

Válasz Dr. Illés Zsolt egyetemi tanár, az MTA doktora bírálatára

Köszönöm Professzor Úrnak, hogy az MTA doktora pályázatomat alaposan áttanulmányozta, munkámat érdekesnek és értékesnek ítélte. Köszönöm hozzáértő kérdéseit és megjegyzéseit is, amelyek mind a jelen pályázat értékét növelik, mind leendő kutatásaimban előre vihetnek. Ezekre az észrevételek és kérdések sorrendben a következőket válaszolom.

Az értekezéssel kapcsolatos formai kritikai megjegyzéseire vonatkozóan:

1. Számomra is kézenfekvőbb és egyszerűbb lett volna az egyes témakörök eredményeinek és azok megbeszélésének egy alfejezetben történő ismertetése. Azonban mivel jelen pályázatom egységes munkaként jelenik meg, és ráadásul az egyes témakörök között már ismert (pl. D-vitamin és osteoporosis) vagy még csak vélt összefüggések (D-vitamin és tumorok vagy D-vitamin és cardiovascularis történések) is vannak, arra vezetett, hogy a jelenlegi szerkezetet válasszam.
2. A táblázatokban – ellentétben az ábrákkal – minden adat, így a statisztikai értékelés is kivétel nélkül feltüntetésre került. Az ábrákon a szignifikancia értékek valóban nem kerültek feltüntetésre, és a szórások sem. Előbbi célja éppen a felesleges ismétlések elkerülése volt. Az utóbbi oka pedig az, hogy a különböző munkákból átvett, vagy újra szerkesztett ábrákon minden másolásnál, eltérő számítógépen végzett munka során rendre eltolódtak és értelmezhetetlenné váltak. Kétségtelül igaz, hogy egy-egy ábrának önmagában is az adatokra nézve reprezentatívnak kell lennie. Az előadás során az ábrákat kiegészítettem.
3. Elfogadom és a jövőre nézve törekszem az angolból közvetlenül fordított, és a magyar klinikai kutatási szaknyelvben szinte általánossá vált „normális értékek” helyett a „fiziológiás” vagy „élettani” kifejezés használatára.
4. A táblázatok formai megjelenítése valóban nem egységes, mivel azok jelentős része közleményben megjelent, és az egyes szaklapok formai követelménye eltérő.
5. Az Eredmények fejezetben a Megbeszéléssel ellentétben nem jelöltem meg referenciát, mivel azok saját eredményeket mutatnak be, míg a Megbeszélés fejezetben más szerzők munkáira hivatkozom. A Módszerek fejezetben azonban, ahol más módszerét alkalmaztuk vagy adaptáltuk, ott a szükséges referenciákat megjelöltem.

Válasz az értekezés kísérleteivel, eredményeivel kapcsolatos kérdéseire:

1. Az 5. táblázatban összesen 15 betegnek volt valamilyen cerebrovascularis történése, ez a betegek 25,9%-a. Ezen belül - ahogy a szöveges részben meg is fogalmaztam - „A betegek közel negyedében zajlott agyi keringészavar (CVA), melynek nagyobb hányada maradványtünetek nélkül múló tranziens ischaemiás attacknak bizonyult (n=7; 19%), stroke közel 7%-ban fordult elő (n=4; 6,9%) és néhány betegnek MRI által igazolt „silent ischaemiája” volt (n=4; 6,9%). Vagyis a CVA-n belül és nem azon felül kell érteni a TIA és stroke előfordulását. A maradék pedig MRI vizsgálattal igazolódott eltérést takar.
2. A paraoxonáz 1 (PON1) aktivitásra vonatkozóan joggal merül fel a kérdés, hogy a cardiovascularis eseményekhez hasonlóan alacsony volt-e az aktivitás cerebrovascularis szövődmények esetén is? Saját eredményeink ezt igazolták, de a különbség nem bizonyult szignifikánsnak, ezért ezt nem tüntettem fel. Lehetséges, hogy nagyobb betegpopuláción végzett mérés esetén itt is statisztikailag értékelhető különbséget kaptunk volna. Itt azonban a beválasztás kritériumai nagyon szigorúak, jelentősen restriktívek voltak, így a tervezett és eredetileg szűrt 58 betegből végül 37 felelt meg a beválasztás feltételeinek.

