

**Válasz Dr. Csörgő Sándorné dr. Bata Zsuzsanna, az MTA doktora, egyetemi tanár
opponensi véleményére**

Köszönöm Dr. Bata Zsuzsannának, hogy értekezésem bírálatát elvállalta, nagyon köszönöm a gondos, részletekbe menő kritikai értékelést, valamint pozitív bírálatát.

Válaszok a bíráló megjegyzéseire:

1. A munka egyes részleteinek különállóságára vonatkozó kritikai megjegyzését elfogadom. A sclerodermás betegek csaknem 20 éve végzett követése során valójában a klinikai gyakorlat hozta a választott témákat. A munkacsoportunk és a kollaborációban részt vevők kezében levő, részletekbe menő vascularis vizsgálatokat lehetővé tévő módszerek adták az alapot a micro- és macrovascularis vizsgálatok elvégzésére, amiknek a hangsúlyát nemcsak az adja, hogy a SSc pathomechanizmusának alapja a microcirculatio kóros volta, hanem az is, hogy az elmúlt évtizedben került igazán fókuszba a szisztémás autoimmun kórképekben jelentkező korai, accelerált atherosclerosis, mint vezető halálzási kórok. Hasonló okból vizsgáltuk a malignus betegségek előfordulási gyakoriságát, ami ugyancsak magasabb az autoimmun kórképekben és a halálzási statisztikákban is az elsők között van.
A betegek gyakorlati gondozása során rendszeresen felmérjük a belső szervi manifesztációk fennállását, változását és ebből valóban kissé önkényesen történt a gastrointestinalis manifesztációk kiemelése. A további munkánkban természetesen folytatjuk a részletes elemzést (pulmonalis artériás hypertonia, cardialis manifesztációk elsősorban). A társuló kórképek közül az SSc-RA overlap fordul elő leggyakrabban, emiatt került ez a téma kiválasztásra.
2. A „Betegek és módszerek” fejezet felosztására, leírására többféle változat is született, de a téma összetettsége miatt talán nem is lehet igazán optimális megoldást találni, mindenesetre köszönöm a bíráló megjegyzését, egyetérték vele. A betegek kezelésével kapcsolatos információk is részben amiatt nem kerültek egyenként leírásra, mivel a különböző vizsgálatokban eltérő betegszámmal kaptak ilyen vagy olyan gyógyszerelést, amit egyenként kellett volna részletezni. Tekintettel arra, hogy ez a vizsgálatok többségében az adott vizsgált csoportban nem változott illetve azok eredményeit nem befolyásolta, csak ott került kiemelésre ahol ennek tényleges szerepe lehetett (pl. a rosuvastatin kezelés mellett alkalmazott kezelés vagy a malignus daganatok vizsgálatakor az előzetesen alkalmazott citosztatikus kezelés).
3. A betegeinkben a malignus betegségek előfordulását a Health for All adatbázis magyar populációra vonatkozó adataival vetettük össze, ami talán nem került megfelelően kihangsúlyozásra a munkában, amiért elnézést kérek.
4. A betűhibák észrevételét megköszönöm, ezek miatt elnézést kérek.

Válaszok a bíráló kérdéseire:

1. *Az FBN1 gén a 15-ös kromoszómán számos mutációval rendelkezik. A különböző mutációk talaján kialakuló fenotípusokban milyen közös vonások és milyen különbözőségek mutatkoznak?*

A fibrillin 1 és 2 glycoproteinek az extracelluláris matrix meghatározó alkotóelemei, és a fibrosissal járó kórfolyamatok alapvető résztvevői. A fibrillin kódolását biztosító FBN1 és FBN2 gén heterozigóta mutációjához alapvetően 2 klinikai kórforma tartozik, a FBN1 mutáció következtében kialakult Marfan szindróma és a FBN2 mutáció miatti kongenitális kontraktúras arachnodactylia. Ezen kívül ritkább betegségek (pl. Shprintzen-Goldberg szindróma, Weill-Marchesani szindróma, ectopia lentis szindróma, stiff-skin szindróma) háttérben is igazolódott az FBN1 gén mutációja. Ezekben a betegségekben a klinikai tüneteket a fibrillin glycoproteinek strukturális változásai, a megváltozott polimerképzési tulajdonságai adják és ezáltal elsődlegesen a kötőszöveti vázszerkezet tartófunkciója károsodik, aminek következménye az ezen betegségekre jellemző mozgásszervi eltérések és bizonyos belső szervi eltérések (pl. aorta eltérések Marfan szindrómában).

