakosság) tekintve változatosság volt.

Az eHEALS alkalmazása reumatológiai betegségekben

Ismereteink szerint eddig két vizsgálatban alkalmazták az eHEALS kérdőívet reumatológiai betegségekben.

van der Vaart és munkatársai (2011) az eHEALS holland változatának fejlesztése és validitási vizsgálata során tesztelték a kérdőívet két felnőtt csoport bevonásával: reumatológiai betegek random mintája ($N = 189$; nők: 37%, átlagos életkor 55 év, $SD = 37$ év) és lakossági minta (rétegzett mintavétel, $N = 88$) bevonásával [21]. Beválogatási kritérium volt, hogy a résztvevő rendelkezzen internettel. A reumatológiai betegeket postai úton kérték fel a vizsgálatban való részvételre: 496 meghívót küldtek ki, 12 nem volt kézbesíthető, 227 válasz érkezett (47%), de csak 189 válaszadónak volt internet hozzáférése és töltötte ki az eHEALS kérdőívet. A betegek diagnózisáról, állapotáról azonban nem közöltek információt a szerzők, így ér-

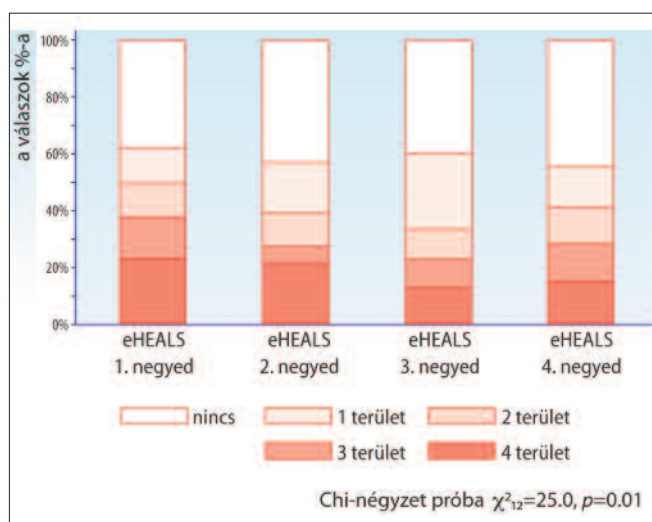
de, betegséghez köthető adatokat nem nyújt ez a vizsgálat.

Knitz és munkatársai (2020) Németországban rheumatoid arthritis (RA), arthritis psoriatica (AP) és spondylitis ankylopoetica (SPA) betegek körében vizsgálta a mobil eszközök egészségügyi eszközök (telefonos applikációk, testen viselt elektronikus eszközök) használatát és a betegek preferenciáit, valamint elektronikus egészségműveltségét eHEALS kérdőív validált németországi verziójával [47]. A betegcsoportban ($N = 193$) többségben voltak az RA-betegek (54%), ezt követte az AP (27%) és az SPA (19%) alcsoport, a minta átlagos életkora 52,1 ($SD = 13,7$) év volt. A betegek többsége használt okostelefont (92,1%), táblagépet 44,6%, aktivitásmérőt 10,4%, közösségi médiát 46,1% és orvosi applikációt 4,1% használt rendszeresen. Az eHEALS átlagos értéke 26,3 ($SD = 7,1$) volt, ami viszonylag alacsonynak számít. A nemek között nem volt szignifikáns különbség. Az eHEALS negatívan korrelált az életkorral, de regresszió elemzés során (nemre és életkora korrigálva) az az eHEALS értéke az internet használat gyakoriságával mutatott (progresszív) szignifikáns kapcsolatot.

Hazai vizsgálatok

Papp-Zipernovszky és munkatársai egy 522 fős minta bevonásával vizsgálták Magyarországon az elektronikus egészségműveltséget eHEALS kérdőívvel négy generáció összehasonlításával (baby boomers, X, Y és Z generáció) [48]. Bár az internetes egészségügyi információk keresési szokásainak vonatkozásában nem találtak jelentős különbséget a generációk között, az eHEALS érték a baby boomer alcsoportban volt a legalacsonyabb.

Zrubka és munkatársai azt vizsgálták, hogy a páciensek elektronikus egészségműveltsége milyen összefüggést mutat az egészségügyi ellátás során szerzett tapasztalatokkal [49]. A fentebb részletezett (magyar nyelvű eHEALS validitási vizsgálat, [19]) hazai lakossági online felmérésben résztvevő alanyok közül azokat válogatták be az elemzésbe, akik a felmérést megelőző 12 hónapban járóbeteg-ellátásban vettek részt ($N = 666$, 54,7% nő, átlagos életkor 48,9 év). A járóbeteg-ellátásban szerzett tapasztalatokat a Gazdasági Együttműködési és Fejlesztési Szervezet (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) által támogatott standard kérdéssorral (Patient Reported Experience Measure, PREM) mérték fel [50–52]. A válaszadók átlagos eHEALS értéke 29,3 ($SD = 4,9$) volt. Az elemzés során azt találták, hogy (negyedekre bontva) a közepesen magas eHEALS értékkel rendelkezőknek voltak a legpozitívabb tapasztalatai (mennyire volt könnyű megérteni az orvos által adott magyarázatokat, volt-e lehetősége feltenni kérdéseket, összességében hogyan értékelte a vizitét) a járóbeteg egészségügyi ellátással. Az orvos-beteg kommunikáció összes vizsgált területén (magyarázatok érthetősége, lehetőség kérdéseket feltenni, megfelelő-e a vizit időtartama, kölcsönösen történik-e a döntéshozatal) ugyan a teljesen elége-



3. ábra

Negatív tapasztalatok a legutolsó orvosi vizit során a következő területeken: magyarázatok megértése, lehetőség kérdésekre, a vizit időtartama, kölcsönös döntéshozatal

Forrás [49]: Creative Commons Attribution 4.0. nemzetközi licenz alapján (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) Módosítás: az ábrafeliratok magyar nyelvre lefordítva.

dett válaszadók aránya hasonló volt, összességében a harmadik eHEALS negyedbe tartozó válaszadók jeleztek a legkevesebb területen problémát (3. ábra).

A kutatás során nem vizsgálták, de valószínűsíthető, hogy a legmagasabb elektronikus egészségműveltséggel rendelkező alcsoportban a páciensek elvárásai magasabbak, részben ez okozza az ellátással kapcsolatos tapasztalatok terén mért rosszabb eredményt.

Összefoglalás

Az eHEALS az elektronikus egészségműveltség önértékelésén alapuló mércéje, jelenleg ez a kérdőív terjedt el leginkább a gyakorlatban lakossági és betegség-specifikus vizsgálatokban egyaránt. Más szakterületekhez hasonlóan, a reumatológiában új dimenziót nyitott a digitalizáció, egyre több az elektronikus eszközhasználat, egyre nagyobb az igény a jól informált, az egészségügyben jól tájékozódni képes páciensek részvételére az orvosi döntéshozatalban. Azonban nemzetközi szinten is kevés eHEALS vizsgálat történt eddig reumatológiai betegek körében, ezért kevésbé ismert, melyek azok a betegcsoportok, ahol az elektronikus egészségműveltség célzott fejlesztésére, oktatási programokra lenne szükség, hogyan alkalmazható ez az eHEALS mérce a mindennapi gyakorlatban az ellátás javítására. Az eHEALS kérdőív magyar nyelvű verziójának kifejlesztése megtörtént, validitását jelentős számú, a hazai online lakosságra reprezentatív mintán igazolták. Érdemes lenne további hazai kutatásokban vizsgálni az eHEALS kérdőív alkalmazhatóságát, mérési tulajdonságait különböző reumatológiai betegcsoportokon.

Köszönetnyilvánítás

A közlemény megírásával kapcsolatosan Péntek Márta munkáját a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal 2019-1.3.1-KK-2019-00007 projektje (2019-1.3.1-KK támogatási séma), Zrubka Zsombor munkáját a „European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement No 679681)” támogatta.

IRODALOM

- [1] Agnihotri SP, Koralnik IJ: Training for a neurology career in a rare disease: The role of cyberconsults. *Ann Neurol.* 2015; 77(5): 738-40.
- [2] von Wangenheim A, Nunes DH: Creating a Web Infrastructure for the Support of Clinical Protocols and Clinical Management: An Example in Tele dermatology. *Telemed J E Health.* 2019; 25(9): 781-90.
- [3] Hameed SS, Hassan WH, Abdul Latiff L, Ghabban F: A systematic review of security and privacy issues in the internet of medical things; the role of machine learning approaches. *PeerJ Comput Sci.* 2021; 7: e414.
- [4] Muhlensteipen F, Kurkowski S, Krusche M, Mucke J, Prill R, Heinze M, et al: Digital Health Transition in Rheumatology: A Qualitative Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(5).
- [5] Maheswaranathan M, Chu P, Johannemann A, Criscione-Schreiber L, Clowse M, Leverenz DL: The Impact of the COVID-19 Pandemic and Telemedicine Implementation on Practice Patterns and Electronic Health Record Utilization in an Academic Rheumatology Practice. *J Clin Rheumatol.* 2021.
- [6] Iribarren SJ, Akande TO, Kamp KJ, Barry D, Kader YG, Suelzer E: Effectiveness of Mobile Apps to Promote Health and Manage Disease: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2021; 9(1): e21563.
- [7] Stefana E, Marciano F, Rossi D, Cocca P, Tomasoni G: Wearable Devices for Ergonomics: A Systematic Literature Review. *Sensors (Basel).* 2021; 21(3).
- [8] Csizmadia P: Az egészségműveltség definíciói. *Egészségfejlesztés.* 2016; LVII(3): 41-4.
- [9] Baccolini V, Rosso A, Di Paolo C, Isonne C, Salerno C, Migliara G, et al: What is the Prevalence of Low Health Literacy in European Union Member States? A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2021; 36(3): 753-61.
- [10] Smolen JS, Landewe RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(6): 685-99.
- [11] Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al: EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79(6): 700-12.
- [12] Brito-Zeron P, Retamozo S, Kostov B, Baldini C, Bootsma H, De Vita S, et al: Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjogren's syndrome. *RMD Open.* 2019; 5(2): e001064.
- [13] Kataria S, Ravindran V: Digital health: a new dimension in rheumatology patient care. *Rheumatol Int.* 2018; 38(11): 1949-57.
- [14] Solomon DH, Rudin RS: Digital health technologies: opportuni-

- ties and challenges in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16(9): 525-35.
- [15] Catarinella FS, Bos WH: Digital health assessment in rheumatology: current and future possibilities. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(5 Suppl 101): S2-S4.
- [16] Najm A, Nikiphorou E, Kostine M, Richez C, Pauling JD, Finckh A, et al: EULAR points to consider for the development, evaluation and implementation of mobile health applications aiding self-management in people living with rheumatic and musculoskeletal diseases. *RMD Open*. 2019; 5(2): e001014.
- [17] Karnoe A, Kayser L: How is health literacy measured and what do the measurements tell us? A systematic review. *Knowledge Management & E-Learning*. 2015; 7(4): 576-600.
- [18] Norman CD, Skinner HA: eHEALS: The eHealth Literacy Scale. *J Med Internet Res*. 2006; 8(4): e27.
- [19] Zrubka Z, Hajdu O, Rencz F, Baji P, Gulacsi L, Pentek M: Psychometric properties of the Hungarian version of the eHealth Literacy Scale. *Eur J Health Econ*. 2019; 20(Suppl 1): 57-69.
- [20] Sudbury-Riley L, FitzPatrick M, Schulz PJ: Exploring the Measurement Properties of the eHealth Literacy Scale (eHEALS) Among Baby Boomers: A Multinational Test of Measurement Invariance. *J Med Internet Res*. 2017; 19(2): e53.
- [21] van der Vaart R, van Deursen AJ, Drossaert CH, Taal E, van Dijk JA, van de Laar MA: Does the eHealth Literacy Scale (eHEALS) measure what it intends to measure? Validation of a Dutch version of the eHEALS in two adult populations. *J Med Internet Res*. 2011; 13(4): e86.
- [22] Dale JG, Luthi A, Fundingsland Skaraas B, Rundereim T, Dale B: Testing Measurement Properties of the Norwegian Version of Electronic Health Literacy Scale (eHEALS) in a Group of Day Surgery Patients. *J Multidiscip Healthc*. 2020; 13: 241-7.
- [23] Brors G, Wentzel-Larsen T, Dalen H, Hansen TB, Norman CD, Wahl A, et al: Psychometric Properties of the Norwegian Version of the Electronic Health Literacy Scale (eHEALS) Among Patients After Percutaneous Coronary Intervention: Cross-Sectional Validation Study. *J Med Internet Res*. 2020; 22(7): e17312.
- [24] De Caro W, Corvo E, Marucci AR, Mitello L, Lancia L, Sansoni J: eHealth Literacy Scale: An Nursing Analysis and Italian Validation. *Stud Health Technol Inform*. 2016; 225: 949.
- [25] Diviani N, Dima AL, Schulz PJ: A Psychometric Analysis of the Italian Version of the eHealth Literacy Scale Using Item Response and Classical Test Theory Methods. *J Med Internet Res*. 2017; 19(4): e114.
- [26] Del Giudice P, Bravo G, Poletto M, De Odorico A, Conte A, Brunelli L, et al: Correlation Between eHealth Literacy and Health Literacy Using the eHealth Literacy Scale and Real-Life Experiences in the Health Sector as a Proxy Measure of Functional Health Literacy: Cross-Sectional Web-Based Survey. *J Med Internet Res*. 2018; 20(10): e281.
- [27] Paramio Perez G, Almagro BJ, Hernando Gomez A, Aguaded Gomez JI: (Validation of the eHealth Literacy Scale (eHEALS) in Spanish University Students). *Rev Esp Salud Publica*. 2015; 89(3): 329-38.
- [28] Juvalta S, Kerry MJ, Jaks R, Baumann I, Dratva J: Electronic Health Literacy in Swiss-German Parents: Cross-Sectional Study of eHealth Literacy Scale Unidimensionality. *J Med Internet Res*. 2020; 22(3): e14492.
- [29] Wangdahl JM, Dahlberg K, Jaensson M, Nilsson U: Psychometric validation of Swedish and Arabic versions of two health literacy questionnaires, eHEALS and HLS-EU-Q16, for use in a Swedish context: a study protocol. *BMJ Open*. 2019; 9(9): e029668.
- [30] Wangdahl J, Jaensson M, Dahlberg K, Nilsson U: The Swedish Version of the Electronic Health Literacy Scale: Prospective Psychometric Evaluation Study Including Thresholds Levels. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020; 8(2): e16316.
- [31] Wangdahl J, Dahlberg K, Jaensson M, Nilsson U: Arabic Version of the Electronic Health Literacy Scale in Arabic-Speaking Individuals in Sweden: Prospective Psychometric Evaluation Study. *J Med Internet Res*. 2021; 23(3): e24466.
- [32] Gazibara T, Cakic J, Cakic M, Pekmezovic T, Grgurevic A: eHealth and adolescents in Serbia: psychometric properties of eHeals questionnaire and contributing factors to better online health literacy. *Health Promot Int*. 2019; 34(4): 770-8.
- [33] Petric G, Atanasova S, Kamin T: Ill Literates or Illiterates? Investigating the eHealth Literacy of Users of Online Health Communities. *J Med Internet Res*. 2017; 19(10): e331.
- [34] Chung S, Park BK, Nahm ES: The Korean eHealth Literacy Scale (K-eHEALS): Reliability and Validity Testing in Younger Adults Recruited Online. *J Med Internet Res*. 2018; 20(4): e138.
- [35] Kim H, Yang E, Ryu H, Kim HJ, Jang SJ, Chang SJ: Psychometric comparisons of measures of eHealth literacy using a sample of Korean older adults. *Int J Older People Nurs*. 2021: e12369.
- [36] Shiferaw KB: Validation of the Ethiopian Version of eHealth Literacy Scale (ET-eHEALS) in a Population with Chronic Disease. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020; 13: 465-71.
- [37] Wijaya MC, Klopning YP: Validity and reliability testing of the Indonesian version of the eHealth Literacy Scale during the COVID-19 pandemic. *Health Informatics J*. 2021; 27(1): 1460458220975466.
- [38] Dashti S, Peyman N, Tajfard M, Esmaeeli H: E-Health literacy of medical and health sciences university students in Mashhad, Iran in 2016: a pilot study. *Electron Physician*. 2017; 9(3): 3966-73.
- [39] Mitsutake S, Shibata A, Ishii K, Okazaki K, Oka K: (Developing Japanese version of the eHealth Literacy Scale, eHEALS). *Nihon Koshu Eisei Zasshi*. 2011; 58(5): 361-71.
- [40] Chang A, Schulz PJ: The Measurements and an Elaborated Understanding of Chinese eHealth Literacy (C-eHEALS) in Chronic Patients in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(7).
- [41] Xu RH, Zhou L, Lu SY, Wong EL, Chang J, Wang D: Psychometric Validation and Cultural Adaptation of the Simplified Chinese eHealth Literacy Scale: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res*. 2020; 22(12): e18613.
- [42] Chesser A, Burke A, Reyes J, Rohrberg T: Navigating the digital divide: A systematic review of eHealth literacy in underserved populations in the United States. *Inform Health Soc Care*. 2016; 41(1) 1-19.
- [43] Xie B: Effects of an eHealth literacy intervention for older adults. *J Med Internet Res*. 2011; 13(4): e90.
- [44] Han HR, Hong H, Starbird LE, Ge S, Ford AD, Renda S, et al: eHealth Literacy in People Living with HIV: Systematic Review. *JMIR Public Health Surveill*. 2018; 4(3): e64.
- [45] Slatyer S, Toye C, Burton E, Jacinto AF, Hill KD: Measurement properties of self-report instruments to assess health literacy in older adults: a systematic review. *Disabil Rehabil*. 2020: 1-17.
- [46] Oh SS, Kim KA, Kim M, Oh J, Chu SH, Choi J: Measurement of Digital Literacy Among Older Adults: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2021; 23(2): e26145.
- [47] Knitza J, Simon D, Lambrecht A, Raab C, Tascilar K, Hagen M, et al: Mobile Health Usage, Preferences, Barriers, and eHealth Literacy in Rheumatology: Patient Survey Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020; 8(8): e19661.
- [48] Papp-Zipernovszky O, Horváth D M, Schulz PJ, Csabai M: Gene-

ration gaps in digital health literacy and their impact on information health seeking behavior and health empowerment in Hungary. *Frontiers in Public Health*. 2021.

- [49] Zrubka Z, Brito Fernandes O, Baji P, Hajdu O, Kovacs L, Kringos D, et al: Exploring eHealth Literacy and Patient-Reported Experiences With Outpatient Care in the Hungarian General Adult Population: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res*. 2020; 22(8): e19013.
- [50] Brito Fernandes O, Baji P, Kringos D, Klazinga N, Gulacsi L, Lucevic A, et al: Patient experiences with outpatient care in Hungary: results of an online population survey. *Eur J Health Econ*. 2019; 20(Suppl 1): 79-90.
- [51] Lucevic A, Pentek M, Kringos D, Klazinga N, Gulacsi L, Brito Fernandes O, et al: Unmet medical needs in ambulatory care

in Hungary: forgone visits and medications from a representative population survey. *Eur J Health Econ*. 2019; 20(Suppl 1): 71-8.

- [52] Brito Fernandes O, Lucevic A, Pentek M, Kringos D, Klazinga N, Gulacsi L, et al: Self-Reported Waiting Times for Outpatient Health Care Services in Hungary: Results of a Cross-Sectional Survey on a National Representative Sample. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(5).

[Dr. Péntek Márta, Óbudai Egyetem, Egyetemi Kutató és Innovációs Központ (EKIK), Egészségügyi Közgazdaságtan Kutatóközpont (HECON), 1034 Budapest, Bécsi út 96/B. E-mail: pentek.marta@uni-obuda.hu]

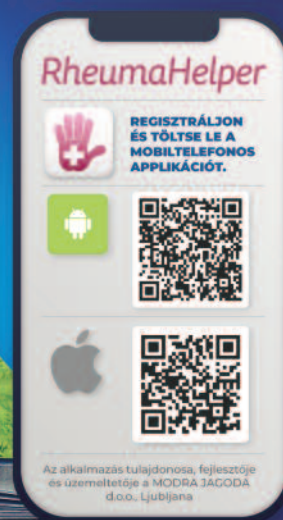
ERELZI[▽] (ETANERCEPT)

A HARMADIK TNF- α GÁTLÓ A SANDOZTÓL¹ VERSENYPEN A BETEGEKÉRT²

KLINIKAI VIZSGÁLATTAL BIZONYÍTOTT HATÁSOSSÁG ÉS BIZTONSÁGI PROFIL^{3,4,5}
A SENSOREADY TOLL EGYSZERŰ, KÖNNYŰ HASZNÁLATOT BIZTOSÍT⁶

A VIZSGÁLATI EREDMÉNYEK SZERINT
A BIOLÓGIAI TERÁPIÁS NÖVÉREK **90%-A**
AJÁNLANÁ A SENSOREADY PENT
AZ RA-S BETEGEK SZÁMÁRA⁶

A BETEGEK **86%-A** EGYETÉRT, HOGY
A SENSOREADY PENT EGYSZERŰBB
HASZNÁLNI, MINT A REFERENCIA
ETANARCEPT⁶



[▽] Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást az OGYÉI-nek az online közzétehető bejelentőlap, a letölthető bejelentőlap (https://www.ogyei.gov.hu/dynamic/mellhat_bejelentolap2015_MG2.pdf) az adr.box@ogyei.gov.hu e-mail címen, a (+36) 1 886-9472 faxszámon vagy az OGYÉI, 1372 Budapest, Pf 450. levelezési címen.

Irodalom:

1. www.ogyei.gov.hu
2. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a rheumatoid arthritis szintetikus és biológiai betegségmódosító gyógyszerekkel történő hazai kezelése az EULAR 2016-os ajánlása alapján
https://www.hbcs.hu/uploads/jogszabaly/2730/fajlok/EMMI_szakmai_iranyelv_rheumatoid_arthritis.pdf
3. van Richter O, et al. GP2015, a proposed etanercept biosimilar: Pharmacokinetic similarity to its reference product and comparison of its autoinjector device with prefilled syringes Br J Clin Pharmacol. 2017;83:732-41.
4. Griffiths CEM, et al. The EQUALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis J Dermatol. 2017;176:928-38.
5. Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. RMD Open 2018;4:e000757. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000757
6. Tischer B and Mehl A. Patients' and nurses' preferences for autoinjectors for rheumatoid arthritis: results of a European survey Patient Preference and Adherence 2018; 12: 12:1413-1424.

Erelzi® 50 mg (etanercept) oldatos injekció SensoReady előretöltött injekciós tollban

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási útírását!

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

Elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; Adatbázisok, nyilvántartások, Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve: Erelzi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban; Keresés indítása

A 9/1993 NM rendelet alapján tételes elszámolás alá eső hatóanyagot tartalmaz, a felhasználásra jogosult intézmények számára a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő központi közbeszerzés keretében szerzi be. Erelzi 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban; Bruttó fogyasztói ár: 192 875 Ft. Az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat! **Elérési útvonal:** http://www.neak.gov.hu; szakmának: gyógyszer/gyse/gyógyfűrdő; egészségügyi szakembereknek; publikus gyógyszerforgó; végleges; Publikus gyógyszerforgó – lakossági tájékoztató.

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

A dokumentum lezárásának időpontja: 2021. február 18. • SERE825/02.21

SANDOZ A Novartis
Division

Sandoz Hungária Kft. • 1114 Budapest, Bartók Béla út 43-47
Tel.: 430-2890 • Fax: 430-2899 • web: www.sandoz.hu

Erelzi
etanercept

A szisztémás szklerózis diagnosztikája

HEMELEIN RITA ADRIENN,¹ BESENYI ZSUZSANNA,² KOVÁCS LÁSZLÓ¹

¹Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika

²Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Nukleáris Medicina Intézet

A szisztémás szklerózis számos szervrendszert érintő autoimmun kórkép, diagnosztikája és követése multidiszciplináris feladat. Publikációnk célja, hogy a legfrissebb szakirodalmi adatokat áttekintve összefoglaljuk a jelenleg elérhető a fizikális, képalkotó, illetve funkcionális vizsgálatokat, melyeket szervrendszerenként tekintünk át. Számos vizsgálómódszert bemutatunk, melyek között vannak régóta használatban lévők, melyeknek pontosabb értékelése az utóbbi időben vált lehetségessé (kapillármikroszkópia), olyanok, melyek régebb óta rendelkezésre állnak, de még nem használjuk rutinszerűen a szisztémás szklerózis diagnosztikájában (ultrahagos elasztográfia), illetve újabb modalitások, melyek térnyerésével a közeljövőben még szofisztikáltabbá válhat a betegség aktivitásának felmérése (FDG PET/CT). A bemutatott módszerek együttes használatával mind a szervi károsodások pillantnyi felmérése, mind a hosszú távú rizikóbecslés kifinomultabbá válhat a napi betegellátás gyakorlatában.

Kulcsszavak: szisztémás szklerózis, diagnózis, utánpótlás, progresszió, rizikóbecslés

THE DIAGNOSIS OF SYSTEMIC SCLEROSIS

Systemic sclerosis is an autoimmune disease with multi-organ involvement, the diagnosis and follow-up of which is a multidisciplinary task. The aim of this publication is to provide an organ-based summary of the available physical, imaging and functional examinations, based on the up-to-date literature. We present numerous methods, amongst there are some well-known ones, the evaluation of which has recently become more accurate (e.g.: nailfold capillaroscopy), some which have been generally known but not yet utilized routinely in the diagnosis of systemic sclerosis (e.g.: ultrasound elastography) and some novel modalities, which if gain ground, can assist to refine estimation of disease activity (e.g.: FDG PET/CT). By the custom adoption of the presented methods both the appraisal of actual organ damage and the long-term risk evaluation may become more sophisticated in the daily practice of patient care.

Keywords: systemic sclerosis, diagnosis, follow-up, progression, risk assessment

Bevezetés

A szisztémás szklerózis (SSc) rendkívül változatos szervi manifesztációkkal jelentkező autoimmun kórkép, mely jellegéből adódóan mind diagnosztikájában, mind kezelésében multidiszciplináris megközelítést igényel. Jelen cikk célja, hogy a szervi manifesztációkat egyenként áttekintve összefoglaljuk a jelenleg a napi klinikai gyakorlatban elérhető diagnosztikus lehetőségeket, illetve betekintést adjunk néhány ígéretes diagnosztikai eljárásba, mely a későbbiekben teret nyerhet mindennapi praxisunk során.