Egyetértek a bírálóval, hogy érdemes lenne vizsgálni a PON1 aktivitást SLE-ben *nem* szenvedő, cardiovascularis és cerebrovascularis kontroll csoportban. Több szerző talált csökkent paraoxonáz aktivitást olyan betegségekben – mint pl. diabetes mellitus, hyperlipidaemia, idült veseelégtelenség – amelyekben magas a cardiovascularis morbiditás, de közvetlen összefüggést a PON1 és a CV események között nem igazoltak (Sztanek F és mtsai.: *Nephrol Dial Transplant.* 2012l;27:2866-72.). Egy munkacsoport tanulmányozta a PON aktivitást csökkent coronária áramlás mellett és más faktoroktól független direkt összefüggést találtak, így a csökkent PON aktivitást a coronaria áramlás biokémiai markerének tekintik. (Yildiz A et al.: *Atherosclerosis*2008; 197: 257–63). Azt, hogy a csökkent PON aktivitás és a CV betegségek összefüggése nem SLE specifikus Bodolay és Kerekes munkája is igazolja, akik, hasonló összefüggést mutattak ki MCTD-ben és Rheumatoid arthritisben (Bodolay E et al.: *J Rheumatol.* 2008;35:237-43, Kerekes G et al.: *J Rheumatol.* 2008;35:398-406). Ugyanakkor érdekes, hogy míg SLE-ben az enzim mennyiségét reprezentáló arylészteráz aktivitás normális volt, addig MCTD-ben a PON1 aktivitás csökkenés az alacsony arylészteráz aktivitás alapján az enzim mennyiségének csökkenésével volt magyarázható. Cerebrovascularis betegségek vonatkozásban igazolást nyert, hogy stroke esetén csökkent a PON1 aktivitás, és azt is igazolták, hogy a PON1 gén Q192R polimorfizmusát illetően az R allél jelenlétével mutat mindez korrelációt. Vizsgálatok tárgyát képezi az is, hogy a csökkent PON1 - peroxid aktivitása révén - szerepet játszik-e neurodegeneratív betegségekben (Menini T et al: *Redox Rep.* 2014;19:49-58.):

3. A 7. táblázatban a hypertóniát a JNC7 (2003), az ESH-ESC európai ajánlás (2007) és a Brit Hipertónia Társaság (British Hypertension Society, BHS) IV. (2004) egybehangzó ajánlása alapján határoztuk meg, kétszer nyugalmi körülmények között mért 140 Hgmm feletti szisztolés és 90 Hgmm feletti diasztolés értékek esetén (Chobanian AV et al.: *Hypertension* 2003; 42:1206–52., Mancina G et al.: *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–62., Williams B et al.: *J Hum Hypertens* 2004; 18:139–85.) A CRP vonatkozásában a laboratórium által megadott referenciatartomány (5.2 mg/l) feletti értékeket tekintettük magasnak. Szeretném ennek kapcsán megemlíteni azt a tényt, miszerint SLE-ben a CRP szint ismert módon nem korrelál a betegség aktivitásával (Ericsson H et al.: *Arthritis Rheumatol.* 2014 Feb 19. doi: 10.1002/art.38408.)

4. A PON1 enzim a HDL-hez - ezen belül is inkább a HDL-3 szubfrakcióhoz - és az ApoA1-hez kötött enzim, így mind a HDL mennyiségében és összetételében, mind az ApoA1 mennyiségében bekövetkező változások módosíthatják a PON1 aktivitást, ezért szükséges a PON1 aktivitást korrigálni egységnyi HDL-re és ApoA1-re.