Ezektől eltérők azok a szisztémás betegségek, ahol fokozott fibrosissal járó folyamat zajlik, mint pl. a szisztémás sclerosis, ahol ugyancsak igazolt bizonyos összefüggés a FBN1 gén mutációjával, de ahol ez nem az egyetlen genetikai háttér, hanem egy komplex folyamat, amiben a kötőszöveti állomány megváltozása csak következmény és alapfolyamat az autoimmun gyulladás illetve microvasculopathia. E két utóbbi pathomechanizmushoz kapcsolódó klinikai tünetek az előző bekezdésben említett betegségekben nem fordulnak elő. (A SSc-n belüli részletesebb fenotípus elemzést a következő válasz tartalmazza).

2. *A „stiff-skin” szindróma mennyiben önálló betegség a szerző szerint? Szisztémás sclerosisban milyen genetikai vizsgálatok történtek az FBN1 gén mutációjával kapcsolatban különböző etnikai populációkban?*

A stiff-skin szindróma ritka kongenitális kórkép, önálló betegségnek tekinthető, ahol a FBN1 gén bizonyos pontjának a mutációja mutatható ki. A mutáció a fibrillin 1 molekula Arg-Gly-Asp aminosavszekvenciából álló, egyedüli integrin-kötő részét érinti a molekula flexibilis hurokrészén belül. A klinikai képet körülírt területre lokalizálódó (vállöv, fartájék, comb) sclerodermához hasonló, de sokkal tömöttebb, szinte kőkemény bőrtünetek jellemzik és nem észlelhetők visceralis eltérések, autoimmun folyamat vagy vasculopathia (Olivieri J és mtsai, Fibrogenesis and Tissue Repair 2010, 3:24). Más szerzők a fokozott kollagén lerakódás mellett a kiserek számának csökkenését észlelték, ami inkább sekunder ún. kizorításos eltérés, de ugyancsak nem volt direkt vasculopathiás eltérés az erek falában. Emellett nem volt magasabb a gyulladásos mediátorok mennyisége és nem volt eltérés a kontrollhoz képest a pro-fibroticus citokinek mennyiségében sem (Guiducci S és mtsai, Rheumatology 2009, 48:849-852).

Szisztémás sclerosisban a FBN1 gén mutációinak és a betegség megjelenésének összefüggését legnagyobb betegszámban először a Choctaw indiánoknál és a japán populációban vizsgálták (Tan FK és mtsai, Arthritis and Rheumatism 2001, 44:893-901). A vizsgálat a FBN1 génen belül 5 single-nucleotid polimorfizmust (SNP) igazolt, amiből egy vezet a fehérjeláncban tényleges aminosav cseréhez (SNP-4). A talált SNP-k jelentős része intron régióban volt és ezen belül az SNP-1 (T→C) mutatott szignifikáns összefüggést a betegség megjelenésével a Choctaw indiánokban, de a japán betegekben

nem. Részletesebb fenotípus vizsgálat a japán betegek esetében történt, ahol nem volt összefüggés az SNP-1 allél és a bőrtünetek kiterjedtsége (diffúz és limitált forma) között illetve az anti-Sc170 vagy anticentromer antitest között. Viszont az SNP-2 (C allél), SNP-3 (G allél) és SNP-5 (G allél) előfordulás szignifikánsan magasabb volt a limitált kórfarmában a diffúzhoz képest. A SNP mellett a FBN1 gén haplotípus vizsgálatai is megtörténtek, amelyen belül 11 haplotípust igazoltak. Ezek közül 2 (haplotype 5, 6) csak a Choctaw SSc betegekben volt jelen, míg 4 másik csak a nem beteg kontrollokban. A japán betegekben a 6-os haplotípus volt szignifikánsan emelkedett elsősorban a lcSSc-ben, míg az 5-s haplotípus dcSSc-ben.

Nagyobb betegszámon végzett európai vizsgálat olasz és francia betegekben (> 250 beteg) történt, ahol nem találtak összefüggést a FBN1 gén polimorfizmus és a betegség között (Wipff J és mtsai, J Rheumatol 2008, 35:643-649.)

A szervi manifesztációkra vonatkozó részletesebb vizsgálat a FBN1 gén mutációinak függvényében nem történt és egyelőre nincs részletesebb adat az említett mutációk funkcionális vagy strukturális szerepére vonatkozóan sem. Az egyéb genetikai vizsgálatok azt mutatják, hogy a FBN1 gén közeli egyéb gének is befolyásolják a fenotípus megjelenését.

3. *Lehet-e tudni, hogy az endothel elváltozások a fibrillin mutációban szenvedőkön is fellelhetők-e?*

A fibrillin 1 microfilamentumok termelésében részt vesznek a kis vér- és nyirokerek endothel sejtjei és a molekula lerakódását is befolyásolják az extracelluláris matrixban. Ez a folyamat kórosan megváltozik sclerodermában és a normál felé befolyásolható cyclophosphamid kezeléssel (Villano M és mtsai, Arthritis Res Ther 2013, 15:R90). Ugyanakkor a vizsgálat nem tér ki a háttérben álló FBN1 gén mutációjára illetve a fibrillin mutációhoz kapcsolt említett kórképekben sem igazoltak endothel eltérést vagy tényleges vasculopathiát az irodalmi adatok alapján.