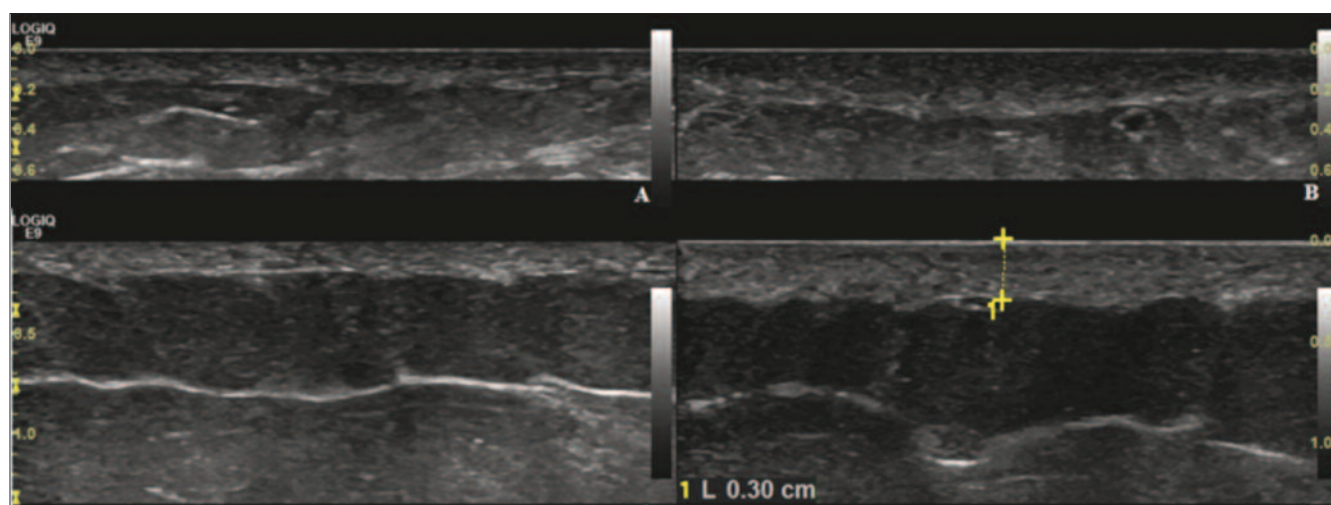
Bőr

A betegség emblematisz tünete a bőr fibrotikus megvastagodása, mely a korábbi nevezéktan szerinti scleroderma elneve-

zést is adta. A jellegzetes bőrtünetek már az első találkozásnál is szembetűnőek, korai jelként a diffúzan duzzadt ujjak – puff finger – későbbi stádiumban pedig a radier perorális redők, kihegyezett orr inspekciókor fel kell, hogy tűnjenek. A fizikális vizsgálatkor a módosított Rodnan skin score (mRSS) alkalmazása rutinszerűen javasolt a bőrérzettség progressziójának követésére [1]. Értéke jól korrelál a bőrbíopsziás eredményekkel, megbízható prediktora a betegség súlyosságának, és a 20 pont feletti érték, illetve az előző vizitethez képest növekvő érték előre jelezheti a magasabb mortalitás rizikót, a renális krízist, illetve az ízületi érintettség megjelenését, követése pedig a belső szervi manifesztációk megjelenésének jó prediktora. Csökkenő érték esetén, ha atrófiás szakaszba került a betegség, csökken a belső szervi fibrotikus folyamatok aktivitásának esélye, amennyiben nem változik az érték a vizitek során, az stabil betegségre utal, ilyenkor szintén alacsony

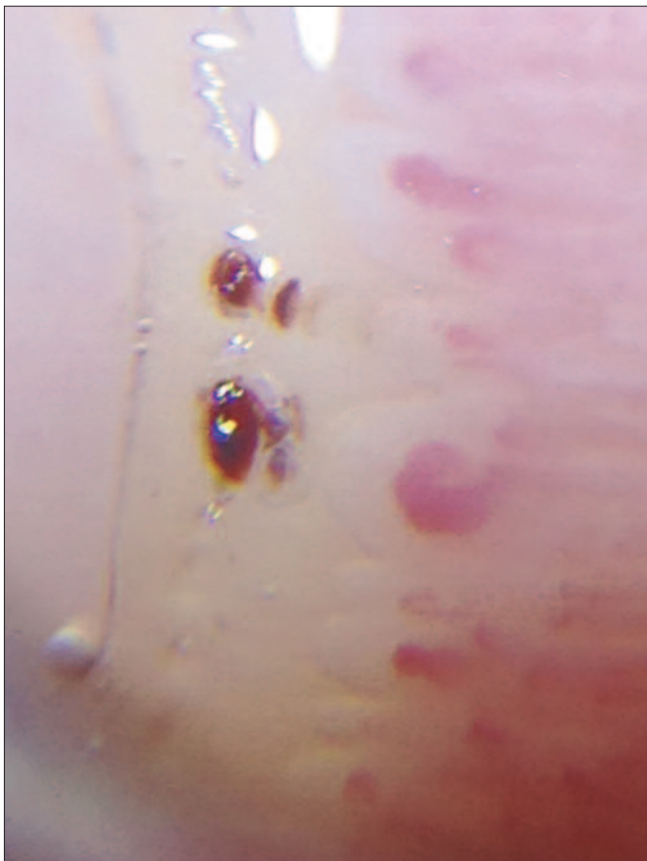
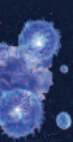
nyabb a nódus belszervi tünet jelentkezésének rizikója [2, 3, 4, 5]. A vizsgálat könnyen kivitelezhető, nincs eszközigénye, sem anyagi vonzata. Számos tanulmány irányult az ultrahang szerepének meghatározására az SSc korai diagnózisában, a betegség manifesztációjának korai felismerésében [6]. A magas frekvenciás bőr ultrahangvizsgálat alkalmas lehet a betegség korai ödémás és késői fibrotikus fázisának elkülönítésére, mely kiemelt jelentőségű a korai terápia elindításában [7, 8]. A cutis kiszélesedését, korai ödémáját már a normál mRSS pontszámú bőrterületen is képes kimutatni [9] (1. ábra). Az irodalmi adatok arra utalnak, hogy a magas frekvenciás ultrahang (UH) alkalmas a bőrtünetek követésére, és az eredmények korrelálnak a betegség aktivitásával (CRP, DLCO, mRSS), a szisztémás érintettséggel [10, 11, 12]. Relatív új ultrahangos módszer az elasztográfia, mely ionizáló sugárzás nélkül, non-invazív módon a kóros és normál szövetek mechanikai különbségeinek (rugalmasság) megjelenítésére nyújt lehetőséget. Kezdeti vizsgálatok előzetes evidenciát szolgáltatnak, hogy SSc-ben az elasztográfia alkalmas preklinikai állapotban a bőr „stiffness” változásának igazolására és a betegség egyes stádiumaiban képes elkülöníteni a bőrtünetek súlyosságát (stiffness severity) [13]. Az ujjbegyeken a betegség talaján kialakuló mikrocirkulációs zavar következtében a betegek körülbelül harmadában jelentkeznek digitális ulcerációk. Ezeket feltétlenül keresni kell, mivel rossz prognosztikai jelnek minősülnek, a relatív rizikót jelentősen emelik mind a mortalitás, mind a pulmonaris arteriás hypertonia (PAH), mind a különböző kardiovaszkuláris események tekintetében (utóbbiba beleértve a vezetési zavarok megjelenését), valamint a calcinosisok és teleangiectasiák kialakulásának is önálló rizikófaktorai, illetve a kéz funkcióromlását is előre jelezhetik [14, 15, 16]. Kevésbé szemet szűrő, de szín-

tén fontos prognosztikai jel a csillag alakú hegek jelenléte [17]. A Raynaud-tünet gyakorlatilag obligát tünete a betegségnek, melyet szintén gyakran észlelhetünk fizikális vizsgálatkor, de az anamnéziszfelvételnél már érdemes rákérdezni jelenlétére. Minden Raynaud-tünettel jelentkező betegnél javasolt a kapillármikroszkópia, mivel az óriáskapillarisok, illetve tócsaszerű bevérvések megjelenése a korai szisztémás sclerosis felismerésében nagy segítséget jelent [18]. A korai betegségfelismerésen, illetve a diagnosztikai értékén túl a betegség aktivitásának követésében is nagy segítséget nyújthat, mivel a tócsaszerű bevérvések és a microthrombosisok kumulatív számának elemzése (cumulative number of microhaemorrhages and micro-thromboses, azaz a NEMO score) validáltan a betegségaktivitás jó szenzitivitású és specifitású vizsgálata [19]. A NEMO score mellett a Capillaroscopic Skin Ulcers Risk Index (CSURI) is validáltan jó szenzitivitással, specifitással és magas pozitív prediktív értékkel tudja előre jelezni az ujjbegyek fekélyek megjelenését [20, 21, 22] (2. ábra). A bőrtünetek közül gyakori a teleangiectasiák jelenléte is, főleg a kórkép limitált cutan formájában, melyet szintén fizikális vizsgálat során tudunk feltárni, ennek klinikai jelentőségét az adja, hogy a teleangiectasiák jelenléte a mikrocirkulációs zavarokkal mutat összefüggést, így az ujjbegyek fekélyek az arteria pulmonalis hypertonia (PAH) fokozott rizikójára hívják fel a figyelmet [23]. A vitiligoszerű hipopigmentáció egy ritkábban észlelhető bőr domain. Szintén a fizikális vizsgálatkor már észlelhetjük a subcutan calcinosisok jelenlétét (3. ábra). A calcinosis megítélésére a leggyakrabban alkalmazott és elsőként választandó módszer a hagyományos röntgenvizsgálat, melynek szenzitivitása és specifitása is magas. Értéke a 2D-leképezés (az összevetülő csontok és meszesedések) miatt azonban limitált, nem ad információt a



1. ábra

Fiatal nőbeteg összehasonlító ultrahangképei a comb és térdhajlat bőréről (A, C képek az egészséges B, D képek a kóros oldalról készültek). A B, D képeken korai SSc-re jellemző dermalis oedema látszik, a dermis-hypodermis határ irreguláris (Az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika és a Nukleáris Medicina Intézet saját beteganyagából)



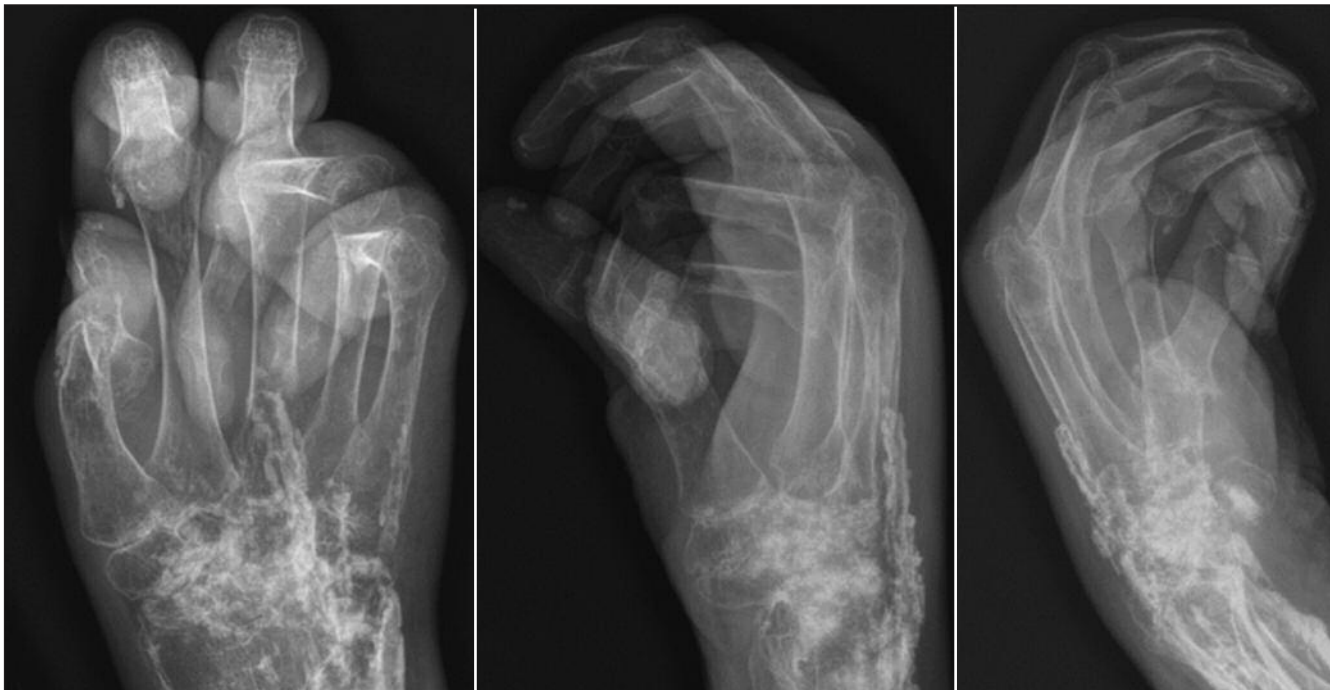
2. ábra

Óriáskapillárisok és tócsaszerű bevérvések (Az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika saját beteganyagából)



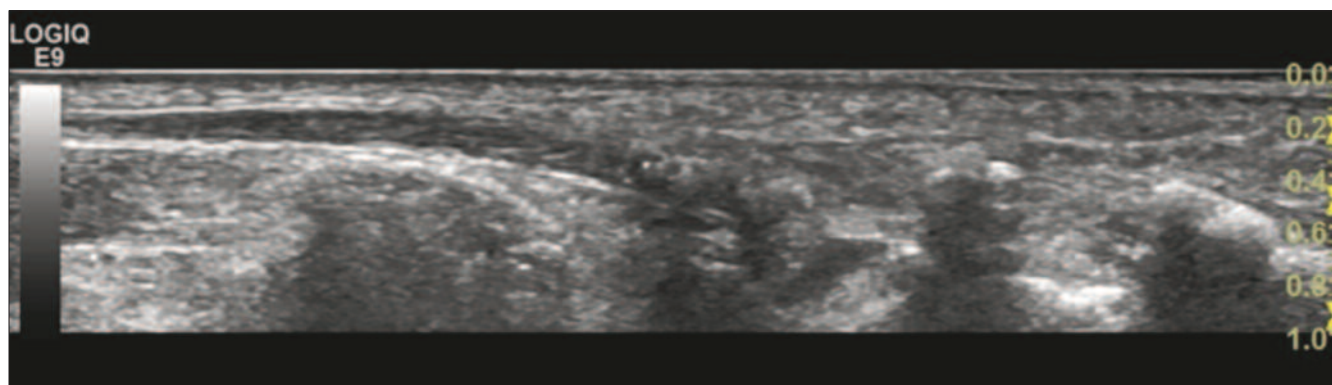
3. ábra

Subcutan calcinosis (Az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika saját beteganyagából)



4. ábra

A röntgenfelvételeken kiterjedt subcutan meszesedés ábrázolódik a kézháton, a csuklózület körül (az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika és a Nukleáris Medicina Intézet saját beteganyagából)

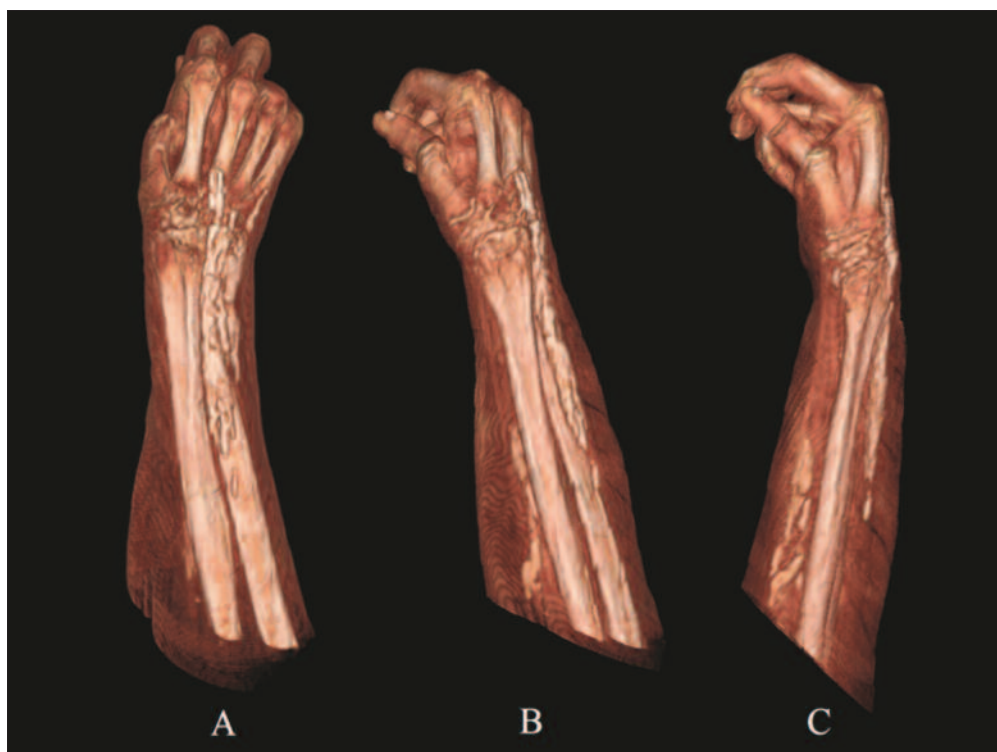


5. ábra

Ugyanazon beteg ultrahangképe: az extensor ínsorral párhuzamosan széles hangárnyékot adó subcutan calsinosis (az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika és a Nukleáris Medicina Intézet saját beteganyagából)

környező lágyrészek és neurovaszkuláris struktúrák állapotáról, a progresszió pontos megítélésében, a terápiás válasz becslésében és az átfogó ellátási stratégiában korlátozott az értéke [24]. (4. ábra) Az ultrahangvizsgálat ionizáló sugárzás használata nélkül magas szenzitivitással alkalmas a calcinosis detektálására, emellett a környező lágyrészszerkeztúrák és gyulladásos jelek (dopplervizsgálattal kiegészítve) megítélésére is alkalmas vizsgálómódszer. A klinikai vizsgálatok azt mutatják, hogy az ultrahangvizsgálat szenzitivitása és specifitása a subcutan calcinosis megítélésében magas, röntgenvizsgálattal összevetve nem különbözik szignifikánsan [25]

(5. ábra). Az ultrahangvizsgálat ionizáló sugárzás, a beteg sugárterhelése nélkül alkalmas a calcinosis utánkövetésére, a terápiás válasz megítélésére [26]. A komputertomográfia (CT) – összevetve a röntgenvizsgálattal – szenzitivitása magasabb, volumetriás méretmeghatározásra, 3 dimenziós megjelenítésre is alkalmas vizsgálómódszer, a környezető lágyrészszerkeztúrák megítélésében, műtéti tervezésben is segítséget nyújt [27] (6. ábra). Az MR-vizsgálat csak speciális esetekben ajánlott, mint például a kompressziós tüneteket okozó cervicalis spinalis calcinosis [28].



6. ábra

Ugyanazon beteg CT-felvétele 3 dimenziós megjelenítésben ábrázolja a subcutan calcinosis (Az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika és a Nukleáris Medicina Intézet saját beteganyagából)

Tüdő

A betegség egyik leggyakoribb belszervi manifesztációja az intersticiális tüdőbetegség (ILD), melynek megjelenése mind az életminőséget, mind a mortalitást alapvetően befolyásolja, ezért korai felismerése kulcsfontosságú a beteg ellátása kapcsán. Az irodalmi adatok alapján a betegek közel kétharmadánál jelentkezik a betegség során pulmonális manifesztáció, mely irreverzibilis parenchymakárosodáshoz vezet, amennyiben nem kezelik. A szisztémás szklerózissal gondozott betegeket félévente követni kell mellkas HRCT-vel, és fontos azonosítani a betegek azon körülbelül 25–30%-át, ahol progresszív ILD áll fenn, és korai hatékony immunszuppresszív kezelés nélkül súlyos fibrosis fog kialakulni, az ilyen, gyors progressziójú esetekben akár 4 havonta szükséges ismétetni az állapotfelmérést [29]. A betegek fennmaradó részében relative stabil, önlimitáló folyamatot észlelünk. A HRCT nagy térbeli felbontásban ad 3 dimenziós információt a tüdőparenchyma anatómiai képleteiről, az apró bronchusokról (heted-nyolcad rendű hörgők ábrázolása) és a szekunder pulmonaris lobulusokról (7. ábra). Teljes kilégzésben és belégzésben készült HRCT-felvételek alapján pontosan mérhető a levegőcsapda („air trapping” jelenség – a kislégutak falának beszűkülése miatt a levegő egy része nem tudja elhagyni a lobulust) [30]. Az értékelés során figyelemmel kell lenni az aktív gyulladás (alveolitis) jeleire és a fibrotikus folyamat kiterjedésének változására (progresszióra). A CT-vizsgálatok korszerű kvantitatív értékelése során számítógépes algoritmus segítségével objektíven meghatározható a fib-



7. ábra

HRCT a bazális tüdőterületen: előrehaladott fibrózis jelei, szubpleurális retikuláris elváltozások, honeycombing (lépessméztüdő), bronchiectasia (az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika és a Nukleáris Medicina Intézet saját beteganyagából)

rózis pontos mértéke. A kvantitatív tüdőfibrózis pontrendszer – Quantitative lung fibrosis (QLF) score – textúraanalízis (denzitás) alapján mennyiségileg képes meghatározni a morfológiai változásokat a szisztémás szklerosisos betegek utánkövetése során [31, 32]. Az MRI és az ultrahangvizsgálat alkalmazása a pulmonális fibrózis diagnosztikájában experimentális, ígéretes eredményekkel [33]. A molekuláris képalkotó módszerek közül az FDG-PET/CT széles körben elterjedt, elsősorban onkológiai indikációkban. A pulmonális érintettség megítélése során érzékeny mérőeszköz a korai alveolitis kimutatásában. A módszer hibrid jellege miatt párhuzamosan a jellegzetes tejüveghomály (ground-glass opacity, GGO) és a parenchyma morfológiai változásai is megjeleníthetők. Mivel a PET/CT vizsgálat során egésztest-leképezés történik, más, aktív szervi manifesztációk is megjeleníthetők, mivel az FDG érzékeny markere a gyulladásos folyamatoknak [34]. Az SSC korai diagnosztikájában a fejlesztés alatt álló radiofarmakonok közül a fibroblaszt-specifikus molekuláris diagnosztika a legígéretesebb [35]. A COVID-19-érában fontos differenciáldiagnosztikai kihívás a COVID-19 okozta pneumonia és az SSC okozta ILD megkülönböztetése. Intersticiális szinten mindkét kórképben bilaterális subpleurális lokalizációban látható GGO, konszolidáció jeleivel vagy a nélkül. SSC-ILD-ben a típusos morfológiai eltérések (GGO, retikuláris rajzolatfokozódás, honeycombing) elsősorban a bazális szegumentumokat, míg SARS-CoV-2 infekcióban (GGO, konszolidáció) a felső lebenyeket érinti. A két kórkép elkülönítésében a klinikai paraméterek és a klinikai követés tud segíteni, mivel a progressziójuk jelentősen eltérő. Míg a COVID-19 rapidan progrediálhat, néhány héten belül súlyos kimenetellel, a SSC-ILD évek alatt krónikus-szubkrónikus formában növeli a mortalitást [36]. Légzésfunkciós vizsgálatokkal tudjuk követni a tüdő funkcionális állapotát. Spirometria során a forszírozott vitálkapacitás (FVC) értéke kiemelendő, 12 havonta ismételve a vizsgálatot. Amennyiben restriktív eltérések igazolódnak, a 80% alatti FVC mérsékeltnak, 10% felett szignifikánsnak tekintendő, mely a betegség progresszióját jelzi. A folyamatos követés azért is kiemelten fontos, mert a betegek 65%-ánál folyamatos, lassú FVC-romlás detektálható 5 éves utánkövetési adatok alapján, de a betegség előrehaladása szakaszos, nem minden évben mérhető folyamatos csökkenés, vannak platófázisok a progresszió során. A betegek 8%-a mutat gyors és folyamatos romlást [37]. A férfi nem, a magasabb mRSS-érték és a refluxos, illetve dysphagiás tünetek jelentenek magasabb rizikót az FVC-csökkenésre [38]. Az romló FVC mellett a diffúziós kapacitás csökkenése jellemzi az SSC-ILD progresszióját. A diffúziós kapacitás mérésén belül a szén-monoxid diffúziós kapacitás (DLCO), illetve annak alveoláris térfogatra korrigált értékének (DLCO/VA) csökkenése az ILD következtében romló gázcserére hívja fel a klinikus figyelmét [39]. Az ILD mellett fontos kiemelni, hogy a DLCO/VA-csökkenés, különösen a centromerellenes antitest pozitív betegekben, PAH korai jele is lehet [40]. Az ergo-

spirometria az egyes szervi manifesztációk kapcsán ugyan nem bizonyult szenzitív vizsgálatnak, de átfogó képet ad az aerob metabolizmusról, melyet a légzés, az alveolokapilláris gázcseré, a szisztémás és pulmonális keringés, a szív pumpafunkciója, mikrovaskulátúra struktúrája és áramlási viszonyai, valamint az intracelluláris oxidatív folyamatok is befolyásolnak. Ennek tükrében nem meglepő, hogy a vizsgálatokkal detektált bizonyos eltérések, például a deszturáció rosszabb betegségprognózist jelezhet (ILD, pulmonális hipertónia vagy digitális fekélyek kialakulása) [41].

Szív és nagyerek

Az SSc miokardiális érintettsége (aritmia, vezetési zavar, perikardiális betegség, miokardialis fibrózis) nehezen és gyakran későn diagnosztizálhatóak, rossz prognosztikai faktorként szerepelnek, a klinikai tünetek megjelenésekor a fibrózis már irreverzibilis [42]. Gyanúja esetén elsőként választandó vizsgálmódszer a hagyományos transztorakális echokardiográfia, mely a falmozgászavar, csökkent ejekciós frakció (EF), diasztolés diszfunkció, perikardialis effúzió és PAH detektálására is alkalmas (bár ez utóbbira kevésbé szenzitív). A szöveti rugalmasságon alapuló speciális echotechnikák megjelenésével (speckle tracking strain) a myocardium regionális kontraktilitásváltozását nagy érzékenységgel lehet megjeleníteni, már szubklinikus formában is. Számos tanulmány írt le bal kamrában, jobb kamrában és bal pitvarban mechanikus diszfunkciót, mely a betegség szubklinikus manifesztációjára utal [43, 44, 45]. Az SSc-mortalitást jelentősen fokozó PAH szűrésében az echokardiográfia kulcsfontosságú vizsgálat, mivel, bár az arteria pulmonalisok nyomásviszonyainak tisztázására a jobb szívvel katéterezés a gold standard, de az EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) adatbázis elemzése alapján a szívultrahanggal besült pulmonális nyomásemelkedés is a mortalitás önálló rizikófaktora [46]. A pulmonális nyomás értékének növekedésével párhuzamosan emelkedik a relatív rizikó is, 36 Hgmm az a cut-off érték, ahonnan a mortalitás szignifikánsan emelkedni kezd [47]. Az echokardiográfia jelentős előnye a jobb szívfél katéterezéssel szemben, hogy non-invazív vizsgálat, ugyanakkor a legjobb, ha az SSc és a PAH diagnosztikájában és kezelésében jártas kardiológus végzi. Az SSc-s betegek mintegy 5,4%-ában bal kamra szisztolés funkciózavar is detektálható (55% alatti EF-érték), ill. a betegségre típusos a diasztolés funkciózavar. A bal szívfél elégtelenség kialakulása kapcsán a férfi nem, a kor, az ujjbegyfekélyek jelenléte, a társuló myositis és a tüdőérintettség is önálló rizikófaktorként szerepelhetnek [48]. A korszerű echotechnikák mellett a speciális szív MR-vizsgálat (CMR) alkalmas a myocardium pontos morfológiai megjelenítésére, a szívizom működéséről és az életképességéről ad információt. A miokardiális érintettség igazolása a fibrózisra utaló, késői gadolíniumhalmozás kimutatásán alapul. A módszer alkalmas azonban a korai gyulladásos folyamat je-

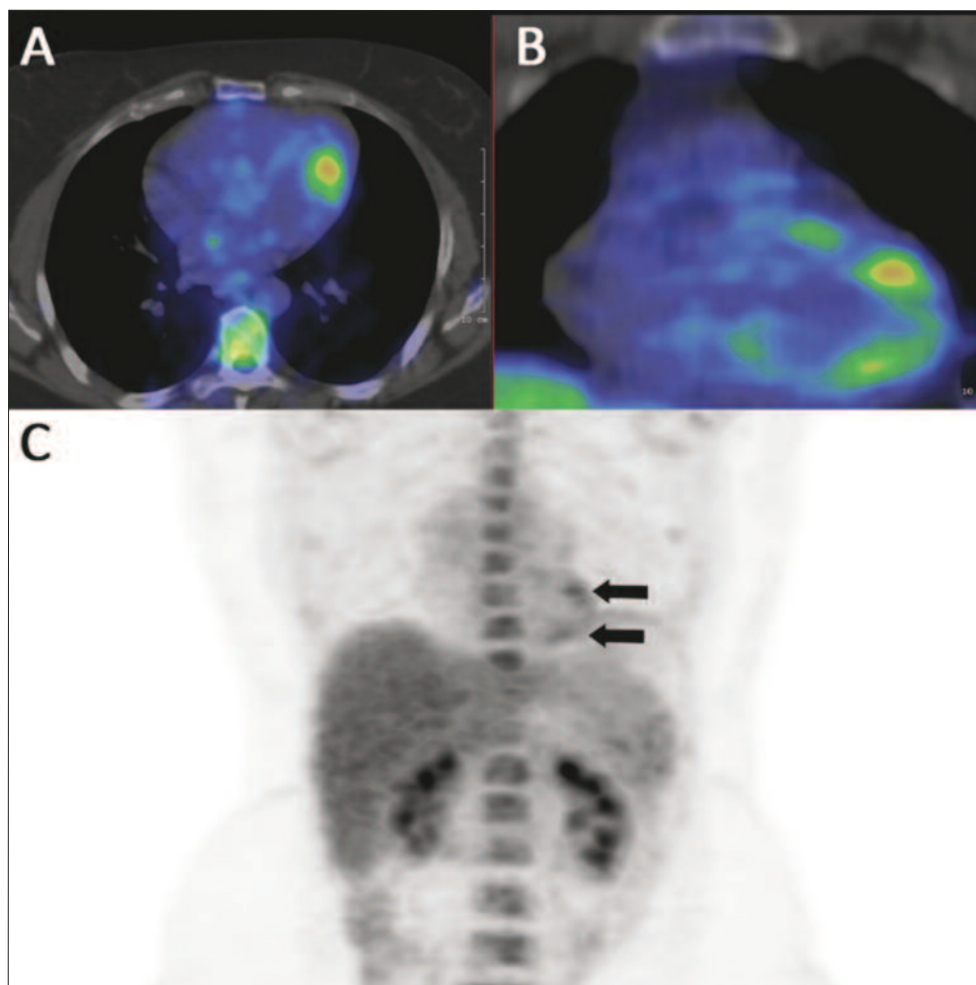
leinek (ödéma, hyperaemia) MRI szöveti karakterisztikájának megjelenítésére is, amelyet újabb metodikák T1 és T2 „mapping” technikákkal egészítenek ki. Autopsziás adatok alapján a betegek 70 százalékában miokardiális fibrózis van jelen [49]. Kardiológiai szempontból aszimptomatikus betegek jelentős hányadában (45%) miokardiális fibrózis detektálható, dcSSc-ben magasabb prevalenciával [50]. A CMR mért paraméterei több tanulmány szerint szignifikánsan korrelálnak a mRSS-el, a Valentini-betegség aktivitás indexszel és a CRP-vel [51]. Habár a szisztémás szklerózis miokardiális érintettségének hisztológiai diagnózisa a fibrózis jelenlétén alapul, az endomiokardiális biopsziás mintákban fibrózis mellett gyakran aktív gyulladásos folyamat is jelen van. A 18F-FDG-PET nagy érzékenységgel vizsgálat a gyulladás kimutatásában, így ígéretes módszer a korai miokardiális érintettség igazolásában [52] (8. ábra). Jobb szívfél katéterezés elvégzése szükséges, ha felmerül a PAH gyanúja, azaz bármelyik következő tünet vagy eltérés esetén: 3 hónapon túli progresszív dyspnoe, ismeretlen eredetű fulladás, a WHO funkcionális dyspnoea osztályzás alapján rosszabbodó státusz, fizikális vizsgálattal észlelhető, PAH-ra gyanús eltérés, szív-elégtelenség, 45 Hgmm feletti echokardiográfiával mért pulmonális nyomás, jobb kamra tágulat, vagy ha 50% alatti DLCO-érték észlelhető pulmonalis fibrosis nélkül [53].