5. A lupus nephritis csoportban a LN negatív betegekhez képest magasabb volt a Lp(a) koncentrációja és az ISZB, valamint a mélyvéna thrombosis gyakorisága. Elemeztem az Lp(a) és konkrétan e két szövődmény közötti kapcsolatot is, azonban nem igazolódott statisztikai összefüggés. Ezért fogalmaztam a doktori munkában úgy, hogy „Bár nincs direkt bizonyíték arra, hogy az észlelt különbségek egyértelműen az eltérő Lp(a) koncentrációkkal lenne magyarázható, annak mindenképpen szerepet kell tulajdonítani. „

6. A 22. táblázatban a szignifikancia érték az aPL+ és APS csoportok között a lupus antikoaguláns előfordulási gyakoriságára értendő. Míg az aPL+ csoport 81 betegéből 8-nak volt LA pozitivitása (9,9%) addig a 84 definitív APS csoportban 27 LA pozitív beteg volt (32,1%). Ez az eredmény arra utal, hogy LA jelenlétében sokkal inkább várható klinikai thromboticus manifesztáció.

7. A 10. ábra azt mutatja, hogy az egyes aPL antitestek, úgy, mint aKL (n=148), ab2GPI (n=76) és LA (n=35) milyen gyakoriak a teljes SLE-s betegcsoportban (n=272) és az aPL+ SLE-s csoportban (ebben nincsenek benne az aPL negatívak, de a csak aPL antitest pozitívak és az APS betegek igen (n=165). Érthető, hogy ha az adott antitest pozitív betegek száma állandó, akkor a gyakoriság egy nagyobb, illetve egy kisebb létszámú csoporton belül csak eltérő lehet, és a különbség statisztikailag is szignifikáns lett (p érték az előzőek sorrendjében: p<0,0001, p=0,0001, p=0,021; Chi2 teszt). Ezzel arra szerettem volna felhívni a figyelmet, ahogy azt diszkutáltam is, hogy a közleményekben eltérő

gyakoriságokat olvashatunk az aPL antitestekre vonatkozóan. Azonban a közleményekben tanulmányozott beteg populációk eltérőek és erre figyelni kell.

	SLE tot (n=272)	SLEaPL+ (n=165)
aKL+	148	148
aKL-	124	17
ab2GPI+	76	76
ab2GPI-	196	89
LA+	35	35
LA-	237	130

8. Az IgG és IgM aKL-hez eltérően asszociálódó vénás thrombosis és embólia, illetve agyi keringészavar (24. táblázat) kérdését Kemény Lajos professzor is felvetette. A két Bírálónak adott válasz azonos. Messzemenő következtetést nem lehet levonni a csoportok viszonylag alacsony elemszáma miatt. Ezért is fogalmaztam úgy, hogy itt inkább tendenciáról, semmint szignifikáns eltérésről van szó. Érdekes volna azonban nagyobb betegszámon a felvetett kérdés elemzése, mivel hasonló eddig tudomásom szerint nem történt, és így irodalmi adatok alapján sem tudok arra választ adni, hogy mi lehet annak az oka, miszerint az eltérő izotípusú aKL AT-ekhez eltérő klinikai manifesztációk asszociálódnak. Érdekes például, hogy míg a Sapporoi és még a Sydney-i klasszifikációs kritériumok is csak az IgG és IgM izotípusú aKL-t fogadták el laboratóriumi kritériumnak, addig az SLE 2012-es legújabb revideált klasszifikációs kritériumai között már megjelenik az IgA izotípus is. Erre vonatkozóan saját eredményekkel is rendelkezünk (*Lakos G et al.: Clin Exp Immunol. 1999;117:574-9.*) Az IgG és IgM vonatkozásában korábban felmerült, hogy az IgM izotípusú aKL természetes autoantitest lehet, valamint az, hogy általában fertőzések során jelenik meg és rendszerint átmeneti jellegű. Ugyanakkor ismert (és saját klinikai gyakorlatunkban is észleltük), hogy fertőzésekben megjelenő IgM aKL is patológiás, sőt patogén. Így pl. egy 18 éves lányt veszítettünk el tragikus hirtelenséggel felső légúti hurutot kísérően megjelent IgM aKL AT jelenlétében kialakult primér pulmonális thrombosisban, illetve egy másik betegünkben súlyos artériás keringészavar következtében alakult ki alszár necrosis, akinél szintén IgM aKL AT jelent meg egy masszív E. coli húgyúti fertőzést kísérve. Az artériás és vénás thrombosisok kialakulásában más eseményeken van a hangsúly. Míg vénás thrombosisokban főként a koagulációs faktorok aktiválása az elsődleges, addig artériás athero-thromboticus folyamatokban az endothel aktiváción, az oxidált lipidek macrophagokba történő felvételén van a hangsúly. Az, hogy ezekhez az IgG és IgM izotípus hogyan viszonyul, nem ismert.