4. *A Choctaw indiánok betegsége mennyiben különbözik a szerző által vizsgált szisztémás sclerosisos betegek betegségétől.*

A rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján a Choctaw indiánok betegsége nem különbözik lényegesen az általam vizsgált betegpopulációtól vagy az egyéb populációktól. Hasonló az alcsoportok, diffúz és limitált betegség előfordulási gyakorisága illetve hasonló a belső szervi manifesztációk, betegségsspecifikus autoantitestek előfordulási gyakorisága is.

5. *Rosuvastatin kezelés hatás vizsgálatánál a szerző szerint hogyan értelmezhető a keringésben mért immunkomplex szint. Vannak-e adatok arra, hogy a keringő szintek pontosan milyen viszonyban állnak a szövetben lerakódott immunkomplex szintekkel? Milyen irodalmi háttér támasztja alá a keringő immunkomplex szintek klinikai szignifikanciáját?*

A szisztémás sclerosis alapvetően nem egy immunkomplex (IC) mediált, komplement aktivációval járó betegség, ugyanakkor több tanulmány igazolt a betegségben kóros komplement aktivációt és immunkomplex lerakódást, elsősorban subendothelialisán. Emelkedett serum immunkomplex szintet (a saját vizsgálatunkhoz hasonlóan) is több szerző észlelt (pl. Seibold és mtsai, Arthritis and Rheumatism 1982, 25:1167-1174), de ezek elsősorban korábbi évek vizsgálatai voltak és mivel általában nem igazoltak

összefüggést a betegség aktivitásával, az IC szöveti lerakódásával, további általános IC-vizsgálatok az utóbbi években nem történtek. Inkább a specifikus autoantigén-autoantitest komplexek vizsgálata került előtérbe. Például az anti-topoizomerase I (anti-Sc170) antitest specifikus SSc-ben, elsősorban a diffúz formára jellemző és immunkomplexet képez a topoizomerase I antigénnel és ez az IC kötődik a fibroblastok felszínéhez gyulladásozó kaszkádot aktiválva, ami a fokozott fibrosist eredményezi. Ez a kötődés gátolható alacsony molekulású heparinnal, ami terápiás lehetőség is lehet (Arcand J és mtsai, *Arthritis and Rheumatism* 2012, 64:1632-1641).

Összességében úgy tűnik, hogy az össz immunkomplex szint mérése és változása nem mutat érdemi klinikai összefüggést SSc-ben, de a specifikus IC-nek egyenként lehet szerepe a pathogenezisben, amikre vonatkozóan további vizsgálatok szükségesek. A saját vizsgálatunk is inkább arra hívja fel a figyelmet, hogy az IC termelődés befolyásolására vannak elérhető lehetőségek a gyakorlatban is.

6. *A keringő C3 és C4 szintek csökkenő voltát a kezelés hatására hogyan értelmezi a szerző?*

A szérum komplement szintekre vonatkozóan számtalan vizsgálat történt SSc-ben, észleltek normál, alacsonyabb és emelkedett C3 és C4 szintet is. Végül az Európai Scleroderma Csoport elemzése alapján megtörtént az SSc aktivitási indexnek a felállítása (Valentini G és mtsai, *Ann Rheum Dis* 2001, 60:592-598), amiben az egyik aktivitási marker a hypocomplementemia lett. Ugyanakkor az EUSTAR adatainak feldolgozása során 2540 európai SSc-s betegnek csak 5.2%-nál találtak hypocomplementemiát, és nem igazolódott összefüggés a betegség fennállási idejével, a scleroderma alcsoporttal, a bőrpontszám értékekkel és a klinikai egyéb szervi manifesztációkkal sem. Alcsoport-elemzéssel csak a digitális fekély és hypocomplementemia mutatott összefüggést az anti-centromer antitest pozitív csoportban. A szérum komplement szintek helyett inkább az egyes szervekben történő komplement lerakódásnak lehet szerepe (pl. igazolt a C4d lerakódás sclerodermás vesében, ahol ez a kimenetel szempontjából kedvezőtlen prognosztikai faktor – Batal és mtsai, *Hum Pathol* 2009, 40:332-340).

Saját vizsgálatunkban a normál tartományban levő C3 és C4 értékeket találtunk és a kezelés hatására ez ugyan csökkent, de ugyancsak a normál tartományon belül, így ebből lényeges klinikai következtetés nem vonható le, további vizsgálatok szükségesek.