Vese

A magas mortalitású scleroderma reális krízis diagnosztikájában a vérnyomás emelkedés, GFR-romlás és proteinuria monitorizálása már régen ismertek, ezen a területen az utóbbi években nem történt áttörés a korai diagnosztikában, ugyanakkor arra érdemes felhívni a figyelmet, hogy a glomerulus filtrációs ráta (GFR) csökkenés a mortalitás önálló rizikófaktora, illetve a nem-scleroderma renalis krízis típusú veseérintettség gyakrabban fordul elő, mint gondolnánk, ezért a GFR követése javasolt [54, 55].

Gasztrointesztinális traktus

A gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE) a betegek hozzávetőlegesen 1%-át érintő manifesztáció, mely transzfúziót igénylő anaemia hátterében megbúvó vérzés forrása lehet. Előfordulása magasabb az RNS-polimeráz III ellenes autoantitest pozitív betegek körében [56]. Diagnosztikájához az oesophagogastro-duodenoscopy elvégzése szükséges. Az emésztőrendszeri tünetek másik nagy csoportját képezik a motilitászavarok, melyek nemcsak a felső gasztrointesztinális traktusban, hanem anorektálisan is jelentkezhetnek, akár a betegség igen korai szakaszában, pontos megítélésükre manometriás vizsgálatok elvégzése szükséges [57]. A motilitászavarok következtében a cardia záró funkciójának elégtelensége miatt gyakori a gastrooesophagealis reflux betegség (GERD), mely talaján Barrett-oesophagus is kialakulhat, a

**8. ábra**

18F-FDG-PET/CT vizsgálat fúzionált (A, B), valamint a PET (C) képein a myocardium területén aktív gyulladásra utaló kóros radiofarmakon akkumuláció ábrázolódik (az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika és a Nukleáris Medicina Intézet saját beteganyagából)

nyelőcső adenocarcinoma rizikóját fokozva, ennek a szövőd-ménynek a felderítésére és követésére szintén a gasztroszkópiás vizsgálat ad lehetőséget [58]. A motilitási zavar következtében a vékonybélben felborulhat a bélflóra egyensúlya, vékonybél kontaminációs szindróma jelentkezhet, mely tünetei a beteg életminőségét ronthatják, ennek diagnosztizálására a laktulózzal végzett H2 kilégzési teszt alkalmas. A vékonybélben is előfordulhat vascularis ectasia, mely feltérképezésére a kapszula-endoszkópia alkalmas. Centromerellenes autoantitestek jelenléte esetén primer biliaris cirrhosis társulhat az SSc mellé [59]. A gyomorürülés izotópos vizsgálata alkalmas a SSc okozta organikus eredetű ürülési zavar objektivizálására, a terápiás hatás kvantitatív becslésére [12] (9. ábra). FDG PET/CT-n az oesophagus érintettség is vizualizálható (10. ábra).

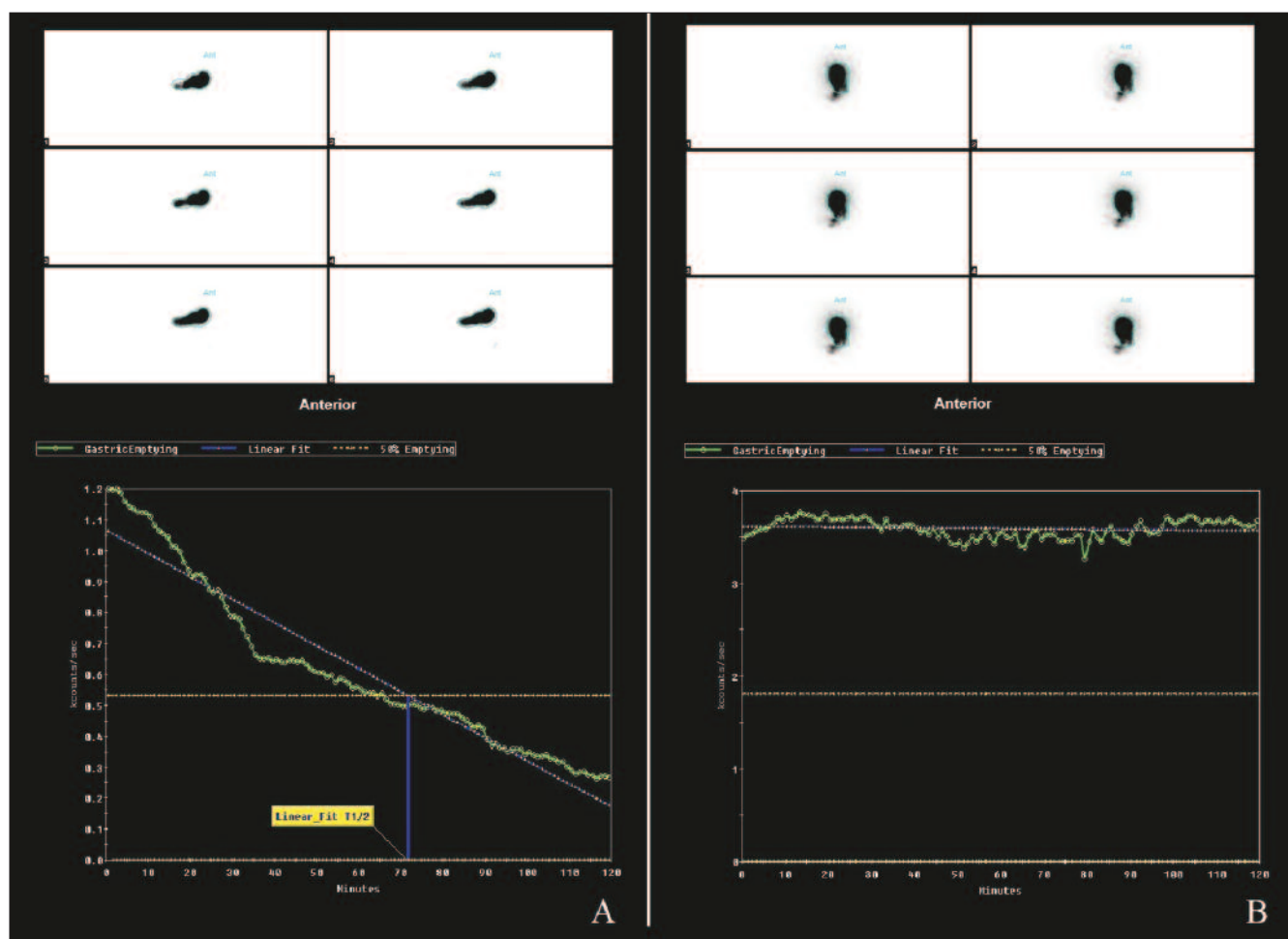
Ízületek

Az EUSTAR regiszter adatai alapján a betegek mintegy 16%-ában detektálható synovitis, 11%-ában észlelhető inszalag

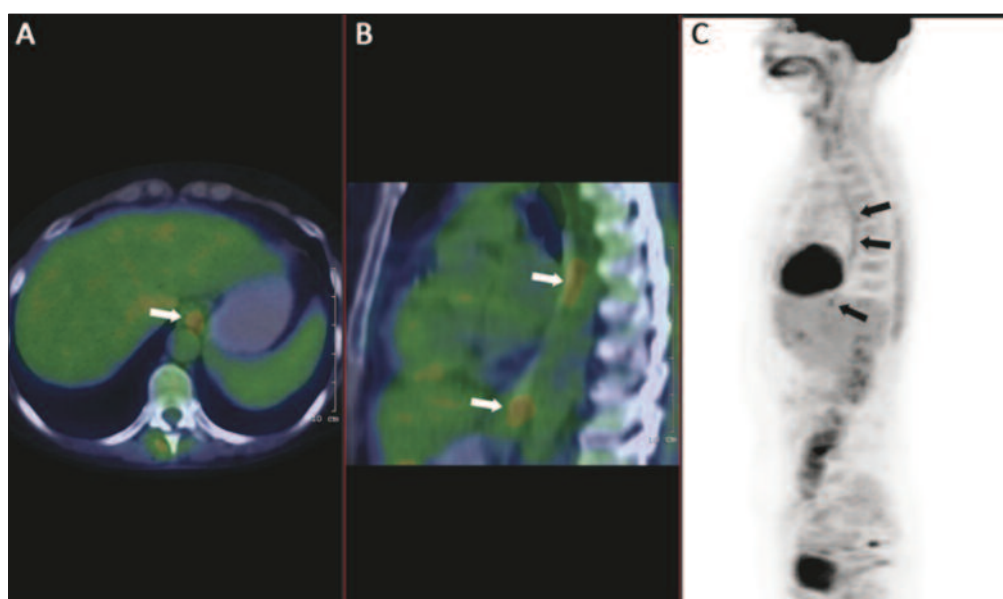
felett crepitáció, 31%-ában pedig ízületi kontraktúra. Az ízületi érintettség gyakran a betegség diffúz cutan formájával társul, illetve korrelál a súlyos belszervi manifesztációk aktivitásával és az akut fázis fehérjék szérum szintjének emelkedésével, valamint megjelenése prediktív súlyosabb betegségfolyásra [60]. Gyakran társul topoizomeráz I ellenes antitest pozitivitással, önálló prediktora az mRSS-romlásnak és a renális krízisnek [61]. Az ízületi aktivitás megítélésére a rheumatoid arthritisben is használt DAS28 score jól használható, validált vizsgálat [61]. A beteg életminőségét alapvetően meghatározza a kezek funkcionális állapota, melynek felmérésére a Cochin Hand Function Scale használható, mely egy, a beteg által kitöltendő, 18 kérdésből álló teszt [63].

Átfogó kockázatelemzés

A diagnosztika és beteg utánkövetés kapcsán óhatatlanul felmerül a kérdés, hogy rendelkezésre áll-e olyan átfogó aktivitási index, mellyel követni tudjuk SSc-s betegeink állapotát, amely validált, és a betegség számos domain-jét képes

**9. ábra**

Gyomorürülés izotópos vizsgálata és az ürülési görbék egészséges egyénben (A) és előrehaladott gyomorürülési zavarban (B) (az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika és a Nukleáris Medicina Intézet saját beteganyagából)

**10. ábra**

Szisztémás szklerózisban szenvedő beteg 18F-FDG-PET/CT vizsgálatán a nyelőcső érintettségére utaló kóros radiofarmakon akkumuláció az oesophagus területén (az SZTE SZAOK Reumatológiai és Immunológiai Klinika és a Nukleáris Medicina Intézet saját beteganyagából)

egyszerre figyelembe venni. 2017-ben jelent meg az EUSTAR SSc Activity index (EScSG-AI), mely használhatóságával kapcsolatban nem volt egyöntetű a szakma álláspontja [64]. A pulmonáris manifesztációkkal kapcsolatban nem volt megfelelően szenzitív, így teret nyertek más indexek is, melyek ezt a domain-t is képesek voltak jobban felmérni, például a 12 pontos aktivitási index [65]. Majd 2019-ben megjelent az EUSTAR-AI, ami a 2 éves utánkövetés adatai alapján jelenleg a legjobb prediktora a súlyos betegséglefolyásnak, jelenleg ennek használata javasolt a mindennapi gyakorlatban [66]. Az életminőség megítélésére a Health Assessment Questionnaire (HAQ) kérdőívek közül az SSc-HAQ, illetve a Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) is validált, jól használható kérdőívek az aktuális állapot felmérésére, illetve a betegség progressziójának predikciójára [67].

Összefoglalás

Az SSc diagnosztikája multidiszciplináris feladat, mely során a reumatológus, pulmonológus, kardiológus, gasztroenterológus és radiológus kollégák szoros együttműködése szükséges. A betegség korai felismeréséhez már a Raynaud-tünet jelentkezésekor célszerű elvégezni a kapillármikroszkópiát, hogy időben megkezdhessük a szervrendszerek állapotfelmérését, és folyamatos utánkövetés szükséges, hogy felmérjük a betegség progresszióját. A gondozás során rendszeresen követni kell az mRSS-t, valamint a mellkas CT-t, az echokardiográfiát és a gasztroszkópiát is megfelelő gyakorisággal ismételnünk szükséges. Fentiekén túl számos kiegészítő vizsgálat is rendelkezésre áll, hogy a kevésbé gyakori, de egyes esetekben kruciális szervi manifesztációkat megfelelően felmérjük. Mára a különböző domain-ek konstellációit egyre pontosabban ismerjük, így a betegek rizikóbecslése kifinomultabbá vált, mely alapján személyre szabottan tudjuk tervezni a potenciálisan jelentkező súlyos manifesztációk kivizsgálását és korai, akár agresszív immunszuppresszív terápiáját.

A közlemény megjelenését a Boehringer Ingelheim támogatta. A közlemény tartalma a szerzők saját szakmai álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a Boehringer Ingelheim részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A közleményben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

IRODALOM

- [1] Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al: The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 1998 Jan; 25(1): 84-88.
- [2] Virginia D. Steen, Thomas A. Medsger Jr: Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis & Rheumatology* Volume 44, Issue 12, 2001; 2828-2835.

- [3] DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, Mayes M, White B, Wigley F, Barr W, Moreland L, Medsger TA Jr, Steen V, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner SR, Andrews B, Abeles M, Clements PJ: Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum*. 2002 Nov; 46(11): 2983-9.
- [4] Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr: Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan; 70(1): 104-9.
- [5] Wu W, Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Pope JE, Denton CP, Khanna D, Distler O: EUSTAR Collaborators. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019 May; 78(5): 648-656.
- [6] Santiago T, Santiago M, Ruaro B, Salvador MJ, Cutolo M, da Silva JAP: Ultrasonography for the assessment of skin in systemic sclerosis: a systematic review. *Arthritis Care Res*. 2019; 71(4): 563-74.
- [7] Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M, Åkesson A: High-frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis reflects oedema, extension and severity in early disease. *Rheumatology*, Volume 47, Issue 1, 2008; 84-87.
- [8] Åkesson A, Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M: Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(7): 791-6.
- [9] Sulli A, Ruaro B, Smith V. et al: Subclinical dermal involvement is detectable by high frequency ultrasound even in patients with limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19, 61.
- [10] Li H, Furst DE, Jin H, Sun C, Wang X, Yang L, et al: High-frequency ultrasound of the skin in systemic sclerosis: an exploratory study to examine correlation with disease activity and to define the minimally detectable difference. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1): 181.
- [11] Hesselstrand R, Carlestam J, Wildt M, Sandqvist G, Andréasson K: High frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis – a follow-up study. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17(1): 329.
- [12] Wolf M, Montesi SB: Novel Imaging Strategies in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 22, 57 (2020).
- [13] DeJong HM, Abbott S, Zelesco M, Kennedy BF, Ziman MR, Wood FM. The validity and reliability of using ultrasound elastography to measure cutaneous stiffness, a systematic review. *Int J Burns Trauma*. 2017; 7(7): 124-141. Published 2017 Dec 20.
- [14] Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, et al Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:681-686.
- [15] Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, Ionescu R, Rednic S, Allanore Y, Avouac J, Czirják L, Hachulla E, Riemekasten G, Cozzi F, Airò P, Cutolo M, Mueller-Ladner U, Matucci-Cerinic M; EUSTAR co-authors. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Apr; 75(4): 681-6
- [16] Hughes M, Heal C, Henes J, Balbir-Gurman A, Distler JHW, Airò P, Müller-Ladner U, Hunzelmann N, Kerzberg E, Rudnicka L, Truchetet ME, Stebbings S, Tanaka Y, Hoffman-Vold AM, Gabrielli A, Distler O, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Collaborators.

- Digital pitting scars are associated with a severe disease course and death in systemic sclerosis: a study from the EUSTAR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Jun 19;keab510.
- [17] Maeda M, Matubara K, Hirano H, Watabe H, Ichiki Y, Mori S: Pitting Scars in Progressive Systemic Sclerosis. *Dermatology* 1993; 187: 104-108.
- [18] Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zakhalkova L, Zeni S, Fantini F: Prognostic model based on nailfold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder: PRINCE (prognostic index for nailfold capillaroscopic examination). *Arthritis Rheum*. 2008 Jul; 58(7): 2174-82.
- [19] Andracco R, Irace R, Zaccara E. et al: The cumulative number of micro-haemorrhages and micro-thromboses in nailfold videocapillaroscopy is a good indicator of disease activity in systemic sclerosis: a validation study of the NEMO score. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19, 133.
- [20] Pignataro, F., Maglione, W., Minniti, A. et al: NEMO score in nailfold videocapillaroscopy is a good tool to assess both steady state levels and overtime changes of disease activity in patients with systemic sclerosis: a comparison with the proposed composite indices for this disease status entity. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21, 258.
- [21] Sebastiani M, Manfredi A, Lo Monaco A, Praino E, Riccieri V, Grattagliano V, Bortoluzzi A, Stefanantoni K, D'Amico R, Giuggioli D, Ferri C: Capillaroscopic Skin Ulcers Risk Index (CSURI) calculated with different videocapillaroscopy devices: how its predictive values change. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 Mar-Apr;31(2 Suppl 76):115-7. Epub 2013 Apr 2. PMID: 23557914.
- [22] Jung P, Trautinger F. Capillaroscopy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013 Aug; 11(8): 731-6. English, German.
- [23] Zhang SZ, Xu D, Li MT, Hou Y, Wang Q, Tian Z, Liu YT, Guo XX, Lai JZ, Zhao JL, Hu CJ, Song N, Sun QN, Zhang FC, Zhao Y, Zeng XF: Telangiectasia as a potential clinical marker of microvascular lesions in systemic sclerosis patients from EUSTAR data in China. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Jul-Aug; 33(4 Suppl 91): S106-10. Epub 2015 May 25. PMID: 26005882.
- [24] Mar D, Valenzuela A, Stevens KJ, Chung L, Fairchild RM: A narrative review of imaging in calcinosis associated with systemic sclerosis [published online ahead of print, 2021 Mar 23]. *Clin Rheumatol*. 2021; 10.1007/s10067-021-05696-6.
- [25] Elhai M, Guerini H, Bazeli R, et al: Ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and correlates with clinical, biologic, and radiographic findings. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(8): 1244-1249.
- [26] Giovanna Cuomo, Marcello Zappia, Giuseppina Abignano, Michele Iudici, Antonio Rotondo, Gabriele Valentini: Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis, *Rheumatology*, Volume 48, Issue 11, November 2009, Pages 1414-1417.
- [27] Bauer E, Fauny M, Tanguy M, Albuissou E, Mandry D, Huttin O, Chabot F, Deibener J, Chary-Valckenaere I, Loeuille D: Relationship between calcifications and structural lesions on hand radiography and axial calcifications on CT-scan: a retrospective study in systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore)* 99:e22443, 2020.
- [28] Hughes M, Hodgson R, Harris J, et al: Imaging calcinosis in patients with systemic sclerosis by radiography, computerised tomography and magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49(2): 279-282.
- [29] Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J: Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Mar 15; 201(6): 650-660.
- [30] Montesi SB, Caravan P. Novel Imaging Approaches in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2019; 21(6): 25. Published 2019 Apr 25
- [31] Kim HJ, Brown MS, Elashoff R, Li G, Gjertson DW, Lynch DA, et al: Quantitative texture-based assessment of one-year changes in fibrotic reticular patterns on HRCT in scleroderma lung disease treated with oral cyclophosphamide. *Eur Radiol*. 2011; 21: 2455-65
- [32] Goldin JG, Kim GHJ, Tseng C-H, Volkmann E, Furst D, Clements P, et al: Longitudinal Changes in Quantitative Interstitial Lung Disease on Computed Tomography after Immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15: 1286-95
- [33] Montesi SB, Caravan P: Novel Imaging Approaches in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2019; 21(6): 25. Published 2019 Apr 25.
- [34] Win T, Lambrou T, Hutton BF, Kayani I, Screation NJ, Porter JC, et al: 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography pulmonary imaging in idiopathic pulmonary fibrosis is reproducible: implications for future clinical trials. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011; 39: 521-8.
- [35] Röhrich M, Leitz D, Glatting FM, et al: Fibroblast Activation Protein specific PET/CT imaging in fibrotic interstitial lung diseases and lung cancer: a translational exploratory study [published online ahead of print, 2021 Jul 16].
- [36] Orlandi M, Lepri G, Bruni C, et al: The systemic sclerosis patient in the COVID-19 era: the challenging crossroad between immunosuppression, differential diagnosis and long-term psychological distress. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(7): 2043-2047.
- [37] Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, Allanore Y, Müller-Ladner U, Distler O et al: Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct; 69(10): 1809-15.
- [38] Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, Cziráj L, Guiducci S, Hachulla E, Li M, Mihai C, Riemekasten G, Sfrikakis PP, Kowal-Bielecka O, Riccardi A, Distler O: EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb; 80(2): 219-227.
- [39] Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R: Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2018 May 15; 27 (148): 170102.
- [40] Corzo P, Pros A, Martinez-Llorens J, Molina L, Ling SF, Balcells E: Isolated DLco/VA reduction in systemic sclerosis patients: a new patient subset? *Clin Rheumatol*. 2018; 37(12): 3365-3371.
- [41] Hemelein RA, et al: „Evaluation of cardiopulmonary exercise test in the prediction of disease progression in systemic sclerosis.” *Clinical and Experimental Rheumatology* 39.4 (2021): S94-S102.
- [42] Hachulla E, Clerson P, Airò P, Cuomo G, Allanore Y, Caramaschi P, Rosato E, Carreira PE et al: EUSTAR co-workers. Value of systolic pulmonary arterial pressure as a prognostic factor of death in the systemic sclerosis EUSTAR population. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jul; 54(7): 1262-9.
- [43] Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, Riemekasten G, Cozzi F, et al: EUSTAR co-authors. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction

in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) data-base of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan; 69(1): 218-21.

- [44] Hung G, Mercurio V, Hsu S, Mathai SC, Shah AA, Mukherjee M: Progress in Understanding, Diagnosing, and Managing Cardiac Complications of Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2019; 21(12): 68. Published 2019 Dec 7.
- [45] Guerra F, Stronati G, Fischietti C, Ferrarini A, Zuliani L, Pomponio G et al: Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 1598-1606.
- [46] Schattke S, Knebel F, Grohmann A, et al: Early right ventricular systolic dysfunction in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension: a Doppler Tissue and Speckle Tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2010; 8: 3.
- [47] Agoston G, Gargani L, Miglioranza MH, Caputo M, Badano LP, Moreo A et al: Left atrial dysfunction detected by speckle tracking in patients with systemic sclerosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014; 12: 30.
- [48] Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orie JE, Bernstein RL, Kiernan JM, et al: A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1990; 17(5): 656-62.
- [49] Rodriguez-Reyna TS, Morelos-Gusman M, Hernández-Reyes P, Montero-Duarte K, Martínez-Reyes C, Reyes-Utrera P et al: Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology*. 2015; 54(4): 647-54.
- [50] Chen YJ, Rath T, Mohan S: PET Computed Tomography in Head and Neck Cancer: Current Evidence and Future Directions. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018; 26: 37-49.
- [51] Ntusi NB, Piechnik SK, Francis JM, Ferreira VM, Rai ABS, Matthews PM, et al: Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis – a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014; 16(1): 21.
- [52] Besenyi Z, Ágoston G, Hemelein R, et al: Detection of myocardial inflammation by 18F-FDG-PET/CT in patients with systemic sclerosis without cardiac symptoms: a pilot study. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; 37 Suppl 119(4): 88-96.
- [53] Avouac J, Huscher D, Furst DE, Opitz CF, Distler O, Allanore Y; EPOSS group. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1): 191-7.
- [54] Gigante A, Hoffmann-Vold AM, Fegatelli DA, Gabrielli A, Leodori G, Coleiro B, De Santis M et al: EUSTAR collaborators. Estimated glomerular filtration rate is a marker of mortality in the European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) database. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; Mar 26: keab302.
- [55] Iliopoulos G, Daoussis D: Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis. *Rheumatol Int*. 2021; Jul; 41(7): 1203-1208.
- [56] Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, Airo P, Carreira PE, Foti R, et al: Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol*. 2014 Jan; 41(1): 99-105.
- [57] Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, Giani I, Bruni C, Blagojevic J, Carnesecchi G, Radicati A, Pucciani F, Marco MC: Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jan; 74(1): 124-8.
- [58] Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, Caramaschi P, Derk CT, Hachulla E, Riccieri V: Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug; 50(8): 1440-4.
- [59] Frech TM, Mar D: Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Feb; 44(1):15-28.
- [60] Avouac J et al: Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol*. 2010 Jul; 37(7): 1488-501.
- [61] Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE, Caramaschi P et al: EUSTAR collaborators*; EUSTAR collaborators. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1): 103-9.
- [62] Lóránd V, Bálint Z, Komjáti D, Németh B, Minier T, Kumánovics G, Farkas N, Czirájk L, Varjú C: DeSSciper Consortium and contributing EUSTAR centers. Validation of disease activity indices using the 28 joint counts in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10): 1849-58.
- [63] Rannou F, Poiraudau S, Berezné A, Baubet T, Le-Guern V, Cabane J, Guillemin L, Revel M, Fermanian J, Mouthon L. Assessing disability and quality of life in systemic sclerosis: construct validities of the Cochin Hand Function Scale, Health Assessment Questionnaire (HAQ), Systemic Sclerosis HAQ, and Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15; 57(1): 94-102.
- [64] Ross L, Stevens W, Wilson M, Huq M, Strickland G, Walker J, Sahhar J, Ngian GS, Roddy J, Youssef P, Proudman S, Nikpour M: Performance of the 2017 EUSTAR activity index in an scleroderma cohort. *Clin Rheumatol*. 2020; 39(12): 3701-3705.
- [65] Minier T, Nagy Z, Bálint Z, Farkas H, Radics J, Kumánovics G, Czömpöly T, Simon D, Varjú C, Németh P, Czirájk L: Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(6): 1133-45.
- [66] Fasano S, Riccardi A, Messiniti V, Caramaschi P, Rosato E, Maurer B, Smith V et al: De Revised European Scleroderma Trials and Research Group Activity Index is the best predictor of short-term severity accrual. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(12): 1681-1685.
- [67] Allanore Y, Bozzi S, Terlinden A, Huscher D, Amand C, Soubrane C, Siegert E, Czirájk L, Carreira PE, Hachulla E, Zanatta E, Li M, Airò P, Mendoza FA, Rosato E, Distler O: EUSTAR Collaborators. Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) use in modelling disease progression in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an analysis from the EUSTAR database. *Arthritis Res Ther*. 2020; 28; 22(1): 257.