Az agyi keringészavar definíciója jelen esetben klinikai adatokon alapult. Érdekes összevetni, hogy itt az összesen 72 aKL+ betegből 22 betegnek volt stroke-ja vagy TIA-ja együttesen (30,6%), míg a Bíráló egy korábbi kérdésében szereplő 5. Táblázatban, amelyben 58 nem szelektált SLE-s beteg adatait mutattam be, 7+4 (=11) beteg szenvedett TIA-t vagy stroke-ot (ha most nem vesszük tekintetbe ebben az adatsorban sem a „csak MRI pozitív” betegeket), itt az arányszám 18,9%. Ez is mutatja, hogy pusztán az aKL+ milyen mértékben növeli az agyi keringészavar gyakoriságát. Egyetértek a Bíráló azon felvetésével, hogy érdemes lenne azt is vizsgálni, hogy ezek a szövődmények nagyrészt területre lokalizálódó ischaemiás események (territorialis stroke), vagy kiserekkel kapcsolatos lacunaris stroke-okról van-e szó (MRI). Erre az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben rendelkezésre álló 3 Teslás MRI készülék a jövőben megfelelő lehetőség biztosít.

9. A 4.2.2. fejezettrészben az SLE betegek öt éves prospektív követésénél az új klinikai tünetek megjelenése nem különbözött statisztikailag szignifikáns mértékben Fisher-féle exact teszttel az aPL- vs. aPL+ ($p=0,52$), aPL- vs. APS ($p=0,08$) és az aPL+ vs. APS ($p=0,17$) csoportok között, melynek oka

részben az alacsony elemszám lehet. Mégis úgy tűnik, hogy akik eddig is csak aPL antitest pozitívak voltak és nem volt klinikai szövődményük, a későbbiekben is kevésbé várható, hogy az aPL antitest thromboticus klinikai tüneteket idézzen elő. Viszont az APS csoportban leggyakoribb, hogy akár adekvát terápia ellenére is újabb thromboticus események lépjenek fel. Félreértésre adhatott még okot, hogy az aPL- betegcsoportban megjelent thrombocytopeniát a számoláskor nem tekintettem aPL-asszociált tünetnek, mivel az kizorult az APS klasszifikációs kritériumai közül és SLE-ban különösen vitatható az aPL AT-tel való összefüggés.

	aPL-(N=107)	aPL+ (n=81)	APS (n=84)
új tünet+	3	3	7
új tünet -	104	78	77

10. Hálásan köszönöm, hogy Professzor Úr a primer APS-sel induló és SLE-be progrediáló betegcsoporttal kapcsolatos megfigyeléseimet az értekezés egyik legszínvonalasabb részének tartja. Bár a primer és szekunder APS nagyon hasonló - míg az APS nélküli SLE-től mindkettő különbözik - a habituális vetélések a primer APS-ből SLE-ba progrediáló csoportra jellemzőek a szekunder APS-val szemben. Figyelembe véve a két APS csoport hasonlóságát (33. táblázat), lehetséges ugyan, hogy a vetélők alacsonyabb aránya az szekunder APS későbbi megjelenésével függ össze (24 vs 41 éves kor), és a ritkább terhességeket tükrözi a magasabb életkor miatt. Ez ellen szólhat viszont, hogy nemcsak az APS megjelenése utáni terhességek sorsát tüntettem fel, továbbá az, hogy az egyénenkénti vetélések aránya is alacsonyabb a szekunder APS csoportban ($7/7=1.75$ vs. $33/12=2.75$).