7. *Vannak-e vizsgálatok szisztémás sclerosis és egyéb thrombózisra hajlamosító eltérések együttes előfordulásával kapcsolatban? A thrombotikus eseményekre hajlamosító antifoszfolipid szindróma SLE társulás jól ismert, vajon jellemző-e más autoimmun betegségben is bármilyen véralvadási zavar gyakoribb előfordulása? (A két kérdés szoros összefüggése miatt a kérdésekre együtt válaszolok)*

SSc-ben a fő pathomechanizmus, az obliteratív microvasculopathia kialakulása során az endothel diszfunkciót az intima és media fibrosisa, megvastagodása, az érlumen szűkülete követi és lokálisan alakulhatnak ki microthrombosisok (a beszűkült ér hemorrheológiai hatása és a kórosan aktivált endothel thrombocytá aktiváló hatása révén). Emellett a tradicionális artériás vagy vénás thrombosisok előfordulási aránya tulajdonképpen nem magasabb, nem emelkedett az örökletes thrombophilák előfordulása és SLE-vel ellentétben nem jellemző szekunder antifoszfolipid szindróma társulása. Ugyanakkor a microangiopathia kialakulásában lehet szerepe az antifoszfolipid antitesteknek. Marie és mtsai (*Br J Dermatol* 2008, 158:141-144) 69 beteg vizsgálatakor 19%-ban észleltek anti-kardiolipin (CL), anti- β 2-glycoprotein (B2GP) antitestet vagy

lupus anticoagulanst (LA). A pozitív betegekben magasabb volt a macrovascularis érintettség, a pitting scars és pulmonalis hypertonia aránya is, de az antitest pozitivitás klinikailag nem járt együtt magasabb thrombosis rátával.

8. *Mi a helyzet a vasculitisekkel együtt járó kórformáknál?*

A SSc-val kapcsolatban számtalanszor felvetődik, hogy az obliteratív microvasculopathia mellett van-e tényleges vasculitis is a háttérben, ami az erek valódi sejtes gyulladással infiltrációját jelenti. SSc-ben domináns eltérés a kapillárisvesztés, az arteriolák obliteratioja un. nem-gyulladással intima-media proliferatio révén és nem beszélhetünk valódi vasculitistről. Bizonyos esetekben megfigyelhető perivascularis sejtes infiltráció, de elsősorban azokban az esetekben, ahol a scleroderma mellett overlap tünetek vannak (pl. myositis, társuló SLE, rheumatoid arthritis stb.). A valódi primer vasculitises kórképek együttes előfordulása SSc-vel inkább coincidenciának tekinthető, ahol mindkét alapbetegség teljes klinikai spektrumával van jelen.

A saját homocystein szint vizsgálatunk mellett nagyon kevés egyéb adat van a Hcy és SSc kapcsolatára vonatkozóan. Vasculitisek közül Bürger kórban, Takayasu-arteritisben és Beçhet szindrómában igazoltak magasabb Hcy szintet eddig.

9. *A magas homocystein szint és macroangiopathia társulás a szisztémás sclerosisban milyen terápiás konzekvenciát jelent?*

Magasabb Hcy szint és macrovascularis betegség együttes előfordulásakor lehetőség van folsav pótlásra, ami SSc-ben annál is inkább felmerülhet, mivel a gastrointestinalis manifesztáció miatt felszívódási zavar, következményes hiányállapotok alakulhatnak ki. Emellett a macrovascularis betegség hagyományos rizikófaktorainak is a szorosabb szűrése és kezelése indokolt (pl. vércukorszint ellenőrzés, beállítás, hyperlipidaemia kezelése, tensio beállítás)

10. *A tumormarkerekkel kapcsolatos eredmények is figyelemre méltóak, ezzel kapcsolatosan azt kérdezem, hogy milyen praktikus tanáccsal tud a szerző szolgálni, a klinikai gyakorlatban mely markerek és milyen gyakori ellenőrzését vezetné be?*

Az, hogy SSc-ben és a többi szisztémás autoimmun kórképben is magasabb a malignus betegségek előfordulása, a gyakorlatban szorosabb követést, rendszeres kontroll vizsgálatokat indikál. Ha a beteg állapota stabil, akkor évente javasolt az egyszerű szűrővizsgálatok elvégzése (rutin laborvizsgálatok, mellkas rtg, hasi UH, nőknél mammographia, nőgyógyászati vizsgálat). Amennyiben a betegnek újonnan jelentkeznek gyanút felvető panaszai, akkor aktuálisan szükséges elvégezni a célzott vizsgálatokat a panaszoknak megfelelően. Mivel az autoimmun betegségekben egyébként is magasabb lehet a tumormarkerek szintje a szérumban, a rutin tumormarker vizsgálat és rendszeres ellenőrzés nem javasolt, csak konkrét gyanú és klinikai tünetek esetén.

Még egyszer tisztelettel köszönöm Dr. Bata Zsuzsanna lelkiismeretes bírálatát, méltató szavait és hogy a dolgozat elfogadását javasolta.