(Hemelein Rita, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, 6725, Szeged, Kálvária sgt. 57. E-mail: rita.hemelein@gmail.com)

1 gyógyszer, három indikáció¹ 4 nagy vizsgálat - 1990 ofev-vel kezelt beteg¹

IPF

SSc-ILD

PF-ILD

- Az IL/ IPF korai felismerése kulcsfontosságú, mert a kórkép nem gyógyítható, de a progresszió lassítható^{1,2}
- SSc-ILD az egyik leggyakoribb szervi manifesztáció szisztémás szklerózisban, és az egyik vezető halálok ezeknél a betegek³
- PF-ILD - egy felmérés alapján⁴ az IL-s betegek 18-32% -ánál áll fenn a progresszív fibrotizáló fenotípus kialakulásának kockázata⁴

Az alkalmazási előírás a QR kódon keresztül érhető el. Az alkalmazási előírás dátuma: 2021.01.07.



A forgalomba hozatali engedély jogosultja: Boehringer Ingelheim International GmbH. A forgalomba hozatali engedély számai: EU/1/14/979/001-004. Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (SZ). TB támogatás mértéke az IPF esetében Eü 100%. SSc-ILD és PF-ILD indikációk jelenleg nem támogatottak. Az alkalmazási előírás dátuma: 2021.01.07.

Eü 100 BNO J84 – az arra kijelölt centrumokban. Magyar Közlöny 2017. évi 78. szám 7986 oldal 11-es pont.

<http://www.kozlonyok.hu/nkonline/MKPDF/hiteles/MK17078.pdf>

A termékek árával kapcsolatban a változásokat a http://www.neak.gov.hu/felso_menu/szakmai_oldalak/gyogyszer_segedeszkoz_gyogyfurd_tamogatas/egeszsegugyi_vallalkozasoknak/pupha/Vegleges_PUPHA.html honlapon tudja követni.

Használat előtt kérjük, olvassa el figyelmesen a részletes alkalmazási előírást!

Irodalmak:

1) OFEV alkalmazási előírás 2021.01.07. 2) Avouac et al. Ann Rheum Dis 2011;70:476-81. 3) Steen & Medsger. Ann Rheum Dis 2007;66:940-4. 4) Wijsenbeek MS, Kreuter M, Olson A, et al Curr Med Res Opin. 2019;35(11):2015-2024

Készítmény megnevezése	Közfinanszírozás alapjául elfogadott ár (Ft)	TB támogatás mértéke	Vonatkozó indikációs pont	Beteg által fizetendő ár (Ft)
OFEV 150mg 60x	708 417	Eü 100 (J84)	62	300
OFEV 100mg 60x	434 026	Eü 100 (J84)	62	300

Beszámoló a DROP8 online kongresszusról

Immáron 14 éve, hogy a bőrgyógyászokkal és szemészekkel megrendeztük az első Debreceni Reumatológiai Oktatási Programot (DROP). Ezzel egy Debrecenhez kötődő, de országos, igen sikeres konferenciasorozatot indítottunk el. Az első, 2007-ben rendezett DROP-ot követte 2009-ben a második a gasztroenterológusokkal, hematológusokkal és onkológusokkal, 2010-ben a harmadik, mely a vaszkuláris immunológiát és reumatológiát tekintette át, 2011-ben a DROP4, melynek a reumatológia és infekciók volt a témája, 2013-ban a DROP5, ahol anyagcsere, endokrin betegségek és pulmonológia volt a téma, 2016-ban a DROP6 a neurológia, pszichiátria és idegsebészet témakörét, végül 2018-ban a DROP7 az ortopédia, traumatológia, geriátria és sportorvoslás határterületeit tárgyalta. A DROP-konferenciák általában 45–50 előadás hangzott el, és a résztvevők száma mindig elérte a 300–500-at. Ezzel a DROP az egyik legnagyobb hazai konferenciasorozattá nőtte ki magát. Mindez elsősorban nem a szervezők érdeme, hanem az érdeklődő résztvevőké és az előadóké, akik mindig a maximális színvonalon adták át az újabb és újabb ismereteket a hallgatóságnak.

A DROP-sorozat nyolcadik állomása 2021. május 6–8. között online került megrendezésre. A konferencia szervezői a

Kölcsey Központban kialakított stúdióból sugározták az éterbe az előadásokat (1. ábra). A DROP8 fő témái ezúttal, abszorbendben, a fogászat, fül-orr-gégészet, gyermekgyógyászat, intenzív terápia, rehabilitáció, ritka betegségek, sürgősségi orvoslás, szájsebészet és az urológia voltak. A szponzorált szimpóziumokon kívül összesen 56 előadás hangzott el. A teljesség igénye nélkül, a bevezető, state-of-the art szekcióban az előadások színes kaleidoszkópja került bemutatásra az osteoimmunológia, autoinflammáció, antigén-specifikus immunterápia, szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképek újdonságairól, valamint a páciensek egészségértékelési tényezőiről (PRO). A DROP8 sem múlhatott el a COVID-19 immunológiai és reumatológiai aspektusainak tárgyalása nélkül. A fogászati és szájsebészeti blokkokban szó volt a góckérdésről, kiemelten a periodontitisről, a Sjögren-szindrómáról, az állcsont osteonecrosisáról, a temporomandibularis arthritissről és az állcsont daganatairól. A fül-orr-gégész kollégák a szintén aktuális góckérdés mellett a reumatológiai kórképek fül-orr-gégészeti manifesztációiról (pl. polychondritis, Cogan-szindróma), illetve az autoimmun belsőfülbetegségekről számoltak be. Az urológiai szekcióban a vesekőesség és a kalciumanyagcsere összefüggéseiről, az urológiai daga-

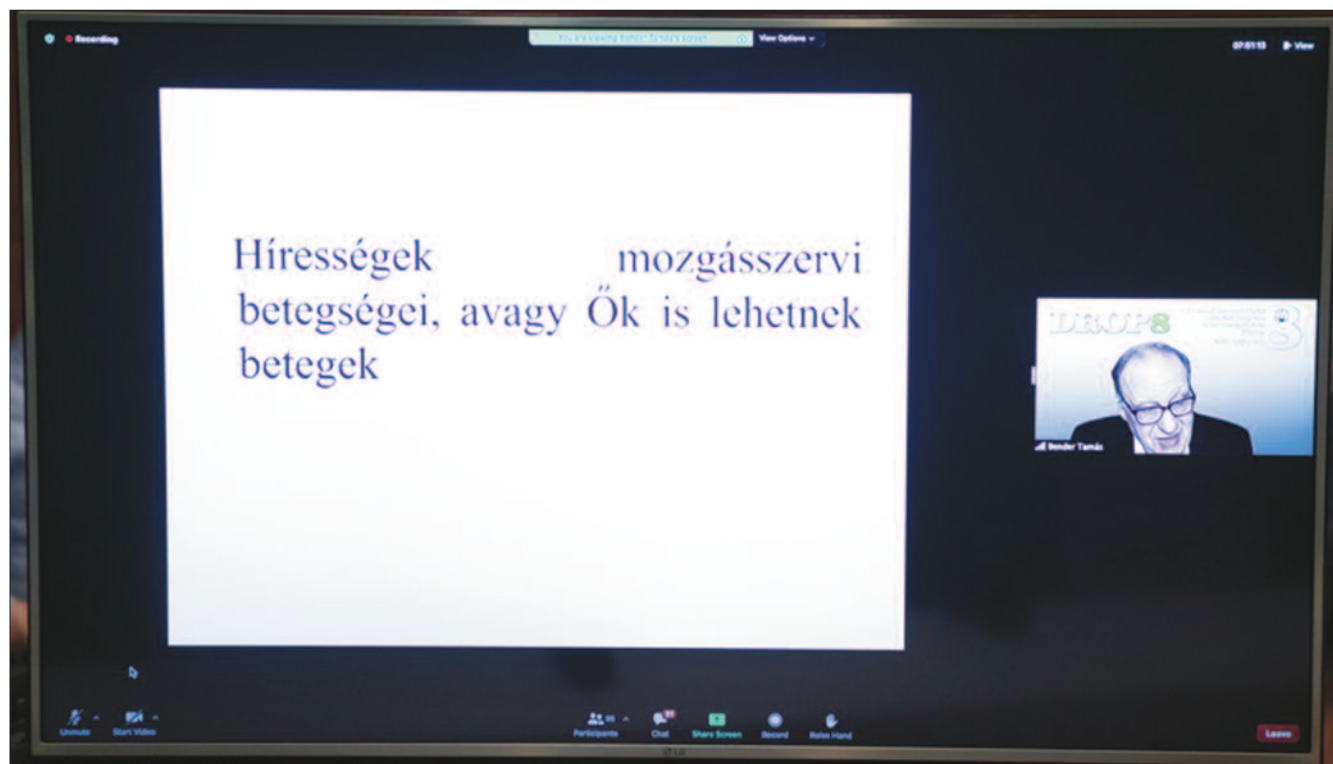


1. ábra

A virtuális kongresszusi központ (honlap)

**2. ábra**

Megnyitó ünnepség. Dr. Mátyus László, az ÁOK dékánja, Dr. Szekanecz Zoltán, a kongresszus elnöke és Dr. Papp László Debrecen Megyei Jogú Város polgármestere

**3. ábra**

Dr. Bender Tamás esti előadása

natokról és a reaktív arthritisekről esett szó. A terjedelmes gyermekgyógyászati blokkban a komplementmediált akut veseelégtelenség, természetesen a juvenilis arthritisek, az immunhiányos állapotok, a gyermekek vakcinációjának kérdései, az autoinflammatorikus kórképek, a gyulladásos bélbetegség, gyermekkori elhízás és a gyermekhematológia, gyermekonkológia aktualitásai kerültek terítékre. Az intenzív terápiás és a sürgősségi medicina szekciók bebizonyították, hogy a reumatológia és immunológia területén is számos súlyos, életet veszélyeztető kórállapot alakulhat ki. Így az előadók kitértek az SLE és hematológiai krízisállapotok, a szepszis, a szisztémás sclerosis során fellépő arrythmiák, a sürgősségi reumatológia és traumatológia és az antikoagulálás aktualitásaira. A rehabilitációs blokk az evidenciákról, a gyógyászati segédeszközökről, a fizio-balneoterápia lényeges elemeiről szólt. Végül, a ritka betegségek blokk csokorba szedte a ritka anyagcsere, kötőszöveti betegségek, az ismeretlen eredetű láz, a spinalis izomatrophia alapvető ismereteit, és szó volt az új generációs DNS-szekvenálás alkalmazhatóságáról is. Mindezek mellett 14 igen tartalmas szponzorált szimpózium vagy előadás hangzott el.

Csütörtök este a helyszínen tartottuk az ünnepélyes megnyitót, melyet jelenlétével megtisztelt dr. Papp László polgár-

mester úr és dr. Mátyus László dékán úr is (2. ábra). A pandémia és az online jelleg sajnos nem tette lehetővé a megszokott hangulatos esték megszervezését. A sűrű és fárasztó napok végén két „lazító” esti előadás formájában idéztük fel a DROP-ra is jellemző kellemes esték hangulatát. Csütörtökön este Bender Tamás számos híresség mozgásszervi betegségét idézte fel (3. ábra), míg pénteken este Gömör Béla mondott el néhány „meghökkenítő mesét” az érdekességek tárházából.

Végül egy kis statisztika. A regisztráltak összlétszáma 480 fő volt. Egy-egy adott pillanatban a nézettség általában 140–170 között mozgott, de a konferencia előadásait utólag még hetekig meg lehet tekinteni. A kongresszus honlapján az előadóterem oldalán 2700, a virtuális kiállításon 2000 kattintás volt. A honlapra a három napon 334–426 látogató lépett be.

Köszönetet mondunk a tudományos bizottság tagjainak, az előadóknak, a szervező cég munkatársainak és a szponzoroknak a színvonalas programért és a kitűnő lebonyolításért. Találkozunk a DROP9-en 2022. március 17–19 között, remélhetőleg élőben, a Kölcsey Központban!

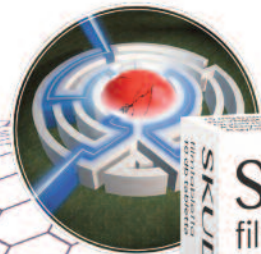
Szekanecz Zoltán
a DROP8 főszervezője

SKUDEXA®

Tramadol-hidroklorid + Dexketoprofén

75 mg/25 mg

Multimodális, hatásos analgézia és az akut fájdalom gyors csillapítása egyetlen tablettában^{1,3,4,5}



Mérsékelttől súlyosig terjedő akut fájdalom esetén²

Opioid típusú analgetikum/NSAID²

Orális fix dózisú kombináció²

ÚJ ADATOK



Dexketoprofen Analgesic eVolution with tramadol

VIZSGÁLAT⁵

A tramadol/dexketoprofén kombináció összehasonlítása tramadol/paracetamol kombinációval mérsékelttől súlyosig terjedő akut fájdalom esetén: randomizált, kettős vak, placebo és aktív kontrollal, párhuzamos csoportos vizsgálat eredményei: impaktált bölcsességfog extrakcióját követően kialakult fájdalom modellben (DAVID vizsgálat)⁵

Szuperior fájdalomcsillapítás⁵
Gyorsabban kialakuló hatás⁵

Nagyobb mértékű és tartós fájdalomcsillapítás⁵
Kedvező biztonságossági profil⁵

* vs. 75 mg tramadol / 650 mg paracetamol kombináció

Terápiás javallatok²

A mérsékelttől súlyosig terjedő akut fájdalom rövidtávú tüneti kezelése olyan felnőttek számára, akiknél a fájdalom a tramadol és dexketoprofén kombináció alkalmazását teszi szükségessé.²

Adagolás²

Felnőttek: A javasolt adag egy tablettát. Szükség szerint további dózisok alkalmazhatók, de az adagolási intervallum nem lehet 8 óránál rövidebb, és a kezelés időtartama nem haladhatja meg az 5 napot.²

▼ Skudexa 75 mg / 25 mg filmtabletta

75 mg tramadol-hidroklorid és 25 mg dexketoprofén filmtablettaként. Kérjük, olvassa el az alkalmazási előírás szövegét a mellékhatások, ellenjavallatok és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések teljes listájáról.

A hatályos "alkalmazási előírás" teljes szövegét megtalálja az Országos Gyógyszerészeti és Élelmezésszabványügyi Intézet (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/) honlapon, OGYEI honlapon keresztül történő elérési útvonal: www.ogyei.gov.hu; ADATBÁZISOK, NYILVANTARTÁSOK; Gyógyszer-adatbázis; Gyógyszer neve (gyógyszer-csoport keresés esetén): szabadon választható a termék „brand név” megadása), a „KERESÉS INDÍTÁSA” [X] ikonra vagy Alkalmazási előírás hiperlinkre történő kattintás. A készítmény nem támogatott. Ajánlott fogyasztói ár: Skudexa 75mg/25mg filmtabletták 10x: 1 307 Ft Skudexa 75mg/25mg filmtabletták 15x: 1 750 Ft az aktuális árak tekintetében kérjük, ellenőrizze a www.neak.gov.hu honlapon található információkat. Elérési útvonal: http://www.neak.gov.hu; SZAKMÁNAK; GYÓGYSZER/ GYÓGYÁSZATI SEGÉDSEKJÖZ/GYÓGYFÜRDŐ TÁMOGATÓK; Egységnyi szakembereknek; PUBLIKUS GYÓGYSZERTÖRZS; VÉGLÉGES TÖRZS Kiadhatóság: Kizárólag orvosi rendelvényre kódtól gyógyszer (V).

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

Nemkívánatos hatások, mellékhatások: A Skudexa tablettával végzett klinikai vizsgálatokban leggyakrabban megfigyelt mellékhatások az alábbiak voltak: hányás (a betegek 2,9%-a), hányinger (betegek 2,7%-a) és szédülés (a betegek 1,1%-a). A dexketoprofén alkalmazási előírásában szereplő leggyakrabban mellékhatások: Gyakori [≥1/100 <1/10, a betegek 1-10%-a érintett]: Abdominális fájdalom, diarrhoea, dyspepsia, hányinger, hányás. A tramadol alkalmazási előírásában szereplő leggyakrabban mellékhatások: Nagyon gyakori [≥1/10, a betegek 10%-a érintett]: szédülés, hányinger, Gyakori [≥1/100 <1/10, a betegek 1-10%-a érintett]: fejfájás, szomnolencia, absztinencia, szédülés, hányás, hyperhidrosis, fáradtságérzet. **Ellenjavallatok:** Figyelembe kell venni a dexketoprofén és a tramadol monoterápia esetében jelentett ellenjavallatokat. A dexketoprofén nem alkalmazható az alábbi esetekben: dexketoprofén vagy bármely más nem-steroid gyulladáscsökkentő szerrel (NSAID) vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység; ha NSAID szedése után asztmás roham, bronchospasmus, akut mitnitis lépett fel, orrpolipoiditis, urticaria vagy angioneurotikus oedema jelentkezett; ketoprofén- vagy florbekizadés kapcsán előforduló, ismert fenyőallergia vagy fototoxicus reakció; ha aktív peptikus gyomorfekély/ gastrointestinális haemorrhagia áll fenn, illetve ha az anamnézisében gastrointestinális vérzés, fekélyképződés vagy perforáció fordult elő; ha az anamnézisében gastrointestinális vérzés vagy perforáció fordult elő korábbi NSAID kezelés kapcsán; krónikus dyspepsia; más aktív vérzésben vagy vérzési rendellenesség; Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa; súlyos szívelégtelenség; közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodás [kreatinin-clearance <59 ml/perc]; súlyos májfunkciós zavar [Child-Pugh C]; haemorrhagias diathesis vagy más véráramlási zavar; súlyos dehidratáció esetén. A tramadol nem alkalmazható az alábbi esetekben: tramadolallergia vagy a készítmény bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység esetén; alkohollal, hipnotikummal, fájdalomcsillapítóval, opioiddal vagy pszichotróp szerrel történt akut intoxikáció;

monoaminoxidáz (MAO) gátló terápia alatt, illetve a kezelés felfüggesztését követő 14 napon belül; kezeléssel nem megfelelően kontrollált epilepszia esetén; súlyos légzésdepresszió esetén. **Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések:** Figyelembe kell venni a dexketoprofén és a tramadol monoterápia esetében jelentett különleges figyelmeztetéseket és óvintézkedéseket. Különösen a dexketoprofén egyidejű alkalmazása más NSAID-akkal, beleértve a szelektív ciklooxygenáz (COX) -2-gátló szereket is. A gastrointestinális vérzés, fekély vagy perforáció kockázata növekszik az NSAID-ok adagjának emelésével, illetve olyan betegek esetében, akiknek korábban volt már gyomorfekélyük. Különösen, ha az vérzéssel vagy perforációval súlyosbított volt, valamint időskorban volt már gyomorfekélyük. Károsodott veseműködés esetén az NSAID-ok alkalmazása a vesefunkció romlását, folyadék-visszatartást és ödéma képződést eredményezhet. Fokozott óvatosság szükséges diuretikus kezelésben részesülő, illetve hypovolaemiára hajlamos betegek esetén is, mert esetükben fokozott a nefrotoxicitás kockázata. Dexketoprofén alkalmazása vezethet a vesét is érintő mellékhatások kialakulásához. Nem megfelelően kontrollált hypertonia, pangásos szívelégtelenség, diagnosztizált ischaemiás szívbetegség, perifériás artériás betegség és/vagy cerebrovasculáris betegség esetén a dexketoprofénrel történő kezelést csak gondos mérlegelés után szabad megkezdeni. Használata megfontolandó súlyos betegek tartós kezelésének megkezdése előtt, akiknél cardiovascularis betegségekre hajlamosító tényezők (pl. hypertonia, hiperlipidaemia, diabetes mellitus, dohányzás) állnak fenn. Időskorúak esetében nagyobb a nem-steroid gyulladáscsökkentőkkel összefüggő mellékhatások gyakorisága, különösen a gastrointestinális vérzés vagy perforációé, amelyek végzetesek is lehetnek. A tramadol csak fokozott óvatossággal adható fejsérülést, shock, bizonytalan eredetű csökkent éberséggel járó tudatzavarral, a légzőközpont vagy a légzésfunkció zavarai, koponyaűri nyomásfokozódás esetén. Opiátokra érzékeny betegeknél a tramadol csak óvatosan alkalmazható. Fokozott körültekintés szükséges légzésdepresszió, egyidejűleg alkalmazott központi idegrendszeri depresszánsok esetén. Epilepsziás vagy görcsrohamokra hajlamos betegek tramadollal csak kényszerítő körülmények fennállása esetén kezelhetők. Tolerancia, pszichés és fizikai függőség alakulhat ki, különösen hosszú távú alkalmazást követően. Gyógyszerabúzsra vagy függőségre hajlamos betegek csak rövid ideig, szigorú orvosi felügyelet mellett kezelhetők tramadollal. Ha egy beteg nem igényel további tramadol kezelést, az elvonási tünetek megelőzése céljából a dózis fokozatos csökkentése javasolt. A nyugtatók, mint például a benzodiazepinek vagy hasonló gyógyszerek és a Skudexa egyidejű alkalmazása szédülést, légzési depressziót, kómat és halált okozhat. Szedatív gyógyszerekkel egyidejűleg történő előírása esetén, a legelőnyösebb hatásos dózist kell alkalmazni, és a kezelés időtartamának a lehető legrövidebbnek kell lennie.

1 Moore RA, McQuay HJ, Tamaszewski J, Raba G, Tutunaru D, Liefuete N, et al. BMC Anesthesiol. 2016 Jan 22;16:9.

2 SKUDEXA®, Alkalmazási előírás [2021.04.27.]

3 McQuay HJ, Moore RA, Berta A, Gainutdinov O, Fülesdi B, Porvaneckas N, et al. Br J Anaesth. 2016 Feb;116(2):269-76.

4 Moore RA, Gay-Escoda C, Figueiredo R, Tóth-Bagi Z, Dietrich T, Miller S, et al. J Headache and Pain. 2015;16:60.

5 Gay-Escoda C, Hanna M, Montero A, Dietrich T, Miller S, Giergier E, et al. BMJ Open. 2019 Feb 19;9(2):e023715. doi: 10.1136/bmjopen-2018-023715.



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

HU-SKU-04-2021-v01-printed-#25549
Lezárás dátuma: 2021.05.20.
Érvényesség dátuma: 2023.05.20.

EULAR kongresszus, 2021. június 2–5. (online)

2021. június 2–5. között nagy érdeklődés mellett zajlott le az EULAR idei kongresszusa, sajnos online. A regisztráltak száma rekordot döntött (17 ezer). Nagyon színvonalas volt a program, és csak kisebb technikai nehézségek léptek fel. Nagyon fontos kiemelni, hogy az EULAR mostantól új elnevezést tart: European Alliance of Associations for Rheumatology.

A kongresszuson Magyarországról Nagy György, Szekanecz Éva (onkológus) és Szekanecz Zoltán tartott előadást. Hazai szerzők 13 prezentációban szerepeltek. Szűcs Gabriella üléseelnök volt. A továbbiakban röviden beszámolunk a szakmai újdonságokról. A nagyszámú prezentációból csak néhány, a gyakorló reumatológus számára is fontos érdekességet emelnek ki a debreceni résztvevők.

Rheumatoid arthritis

Müller és mtsai (Amsterdam) szerint korai RA-s betegek tocilizumab válaszáadásának predikciója génexpresszió tanulmányozásával lehetővé válhat. Az utotensin 2 (UTS2), melynek szerepe van a regulatorikus T-sejt-funkció szabályozásában, szignifikánsan magasabb expressziót mutat non-reszponderekben, így prediktív biomarker lehet, akár kombinálva a klinikai paraméterekkel.

Nguyen és mtsai (Franciaország) kiemelték, hogy az aktív dohányzás növeli az ACPA pozitív RA kialakulásának a rizikóját, kiváltképp SE hordozó egyénekben. Egy francia prospektív kohorsz vizsgálatban 1990 óta 79 806 egészséges egyént követtek, akik hosszabb időn keresztül gyermek- és/vagy felnőttkorukban passzív dohányfüst-expozíciónak voltak kitéve. A nem dohányzó, de passzív expozíciónak kitett személyek rizikója magasabb volt a RA kialakulására, mely alapján valószínűsíthető, hogy az akár aktívan, akár passzívan inhalált dohányfüst-melléktermékeknek szerepe van az autoimmunitás elindításában, az autoantigének képződésének generálásában.

Kisten és mtsai (Stockholm) ultrahangos (UH) adatai alapján ACPA pozitív betegeknél, akiknek mozgásszervi panaszuk, pl. arthralgiájuk van, az UH-vizsgálattal igazolt extensor carpi ulnaris, az MCP ízületek synovialis hyperplasiája és a láb bursitise biomarkerként szerepelhet, és ezek megléte esetén magasabb a rizikó a RA kialakulására.

Anja Strangfeld (Berlin) a német RABBIT regiszter adatai alapján elmondta, hogy a 70 év feletti idős RA-s populációban a kor önmagában nem jelent magasabb rizikót az infekció kialakulására a bDMARD vagy JAK-gátló kezelés mellett, azonban bizonyos komorbiditások, a diabetes mellitus, krónikus tüdő- és vesebetegség jelenléte, vagy a glukokortikoid kezelés alkalmazása igen.

George Karpouzas és mtsai (Torrance, USA) arra a paradoxonra kerestek magyarázatot, hogy a legalacsonyabb LDL-C (< 70 mg/dl) rendelkező RA-s betegekben miért van mégis váratlanul magas rizikója a kardiovaszkuláris eseményeknek. Azt találták, hogy az alacsonyabb LDL-szint a fokozott oxidáció következménye lehet; az LDL-molekulák magasabb lipoprotein A tartalma és magasabb arányú oxidáltsága következtében magasabb az anti-oxLDL antitestek és az anti-apoB100 immunkomplexek aránya, ami az atherosclerosis fokozott kialakulásához járul hozzá.

Egy Jeffrey Curtis (Birmingham, USA) által vezetett amerikai, kanadai és angol vizsgálat a remisszióban levő, együttesen metotrexát és etanercept kezelésben részesülő betegek terápiacsökkentésének hatását figyelte meg: azt találták, hogy az etanercept monoterápiára való térés a metotrexát monoterápiához képest alacsonyabb ízületi aktivitást és a betegek számára jobb betegségmegélést jelentett.