11. A genotípus megfigyelések esetén nem történt vizsgálat a statisztikai erősségre, mert összesen ennyi beteg állt ezekhez a vizsgálatokhoz rendelkezésünkre. Utólag számolva, még ha csak egy kontroll és egy betegcsoportunk lett volna, akkor is közel 100-150 egyén kellene csoportonként a 90-es statistical power eléréséhez, míg kb. 80-100 egyén a 80-ashoz. Valószínű ez lehet az oka, hogy statisztikai különbség csak a DRB1*03 és DQB1*0201 allélek frekvenciájára vonatkozóan igazolódott a csoportok között. Az eltérő MHCII asszociációra bizonyára van funkcionális magyarázat. Ezért vizsgáltam, hogy a különféle aPL antitestek csoportonkénti eltérő megoszlása nem szolgáltat-e magyarázatot, de ilyen összefüggést nem tudtam kimutatni. A felvetésemnek megfelelő kontextusban Kamashta munkacsoportja végzett kutatást. Eredményeik ezévből jelentek meg (*Perez-Sanches C et al.: Ann Rheum Dis 2014 Mar 11. doi: 10.1136/annrheumis-2013-204600*). A saját munkámhoz hasonló betegszámot felölelő csoportokban; 42 APS, 21 SLE+APS és 56 SLE betegben végeztek microarray expressziós profil vizsgálatot. A kontrollhoz képest csoportonként azok sorrendjében 555, 1224 és 518 gén expressziója tért el monocytákban a kontrollétól. Ezen gének kb. 25-30%-a atherosclerosis és cardiovascularis betegségekkel asszociált gén volt. Monocyták in vitro IgG aKL-nel történő kezelése fokozta a génexpressziós mintázat különbözőségét a kontroll és SLE+APS csoportok között.

12. SLE-s férfiakban a csont biokémiai markerek közül a BSAP (csont-specifikus alkalikus foszfatáz) és a szteroid dózisa között találtam negatív korrelációt, amely a glükokortikoid által indukált osteoporosis mechanizmusából következik, melynek egyik eleme a csontformáció gátlása. Nőkben a hormonpótló kezelés kapcsán volt adatunk az osteocalcin és a CTx szintekről. Itt nem ez volt ugyan a vizsgálat célpontja, de meghatároztam és nem találtam szignifikáns korrelációt ezen csont biokémiai markerek és a szteroid dózis között. E paraméterek az SLE-s férfiakban sem mutattak összefüggést a szteroid dóziséval. Ennek az állhat a hátterében, hogy a csontreszorpciónak lupusban egyéb okai is vannak, így például a gyulladásos aktivitás, a pro-inflammatorikus citokinek magasabb koncentrációja. E tekintetben a kisebb dózisú szteroid hatása kétélű, mivel önmagában

csontreszorpciót eredményez, de csökkenti a pro-inflammatorikus citokinek elválasztását, mennyiségét, ilyen módon a csont reszorpciót egyúttal gátolja is. Egyre több irodalom foglalkozik a kortizol termelés és a lokális kortizol hasznosulás citokinek általi endocrin és paracrin szabályozásának jelentőségével (*Silverman MN¹, Sternberg EM.: Ann N Y Acad Sci. 2012 Jul;1261:55-63*), amely éppen jelenlegi PhD munka tárgyát képezi.

13. A hormonpótló kezelés klinikai tanulmányánál elsődleges végpont a BMD változása a kezdeti értékhez képest a 12. hónap végén az ágyéki gerinc és a csípőtáj területén. Ennél azonban sokkal inkább kíváncsi voltam a másodlagos végpontokra, vagyis az SLE aktiválódására és esetleg thromboticus események megjelenésére a 12. hónap alatt.

