

Dr. Nagy György
Egyetemi docens
Budai Irgalmasrendi Kórház

Tisztelt Tanár Úr!

Köszönöm, hogy elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát, annak alapos átnézésére, értékelésére időt és energiát fordított. Köszönöm a dolgozat tartalmával és formájával kapcsolatos dicsérő szavait.

Tanár Úr megjegyzéseivel, kérdéseivel kapcsolatos válaszaim a következők:

1. A carotis atherosclerosis és az artériafal merevsége eredményeik alapján jellemző SPA-ra. Mely az atherosclerosisban szerepet játszó patogenetikai tényezők lehetnek a leginkább meghatározóak SPA-ban?

Az SPA-s betegek cardiovascularis rizikója jelentősen emelkedett, melyben a gyulladásos mediátorok kiemelkedő szerepet játszanak. A spondyloarthritisek pathomechanizmusában szereplő gyulladásos citokinek közül a TNF- α , IL-6 és IL-1 szerepe a legnyilvánvalóbb a szív- és érrendszeri betegségekhez vezető metabolikus, valamint endothelt érintő kóros állapotok létrehozásában. A részletek említése nélkül ezen folyamat részét képezi a lipidprofil pro-atherogén irányú változása, a lipid transzport metabolizmus kedvezőtlenebbé válása, az inzulinrezisztencia kialakulása, az adipokinek expressziójának megváltozása, valamint a gyulladás indukálta endotheliális diszfunkció az adhéziós molekulák fokozott expressziójával, a vasodilatációért és az anti-coaguláns folyamatokért felelős metabolitok visszaszorulásával. Az említett jelenségek következtében létrejött plakkok rupturájáért és a következményes érelzáródásért felelős tényezők, így az emelkedett koncentrációjú koagulációs faktorok és fibrinogén, valamint a thrombocytosis az akut fázis reakciók következményének tekinthetők. A gyulladás elsődleges szerepét támasztja alá atherosclerosisban az a tény is, mely szerint SPA-ban alacsony betegségaktivitás esetén nem észlelhető felgyorsult érelmeszesedés.

2. Saját eredményei illetve irodalmi adatok alapján van-e különbség a HLA B27 pozitív és negatív, nem-SPA-s egyének érelmeszesedése között?

Közismert tény, hogy a HLA-B27 jelenléte erős asszociációt mutat a spondyloarthritis kialakulásával és kimenetelével. Ugyanakkor nem az egyetlen genetikai tényező a kórképben. SPA-ban a fő hisztokompatibilitási komplex variánsok, köztük a legfontosabb HLA-B27 is, csak mintegy 20 %-ban tehető felelőssé a betegségre való hajlamért. Bár a HLA-B27 jelenléte az SPA-s betegek 90-95%-ban kimutatható, a betegség prevalenciája régiókban csak mintegy 0,5%-ra tehető, miközben a HLA-B27-hordozó egészségesek aránya 6-9%. Ennek megfelelően a HLA-B27-hordozás gyakori, de önmagában nem jelent betegséget. SPA-s betegek első fokú rokonainál, akik HLA-B27 pozitívnak bizonyultak, de feltehetően egyéb genetikai hajlamosító tényezővel is rendelkeztek, mintegy 30 %-ban igazolódott spondyloarthritis jelenléte, de nem találtak különbséget a gyulladáshoz vezető paraméterekben ezen betegek és az egészségesnek bizonyultak között. Mivel a felgyorsult atherosclerosis egyértelműen a betegségaktivitás függvénye, bár ilyen vizsgálatokat nem publikáltak, és magunk sem végeztünk, feltételezhető, hogy a HLA-B27-hordozás önmagában nem okoz ultrahanggal kimutatható funkcionális vagy morfológiai elváltozást az érrendszerben.