Spondylarthritisek

Az összefoglaló HOT & WIN szekcióban Atul Deodhar (Portland) előadásában a nem röntgen (nr) és a röntgen pozitív (r) axialis spondylarthritistről (axSpA) tartott előadást. Előadásában több pontot elemzett, mennyire számít az, hogy mikor hozzuk meg a diagnózist, mennyire számít a pontos diagnózis meghozatala, a további kezelésre vonatkozóan, jövőbeli kezelésben, valamint további kutatásban (epidemiológia, patomechanizmus). Az axSpA spektrumát egy folyóhoz hasonlította: a krónikus gyulladásos deréktáji fájdalomban szenvedők folyamában lesz olyan oldalág, akinek nr-axSpA lesz alacsony betegség aktivitással, lesz egy úgynevezett self-limiting oldalág (ez kb. 5%) míg a nagyobb részben (kb. 85%-uknál) vagy nr-axSpA lesz gyulladásos aktivitással, vagy lesznek olyanok, akiknél r-axSpA alakul ki. Az ASAS klasszifikációs kritériumait átnézve rávilágított arra, hogy sokszor – tévesen – a nr-axSpA-nak csak azon eseteket vélik, amikor képalkotó eljárások során csak az MRI-n van akut gyulladásos jel. Pedig a sacroiliacalis (SI) röntgenen leírt I. stádiumú bilaterális sacroiliitis, valamint a II. stádiumú unilaterális sacroiliitis is ide tartozik. Ugyanakkor tévhit az is, hogy ha a gerinc röntgenfelvételen syndesmophyták vannak, de az SI felvétel negatív, az még nem SPA, hanem még a nr-axSpA-hoz tartozik. A gyulladásos derékfájdalom nem kötelező, hanem támogató a nr-axSpA diagnosztizálásában. A progresszió prediktív tényezői a kiinduláskor tapasztalt strukturális eltérések, HLA-B27 pozitivitás, dohányzás, fiatal kor, nem. A radiológiai progresszió 10–40% is lehet. A nr-axSpA terminológia fontosabb, mint diagnosztizálni az axSpA-t. A beteg szempontjából nézve is

megnyugtatóbb az axSpA kifejezést hallani, mintsem olyat, hogy az elcsontosodás vagy irreverzibilis károsodás még nem történt meg. Mindazonáltal motiváló tényezője lehet a dohányzásról való leszokásnak. A reumatológus szemszögéből pedig kihívás a nr-axSpA: folyamatosan kontrollálni kell, és a terápiára nem reagálók esetén revideálni a diagnózist. A kezelést tekintve az RCT-vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy azoknál a betegeknél nem volt hatékony a biologikum, akiknél nem volt objektív jele a gyulladásnak (MRI, CRP). Több pontot említett az objektív eltéréseket tekintve: csak az SI MRI-vizsgálat limitált, mivel gerincérintettség is lehet, valamint tudjuk, hogy a CRP nem szenzitív markere a gyulladásnak axSpA-ban. Az is lehetséges, hogy a biologikumok nem csak a gyulladásra keresztül hathatnak, hatásuk lehet a nocicepcióra is. Ha biztos a diagnózisunk, kezeljük. Beszélt ixekizumab vizsgálatról, melyben TNF-gátló terápiára nem reagáló betegeknél vizsgálták az ixekizumabot, ami hatékonyan bizonyult, még azon a karon is, ahol MRI- és CRP-negatív betegek voltak. A RE-EMBARK, ABILITY 3, C-OPTIMISE vizsgálatok eredményeit összefoglalva a végső konklúzió az volt, hogy ha agresszívan kezelünk korai szakban, akkor nagyobb az esély arra, hogy elhagyjuk a gyógyszert, illetve dózist csökkentünk. Az epidemiológiát tekintve az USA-ban az SpA prevalenciája 1%, ez mintegy ~ 3,3 millió SPA és nr-axSpA-s beteget jelent, 50-50%-os eloszlásban. A nemi arányokat tekintve a férfi-nő arány SPA-ban 2-3:1, míg nr-axSpA esetén 1:1. Az átlagéletkor 28 év. A jövőben nagyon fontosak nemcsak a r-axSpA, hanem a nr-axSpA klinikai vizsgálatok is, mivel az FDA jóváhagyásához külön klinikai vizsgálatok szükségesek.

Filip van den Bosch (Belgium) előadásában az axSpA rövid és hosszú távú remissziójának eléréséről tartott előadást. Bevezetésként elmondta, hogy SpA-ban nehezebben lehet meghatározni a remissziót, mivel heterogén betegcsoport. Remisszióról akkor beszélünk, ha sem klinikai, sem laboreltérés nincs gyulladás irányába. A remisszió meghatározására használhatjuk az ASAS-választ, illetve a BASDAI-t, az ASDAS-t, a DAPSA-t vagy MDA-t is. A kezelési stratégiákat illetően beszélt az első vonalbeli NSAID-okról. Sokan már további terápia továbblépésben gondolkodnak, holott elég jó terápias választ mutatnak a betegek ezen gyógyszerekre. Egy 6 hétig tartó vizsgálat eredményét mutatta, melyben a naproxen, illetve etoricoxib hatékonyságát igazolták SpA-s betegeknél. Hangsúlyozta, hogy nagyon fontos, hogy vigyázzunk az ezzel kapcsolatos rizikótényezőkkel, gasztrointesztinális (GI) mellékhatásokra. Következő lépésként a biológiai terápiairól beszélt. A TNF-gátlók, IL-17-gátlók egyértelműen hatékonyak SpA-ban, valamint új adatok vannak a JAK-gátlókkal is (tofacitinib, upadacitinib). Nr-axSpA-ban még kevés a head-to-head vizsgálat ezen gyógyszerek között. Ismertette a SPIRIT vizsgálat eredményét, melyben PsA-s betegeknél vizsgálták az ixekizumab vs. adalimumab kezelés hatékonyságát, itt az ixekizumab szuperiornak bizonyult az adalimumabbal szem-

ben. Enthesitis esetén érdekességgként említette, hogy szekukinumabbal végzett klinikai vizsgálatban mind PsA-ban, mind SPA-ban ugyan hatékonyabb volt az enthesitises panaszokra a placebóval szemben a 16. héten, de a különbség a 24. hétnél markánsabb volt. Tehát ebben a tekintetben lehet, hogy a várakozás hozhatja meg a várt eredményt. Egy nagyon szellemes képet vetített fel: 'keep calm and wait for 6 month'. Következő stratégiai lépésként a T2T-t és a szoros kontrollt említette. Ismertette a TICOSPA (tight control in SpA) és a TICOPA (tight control in PsA) vizsgálatok eredményeit, melyben a szoros kontrollt hasonlították össze az általános ellátással. Megnézték, milyen arányban sikerül elérni a betegeknél a LDA-t (low disease activity). Az eredmények szinte minden pontban jobbnak bizonyultak a szoros kontrollban részesülő betegeknél. A TICOPA vizsgálatot követően az 5 éves utánpótlás vizsgálat eredményei azonban érdekesnek bizonyultak: az aktuális LDA-t közel azonos százalékban érték el a betegek (69% vs. 76%). Még további adatok, elemzések szükségesek ahhoz, hogy jelent-e ez a későbbiekben különbséget a két csoport között, pl. radiológiai progresszióban, betegségkimenetelben. Beszélt arról is, hogy a depresszió és a szorongás egyértelműen csökkenti a remisszió elérhetőségét RA-ban és PsA-ban is. De ismert, hogy SpA-sok között gyakrabban fordul elő depresszió. Ezért is lehet nagyobb betegségaktivitás és rosszabb funkcionális állapot megítélése, illetve megélése. Egy cluster analízisben, ahol 419 axSpA-s beteget vizsgáltak, két leggyakrabban előforduló társbetegséget írtak le: a magas vérnyomást és a depressziót. Másodlagosan társuló fibromyalgia tovább ronthatja az általános állapotot, a betegség megítélését. A következő stratégiai lépcső a remisszió megtartása volt. Beszélt arról, hogy a relapszusra prediktív tényezőként szerepelhet a psoriasis, a HLA-B27 pozitivitás, illetve polyarthrititis. Ilyen esetekben fokozott óvatossággal kell eljárunk. Remisszió esetében a terápia abbahagyásáról, illetve dóziscsökkentéséről esett szó. Ismertette a C-OPTIMISE vizsgálat eredményét, ahol certolizumab terápia adásának ritkítása 4 hétre jobb eredményt adott, mint a terápia teljes elhagyása. A terápia abbahagyásakor a betegek nagyobb százalékánál tapasztaltak fellángolást. Ez a különbség mind a r-axSpA, mind a nr-axSpA-s betegeknél megvolt. A RE-EMBARK studyban az etanercept terápia abbahagyását követően is betegségfellángolást tapasztaltak, de ha a terápiát ismét újraindították, akkor ismételt jó terápias választ mutattak a betegek. A SPIRIT P3 studyban 394 PsA-beteget vizsgáltak, akik ixekizumab terápiaiban részesültek. Akik elérték a MDA-t (40%), azokat 2 csoportra osztották: placebót vs. ixekizumabot kapók. A placebo csoportban 85% betegségfellángolást tapasztaltak (átlagosan a 22. hétre), a betegség fellángolását követően újra indított ixekizumab terápiára 96%-uk mutatott ismét jó terápias választ. Összefoglalásképpen elmondta, hogy a kezelésben cél a remisszió elérése, mindehhez szükséges a korrekt diagnózis, a tünetek és a gyulladásos háttér együttes értékelése,

fontos az egyéb módosító faktorok felismerése és kezelése, valamint a többféle elérhető kezelésből a megfelelő megvalósítása.

Martin Rudwaleit (Németország) előadásában az axSpA patobiológiájáról beszélt. Ismert az erős HLA-B27 asszociáció az SPA és PsA esetében is. Finom különbségekre hívta fel a figyelmet: r-axSpA esetében HLA-B27 prevalencia 83–96%, a nr-axSpA-ban szélesebb a spektrum: 59–100%. Psoriasis esetében 10–20%, míg axiális érintettségű PsA-ban ez magasabb, 30–44% is lehet. Elmondta, hogy PsA esetében a MTX kezelés a perifériás érintettség, bőr, körömtünetekre lehet jó, de axiális érintettségben, illetve enthesitis esetében nem hat. Elmondta, hogy az SpA-s betegek NSAID-ra igencsak nagy arányban adnak jó terápiás választ: mintegy 46%-nál csökkenti a panaszokat, 34%-nál valamelyest csökkenti a panaszokat, egyébként vagy nem hatnak, vagy kontraindikált az adásuk. Beszélt arról is, hogy a TNF-gátlók bizonyítottan hatékonyak, mind a r-axSpA, mind a nr-axSpA esetében. A r-axSpA előfordulásakor prediktív tényezők a terápiás válasz tekintetében a rövidebb betegséggfennállási idő, magas CRP, gyorsult We, alacsonyabb BASFI, HLA-B27 pozitivitás, MRI-n gyulladásra utaló eltérés a gerincen. A radiológiai progresszió prediktív faktora a syndesmophyták megléte, dohányzás, valamint magasabb CRP. A Swiss Clinical Quality Management (SCQM) eredményei alapján a TNF-gátló kezelés mintegy 50%-kal tudja csökkenteni a radiológiai progressziót. Ha az ASDAS $\leq 1,3$, akkor alacsonyabb az mSASSS score, tehát kisebb a radiológiai progresszió.

Georg Schett (Németország) előadásában az axSpA és a PsA csontszerkezeti eltéréseinek háttéréről beszélt. Összességében elmondta, hogy 3 alapvető csontszerkezeti eltérés van ezekben a betegségekben: az erózió, a csontújdonképződés és az osteoporosis. Az eróziók kialakulásában döntően a TNF- α és az IL-17 citokineknek van szerepe. Ismert, hogy ezen citokinek gátlásával ez megelőzhető. A másik szerkezeti eltérés az enthesitisasszociált csontújdonképződés, itt főként az IL-17-nek van kiemelt szerepe. És végül van egy szisztémás csontvesztés, amelynél szintén mindkét gyulladásos citokin előfordul.

W. P. Maksymowych (Edmonton, Kanada) az MRI szerepével kapcsolatban mutatott be újabb adatokat. Egyelőre nem egyértelmű, hogy sacroiliacalis MRI-vizsgálat esetén a strukturális károsodások megítéléséhez hány szelet szükséges. A teljes medence leképezése során az értékelés az SI-ízület legelülső (ahol a SI rés vertikális terjedelme ≥ 1 cm) szeletétől a leghátsóig tart (ahol a porcos felszín ≥ 1 cm vastagsága még látható). Független vizsgálók általi értékelés során úgy tűnik, hogy az SI-ízület strukturális károsodásainak legadekvátabb megítéléséhez szükséges az átmeneti zóna és a tőle ventralisan elhelyezkedő 4 szelet. Az eredmények az eróziók megítélésének kapcsán voltak a legmegbízhatóbbak, míg a perifériás szeletek esetén a megítélés bizonytalan.

SLE

A Ronald van Vollenhoven (Amsterdam) által vezetett csoport a DORIS (Definition of Remission in SLE) projektben definiálta a remissziót. A téma aktualitásának oka, hogy napjainkban is meglehetősen magas az SLE morbiditása és mortalitása. Az Egyesült Királyságban 4323 SLE beteg és 21 780 kontrollbeteg bevonásával az SLE-mortalitás rizikója, RR: 1,8 (1,57–2,08) volt, lényegesen magasabb mortalitással a fiatalabb SLE-betegek körében. Ennek javításához kereshetünk új terápiákat vagy a már meglévő terápiákkal alakíthatunk ki jobb terápiás stratégiát. Mivel nincs ismert, egységes SLE-remisszió definíció a célértékre történő kezelés eléréséhez, ennek pontosítása mindenképpen szükséges. A DORIS projekt 2016-ban indult, melynek alapja, hogy az SLE-remisszió a tartós tünetmentességet, a klinikai és laboratóriumi aktivitási jelek hiányát jelenti. Ennek megállapításához megvizsgálták a validált indexek értékeit: klinikai SLEDAI = 0; BILAG: csak D/E; klinikai ECLAM = 0 (kiegészítve a PGA-val $< 0,5$) illetve áttekintették a rutin laboratóriumi paraméterekkel, az immunszerológiai eredményekkel való kiegészítését. A részletes irodalmi és konszenzuselemzés alapján 2021-ben az SLE-remisszió DORIS-definíciója a következő: klinikai SLEDAI = 0 és PhGA $< 0,5$ (0–3), függetlenül a szerológiai eredményektől. A beteg terápiája lehet antimaláriás szer, alacsony dózisu kortikoszteroid ($\leq 7,5$ mg/nap prednisolon) és/vagy stabil immunszuppresszív szer, beleértve a biológikumokat is.

Eric Morand (Clayton, Ausztrália) elmondta, hogy 2016-ban definiálták a LDA-t SLE-ben, mely egy könnyebben elérhető cél, mint a remisszió. Az LDA egy validált, T2T végpont mind a klinikai vizsgálatokban, mind a gyakorlatban. Az LDA elérésével csökken a szervi károsodás valószínűsége, javul a betegek életminősége, csökkenthetők az egészségügyi kiadások, a betegség fellángolásának valószínűsége is csökken, illetve a mortalitás összességében csökken.

Egy angol vizsgálói csapat a fiatakkori kezdetű SLE esetén kereste a magyarázatot a nemi különbségekből eredő eltérő immunválasz háttérére. Ismert, hogy számos autoimmun kórkép esetén a férfiak és nők esetén eltérő immunválasz és másodlagosan eltérő kardiovaszkuláris (CV) kockázat tapasztalható. Újabban COVID-19-válasz esetén is szerepet játszottak ezek az eltérések. Ezek elsősorban az immunsejtcsoportok aktivitásában jelentkeztek. Vizsgálták a nemi hormonok lipidanyagcserére és szisztémás gyulladásra kifejtett hatását. Juvenilis SLE elsősorban a pubertás időszakában kezdődő, jelentős női dominanciát mutató kórkép, emelkedett CV-betegség rizikóval. Jellemző a krónikus gyulladás, dyslipidaemia, ill. a betegek magasabb mortalitása. Korábban már igazolták a kapcsolatot az immunaktiváció és a lipidanyagcsere között felnőttkori lupusban. Vizsgálataikban pubertás után, férfiak között szignifikánsan alacsonyabb kardioprotektív HDL és magasabb, patogén VLDL-szintek voltak mérhetők. Ugyanazek a különbségek pubertás előtt nem voltak észlelhetők,

illetve egyéni hormonterápiával visszafordíthatók, mely arra utal, hogy a lipidmetabolizmus *in vivo* nemi hormonok szabályozása alatt áll. Eredményeik szerint a nemi hormonok a lipoprotein-metabolizmusban és a T_{reg}-sejtek működésében okoznak változásokat. JSLE-ben ezek a nemi különbségek feltűnően hiányoznak, mely az autoimmun folyamat patogenezisében a hormonjelátvitel diszregulációját sugallja. Összességében figyelembe véve az emelkedett CV-rizikót is, nemektől függő terápiás stratégia kialakítása válhat szükségessé mind a juvenilis SLE, mind a CV-betegségek tekintetében.

Chiara Tani (Pisa) előadásában részletezte az SLE-remisszió elérésének lehetőségeit és valószínűségét a jelenleg elérhető terápiák alkalmazásával. Az elmúlt 4-5 év eredményei alapján minél hosszabb a remisszió/LLDA tartama, annál kevesebb a szervi károsodás előfordulása. A szervkárosodás progressziójának csökkenéséhez legalább két egymást követő évben szükséges a remisszió fennmaradása. A tartósabb remisszió/LLDA következménye a jobb életminőség, a kardiovaszkuláris események arányának és a mortalitásnak a csökkenése. Mindezek ismeretében kérdés, hogy elérhető-e tartós (5–10 éves) remisszió/LLDA. Az eddigi adatok azt mutatják, hogy igen, de sajnos nem magas arányban. A remisszió elmaradásának vagy az elmaradás hosszabb idejének prediktorai: a betegségaktivitás és annak típusa (bőr, ízület), a terápia, az etnikum, a már megelőző szervkárosodás. A lupus flare vagy tartós betegségaktivitás prediktorai pedig a következők: magas betegségaktivitás; ritka manifestáció (nincs standard kezelési protokoll); rossz betegadherencia vagy a kezelés mellékhatásai; komorbiditások; a kezeléshez és ellátáshoz való rosszabb hozzáférhetőség.

Gyulladásos izombetegségek

Alapkutatás témában több érdekes előadás is volt a konferencián. Két jelentős munka is Strasbourgból érkezett. Léa Debrut munkájában a transzkriptomika és a topográfiai elemzés ötvözése révén először tárta fel a proteasoma és az autophagia deregulációjának potenciális szerepét dermatomyositisben. Fő célja volt annak kiderítése, melyek azok a molekuláris utak, amelyek a mitokondriumok és az interferonok közötti párbeszédet jelentik az érintett perifascicularis izomrostokban. Munkacsoportjával sikerült kimutatnia, melyek azok a gének, melyek eltérően expresszálódnak az endofascicularis és a perifascicularis rostokban: az autophagiában részt vevő gének közül a ZNF263, az OSGIN1 és az SMCR8, a mitokondriális gének közül az SXN3 és az AKAP1, a proteasomálisak közül a BTRC, a MAEA, az UBLC1 és az USP47. Margherita Giannini egérkísérleteiben igazolta, hogy a glükokortikoidok – mint a terápia legfontosabb pillérei myositisben – nem csak a gyulladásos sejteken keresztül fejtenek ki pozitív hatást, hanem az izomrostokon át is. Az is igaz viszont, hogy iatrogén mellékhatásként a szteroid myopathia szinte csak az izomrostokra kifejtett szteroidhatás következménye.

Külön „Practical skills” szekció foglalkozott a különböző biopsziák (synovialis, izom, nyálmirigy-biopszia) gyakorlati jelentőségével és lehetőségeivel. Ingrid Lundberg (Stockholm) klinikai esetekkel és videókkal gazdagon illusztrált előadásában az izombiopsziáról beszélt. Elmondta, hogy három esetben mindig kell izombiopsziát végeztetnünk:

1. inflammatorikus/non-inflammatorikus myopathiák elkülönítése céljából;
2. a myositis alcsoportok azonosítása céljából;
3. kezelésre nem reagáló esetekben rebiopszia céljából.

Mindig a leginkább panaszos izomból szükséges az izombiopsziát elvégezni (m. deltoideus vagy m. quadriceps femoris), a klinikailag gyengébb oldalon, elkerülve a már atrofizált izomzatot; ennek elkerülésében korábban elvégzett MRI lehet segítségünkre. Az izombiopsziák 3 típusát különíthetjük el: nyitott biopszia, tűbiopszia, félig nyitott biopszia (conchotome-mal; itt a minimális traumatizáció mind a beteg, mind a patológus számára a legjobb eredményt biztosítja; ennek videoasszociált bemutatása a weben is megtalálható: www.youtube.com/watch?v=Dma7uvOrRik). Interpretáció szempontjából a legfontosabb a szoros együttműködés tapasztalt patológussal, a klinikai eset ismertetésével.

A betegbemutatások során Hector Chinoy (Manchester) két myositis esetet mutatott be. Nem típusos myositis (proximális és disztális izomgyengeség, anti-Ro-52 pozitivitás, negatív izombiopszia) sclerodermaszerű eltérésekkel (kapillármikroszkópiával SSc pattern) kombinálódott, glükokortikoidra és gyógytornára, illetve másodvonalbeli kezelésekre (IVIg, rituximab) jól reagált. Második esetéből kiemelem, hogy mikor kell zárványtestes myositisre gondolnunk: férfi beteg, 50 év feletti beteg, aszimmetrikus izomgyengeség, ujjflexorok és egyéb disztális izmok érintettsége, a normál érték felső határának ötszörösét át nem lépő CK-érték, anti-test-negativitás, MRI-vel zsíros degeneráció, szövettanilag rimmed vakuolumok megjelenése, terápiára a CK-szint csökkenése, de a klinikai válasz elmaradása. Albert Selva-O'Callaghan (Barcelona) egy igen ritka, anti-EJ és anti-Ro-52 pozitív antisztetáz szindrómás esetet ismertetett, aki rapidan progresszív ILD-nek felelt meg. Nagy dózisú szteroid mellett szintén rituximabbal és IVIg-gel kezelték, mely megfelel a jelenlegi szakértői ajánlásoknak az IIM-ILD ezen altípusa esetén; emellett a szerző és saját munkatársai, saját „protokolljuk” alapján calcineurin inhibitor (tacrolimust) is alkalmaztak ezen esetben. Lisa Christopher-Stine (Baltimore) kezelésre nem javuló dermatomyositis bőrtünetekről beszélt. Elmondta, hogy bár bőrtünetek pl. antisztetáz-szindróma esetén is előfordulhatnak, a legsúlyosabb változataik a következő öt anti-test esetén jelentkeznek: anti-Mi-2, anti-TIF1γ, anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5. Kiemeli, hogy a szakirodalom alapján anti-SAE pozitív betegek bőrtünetei romlanak hidroxichloroquin (HCQ) hatására. Vleugels és munkatársai nagyszerű protokolljára utalva, mely az UpToDate-en is megtalálható, el-

mondta, hogy a „bevezető eljárások” (fényvédelem, vizsketést csökkentő gyógyszerek, helyi kortikoszteroidok és/vagy calcineurin inhibitorok) után fel kell mérni a bőrtünetek súlyosságát: súlyos esetben HCQ mellett gyakran kell alkalmaznunk MTX-et is, enyhe esetben elegendő a HCQ. Mindkét esetben 3 hónap múlva kell értékelnünk a klinikai választ és ennek megfelelően kell továbblépnünk IVIg, MMF vagy alternatív terápiák (azathioprine, cyclosporine, sirolimus, cyclophosphamide, JAK-gátlók, rituximab, dapsone) irányába (Cutaneous dermatomyositis in adults: Overview and initial management – uptodate.com).

A poszterszekciókból kiemeljük Werth és munkatársai (Philadelphia) poszterét, akik egy 2. fázisú, 3 évig tartó vizsgálatban számoltak be az IFN-alfa, IL-1béta, TNF-alfa és IL-31 gátló lenabasum hosszú távú hatásosságáról és biztonságosságáról szokványos terápiára nem reagáló dermatomyositis esetén. Lei Wang (Nanjing) munkájából kiderült, hogy melyek azok a faktorok, melyek az egyébként is rossz prognózisú, anti-MDA pozitív, dermatomyositis asszociált, rapidan progrediáló ILD esetén még tovább rontják a túlélést: férfi nem, rapidan progrediáló lefolyás, magas GPT- és LDH-érték, magas CRP-érték, anti-Ro-52 pozitivitás, magas anti-MDA5-titer.

Szisztémás vaszkulitiszek

Jack Arnold (Leeds) előadásában a rituximab (RTX) használatának stratégiáját elemezte. Remisszió indukcióra RTX mellett egyéb immunuszuppresszív terápia ajánlott, 6 hónap elteltével folytatás, amennyiben részleges a válaszadás. Komplet válaszadás esetén 6 hónap után szükséges a naiv B-sejtek mérése, amennyiben nincsenek jelen, magas a relapszus rizikója 6–12 hónapon belül, így újabb ciklus adása ajánlott, amennyiben jelen vannak, a relapszus rizikója alacsonyabb, így 6 havonta újraértékelés, ismételt mérés szükséges, és ennek megfelelően kell dönteni a további ciklusokról. Nem megfelelő válaszadás esetén a betegség aktivitásának ismételt felmérése szükséges, majd szóba jön újabb RTX-indukció, vagy más terápia adása, klinikai vizsgálatba való bevonás.

Osteoporosis

J. Kanayama (Japán) számolt be romosozumab-, sclerostinel- lenes monoklonális antitest 12 hónapos alkalmazása esetén végzett megfigyeléseiről. Ismert a romosozumab csontformációt serkentő, reszorpciót csökkentő hatékonysága, ezáltal a denzitás növelése és a törési kockázat csökkentése. Új hatóanyagként, RA fennállása mellett, szekunder osteoporosis esetén a klinikai hatékonysága egyelőre nem bizonyított. Olyan RA-s nők kaptak 12 hónapon keresztül romosozumabot, akiknél igazolt az osteoporosis és az oszteoporotikus törés is. Összesen 13 beteget vizsgáltak, melyben a klinikai hatékonyságot a BMD-értékek alapján extrém magasnak ítélték.

Intersticiális tüdőbetegség (ILD)

A szisztémás szklerózishoz (SSc) társuló ILD kapcsán Elizabeth Volkmann (Los Angeles) elmondta, hogy az SSc-ILD kezelésében végzett vizsgálatok elsődleges végpontja általában a forszírozott vitálkapacitás (FVC), mely ugyan előrejelezheti a SSc-betegek mortalitását, ugyanakkor az FVC-t extrapulmonális tényezők is befolyásolják, mint pl. a myopathia vagy az extenzív bőrtünetek. A HRCT során az ILD kiterjedése kvantitatív módon mérhető (QILD). A Scleroderma Lung Study (SLS) I és II-ben a szerzők megnézték a kiinduláskor és 12, valamint 24 hónap múlva a QILD-t, majd összehasonlították a túlélését azoknak, akik QILD pontszáma $\geq 2\%$ -al nőtt, illetve azoknak, akiknek nem változott, javult vagy $< 2\%$ -al nőtt a QILD. Mindkét SSc-kohorszabban azoknál a betegeknél, akiknél a radiológiai progresszió $\geq 2\%$ volt, kedvezőtlenebb volt a hosszú távú túlélés.

Michael Kreuter (Heidelberg) a refluxbetegség (GERD), protonpumpa-inhibitorok (PPI) szedése és az SSc-ILD összefüggéseit vizsgálta. Önmagában a GERD nem befolyásolta az ILD-s betegek túlélését, vagy a progressziómentes túlélést, azonban különbséget találtak a PPI-szedők és nem szedők körében. A PPI-terápia 5%-kal csökkenti a halálozást vagy a progressziót.

Giovanni Adami (Verona) vizsgálatai alapján a szennyezett levegővel történt expozícióval arányosan nő a CRP-érték, az arthritis fellángolásának valószínűsége.

Antti Palomäki (Turku) a finn biobank regiszter adatait elemezte. Ezek alapján a MUC5B gén specifikus allélt hordozó RA-s betegek esetében kétszer nagyobb az ILD kialakulásának a rizikója, mint a nem hordozó RA-s betegeknél. A különbség nagyobb mértékű a 65 év feletti, férfi betegeknél.

Az RA-ILD tekintetében bemutatták az INBUILD vizsgálat alcsoport-analízisét. Ez alapján az RA-s betegek FVC-értéke az 52. hétre nem romlott a nintedanib karban, míg a placebo karban folyamatos hanyatlás volt megfigyelhető. A reumatológusok tudatába be kell építeni az RA-s betegek gondozási algoritmusába a tüdő rendszeres vizsgálatát, és amennyiben RA-ILD igazolódik, közösen, a pulmonológussal együttműködve kell kezelni a betegeket.