14. Doktori munkámban a SELENA tanulmányra hivatkoztam, melynek eredményei később jelentek meg, mint ahogy elindult a saját betegek hormonpótló kezelése (*Petri M et al.: Engl J Med 2005;353:2550-8.*). Ez egy prospektív, randomizált, kettős vak, placebo kontrollos tanulmány volt, melyben az Egyesült Államok 15 nagy centruma vett részt. Innen összesen 183 SLE-s nőt vontak be (ez centrumonként kb. 10-12 beteget jelent a mi 32 fős betegszámunkhoz viszonyítva). Inaktív vagy stabil aktív betegség mellett léphettek be a betegek. Az egyik csoportban placebot, a másikban trifázisos fogamzásgátlót kaptak, mely 35 ug ethinilestradiolt és 0,5-1,0 mg noretindront tartalmazott. A kezelést 12 cikluson keresztül folytatták. Megállapították, hogy a 2 csoport között sem a relapszusok gyakoriságában, sem azok súlyosságában nem volt szignifikáns különbség, és a thromboticus események tekintetében sem észleltek új biztonságossági szignált. A SELENA tanulmány eredményei és a sajátunk e tekintetben egyezést mutatnak. Különbség, hogy a SELENA-ban anticoncipiensként, a saját vizsgálatunkban hormonpótlásként kaptak a betegek kezelést. Végső konklúzióként az vonható le, hogy stabil SLE-ban biztonsággal adható OAC/HPK a lupus aktiválódása és a várható thrombosisok kockázata tekintetében, de nem stabil betegségben, társuló APS-ban, tartósan magas titerű PL pozitivitás esetén ez már kérdéses, és az egyéb tanulmányok alapján igazolt módon nőhet a nőgyógyászati és emlőrákok kockázata. Ezért ma lehetőség szerint más készítményeket preferálunk az osteoporosis terápiájaként, azonban fogamzásgátlóként még mindig ezek a legmegbízhatóbb készítmények, amelyek mellett a beteg szoros observatioja szükséges.

15. SLE-s betegek D vitamin pótlásával kapcsolatosan 2 hazai ajánlást tudok említeni csakúgy, mint Szabó Attila professzor úr kérdésére. A „Második magyarországi konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében”, amely a Magyar Orvos című lap ezévi, XXII. évfolyam 2014/1-es szupplementumában jelent meg az 5.-26. oldalak között. Ennek kidolgozásában a klinikai immunológia oldaláról Bodolay Edit professzornővel vettem részt. A konszenzus megállapításai e tekintetben így hangzanak: „Megfelelő D-vitamin pótlás immunregulatórikus hatása révén az autoimmun betegségek szupportív kezelésében kedvező hatású. Elsődleges profilaxisként alkalmazva csökkentheti az autoimmun betegségek kialakulásának veszélyét. Nem tisztázott azonban, hogy humán autoimmun betegségekben ugyanolyan dózissal pótolható-e, illetve korrigálható-e a D-vitamin hiány, mint más kórképek esetében. Mindezek alapján autoimmun betegekben javasolt a 25(OH)D-vitaminpótlás különösen az őszi-téli időszakban. Javasolt megfelelő és ellenőrzött szubsztitúció, valamint gyakran aktiválódó autoimmun betegség, tartós kortikoszteroid-igény, esetén nemcsak terápiás, hanem profilaktikusan alkalmazott D-vitamin adása is.” A másik ajánlás az SLE diagnosztikai irányelveiben található, melyet az Eü Minisztérium, pontosabban a GYEMSZI felkérésére a Klinikai Immunológiai és Allergológiai Szakmai Tagozat SLE munkabizottsága hozta létre, melynek a vezetője vagyok. Ennek javaslata szerint rendszeresen ellenőrizni és sz.e. pótolni kell a megfelelő D-vitamin ellátottságot. Primér D-vitamin profilaxis indítása kívánatos azoknál, akiknek a betegségben aktív és tartósan legalább 6 hónapig napi 7.5 mg PED-nél nagyobb mennyiségben szednek szteroidot.