Toby Maher (London) az SSc-ILD témáját járta körül a diagnózis és az új terápiás lehetőségek tekintetében. Ismert, hogy az ILD a mortalitás szempontjából fontos rizikótényezőnek számít, és míg korábban a 70-es években ilyen szempontból a renális krízis volt a legjelentősebb, a 90-es évek végére ennek helyét az ILD vette át. A Delphi-vizsgálat célja az volt, hogy evidenciákon alapulva határozza meg a legfontosabb 6 kulcsdomént, mely a kezelés szempontjából releváns, valamint kezelési algoritmust hozzon létre a terápiás döntések meghozatalához. Az ILD kialakulását leginkább a következő tényezők szabják meg: felsőlégtünetek, dohányzás, etnikum (amerikai, afrikai felmenők), férfi nem, a

scleroderma diffúz cutan formája, anti-topoizomeráz I anti-test jelenléte. A kontrollvizsgálatok, melyekkel monitorizálni lehet egy beteget, a következők voltak: légzésfunkciós vizsgálatok, azon belül is a forszírozott vitálkapacitás (FVC) és a diffúziós kapacitás mérése (DLCO), valamint a tüdő hallgatósága, valamint a diagnózis felállításakor a mellkas HRCT vizsgálata. Az ILD diagnózisához a mellkas HRCT vizsgálata szükséges, a súlyosság megítéléséhez a klinikai tünetek, a HRCT, a felsőlégúti tünetek és az életminőség megítélése nyújt segítséget. Kiterjedt ILD-ről beszélünk, amennyiben HRCT segítségével a fibrosis mértéke meghaladja a 20%-ot, vagy a FVC 70% alá csökken, ezt az állapotot mindenképp kezelni szükséges. A Lancet-ben 2016-ban megjelent randomizált kontrollált vizsgálatban a mycophenolat mofetil és a cyclophosphamid (CYC) hatékonyságát veti össze 2 év távlatában, mely szerint a mindkét készítmény eleinte hasonló hatékonyságú, majd 1 év után a CYC hatékonyabbnak bizonyult, de a mycophenolaton maradás jobb volt a CYC-hez viszonyítva. A szerző saját kezelési stratégiája szerint kiterjedt vagy rapid betegség esetén elsőként a rituximab vagy a CYC-terápiával és mycophenolat +/- kortikoszteroiddal kezdi meg a kezelést. Ismertette a SENSIS vizsgálat eredményeit is, mely során 500-nál több beteget vontak be a vizsgálatba, mely 52 héten keresztül tartott, a fibrosis-gátló nintedanib kezelés hatékonyságát és mellékhatásait vizsgálat placebocsoporttal összevetve. Az eredmények azt mutatták, hogy SSC-ILD esetén mycophenolattal kombinálva jobb eredmények születtek, a leggyakoribb mellékhatás a hasmenés és hányinger-hányás volt. A szerző saját terápiás rezsime a kiterjedt vagy gyors progressziójú betegeknél a tocilizumab volt, más esetekben a rituximab vagy CYC-kezelés mellé nintedanib és mycophenolat kezelést javasolt.

COVID-19

Természetesen a kongresszus egyik fő témája a pandémia volt. Jeffrey Sparks (Boston) vizsgálatai alapján a rituximabbal kezelt COVID-os RA-s betegeknek 4-szeres a rizikója a lélegeztetést igénylő hospitalizációra, vagy a halálos kimenetelű betegségre, a TNF- α -gátlókkal kezeltékhez képest. A JAK-gátló kezelés szintén 2-szeres rizikót jelentett a rosszabb kimenetelre, annak ellenére, hogy a súlyos COVID-19 kezelésében a baricitinib elfogadott kezelés. Ennek lehetséges magyarázata az lehet, hogy a megfelelő időablakban, a hiperinflammatorikus kaszkád alatt kell alkalmazni.

Egy francia vizsgálatban 2019 szeptembere és 2021 januárja között 1116 gyulladásos ízületi betegségben szenvedő, biológiai terápiával kezelt betegnél elemezték a súlyos COVID-fertőzés fellépését. Közülük 449 fő infliximab, 392 rituximab, 170 tocilizumab és 105 abatacept kezelésben részesült. Összességében 10 súlyos lefolyású COVID fertőzött közül 9 rituximab, 1 infliximab kezelésben részesült. Elmondható tehát, hogy a rituximab kezelés fokozottabb veszélyt jelenthet a

súlyos lefolyású COVID-fertőzésre. Javasolják a rituximabbal kezelt betegek vakcinációját oly módon, hogy az az infúziós kezeléstől minél távolabb essen, illetve ellenőrizendő az antitesttiter, és az oltás elégtelensége esetén megfontolandónak tartják akár az egyéb antiinflammatorikus terápiára történő váltást is.

A Pedro Machado (London) által összefogott, összesen 21 országból, 2021 áprilisáig érkező adatokból készített elemzésben a COVID-védőoltások (Pfizer, Moderna és Astra-Zeneca) biztonságosságát vizsgálták reumatológiai betegeken. A több mint 1500 beteg bevonásával készült vizsgálat eredményeként azt találták, hogy az oltási szövődmények gyakorisága és súlyossága az átlagpopulációéval megegyező, főként enyhe, gyors lefolyású lokális vagy szisztémás tünetek voltak, és a betegek viszonylag kis százalékánál (5%, súlyosabb fokú 1,2%-ban) volt tapasztalható a gyulladásos alapbetegség fellángolása. Összességében tehát elmondható, hogy a védőoltások biztonságosnak mondhatók a gyulladásos reumatológiai betegségben szenvedők számára is.

Terhesség

A biológiai terápiás célpontok alkalmazása óta a reprodukív életkorban jelentkező gyulladásos kórképek esetén a gyermekvállalás és a terhesség körülményeit befolyásoló kockázat elemzése felé is fokozott figyelem fordul. Több előadás és poszter kapcsán is láttuk a téma folyamatos aktualitását. Ibaranguoitia és mtsai (Bilbao) a gyulladásos reumatológiai kórképekkel rendelkező betegek terhességének multidiszciplináris jellemzését, retrospektív vizsgálatát végezték el. SPA, RA, PsA és JIA esetében 15 év adatait elemezték, a terhesség körülményeit, a kezelési stratégiát, az anyai és magzati komplikációkat értékelték. Leírták, hogy a gyulladásos reumatológiai kórképpel rendelkező nők az átlagos populációhoz viszonyítva idősebb korban esnek teherbe, ill. nagyobb a valószínűsége a koraszülésnek. A megfelelő betegségkövetés mellett kevesebb vetélés fordult elő, ill. a biológiai terápiával kezelt esetekben megfigyelhető volt az alacsonyabb születési súly, mely a kis esetszám miatt nem volt szignifikáns.

J. E. Compeán-Villegas és mtsai (Monterrey, Mexikó) azokat a demográfiai és klinikai tényezőket vizsgálták, amelyek a gyulladásos megbetegedésben szenvedő nők reprodukív döntéseit befolyásolják. Ezek alapján szignifikáns különbség nem volt, de tendenciaképpen látható, hogy az első terhesség gyakoribb az egyedülálló, alacsony munkahelyi beosztású, iskolázottságú és nem megbízható fogamzásgátló módszert alkalmazó nők esetében.

Gyógyszeres terápia

Thomas Dörner (Berlin) a hydroxychloroquin (HCQ) és chloroquin (CQ) sokarcúságát, hatékonyságát foglalta össze. A

kinint már az 1630-as évek óta használjuk, eleinte közismer-
ten a malária kezelésére, az 1950-es évek óta vált elfoga-
dottá gyógyszerként. A HCQ és a CQ régóta használatos empi-
rikusan, mindenféle evidence based, kontrollált klinikai vizs-
gálatok nélkül, különböző reumatológiai kórképekben. Több-
ször megtaláljuk terápiás ajánlásokban is így RA, SLE, anti-
foszfolipid-szindróma, Sjögren-szindróma esetén. Komoly im-
munomoduláns hatással bír. Képes pl. lupus esetén a beteg-
ség fellángolását kivédeni, akár terhesség alatt is, anélkül,
hogy a születendő gyermekre nemkívánatos hatással lenne.
A HCQ patomechanizmusát tekintve növeli a lysosomák pH-
ját, gátolja a TLR-szignalizációt (csökken a lysosomák aktivi-
tása, a citokintermelés stb.), alacsonyabb lesz az APC-T- és
B-sejt-interakció, antigén-prezentáció. SLE esetén a jó klinikai
tapasztalatok főként bőr- és ízületi érintettség esetén mutat-
koztak, de növeli a beteg túlélését, javítja a lipid- és a cukor-
háztartást, antitrombotikus és ateroprotektív hatással bír, in-
fekciók kialakulását nehezíti, valamint a betegség fellángo-
lásában preventív hatású. Szükséges és indokolt a lehetséges
mellékhatásokat is monitorizálni. A COVID-pandémia alatt
mindezek alapján felröppent a hír, hogy jó hatással lehet erre
a fertőző betegségekre is. Végül ez nem került megerősítésre,
de ismertté vált, hogy az alkalmazott napi 800 mg dózis mel-
lett kardiotoxicitás is fellépett (a napi gyakorlatban ennek a
mennyiségnek a töredékét használjuk). Mindezekről függet-
lenül a korábban HCQ-terápián lévő betegek kevésbé lettek
betegek, illetve enyhébb volt a lefolyása a SARS-CoV-2 infek-
ciónak. A CQ- és HCQ-terápia legfontosabb mellékhatása a
retinopathia, mely 0,4–1,9%-ban fordul elő. A toxicitás rizikó-
ja 5 mg/tkg dozírozás mellett, 5 év után 1% alatti, 20 után
csaknem 20%. A rizikótényezők, melyek ennek az irreverzibilis
mellékhatásnak a kialakulásához vezetnek, a következők:
a napi dózis meghaladja az 5 mg/ttkg mennyiséget, évtize-
des alkalmazás, krónikus veseelégtelenség, tamoxifenhasz-
nálat és egyes indiai és afrikai populáció. Cardiomyopathia
leginkább hosszú, prolongált kezelés után léphet fel, de ritka
mellékhatás, kialakulásának rizikóját növeli a magas életkor,
a krónikus vese- és májbetegség. Ingervezetési zavarok, QT-
megnyúlás is előfordulhat. A lehetséges mellékhatások közül
myopathia is kialakulhat társuló neuropathiával, mely ösz-
szességében a szerzett lizosomális tárolási betegségekhez
tartozik. Erre az jellemző, hogy a proximális izomzat meg-
gyengül normál CK-értékek mellett, de az EMG pozitív lesz,
valamint az izombioszopia is specifikus eltéréseket mutat. Ál-
talában reverzibilis elváltozásról van szó.

Szakmapolitika

A hazai reumatológus társadalom nemzetközi sikere, hogy a
közgyűlés Szekanecz Zoltánt, korábbi főtitkárt, az MRE el-
nökség támogatásával, az EULAR alelnökévé választotta. Mint
láttuk, az EULAR már nem reumaliga, hanem a nemzeti társa-
ságok hálózata. Az új alelnök feladata a hálózatépítés, a nem-
zeti társaságok képviselője a Boardban. Ugyancsak jelentős
diplomáciai siker, hogy a teljesen megújult szerkezetű EULAR
25 fős bizottságaiban, a bizottságonként kb. száz jelölt között
több magyar reumatológus is helyet kapott. Így a Klinikai Bi-
zottságba Nagy Györgyöt, a Tudományos Bizottságba Kovács
Lászlót, az Oktatási Bizottságba Bálint Pétert, a Képviselői Bi-
zottságba Domján Andreát választották be.

Összegzés

Végül szeretnénk megköszönni a lehetőséget szponzoraink-
nak, hogy részt vehettünk a kongresszuson, ismét sok infor-
mációval lettünk gazdagabbak. Ha a mostani helyzet nem is
engedte, de bízunk benne, hogy nemsokára nem csak virtuá-
lisan, hanem személyesen is részt tudunk venni egy követ-
kező EULAR-on. Hiányoznak a nagy előadótérmekek, az előadás
helyszínének már-már térképpel való megtalálása, az izga-
tott várakozás az előadóra, a nyüzsgés, találkozás a kollégák-
kal, a flow-élmény. Amikor a nagy vizsgálatok eredményeit
ismertetik, mindig jó érzés fog el, hogy mi is részesei lehe-
tünk mindennek, így kicsiben látjuk, hogy mennyi munka van
mögötte. Reméljük, jövőre találkozunk Koppenhágában!

Bodnár Nóra
Bodoki Levente
Czókolyová Monika
Domján Andrea
Gulyás Katalin
Hamar Attila
Mogyoróssy Sándor
Pethő Zsófia
Szekanecz Zoltán
Szűcs Gabriella
Végh Edit

SZERETETTEL VÁRJUK A MEDICINA KÖNYVESBOLTJAIBAN

1091 BUDAPEST, ÜLLŐI ÚT 91/A

1088 BUDAPEST, BAROSS U. 21.

Vöröskeresztes magyar katonai egészségügyi intézmények az I. világháború idején (ahogy emléküket a tábori postai leveleken és levelezőlapokon látható bélyegzőlenyomatok megőrizték) 2.

JAKÓ JÁNOS

A budapesti és a konkrét településekhez nem köthető, úgynevezett „mozgó” vöröskeresztes egészségügyi intézményeket lapunk előző számában ismertettem. Jelenlegi írásomban a Trianon előtti Magyarország területén lévő egyéb városokban és községekben egykor működő vöröskeresztes egészségügyi intézményekről lesz szó, települések szerint, alfabetikus sorrendben. (A könnyebb tájékozódás kedvéért zárójelben feltüntettem annak a vármegyének a korabeli nevét is, amelyhez a szóban forgó település tartozott.)

Hasonlóan az első részhez, a vöröskereszt kezdeményezésére létesült és/vagy támogatásával működő intézmények közül változatlanul csak azokat említem meg, amelyeknek a nevét őrző bélyegzőlenyomatait láttam, létezésük tehát vitathatatlan. Most is csupán azokat a bélyegzőket vettem figyelembe, amelyeken a vöröskereszt kifejezés szövegszerűen is megtalálható. A ritkán, egy-egy bélyegzőn látható jellegzetes, kereszt alakú motívum ugyanis önmagában nem meggyőző bizonyítéka az adott intézmény és a vöröskereszt kapcsolatának.

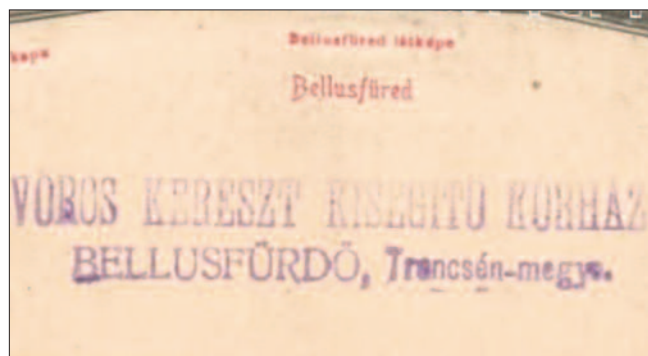
Amint arra már az első részben utaltam, az ismertetésre kerülő egészségügyi intézmények nevét illetően a bélyegzőlenyomatokon olvashatók az irányadóak. Közülük egynéhány olykor többféle bélyegzőt is használt, ilyen esetekben egymástól némileg eltérő elnevezésekkel is találkozhatunk. Az időnként most is felbukkanó német elnevezéseket hazánkban az Osztrák–Magyar Monarchiához tartozása magyarázza. Mint később látni fogjuk, volt olyan vöröskeresztes szükségkórház, ahol magyar és német nyelvű bélyegzőt egyaránt használtak, s olyan is, amelynek csupán a német nevét őrző bélyegzőjével találkoztam. A kórházak neve után zárójelben feltüntetett évszámok a tábori postai leveleken, levelezőlapokon látható postai bélyegzők, ritkábban a kézírásos szöveg dátumát jelentik. Egyértelmű bizonyítékai annak, hogy az adott évben vagy években a szóban forgó létesítmény létezett, működött.

Mondanivalómat most is néhány jól, vagy kevéssé ismert, ritkábban csaknem ismeretlen vöröskeresztes egészségügyi intézmény bélyegzőlenyomatának a képével igyekszem szemléletesen tenni. (Adatgyűjtő munkám során változatlanul csak a hibátlan, jól olvasható bélyegzőlenyomatokat vettem figyelembe.)

A Trianon előtti Magyarország települései

Bellusfürdő (Trencsén vm.)

„VÖRÖS KERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZ BELLUSFÜRDŐ, Trencsén-megye.” (1917) (1. ábra).



1. ábra

„VÖRÖS KERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZ BELLUSFÜRDŐ, Trencsén-megye.”

Brassó (Brassó vm.)

„SANATORIUM DEPNER KRIEGS-SPITAL DES BRASSÓER ROTHEN KREUZ VEREINES BRASSÓ” (1917).

Csene (Torontál vm.)

„VÖRÖS KERESZT KÓRHÁZ CSENE” (1915).

Debrecen (Hajdu vm.)

„A JÓZSEF KIR. HERCZEG SZANATORIUM EGYESÜLET AUGUSZTA SZANATORIUMA VÖRÖS KERESZT HADI KÓRHÁZ DEBRECZEN, NAGYERDŐ (1915)

„VÖRÖS KERESZT EGYLET SIMONYI-ÚTI KÓRHÁZA DEBRECZEN” (1917) (2. ábra).

Devecser (Veszprém vm.)

„Devecseri jótékony nőegylet vöröskereszt kiségitő kórháza” (1916) (3. ábra).



2. ábra

„VÖRÖS KERESZT EGYLET SIMONYI-ÚTI KÓRHÁZA DEBRECEN”



3. ábra

„Devecseri jótékony nőegylet vöröskereszt kiségitő kórháza”

Eperjes (Sáros vm.)

„A MAGY. SZ. KOR. ORSZ. VÖRÖSKERESZT-EGYLETE EPERJESI FIÓKEGYLET KÓRHÁZA” (1916) (4. ábra)



4. ábra

„A MAGY. SZ. KOR. ORSZ. VÖRÖSKERESZT-EGYLETE EPERJESI FIÓKEGYLET KÓRHÁZA”

Félicsfürdő (Bihar vm.)

„A VÖRÖSKERESZT EGYLET NAGYVÁRAD VÁROS VÁLASZTMÁNYÁNAK KISEGÍTŐ KÓRHÁZA FÉLIXFÜRDŐ” (1915).

Fiume (Modrus-Fiume vm.)

„A Magyar vöröskereszt egyesület kiségitő kórháza és betegnyugvó állomása Fiumében” (1915).

Gyulafehérvár (Alsó-Fehér vm.)

„Vörös-Kereszt Egyesület II. sz. kiségitő kórháza GYULAFEHÉRVÁR.” (1916) (5. ábra).



5. ábra

„Vörös-Kereszt Egyesület II. sz. kiségitő kórháza GYULAFEHÉRVÁR.”

Hajdúböszörmény (Hajdu vm.)

„A MAGYAR ORSZÁGOS VÖRÖSKERESZT EGYLET HAJDÚBÖSZÖRMÉNYI KISEGÍTŐ KÓRHÁZA” (1916).

Jászberény (Jász-Nagykun-Szolnok vm.)

„Jászberényi vörös kereszt kiségitő kórházától.” (1915) (6. ábra).



6. ábra

„Jászberényi vörös kereszt kiségitő kórházától.”

Kaposvár (Somogy vm.)

„Vöröskereszt kórház Kaposvár” (1915).

Kassa (Abaúj-Torna vm.)

„VÖRÖS KERESZT EGYLET I. SZ. TARTALÉK-KÓRHÁZÁNAK IGAZGATÓSÁGA KASSA” (1915).

„A VÖRÖS KERESZT EGYLET 2. SZÁMU KISEGÍTŐ KÓRHÁZA KASSA (KIR. JAVÍTÓ INTÉZET)” (1917). (7. ábra)



7. ábra

„A VÖRÖS KERESZT EGYLET 2. SZÁMU KISEGÍTŐ KÓRHÁZA KASSA (KIR. JAVÍTÓ INTÉZET)”

„Vereins-Aushilfsspital No. 2. (Königl. Besserungsanstalt) vom ung. Roten-Kreuz in Kassa.” (1915) (8. ábra).



8. ábra

„Vereins-Aushilfsspital No. 2. (Königl. Besserungsanstalt) vom ung. Roten-Kreuz in Kassa.”

Késmárk (Szepes vm.)

„VÖRÖS KERESZT TARTALÉK KÓRHÁZ ÁLL. POLG. FIÚISKOLA KÉSMÁRK” (1917) / „VÖRÖS KERESZT TARTALÉK KÓRHÁZ KÉSMÁRK” néven is szerepel/

Kistelek (Csongrád vm.)

„AZ ORSZ. VÖRÖSKERESZT EGYLET KISTELEKI FIÓKJÁNAK HADI KISEGÍTŐ KÓRHÁZA” (1916).

Korytnicza (Liptó vm.)

„VÖRÖSKERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZ KORYTNICZÁN” (1917) (9. ábra).

Kunszentmárton (Jász-Nagykun-Szolnok vm.)

„KUNSZENTMÁRTONI VÖRÖS-KERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZ” (1917) (10. ábra).

Lippa (Temes vm.)

„LIPPAI VÖRÖS-KERESZT EGYESÜLET KISEGÍTŐ KÓRHÁZA” (1916) (11. ábra).



9. ábra

„VÖRÖSKERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZ KORYTNICZÁN”



10. ábra

„KUNSZENTMÁRTONI VÖRÖS-KERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZ”



11. ábra

„LIPPAI VÖRÖS-KERESZT EGYESÜLET KISEGÍTŐ KÓRHÁZA”

Nagykanizsa (Zala vm.)

„VÖRÖS KERESZT KÓRHÁZ NAGYKANIZSA” (1916)

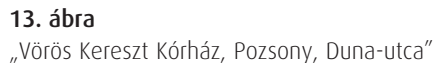
Pécs (Baranya vm.)

„PÉCSI VÖRÖS KERESZTES ÖNKÉNTES EGÉSZSÉGÜGYI OSZTAG” (1915).

„Pécsi Vörös Keresztes Osztág Kórháza” (1917) (12. ábra).



„Vörös Kereszt Kórház, Pozsony, Duna-utca” (1915) (13. ábra).



„VÖRÖS KERESZT HADIKÓRHÁZ PÖSTYÉN FÜRDŐ” (1916, 1917) /„ROTES KREUZ KRIEGSPITAL BAD PÖSTYÉN” néven is szerepel/ (14. ábra).



„VÖRÖS KERESZT HADI KÓRHÁZ Tátraszéplak” (1916, 1917, 1918) (15. ábra).



„1. SZ. VÖRÖSKERESZT EGYLETI TARTALÉKKÓRHÁZ TEMES-VÁR” (1915) (16. ábra).



„VÖRÖS-KERESZT EGYLETI KISEGÍTŐ KÓRHÁZ TÓTMEGYER”
(1918).

„VÖRÖS KERESZT KÓRHÁZ TRENCSEŇTEPLICZEN” (1915) (17. ábra) / „Vörös-kereszt kórház Tr Teplicz” (1917) bélyegző-változat is ismert/



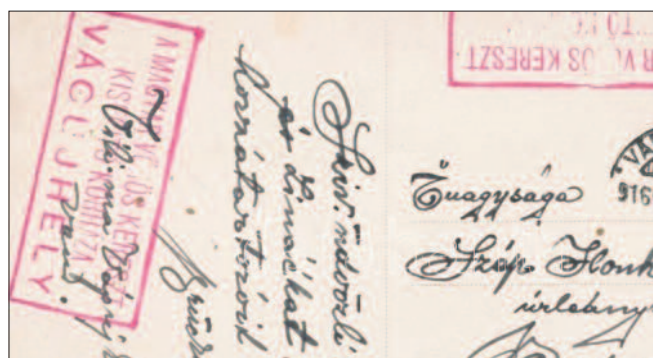
17. ábra
„VÖRÖS KERESZT KÓRHÁZ TRENCSENTEPLICZEN”

Újvidék (Bács-Bodrog vm.)
„Ág. h. ev. Tabitha vöröskereszt kisegítő kórház Újvidék.”
(1915) (18. ábra).



18. ábra
„Ág. h. ev. Tabitha vöröskereszt kisegítő kórház Újvidék.”

Vágújhely (Nyitra vm.)
„A MAGYAR VÖRÖS KERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZA VÁGÚJHELY” (1916) (19. ábra).



19. ábra
„A MAGYAR VÖRÖS KERESZT KISEGÍTŐ KÓRHÁZA VÁGÚJHELY”

Zombor (Bács-Bodrog vm.)
„VÁROSI VÖRÖS-KERESZT KÓRHÁZ ZOMBOR” (1915) (20. ábra).



20. ábra
„VÁROSI VÖRÖS-KERESZT KÓRHÁZ ZOMBOR”

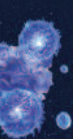
Az evangélikus egyház és a vöröskereszt együttes áldozatkészségének köszönheti megalakulását és működését a 18. ábrán bemutatott újvidéki kisegítő kórház („Ág. h. ev. Tabitha vöröskereszt kisegítő kórház Újvidék.”). A Tabitha jótékony nőegyesület volt, amelyet evangélikus nők alapítottak 1873-ban Budapesten. (A református, valamint a római katolikus egyház és a vöröskereszt együttműködéséről a budapesti vöröskeresztes egészségügyi intézmények ismertetése során volt szó.)

Olykor egy-egy vöröskeresztes kórház bélyegzőjén annak az intézménynek a neve is megtalálható, amelyben létesítették, ahol működött. A késmárki „VÖRÖS KERESZT TARTALÉK KÓRHÁZ” az állami polgári fiúiskolában kapott helyet, a kassai „VÖRÖS KERESZT EGYLET 2. SZÁMU KISEGÍTŐ KÓRHÁZA” pedig az 1903-ban alapított királyi javítóintézetben („KIR. JAVÍTÓ INTÉZET”) (7. ábra). A kórház 8. ábrán bemutatott német nyelvű bélyegzőlenyomatából is ugyanez derül ki. E két utóbbi ábra egyúttal arra a nem gyakori esetre is szép példa, amikor egy adott kórház magyar és német nyelvű bélyegzőt egyaránt használt. A brassói hadikórháznak ezzel szemben csak német bélyegzőjével („SANATORIUM DEPNER KRIEGSSPITAL DES BRASSÓER ROTHEN KREUZ VEREINES BRASSÓ”) találkoztam.

Sok esetben népszerű gyógyfürdők adtak helyet egy-egy vöröskeresztes kórháznak, amit egy erdélyi (Félixfürdő) és négy felvidéki gyógyfürdőnkben (Bellusfürdő, Korytnicza, Pösztényfürdő és Trencsén-Teplíczen) működő kórház is bizonyít. A felvidéki fürdők vöröskeresztes kórházainak bélyegzőlenyomatait az 1., 9., 14. és 17. ábrán láthatjuk.

Tudnunk kell, hogy egy-egy nagyobb városunkban nem csupán egyetlen vöröskeresztes egészségügyi intézmény működött. Példa erre a két-két különböző debreceni és kassai kórház bélyegzője.

Az ismertető első részében 22, a jelenlegiben 33 olyan I. világháborús magyar vöröskeresztes egészségügyi intézményről esett röviden szó, amelyeknek a különböző tábori postai leveleken és levelezőlapokon megmaradt – korabeli nevüket hűen tükröző – bélyegzőlenyomatát magam is láttam. Tudom, hogy az 55 vöröskeresztes kisegítő- és szükség-



kórház az egykor létezőknek csupán egy kis hányadát képviseli, nevük említését mégsem tartom feleslegesnek. Ezzel is szerettem volna érdeklődést kelteni a magyar vöröskereszt I. világháború éveiben tanúsított önzetlen segítő munkája iránt.

A dolgozat összeállítása során használt fontosabb forrásmunkák

Hatnyi Pál: Katonai egészségügyi intézetek, sebesülések és betegségek az I. világháborúban. Orvosi Könyvtárak. 2017; 14(2): 49-57.

Kapronczay Károly: A magyar katonaegészségügy az I. világhá-

borúban és az azt követő években. A Magyar Vöröskereszt megalakulása és tevékenysége az I. világháborúban. In: Háború és orvoslás. Az I. világháború katonaegészségügye, annak néhány előzménye és utóélete. A Magyar Tudománytörténeti Intézet Tudományos Közleményei. 2015; 87: 113-120., 190-200.

Kiss Gábor: Honvéd, valamint császári és királyi egészségügyi intézmények az első világháború idején. Orvostörténeti Közlemények. 2006; 196-197: 191-204.

Révai Nagy Lexikona. Az ismeretek enciklopédiája. XVII. kötet. Révai Testvérek Irodalmi Intézet Részvénytársaság, Budapest, 1925.

A nyírbátori Passió-oltár

KRUTSAY MIKLÓS

A Szabolcs-megyei kisváros, Nyírbátor két középkori templommal büszkélkedhet. Mindkettőt Báthori István országbíró, erdélyi vajda építtette 1480 táján, késő gótikus stílusban. Az egyiket családi temetkezőhelynek szánta. Ez a Szent Györgyről nevezett templom 1547-ben a reformátusoké lett.

A másik templomot a Ferenc-rendi szerzetesek gondozták. Ez a város katolikus plébániatemploma, más néven minorita-templom. Itt temették el Báthori Istvánt 1493-ban. 1587-ben egy zsoldoscsapat felgyújtotta, és mintegy 130 évig romosan állt. 1717-ben, gróf Károlyi Sándor főispán segítségével, az oda költöző minoriták építették újjá, és 1725-ben szentelték fel ismét (1. ábra). (A vele egybeépült kolostor ma városi múzeum.) A Szűz Máriának szentelt, 43 m hosszú, egyhajós teremtemplom gótikus eredetét az ablakok mérnövein kívül kapujának díszes keretezése is mutatja (2. ábra). Tornya hátul, a szentély mellett áll. Ablakai csak a déli oldalon vannak. Fából faragott, hatalmas főoltára, négy mellékoltára és szószéke Lőcsén készült. A barokk stílust követve

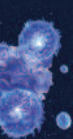
dúsan aranyozottak, csavart oszlopok, szobrok, növényi minták, címerek díszítik őket (3. ábra).

A bal oldali első mellékoltár (Passió-oltár, Krucsay-oltár) ezektől határozottan eltérő (4. ábra). Oszlopok nincsenek rajta, csaknem életnagyságú, színezett faszobrai a gótikus katedrálisok homlokzatának és a szárnyasoltároknak karcsú szoboralakjaira emlékeztetnek. Jézus szenvedéstörténetét mutatja be, 11 jelenetben, 27 szoborral. A rendház naplója szerint 1731-ben állították fel. Ismeretlen eperjesi mester készítette, valószínűleg Kelemen Didák, a szentség hírében elhunyt, neves minorita házfőnök, ill. tartományfőnök adott teológiai útmutatást a kivitelezéshez.

Az oltár bal alsó sarkában a getszemáni kertben térdelő Jézust láthatjuk, amint egy kis angyal kelyhet nyújt át neki. Az e feletti szinten Jézust két katona korbácsolja. A párkányon lévő szoborcsoport katonái Jézust kicsúfolva tövisszószerűen megkoronázzák, és kezébe nádszálat adnak. Jobbról a párkányon a katonák Jézusra gúnyból biborpalástot terítenek.



1. ábra
A minorita templom



2. ábra
A templom kapuja



4. ábra
A Passió-oltár



3. ábra
A szószék és a barokk oltárok



5. ábra
A Passió-oltár részlete

A felső párkányon ülő egyik kis angyal a szegeket, a másik Veronika kendőjét tartja. Középen az erkélyen Pilátus bemutatja Jézust a tömegnek, mint a zsidók királyát („Ecce homo”, 5. ábra). Két ablakon zsidó főpapok tekintenek ki. Jobbról a második szinten a keresztre vivő Jézus és a neki segítő cirenei Simon látható, egy katona kíséretében. Alatta a keresztre feszítés jelenete, amelyet a szűk helyen meszerien rendezett el a művész. Az oltár középső mezőjében a keresztre feszített Jézus, mellette Szűz Mária és Szent János apostol. Ez alatt, a predella mélyén, a sírban fekvő Jézus szoboralakja. Az oltárasztal előlapját díszítő, későbbi keletű dombozmű Jézus pokolraszállását ábrázolja. Az oltár tetején a diadalmasan feltámadt Megváltó áll. Némely szereplő ruházata anakronisztikus: Pilátus török turbánt és kaftánt hord, egyes katonák kuruckori magyar ruhát, mások osztrák vértet viselnek.

Az Ecce Homo-jelenet alatti, 1737-re datált nemesi címer latin nyelvű felirata szerint az oltárt Krucsay János és (neje) Pogány Borbála készítették. A nádffői Krucsay-család XV. századbeli címere páncélos vitézt ábrázol, aki egy fa tetején ülő, fekete madárra nyilaz (6. ábra). Az oltár címerén a vitézt piros, magyar ruhában festette meg a művész. Azt tartják, hogy Krucsay János az oltárt bűnbánatból állíttatta, mert kivégeztette első feleségét, Tolvay Borbálát.

Krucsay János (kb. 1677–1741) nyírtassi birtokos, Szabolcs vármegye jegyzője csatlakozott a Rákóczi-felkeléshez, és a seeregben ezredességig vitte. Két alkalommal a császáriak fogságába került. 1711-ben Rákóczi kíséretében részt vett a vajai találkozón, később aláírta a szatmári béke okmányát. 1700-ban kötött házasságot a kb. 15 éves Tolvay Borbálával (kb. 1685–1727). Kisvárdán laktak. 1711-ben Borbálát férje feljelentette házasságtörés miatt a megyei hatóságnál. Az asszonyt a kisvárdai várban (7. ábra) börtönözték be, és a pert is itt folytatták le 1711. július-augusztusában. Tanúk sokasá-



6. ábra
A nádffői Krucsay-család címere

ga bizonyította, hogy Krucsayné legalább 11 férfivel létesített testi kapcsolatot, esetenként a személyzet jelenlététől sem zavartatva magát. Éjjel, férje mellől kiszökött a ház vendégeinek szobájába. Férje távollétében vendégeket hívott, azokkal táncolt, italozott. Eltitkolt vetéléséről és újszülöttjének eltűnéséről is beszámoltak. Az asszonyt a fennálló törvények alapján fővesztésre ítélték. Az ítéletet azonban nem hajtották végre, mert a rokonság kérésére férje megbocsátott neki, annak fejében, hogy átruházza rá birtokait és örökségét. Az erről szóló reverzálisban Borbála beismerte bűneit és jogosnak tartotta halálbüntetését, ha még egyszer elkövetné ezt a vétket.

1727-ben kiderült, hogy a feleség már régebb óta ismét hűtlen lett. Kovács Ferenc íródeákkal és Jósza Mihály kapitánnyal szűrte össze a levelet, főként férje gyakori távolléte alatt. Krucsay János novemberben, egy éjjel rajtakapta a deákkal, aki aztán egyetlen gatyában szaladt el. Háromnapi fogság után az asszonynak is sikerült elmenekülnie. A zemplén megyei Rad község minorita kolostorában kapott menedéket. Krucsay – megbocsátást színlelve – elküldte hozzá a kisvárdai plébánost, hogy hívja haza, de amikor kijött a kolostorból, férjének emberei elfogták. A per 1727 decemberében és 1728 januárjában Kisvárdán folyt. A plébános és a minoriták hiába tiltakoztak, hogy Krucsay csalással hozta ki a nőt a menedékből. A bíróság azt sem vette figyelembe, hogy a védelem nem kapta meg az előírt felkészülési időt, valamint, hogy nemes asszony ellen jobbagyok tanúskodtak, és ugyanezt a bűnt a férj egyszer már megbocsátotta. Ez volt a ma-



7. ábra

A kisvárdai vár

gyar jogtörténetben az utolsó per, melyben házasságtörésért halálos ítélet született. Az asszonyt – akinek könyörgő levele férjét már nem hatotta meg – 1728. január 30-án a kisvárdai vár udvarán lefejezték. A hóhérpallást a nyíregyházi múzeum őrzi (8. ábra).

Felesége halála után két és fél hónap múlva Krucsay János nőül vette a nála 26 évvel fiatalabb csebi Pogány Borbálát (1703–1777). Nyírtasson éltek, egy fiuk és két lányuk született. Krucsay János Debrecenben, a Királyi Tábla ülnökeként halt meg. A nyírbátori minorita templom kriptájába temették, a Passió-oltár elé. (Az oltár ekkor még a szentélyben, bal oldalon állt.) A temetéskor elhangzott két gyászbeszéd egyikét Kelemen Didák mondta (a beszédekett Kassán kinyomtat-ták). Utóbb második felesége és egyik lánya is a krypta lakója lett.

A Krucsay-család más tagjai is kapcsolatban álltak a Rákócziakkal.

Krucsay János apja, id. Márton (kb. 1642–1732) 1691 és 1732 között több ciklusban Szabolcs vármegye Kisvárdán székelő alispánja volt. A felkelés során kerületi főhadbiztos, a Rákóczi-birtokok jószágigazgatója, majd a fejedelem Gazdasági Tanácsának tagja lett. Kisvárdán, a templom mellett temették el, ma utca van róla elnevezve (9. ábra).

Krucsay János egyik testvérét, ifj. Mártont 1754–1770 között kétszer választották meg szabolcsi alispánnak. Másik testvére, István (1667–1747) előbb gróf Csáky István országbírónak, majd II. Rákóczi Ferenc titkos irodájának és egyúttal a szenátusnak (felsőháznak) titkára, a hadi ügyek előadója volt. Utóbbi minőségében, a fejedelemmel és Sennyey István főkancellárral együtt írta alá az 1707-es ónodi országgyűlés ha-



8. ábra

A hóhérpallós

tározatait (10. ábra). A szabadságharc bukása után feleségével, Kendi Máriával együtt Jaroslawba (Jaroszló) távozott, ahonnan évtizedeken át intézte az adományokból tengődő, lengyelországi kuruc emigráció pénzügyeit. Magyarországi bir-



9. ábra

Krucsay Márton pecsétje

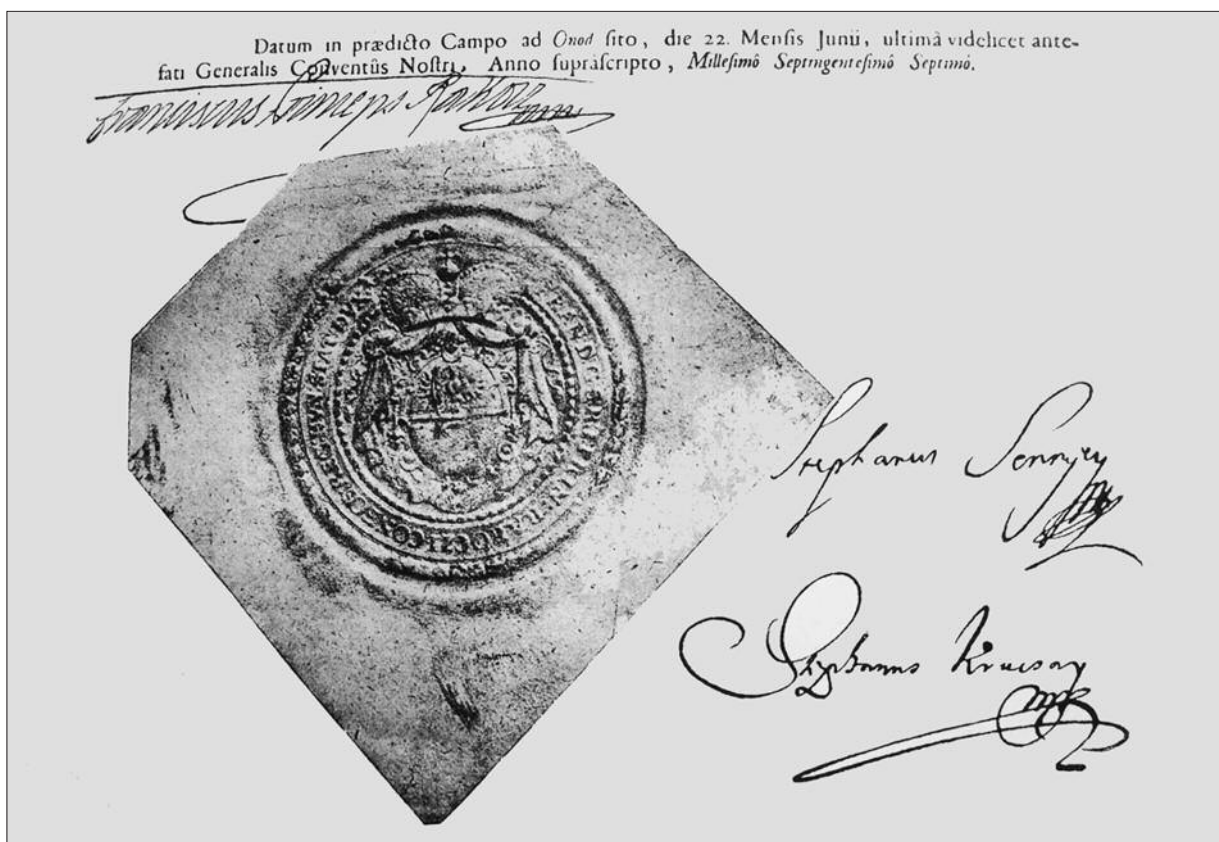
tokait és eperjesi házát elkobozták. „A fejedelem tanácsosát és barátját”, aki 80 éves korában hunyt el, a jaroslawi jezsuita kollégium Ker. Szt. János (ma: Corpus Christi) templomának kriptájában helyezték végső nyugalomra.

Krucsay Miklós (kb. 1650–?) szilágysomlyói plébános, majd a munkácsi Rákóczi-vár káplánja, kassai főszékesegyházi esperes, végül olvasókanonok (ekkor Kassa volt az egri püspökség székhelye). 1697-ben szentszéki bírósági eljárás indult el-

lene, és stallumából felfüggesztették, mert viszonyt folytatott egy szolgálóval. A lány terhes lett, ekkor pénzt adott neki, és férjhez adta egy mészároslegényhez. Befolyásos támogatói révén a következő évben visszahelyezték tisztségébe. Rákóczi Gazdasági Tanácsában tanácsnok lett. 1705-ben csatári apátként írta alá a szécsényi országgyűlés szövetséglevelét.

IRODALOM

- Baranyai H.: Der Krucsay-Altar in Nyírbátor. In: Acta historae artis. 6/3-4. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1959.
- Borovszky S. (szerk.): Magyarország vármegyéi és városai. Szabolcs vármegye. „Apollo” Irodalmi Társaság. Budapest, 1900.
- Entz G., Szalontai B.: Nyírbátor. Képzőművészeti Alap. Budapest, 1959.
- Hapák J.: Krucsay-oltár. Blende BT. É. n.
- Hopp L.: A Rákóczi-emigráció Lengyelországban. Akadémiai Kiadó. Budapest, 1973.
- Mihalik B. V.: Katolikus megújulás az egri egyházmegyében a 17. század utolsó harmadában. Doktori értekezés. ELTE. Budapest, 2014.
- Néző I.: A kisvárdai vár története. Kisvárdai Városszépítő Egyesület. Kisvárdai, 2004.
- Szalontai B.: Nyírbátor, minorita templom és a Krucsay-oltár. Budapest, 2000.
- Szoboszlai Gy.: Egy magyar passiójáték. In: Pócs É. (szerk.) Közösség és identitás. L'Harmattan-PTE Néprajzi Tanszék. Budapest, 2002. 199–232.



10. ábra

Alíráások az ónodi országgyűlés törvénycikkeinek záradékán

Fél évszázada jött létre az első hazai reumatológiai tanszék – Újra van Tanszék Budapesten – A fizioterápiától az immunológiáig

Nem túlzás, hogy három cím is áll egy közlemény élén? Az alábbi tartalmi okokból kéretik ezt megértéssel kezelni, hiszen a tárgyalásmód is ilyen tagozódást mutat.

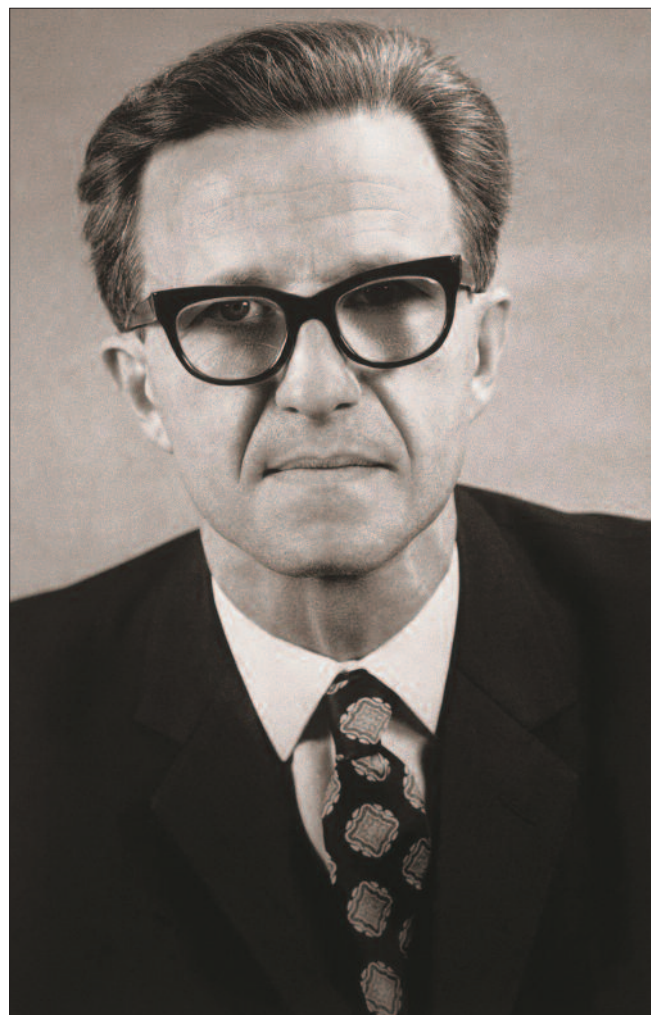
*

Az előkészületek, majd az idevágó rendelkezés nyomán, az ORFI-ban, az Orvostovábbképző Intézet keretében 1971. július 1-jével kezdte meg működését az első magyarországi egyetemi reumatológiai tanszék. Ennek tehát ebben az évben van az 50. évfordulója. A Szabolcs utcai központú intézmény 1956. január 1. óta szolgálta a hazai orvostovábbképzés bázisát. 1961-ben hozták létre 21 tanszékét, de neve csak 1986-ban változott Orvostovábbképző Egyetemre. Húzóerejét az úgy nevezett külső intézetek adták, melyek közül 1971-ben már több klinikai szakma képviselve volt: betűrendben Hematológiai, Klinikai Onkológiai, Neurológiai és Pszichiátriai, Sztomatológiai, Traumatológiai, valamint Tüdőgyógyászati Tanszékek formájában. [1] Ezekhez társult tehát a reumatológia, mint 8. klinikai szakma, szintén országos intézeti telephelyen. Ezen oktatási egységekre túlnyomóan jellemző, hogy az orvoskarokon szervezett formában nem voltak képviselve. A későbbiekben jött létre az Idegsebészeti, illetve a Mellkasi sebészeti tanszék.

Azt, hogy a Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszék létrejött, egyértelműen Farkas Károly (1905–1979) professzor, az ORFI akkori főigazgatója érdemének tartjuk. A szakorvosképző tanfolyamokra addig kizárólag az ORFI-ban került sor, tehát a tanszék felállítása logikus volt. Farkas Károly megtalálta a vezetésre alkalmas személyt is: Bozsóky Sándor (1927–2007) laboratóriumi főorvost, az immunszerológia hazai szakértőjét sikerült a reumatológiai klinikai munkára átállítani.

A tanszék elnevezése nem lehetett kérdéses. Ugyanazt a két fogalmat tartalmazta, mint amelyek az országos intézet nevében is megtalálhatóak: reumatológia és fizioterápia. A történeti igazság az, hogy az 1951-ben létrejött monstre intézmény neve Országos Reuma és Fürdőgyógyászati Intézet volt, de 1968-ban – nagyon helyesen, a rövidítés betűit megtartva – a bővítésre való utalásként a Fürdőgyógyászati Fizioterápiás lett. Ugyanis a teljes fizioterápia az országos intézet működésében hangsúlyos téma volt, sőt, az akkori vezetők komolyan gondolták, hogy a fizioterápiának mint önálló szakmának kellene működnie. [2] Mellesleg a hetvenes években még létrejött egy „nyelvtani” javítás is, amikor az R betű értelme Reuma helyett Reumatológiai lett.

A tanszék fizikailag az ORFI C osztályán, a Lukács épület-



Bozsóky Sándor

ben kezdte el működését, azon a reumatológiai osztályon, melyet Bozsóky Sándor akkor már két éve vezetett. 1980-ban aztán átkerült a 300 ágyas új épületbe, az Árpád fejedelem útjára, a mai helyére. E sorok írója, aki 1984-től volt a Tanszék kinevezett vezetője, a tanszék megalapításának másfél évtizedes évfordulója alkalmából már összefoglalta az addig történeteket. [3]

*

Mint köztudott, az orvostovábbképzés egyetemének 44 évi működés után be kellett zárni a kapuit. Oktatási egységünk 2000. január 1-től a Semmelweis Egyetem Egészségtudományi Karának tanszékeként folytathatta tevékenységét. Ami-

kor ez a kar is megszűnt, minden előzetes ígéret ellenére, az ÁOK-ra nem tanszékként integrálódtunk, hanem mint a III. Belgyógyászati Klinika Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéki Csoportja. A folyamat anatómiai pontosságú részletezésben is olvasható. [4] Az egyetem 2003/2004-es Tanévkönyvében már a csoport két részlege szerepel, egyik a mindenkori helyen, a BIK-ben és a másik az ORFI-ban, „Vezető később kerül kinevezésre” kitétellel. Majd hamarosan Géher Pál, illetve Poór Gyula nyerték el a részlegvezetői posztokat, ahogy az a 2004/2005 Tanévkönyvben már szerepelt is.

Nem sokkal eőtte jöttek létre vidéken az önálló reumatológiai egyetemi oktatási egységek: Szegeden (2000), Debrecenben (2001) és Pécsen (2002). Ezáltal szűnhetett meg hazánkban a szakorvosképzés három évtizede fennálló centrális jellege.

2020-ban viszont a Semmelweis Egyetem úgy határozott, legyen a szakmának Budapesten is önálló oktatási egysége. Az ÁOK Kari Tanácsa 52/2020 (2020. június 9.) határozatával hozta létre a Reumatológiai és Klinikai Immunológiai Tanszék. A határozat annak rendje-módja szerint jutott el a további döntéshozó grémiumok elé, és végül a Tanszék a Szenátus jóváhagyása után október 1-jétől kezdhetette meg tevékenységét, fizikailag ugyanazon környezetben, ahol a korábban berekesztett tanszék, majd azt követően a részleg működött. [5] A tanszéken három fiatal orvos kapott egyetemi állást, és Kellermayer Miklós, az Általános Orvosi Kar dékánja mint munkáltató Prof. Nagy Györgyöt 2020. október 1-jétől 5 évi idő-



Nagy György

tartamra bízta meg a tanszékvezetői munkakör ellátásával. Ezzel ő lett a hetedik hazai kinevezett reumatológiai tanszékvezető egyetemi tanár.

Nagy György 1972-ben született, 1997-ben szerzett Budapesten általános orvostudományi diplomát. A tanszékvezetőnek belgyógyászból, reumatológiából és klinikai immunológiából van szakképesítése. 2004-ben PhD-fokozatot szerzett, 2011-ben habilitált, 2015-ben védte meg MTA doktori értekezését. 2016 februárjától osztályvezető főorvos a Budai Irgalmasrendi Kórházban, mely telephelye az egyetemi tanszéknek. Nagy György 2018-ban lett egyetemi tanár.

Ily módon tehát a részlegek mint oktatási egységek megszűntek Budapesten. A Szenátus rendelkezése szerint az ORFI-ban működött részleg jogutódként létrejött a Reumatológiai és Mozgásszervi Prevenciók tanszéki csoport, amely a továbbiakban a Belgyógyászati és Hematológiai Klinika kötelékében oktat.

*

Tehát fél évszázada a megalakult budapesti tanszék nevében a reumatológia mellett „Fizioterápia” szerepelt, ma pedig „Klinikai Immunológia”.

Jelenleg az egyetemi oktatási egységek neve Pécsen és Szegeden Reumatológiai és Immunológiai Klinika. Debrecenben a sajátos történelmi háttér – a Szegedi Gyula vezette III. számú Belgyógyászati Klinika – miatt és személyi okokból külön tevékenykedik a Reumatológiai Tanszék és a Klinikai Immunológiai Tanszék.

Akárhogy is nézzük, a mozgásszervek belgyógyászata, vagyis a reumatológia hazánkban (is) a gyakorlati megvalósulás fő színtere, a fürdőhelyek felől indult el hosszú útjára. Ennek felelt meg az a tény is, hogy a szakképzés 1923-as bevezetésekor a diszciplína neve „Természetes gyógymódok szakorvosa” volt, és csak 1948-ban változott „Reumatológia és fizioterápia”-ra (később fizioterápiára). Természetesen ezekben az időkben a fizioterápiás eljárások a terápia jelentékeny részét foglalták el. A mozgásszervi panaszok ellen használt gyógyszeres kezelések egyre bővülő palettája és a műtéti lehetőségek (például protézisek) szédületes elterjedése háttérbe szorította fizioterápiát. Pedig az említett nagyszerű előre lépések révén kialakult helyzet nem nélkülözheti a fizioterápiával elérhető eredményeket!

Más részről viszont nem lenne szabad azt hinni, hogy a fizioterápia egyenlő a reumatológiával. Már csak azért sem, mert az orvosi szakmák nagy részének is kellően igénybe kellene venni a fizioterápiát. Vagyis a fizioterápia nem a reumatológiához kötött fogalom, hanem minden szakmát kiszolgáló általános kezelési eljárás. Erre az elgondolásra vezethető vissza az a lépés, hogy 1993-ban sikerült az önálló fizioterápia szakképesítést és szakvizsgát létrehozni. [6] Megjegyzendő, hogy a szétválasztás nem azt jelentette, hogy a reumatológusoknak ezután kevesebbet kell tudni fizioterá-

piából – és ennek manapság is így kellene lenni. Másrésztől viszont az önálló fizioterápiás szakorvosok tudása és annak a gyakorlatban való kamatoztatása minden szempontból minőségi emelkedést jelentett. Ez a jobbító szándék azonban nem vezetett tartós sikerre. A „Fizikális medicina és rehabilitációs orvoslás” szakképzés bevezetése miatt 2004-ben megszűnt az egy évtizeden át funkcionáló rendszer, így aztán azóta nem szerezhető hazánkban önálló fizioterápia szakképesítés.

Mielőtt az immunológiára rákanyarodnánk, szabadjon enyhe kiemeléssel megjegyezni, hogy nem csak a fizioterápiától az immunológiáig vezet az 50 év tanévi működés tartalmi változása, hanem ellenkező irányban is van közlekedés. Bozsóky Sándor sui generis laboratóriumi immunológus volt, de küldetése teljesítése közben eljutott a fizioterápiáig. [7, 8]

Az egyetemi hármaskörből most a kutatással nem foglalkozunk, a fejtegetés alatti kérdés szemszögéből tekintünk a gyógyító és oktató munkára. Az említett három vidéki oktatási egység klinikai munkája vállaltan szinte kizárólag a reumatológia gyulladásos, sőt, főleg autoimmun megbetegedéseire szorítkozik. Ezzel ellentétben, a budapesti tanszék a betegek ellátása során, noha nevében ugyanúgy klinikai immunológia, mint az említettek – alapvetően, az ORFI, BIK folyamatos múltjából és jelenlétéből fakadóan –, a járó- és fekvőbetegek vonatkozásában egyaránt valamennyi mozgásszervi panasszal jelentkező beteggel foglalkozik. Ebből következően biztosítva van a teljes reumatológiai vertikumra vonatkozó kellő gyakorlati tapasztalat. Az utóbbi két évtizedben a biológiai terápia elterjedése révén a klinikai immunológia fontossága felerősödött a reumatológiában, ami egyben a szakma presztízsét is emelte.