16. A daganatok megjelenését késői szövődményként vártam, és feltételeztem ebben a hosszabb túlélés szerepét. Ezzel ellentétben az eredmények azt igazolták, hogy a tumorok a betegek közel 60%-ában a követés első 10 (de inkább 6.-10.) évében jelentkeznek (27. ábra). Igazából ez sem tekinthető korainak. Erről a betegség első 2, maximum 5 évében beszélhetünk. Megfigyeléseim szerint még a legkorábbi tumorfeleségek is átlagosan 6-8 év után jelentkeztek. Ugyanakkor a túlélés várható tartama, illetve az 5- és 10-éves túlélés az elmúlt évtizedek során jelentősen ártértékelődött. Míg a 70-es, 80-as években az 5-éves túlélés 80%, a 10-éves 60% körüli volt, vagyis a betegek 1/5-de, ill. csaknem fele meghalt az adott időtartamon belül, ma már 10 és 15, sőt 20 éves túlélési adatok is ismertek és egyre kedvezőbbek. A korai időszakban korábban az agresszívabb SLE-ben szenvedők haltak meg. Ma ezeknek a betegeknek a jelentős részét nem veszítjük el a korai időszakban. Ahogy a megbeszélésben részletesen ismertettem, számos közös pathogenetikai pont található az SLE és az egyik legkorábbi tumorfeleség, a NHL kialakulása között. Vannak azonban daganatok, mint pl. éppen a cervix rák, vagy a gyomorrák, amik relatíve későn jelentkeztek. Mindez arra utal, hogy nem lehet a tumor kérdést, és azok korai vagy késői jelentkezését egységesen tárgyalni, hanem az egyes daganatokra külön-külön meg kell határozni.

17. A daganatos betegségek gyakoriságának növekedése egyéb szisztémás autoimmun betegségekben is észlelhető. Mind irodalmi adatok, mind a debreceni munkacsoport adatai alapján ismert, hogy a NHL gyakoribb Rheumatoid arthritisben (RA), Szisztémás sclerosiban (Ssc) és Sjögren kórban is (referenciák a doktori munkában találhatóak.). Érdekes, hogy míg SLE-ban és RA-ben inkább a diffúz nagy B sejtes lymphoma a jellemző, addig Sjögren kórban inkább indolens lymphomák jelennek meg. A szolid tumorokkal már nem ennyire egységes a helyzet. Szisztémás sclerosisban pl. leginkább a fibrosis által involvált szervekben alakulnak ki szolid tumorok, és éppen a tüdő, bőr és nyelőcső rákok SIR-ja magas. Ma már feltételezik, hogy a fibrosis és az adott szolid tumorok kialakulásában milyen közös pathogenetikai folyamatok játszanak közre. RA-ben, Ssc-ban és SLE-ban is a dohányzásnak mind a vascularis folyamatok, mind a tüdőrák kialakulásában jelentős szerepe van. Ezen túl RA-ben a citrullináció elősegítése révén a betegség kialakulásának és súlyosságának is egyik meghatározó tényezője (*Vollenhoven RF; for the SWEFOT study group. Ann Rheum Dis. 2014 Apr 4. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204601.*) Idiopathiás inflammatoricus myositisekben ismét csak más jellegű tumorok társulása észlelhető. Gyakori a tumor-asszociált myositis is, amelyet önálló alcsoportként különítenek el. Az emlőrák a népesség egészében is gyakori, és ez alól az SLE-sek - és a többi szisztémás autoimmun betegek - sem tekinthetők kivételnek. Itt közös provokáló faktorként az ösztrogének említhetők. A cervixrák magasabb előfordulását Ssc-ban Szűcs és mtsai is megerősítették, bár 218 betegből több tízéves követés során 1 eset fordult elő, az is 1 éven belül, így még az sem zárható ki, hogy paranoplasziás sclerodermás folyamatról volt szó.

Még egyszer nagyon köszönöm Illés Zsolt professzornak, az MTA doktorának az értekezésem tanulmányozására és értékelésére fordított idejét, valamint szakértő kérdéseit, észrevételeit és megjegyzéseit. Köszönöm, hogy munkámat megfelelőnek tartja az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott kritériumoknak, és ennek alapján értekezésem nyilvános vitára bocsátását és számomra az MTA doktora cím odaítélését javasolta.

Budapest, 2014. április 24.

Dr. Kiss Emese Virág