Kérdés, hogy az imént vázoltak milyen hatással bírnak az oktató munkára? El kell különíteni az orvostanhallgatók oktatását, a szakképzési feladatokat, sőt még szólni érdemes a háziorvosok reumatológiai képzéséről is.

Nem vitás, hogy amilyen kis szelet jut a graduális képzésben a reumatológiára, abban az említett ellentmondás ellenére, talán inkább csak az elméleti oktatásban, kellően megjelenik minden fontos kérdés. Nyilvánvaló, hogy a fizioterápia tárgyköre teljesen mostoha marad a hallgatók számára. Az sajnos továbbra is fennáll, hogy az orvoskarokon végzőink reumatológiai tudása, főleg gyakorlati ismereteik, messze nem felelnek meg az ismereteink szerinti európai szintnek.

A szakképzés törzsképzésen túli ideje jószerivel teljes mértékben az adott reumatológiai munkahelyen történik meg. Így – a korábbiakkal ellentétben – az oktatási egységeknek szerény szerep jut a szakorvosok kiképzésében, hacsak nem mutatnak ebben egyedi aktivitást. A gyakorlati és elméleti

szakvizsga profiljának kialakítása viszont már meghatározóan a klinikáktól, tanszékektől függ. Remélhetőleg ezek során nem kerülnek túlsúlyba az immunológiai vonatkozások, hiszen a jövő szakorvosai túlnyomórészt nem ezekkel a kórképekkel kénytelenek foglalkozni a mindennapi gyakorlatukban, hanem a reumatológiai betegek tömegének ellátásában kell helytállniuk.

És akkor még ott van az oktatási egységek szerepe az „Allergológia és klinikai immunológia” szakképesítésben. Az allergológia-részben nyilván nem tudnak teljes értékűen részt venni, annál inkább a klinikai immunológiában.

Régen ismert tény, hogy hazánkban a mozgásszervi panasszal jelentkezők tömegének ellátása kórosan eltolódott a háziorvosoktól a szakrendelések felé. Ennek alapja a háziorvosok teljes járatlansága az egyszerű esetek megítélésben és kezelésében. Az ok a képzésükben rejlik. Önkényes kiemelésem, hogy a háziorvosi szakképzésben a belgyógyászati, gyermekgyógyászati, sebészeti, neurológiai, pszichiátriai, sürgősségi ellátásra vonatkozó kötelező gyakorlatok mellett mennyiben hasznos manapság a szülészet-nőgyógyászatra fordított idő – szemben a gyakorlatban majd igazán fontos reumatológia teljes hiányával. Jogosan határozta meg Poór Gyula a feszítő igényt és célt: „A háziorvosok szakképesítésében fontos a mozgásszervi ismeretek és készségek erősítése, mely alkalmassá teszi őket a leggyakoribb mozgásszervi kórképek definitív ellátására, valamint a gyulladásos betegségek felismerésére és szakcentrumba történő gyors beutalására.” [9]

IRODALOM

- [1] Az Orvostovábbképző Intézet huszonöt éve 1956–1981. Endrőczy E. (szerk.) OTKI, Budapest, 1981.
- [2] Bozsóky S., Farkas K., Irányi J., Kérdő I.: A fizioterápia egyetemi oktatásának kérdése. *Népegészségügy* 1976, 57, 172–177.
- [3] Gömör B.: 15 éves az Orvostovábbképző Intézet Reumatológiai és Fizioterápiás Tanszéke. *Magy. Reumatol.* 1986, 27, 202–204.
- [4] Gömör B.: Tanszéki történet. *REUMA-INFO* 2003, 3. 33–36.
- [5] Semmelweis Hírek. 2021. február 3. Internet
- [6] Gömör B.: Szakorvosképzés reumatológiából és fizioterápiából. A szíamí ikrek szétválasztása. *Magy Reumatol* 1993, 34, 455–460.
- [7] *Physiotherapia*. Szerk.: Bozsóky S., Irányi J. Medicina, Budapest, 1974.
- [8] Bozsóky S., Irányi J.: A fizioterápia gyakorlati alkalmazása. *Medicina*, Budapest, 1979.
- [9] Poór Gy.: Reumatológia. In: A hazai orvosi szakmák helyzete és perspektívái a 21. század elején. I. Szerk.: Kosztolányi Gy., Csiba L. MTA V. Orvosi Tudományok Osztálya, Budapest, 2019.

Gömör Béla

Kaleidoszkóp

KOVÁCS ATTILA

Mai rovatunkban az őszi hónapokkal kapcsolatos érdekességekbe nyerünk bepillantást.

Évente szeptember 21-én rendezik meg az Alzheimer-kór világnapját. Ezt a viszonylag gyors leépüléssel járó neurodegeneratív kórképet a német Alois Alzheimerről nevezték el, aki neurológusként 1907-ben, elsőként írta le a betegség jellemzőit. A kórkép lényege a gondolkodás és a kognitív funkciók beszűkülése, a habitus megváltozása, majd hamarosan a demencia megjelenése, teljes leépüléssel.

A kétezres évek közepén világszerte több mint 24 millió ember szenvedett demenciában, ennek kb. 70 százalékaért az Alzheimer-kór volt a felelős, előfordulása azonban emelkedett, 2010-ben már 35 millió demens beteg élt a Földön. Sajnos, 2030-ban várhatóan kb. 65 millió ember szenved majd demenciában. Előfordulása az életkor előrehaladtával növekszik, a 65 év felettiek kb. 5 százaléka, a 80 év felettiek kb. 20 százaléka érinti. A hazai betegek száma mintegy két-százezer főre tehető.

Az Alzheimer-kór pontos kiváltó oka lényegében ismeretlen, létrejöttében fontos szerepet tulajdonítanak a genetikai hajlamnak és napjainkra már több génváltozatról ismert, hogy fokozhatja a betegség kialakulásának valószínűségét. A genetika mellett a környezeti tényezők is jelentősek lehetnek, ezek között leírták például a korábbi fejsérüléseket, cerebrovaszkuláris történéseket, a hipertóniát, diabéteszt és a depressziót is. Kialakulásában nem csak immunológiai eltérések, illetve anyagcserezavar játszhat szerepet, de szocio-ökonomiai tényezőket is felelőssé tettek, mivel a betegség magasabban iskolázottabbaknál, jobb jövedelmi helyzetben lévőknél ritkábban figyelhető meg. A kutatók még egyes étkezési szokásokat is véleményeztek, a betegek jelentős része ugyanis kielégítő kalóriabevitel mellett is jelentősen lefogy. Családi halmozódás esetén egyes prekursor fehérjék génmutációja volt igazolható. Egy nemrégii tanulmány szerzői kétszer annyi herpeszvírust mutattak ki az Alzheimer-kórban elhunytak agyszövetében, mint azokéban, akik nem szenvedtek ebben a betegségben.

A betegség hátterében az agy bizonyos területein kialakuló plakkok és zárványok állnak. A kórkép gyanúja a beteg és a családtagok kikérdezése, a különböző kognitív funkciókat vizsgáló tesztek, valamint egyes képalkotó és laborvizsgálatok alapján merül föl, de egyértelmű diagnózist csak az agy szövettani vizsgálata adhat.

Bár az Alzheimer-kór adekvát terápiája egyelőre még nem megoldott, nem áll rendelkezésre olyan gyógyszer, amellyel meg lehetne akadályozni a betegség progresszióját, bizonyos szerek átmenetileg enyhíthetnek a tüneteken. A betegek

előbb-utóbb állandó segítségre szorulnak, ami jelentős pszichés és anyagi megterhelést jelent az őket gondozók számára. A kórkép az egyes páciensekben változó sebességgel progrediál, a várható túlélés a demencia megjelenésétől számítva kb. 3–10 év, átlagosan 4–5 év.

A fejlett nyugati világban az Alzheimer-kór az egyik legköltségesebb betegségnek számít.

A pszichopatológiai és neurológiai kórtünetek két típusát különíthetjük el, a kognitív és a nem kognitív tüneteket.

A kognitív kórtünetek közé tartoznak pl. a memóriazavar, a végrehajtó működések zavara (cselekvés előre tervezése, döntéshozatal, megosztott figyelem), az afázia (beszédzavar), az apraxia (begyakorolt mozgások elvégzésére irányuló képesség elvesztése), az agnózia (érezelt tárgyak vagy lények fel nem ismerése).

A nem kognitív tünetek közé soroljuk pl. a hallucinációkat, téves eszméket, az affektív zavarokat (depresszió, szorongás, félelemérzet), az agresszivitást, az indíték és késztetés zavarát (nyugtalanág, fokozott mozgástörekvés), a személyiség megváltozását, valamint egyes egyéb neurológiai tüneteket (járásnehezítettség, vegetatív zavarok).

A kórkép lefolyását általában négy szakaszra osztják, melyek az első tünetek megjelenésétől a végállapotig progresszív, egyre súlyosbodó jelleggel mennek át egymásba.

Az első szakaszt preszimptomatikus demenciának nevezik. Kezdetben általában a rövid távú memória zavara észlelhető. Ehhez kismértékű kognitív hanyatlás társul, a beteg problémamegoldó képessége, térbeli tájékozódása és elvont gondolkodása csökkenni kezd. Már ebben az időben előfordulhat a betegnél a karaktere megváltozása, depresszió, illetve közönyösség is. Fontos megemlítenünk az enyhe fokú szellemi hanyatlás fogalmát, amely az életkorhoz képest fokozott mértékű feledékenység és szellemi hanyatlás. Ez még nem zavarja nagyobb mértékben az érintett páciens mindennapi életvitelét, tevékenységét és nem teljesíti a demencia kritériumait sem. A beteg az ún. Mini mentál skálán 24 pont felett teljesít. Bár ennek az állapotnak több más oka is lehet, ezeknek a betegeknek mintegy egyötödében a későbbiekben manifeszt Alzheimer-kór alakul ki.

A kórkép második periódusa az incipiens demencia. Itt már tovább romlik az emlékezet és a gondolkodóképesség, előbb-utóbb emiatt orvosi vizsgálatokra kerülhet sor. Ilyenkor jellemző módon a rövid távú memória károsodik erősebben, a hosszú távú még kevésbé. A beteg képtelen újabb ismereteket megjegyezni és emlékezetébe vésni, ugyanakkor

a hajdan vele történeteket jól fel tudja eleveníteni. Jellemző a névmémória csökkenése. Az explicit memóriával ellentétben az implicit memória viszonylag megkímélt, a beteg a korábban megtanult cselekvéseket, mozdulatsorokat nehezebben felejt el (pl. hogyan kell gombot varrni, elmosogatni). A korábbi lexikális tudás felidézése, előhozása a betegség korai szakában nagyjából ugyancsak megtartott, de egy idő után már rohamléptekben károsodik, például a betegnek egyre nehezebb képeken megnevezni azt, amit a képeken lát. A szókincs is egyre szegényesebbé válik, emellett szótalálási nehézségek támadhatnak. Az eddig említett tünetekhez az érzékelés (agnózia), vagy a motoros funkciók is zavara is megfigyelhető (apraxia). Ebben a stádiumban a beteg még képes lehet önálló életvitelre, bár a számára idegen környezetben már nehezen találja fel magát, és más támogatására szorul.

További progresszió esetén következik a harmadik szakasz, a definitív (középsúlyos) demencia ideje. A korábban megfigyelt eltérések romlást mutatnak, a beteg az önálló életvitelre fokozatosan képtelenné válik. Már alig emlékszik szavakra, nevekre, a beszéde emiatt sokszor akadozó, sokat ismételi, a szóhasználata sokszor nem adekvát. Az olvasás és az írás képessége fokozatosan romlik, majd azokat teljesen elveszíti a beteg. A memóriazavar tovább súlyosbodik, a beteg esetleg nem ismeri fel ismerőseit, hozzátartozóit. Ekkorra már a korábban viszonylag megkímélt hosszú távú emlékezet is súlyosan károsodik. Az Alzheimer-kóros beteg magatartása is megváltozik, érzelmileg labilissá válik, könnyebben elkóborol otthonról. Bármilyen külső ok nélkül is ingerlékeny lehet, sírva fakadhat vagy éppen fenyegetőleg lép föl mással szemben. Hallucinációk és téveszmék is előfordulhatnak ilyenkor már. A beteg sokszor napfelkeltekor vagy napnyugatkor válik zavarttá. Nincs már betegségbelátása, nincs tisztában a helyzetével és állapota súlyosságának fokával (anozognózia). A motoros funkciók progresszív károsodása is fellép, a mozgáskoordináció romlása miatt egyensúlyzavar léphet fel, fokozódik az elesés rizikója. Mindezek mellett a vizelet és székletartási nehézségek, az inkontinencia valószínűsége is megnő. Elmondható, hogy az Alzheimer-kórban szenvedők gondozása, mindennapi ellátása komoly megterheléssel jár az őket ellátó személyekre.

A negyedik, végső szakasz már maga a súlyos fokú demencia. Ekkorra a páciens mentálisan és testileg is teljesen leépül, az őt ápolók teljes segítségére szorul. Sokszor más beszélni sem képes, vagy esetleg egyszerű szavakat és kifejezéseket használ. A beteg apátiába süllyed, nem eszik, nem kel föl magától, és már primitív cselekvéseket is csak mások segítségével tud elvégezni. A halál végül rendszerint a mozgásszegény állapottal összefüggő valamilyen külső tényező miatt következik be, valószínű a decubitusok megjelenése, a fokozott infekciójuk.

Az Alzheimer-kórra a cortexben és néhány subcorticalis területben meglévő neuronok és szinapszisok számának egyre fokozódó csökkenése jellemző. A sejtpusztulás miatt az



1. kép

Dr. Alois Alzheimer (1864–1915)

érintett agyterületek sorvadni kezdenek. Jellemzően a frontális lebeny, a temporális lebeny, a parietális lebeny atrofizálódik, az occipitális lebeny viszonylag megkímélt. Makroszkóposan is látható a gyrusok elkeskenyedése, a köztes sulcusok kiszélesedése. Az érintett agyterületek sorvadása képalkotó vizsgálatokkal is kimutatható. A képalkotás segítségünkre lehet az Alzheimer-kór, valamint az enyhe mentális hanyatlás differenciálására is. Idős, de egészséges emberek agyával összehasonlítva a fenti eltérések kifejezettebbek lesznek. Hisztológiai vizsgálat során amiloid plakkok, illetve neurofibrilláris kötegek figyelhetők meg az érintettek agyszövetében.

Ezt a betegséget a kóros fehérjefeltekeredés (protein folding) következtében létrejövő proteopátiák közé sorolják. Leginkább a tau protein és a β -amiloid peptid felhalmozódását figyelték meg.

Az Alzheimer-kórt a gyakorlatban a saját és heteroanamnézis, a különböző neuropszichológiai tesztek, valamint egyes képalkotó vizsgálatok leletei alapján diagnosztizálják. A betegség és más, szintén demenciával járó kórképek elkülönítésében segítségünkre lehetnek pl. a CT-, MRI-, PET-, esetleg SPECT-vizsgálatok.

A potenciális rizikótényezők között sorolják fel, mint biztosakat: életkor, családi halmozódás, dohányzás és az apolipoprotein E4 allél megléte. Lehetségesnek tartják a női nemet, a születéskori magasabb anyai életkort, az alacsony iskolai végzettséget, depresszió vagy pajzsmirigybetegetség fennállását, illetve előző koponyatraumát. Potenciális rizikófaktor lehet az idült alkoholfogyasztás, a stressz és a vaszkuláris kockázati tényezők is. Protektív hatást tulajdonítanak a magasabb iskolai végzettségnek, ösztrogénnek, gyulladásgátlók vagy diuretikumok korábbi szedésének.



Október utolsó napján, 31-én tartják hagyományosan a reformáció napját, annak emlékére, hogy 1517-ben ezen a napon függesztette ki Luther Márton a wittenbergi vártemplom ajtajára 95 tételét, melyekben a bűnbocsátó cédulák árusítását ítélte el. Martin Luther, vagy, ahogy itthon hívjuk: Luther Márton Eislebenben született (ma Lutherstadt Eisleben), 1483-ban. Őt tekintik a protestáns reformáció szellemi atyjának. Ágoston-rendi szerzetes volt, teológus és professzor, a wittenbergi egyetemen volt a Biblia tanára. Hitújítóként kezdetben szerette volna a katolikus egyházat egységben tartani. Karizmatikus személyisége, valamint írói képességei révén széles körben hangot adtak nézeteinek, így hamarosan véget ért a katolicizmus európai hegemoniája. Biblia-fordítása a német nyelvterületen ma is az egyik legszámtottevőbb.

A reformációt kezdetben különböző dátumokon ünnepelték: Luther születése évfordulóján (november 10.), illetve halála napján (február 18.), vagy az Ágostai hitvallás hivatalos felolvasásának napján (június 25.). 1667-ben, mely a 95 tétel nyilvánosságra hozásának 150. évfordulója volt, a szászorzási evangélikus egyházi főtanács elrendelte, hogy október 31-én ünnepeljék meg ezt a napot, amelyet a vallásjavítás kezdőpontjának tekintettek.

Magyarországon is jelentős hagyománya lett a nap megünneplésének, a legtöbb protestáns gyülekezet ünnepi istentiszteletet tart ezen a napon. 1939 óta pedig október végén rendezik meg az Országos Protestáns Napok ünnepségsorozatát hazánkban.

A reformáció napja hivatalos állami ünnep lett Németország egyes szövetségi államaiban (Brandenburg, Mecklenburg-Elő-Pomeránia, Szász-Anhalt, Szászország, Thüringia) és Szlovéniában, míg másutt a protestáns egyházak az október 31-e utáni vasárnapon tartják meg.

A reformáció tanai néhány éven belül Magyarországon is elterjedtek a német származásúak által. Eleinte főleg a városi polgárság bizonyult fogékonyaknak az új eszmékre. Luther Márton eszméire építették a lutheránus (evangélikus) egyházakat. A Magyar Királyság három részre szakadása és a nemzeti újra egyesítő törekvések ugyanakkor kedveztek a reformáció térhódításának a magyarság egésze körében, valóságos nemzeti eszmévé vált a katolikus Habsburgokkal szemben. A re-



2. kép

Luther Márton (1483–1546, id. Lucas Cranach festménye, 1529)

formációnak köszönhetjük a magyar nyelv és irodalom látványos fejlődését is ebben az időszakban.

A magyar reformáció mozgalmát Dévai Bíró Mátyás indította el. Miután az ország három részre szakadt, a reformáció jelentős vezéregyéniségei a királyi Magyarország területén Károlyi Gáspár, Erdélyben a magyarok között Heltai Gáspár, a szászok között Johannes Honterus, a török hódoltság területén Méliusz Juhász Péter voltak.



Az őszi első két hónapjával kissé hosszabban foglalkoztunk, ezért a november hónapot most Juhász Gyula (1883–1937) Anakreoni dal című költeményével idézzük meg.

November hús derűje
Még néha tündököl ránk
S az őszi hold ezüstjén
A régi nyár bucsúzik.
Késő szüret se hív már
S korán köszönt az alkony
S a dérvert őszirózsák
Halálosan fehérek.
Sebaj, ha jó az estve,
Az álmok visszatérnek
És kísérteti búsan
Zenél a szél a parton,
A parton, mely mienk még.
(A másik is mienk lesz,
Hol a szelíd halál vár



Magányos ciprusával
És néma kőkereszttel.)
Addig, bús cimboráim,
Tűnt esték mámorától
Szelíden ittasuljunk,
Míg a mély Léthe árja
Még messze zúg az éjben.

IRODALOM

- [1] Tariska P.: Alzheimer kór, Golden Book kiadó, Budapest, 2000.
- [2] Szikszay T. (2009): Kenyér Elemér – Blog az Alzheimer-kórral szemben 2005–2007. Debrecen.
- [3] Gecse G.: Vallástörténeti kislexikon, Kossuth Kiadó, Budapest, 1983.



3. kép

Juhász Gyula szobra (Segesdi György, Szeged, Tisza-part, 1957)



In memoriam Dr. Dankó Katalin (1952–2021)

A Debreceni Egyetem Belgyógyászati Intézet Klinikai Immunológiai Tanszéke mély megrendüléssel tudatja, hogy Dankó Katalin Professzor Asszony, a hazai klinikai immunológia meghatározó alakja, a gyulladásos izombetegségek kezelésének, kutatásának nemzetközi és hazai szaktekintélye 2021. augusztus 9-én az esti órákban eltávozott közülünk.

Prof. Dr. Dankó Katalin 1952. december 2-án született Nyíregyházán.

1971-ben a nyíregyházi Krúdy Gyula Gimnáziumban érettségizett. 1977-ben végzett a Debreceni Orvostudományi Egyetemen, és az akkori III. sz. Belgyógyászati Klinikán kezdte meg munkáját, majd az ennek utódjaként működő Belgyógyászati Klinika C épületében dolgozott haláláig. A Klinikai Immunológiai Tanszék társprofesszora volt.

1982-ben belgyógyászati szakvizsgát tett, ugyanebben az évben egyetemi tanársegéd lett. 1986-tól két évet töltött a Bostoni Egyetemen. 1991-ben egyetemi adjunktusnak, majd 1997-ben egyetemi docensnek nevezték ki. 1995-ben védte meg kandidátusi disszertációját, 1997-ben PhD doktori oklevelet szerzett, 1999-ben habilitált. 2001-ben allergológiai és klinikai immunológiai, majd 2005-ben reumatológiai szakvizsgát szerzett. 2005-ben védte meg MTA doktori értekezését „Gyulladásos izombetegségek klinikai és immunológiai sajátosságainak tanulmányozása” címmel. 2010-ben egyetemi tanári kinevezést kapott.

Pályakezdként Prof. Dr. Kávai Mária, majd Prof. Dr. Szegedi Gyula akadémikus, egyetemi tanár irányításával tanulmányozta a polymyositis/dermatomyositis pathogenezisét, majd önálló kutatócsoportot vezetett. Előadásai és tudományos publikációi is a gyulladásos myopathiák témaköréből születtek. Pályafutása alatt témavezetésével összesen 44 külföldi és magyar hallgató írta meg pályá- vagy diplomamunkáját. Az általa mentorált TDK-hallgatók számos alkalommal érték el TDK-konferencián helyezést, különdíjat. A Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola törzs-

tagja, akkreditált oktatója volt. Rendszeresen tartott PhD-kurzusokon előadásokat. Vezetésével 6 PhD-hallgató védte meg sikeresen tézisé. Tudományos aktivitását jól jelzi, hogy az általa alakított myositis munkacsoportban jelenleg is 4 PhD-hallgató dolgozik.

Aktív publikációs tevékenységét 22 könyvfejezet, 130 tudományos közlemény jelzi, melyek impakt faktora 253, cikkeire mintegy 5000 esetben hivatkoztak. Eredményeiről számos hazai és nemzetközi kongresszuson beszámolt.

A klinikai gyógyító és kutatómunka mellett 43 éven át rendszeresen és aktívan részt vett az egyetemi oktatásban, tantermi előadások megtartásával és gyakorlatok vezetésével magyar és angol nyelven. Jelentős szerepet vállalt a „Klinikai immunológia” című könyv társszerkesztőjeként annak megírásában. Rendszeresen meghívott előadója volt a Debreceni és a Semmelweis Egyetem által szervezett továbbképző tanfolyamoknak és a háziorvosok immunológiai és reumatológiai továbbképzésének.

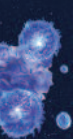
Szerkesztőbizottsági tagja volt többek között az Orvosi Hetilapnak, az Allergológiai és Klinikai Immunológia, a Magyar Reumatológia, Magyar Immunológia és több nemzetközi folyóiratnak is. Számos külföldi folyóirat számára végzett lektorálási tevékenységet.

1978-tól a Magyar Belgyógyász Társaság és a Magyar Immunológiai Társaság, 1980-tól a Magyar Allergológiai és Klinikai Immunológiai Társaság, majd 1990-től a Magyar Reumatológusok egyesületének tagja, majd ez utóbbinak vezetőségi tagja is volt.

Professzor Asszony számos nemzetközi kapcsolattal is rendelkezett. 1999-ben Glasgowban az akkor megalakult International Collaborative Myositis Study Group tagjává választották, 2013 óta a Streering Committee tagja volt. Az International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) tagjaként részt vett az idiopathias inflammatoricus myopathiák terápiás protokollja nemzetközi irányelveinek kidolgozásában. Részt vett a Nemzetközi Myositis Classification Criteria Project munkájában is. A 2006-ban megalakult Myositis Genetics Consortium (MYOGEN) tagjává választották.

2009 márciusában irányításával megalakult az Országos Myositises Munkacsoport.

Munkásságát számos kitüntetéssel és díjjal ismerték el. 2003-ban elnyerte a Széchenyi István Ösztöndíjat. 2012-ben több évtizedes színvonalas, példaértékű, lelkiismeretes oktató, tudományos, gyógyító és közéleti tevékenységéért Miniszteri



Elismerő Oklevél kitüntetést kapott. 2019. szeptemberben az IMACS, melynek tagja volt, Global Genes Rare Champion of Hope Collaboration Award-ban részesült. 2020. szeptemberben a Magyar Reumatológus Egyesülete Bozsóky Sándor-életműdíját kapta meg klinikai és tudományos pályafutása elismeréseként.

Dankó Katalin Professzor Asszony nagy munkabírási orvos, a gyulladásos izombetegségek nemzetközileg is elismert vezető szakembere volt, aki tudását élvezettel adta át kollégáinak, tanítványainak. Szabadidejében nagyon szere-

tett túrázni, sétálni, komoly zenét hallgatni, koncertre járni. Harmonikus házasságban élt imádott férjével, Jánossal.

Dankó Katalin Professzor Asszony színes és gazdag életpályát hagyott maga mögött, amely a jövő orvosai számára példaértékű. Távozásával a magyar immunológia egyik meghatározó egyéniségétől búcsúzunk. Tanítványai, munkatársai, betegek körében nagy űrt hagyott maga után.

Emlékét örökre megőrizzük.

Dr. Tarr Tünde

Kongresszusi naptár

Dátum	Rendezvény	Helyszín	Szervező	Információ
2021				
október 6.	XXIII. MIT-MLDT Laboratóriumi Szakmai Továbbképző Tanfolyam: Immunmetabolomika	Budapest (Honvédkórház)	Dr. Miklós Kata	katamik@gmail.com
október 6-9.	6 th CORA congress and LUPUS2021 congress	ONLINE	Kenes	cora.kenes.com, www.kenes.com
október 15-16.	MRE Észak-Kelet Magyarországi szekciósülés	Eger (Hotel Korona)	Dr. Szamosi Szilvia, MRE, Congress Service	www.congress-service.hu; szamosi.szilvi@gmail.com
október 20-22.	Magyar Immunológiai Társaság (MIT) kongresszusa	Kecskemét	MIT	www.mit.hu
október 28-november 28.	Haladás a reumatológia és immunológia területén	ORFI/ONLINE	Prof. Dr. Poór Gyula	www.galatour.hu
november 4-6.	Klinikai Immunológiai Interdiszciplináris Fórum (KIIF) (kötelező szintentartó)	Debrecen, DAB székház	Dr. Tarr Tünde, Weco Travel	www.makit.hu
november 5-9.	ACR (American College of Rheumatology) congress	ONLINE	ACR	www.rheumatology.org
november 12-14.	Magyar Balneológiai Egyesület nagygyűlése	Harkány		www.balneologia.hu; veres@eqcongress.hu
november 17-19.	Osteológiai Kongresszus	Balatonalmádi	MBE, Expert Quality, MOOT	www.osteoporosis.hu
2022				
március 17-19.	DROP9	Debrecen	Prof. Dr. Szekanez Zoltán, Congress Service	www.congress-service.hu
június 1-4.	EULAR kongresszus	Koppenhága	EULAR	www.eular.org
június 9-14.	13 th International Congress on Autoimmunity	Athén	Kenes	www.autoimmunity.kenes.com
szeptember 22-24.	MRE (Magyar Reumatológusok Egyesülete) vándorgyűlés	Sopron	MRE	www.mre.hu
november 18-20.	Magyar Balneológiai Egyesület nagygyűlése	Lakitelek	MBE	www.balneologia.hu
december 1-3.	Central European Congress of Rheumatology (CECR)	Pozsony	Dr. Zelmira Macejova	www.cecr2020.sk

Útmutató szerzőinknek

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Közlemény:

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

Könyvfejezet:

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

Könyv:

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

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

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

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

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