3. Az ADMA milyen mechanizmussal és mely sejtekben gátolja a nitrogén-monoxid termelést?

Az ADMA a nitrogén-monoxid termelődéséért felelős, intracellulárisan található nitrogén-monoxid-szintetáz enzim inhibitora. Az ADMA, mint metilált-argininszármazék, a posttranszlációs metilálódott fehérjék proteolízise során keletkezik a normális fehérjeturnover során. Intracelluláris koncentrációját a keletkezéséért felelős protein-arginin-metiltransferáz, a lebontását végző N^G,N^G -dimetilarginin-dimetilaminohidroláz és az extracelluláris térből történő felvételét szabályozó kationos aminosav transzporterek aktivitásának és koncentrációjának egymáshoz viszonyított aránya határozza meg. A nitrogén-monoxid-szintetáznak 3 izoformája ismert, az endoteliális, a neuronális és az indukálható. Az eNOS számos sejttípusban megtalálható membránhoz kötött enzimként, többek között a vascularis endothel- és simaizom sejtekben, valamint az alveoláris makrofágokban. Fiziológias körülmények között a cardiovascularis funkciók homeosztázisának fenntartásáért felel, ADMA általi gátlása atherogén hatású. Az nNOS kimutatható az agyban, a váz- és a szívizomban, ahol az ingerületátvitelben és a vérrellátás szabályozásában játszik szerepet. Ezekkel az izoformákkal szemben az iNOS fiziológias körülmények között nem mutatható ki. Immunológiai vagy mikrobiális stimulus hatására indukálódik termelődése sokféle sejtben és szövetben, s nagy mennyiségű nitrogén-monoxid termelődését indukálja. Atherosclerosis vonatkozásában

elősegíti a reaktív oxigén gyökök közül a peroxinitrit képződését, mely az endotheliális diszfunkcióért felelős egyik kulcsmolekula.

4. *Milyen hatással van az ADMA a gyulladásra?*

Az elmúlt években számos közlés látott napvilágot, mely szerint az ADMA nemcsak az endotheliális diszfunkció rizikófaktora, hanem proinflammatorikus mediátornak is tekinthető. Utóbbi hatásában legfontosabb a szuperoxid-anion gyökök felhalmozódása, melyeket a nitrogén-monoxid szintetáz, szubsztrátjának, az L-argininnek hiányában termel. A szuperoxid anionok által indukált gyulladásos válasz elsősorban a NF κ B jelátviteli úton a perifériás monocitákban proinflammatorikus citokinek (TNF- α , IL-6) termelődését serkenti, adhéziós molekulák (V-CAM, E-CAM, MCP-1, E-szelektin) expressziójának fokozása révén pedig elősegíti az immunsejtek felhalmozódását, az alvadási és thrombocyta aktivációs folyamatokat (szöveti faktor, prothrombin, vWF, thromboxánok és prostacyclinek), valamint stimulálja a vascularis permeabilitást és az angiogenezist (pl. VEGF).

5. *Milyen szerepe lehet a HSP 65-nek az SPA patogenezisében?*

Korábban egyetlen közlés látott napvilágot, mely az anti-hsp65 nem jelentős emelkedését mutatta ki SPA-s betegek mintegy harmadában, de az antitest szérumszintje nem korrelált más klinikai vagy laboratóriumi paraméterrel. Állatkísérletes vizsgálatok ugyanakkor igazolták, hogy a HLA-B27 specifikus, Mycobacterialis hősokk fehérjék által kiváltott innate immunválasz kulcsfontosságú a spondylitis kialakulása szempontjából. Humán HLA-B27 transzgenikus patkányokban CD8⁺ T-sejtek hiányában is kiválható volt spondyloarthritis. Ugyanezen állatok lépsejtjeit hővel előlt Mycobacteriummal stimulálva a humán spondyloarthritisek patogenezisében is kulcsfontosságú proinflammatorikus citokinek, TNF, IL-6, IL-1 α és IL-1 β termelődtek, szemben a vad-típusú egyedekkel. Hővel előlt Mycobacterium szuszpenzióval immunizálva a kísérletes állatokat a HLA-B27 transzgenikus egyedekben spondylitis és arthritis alakult ki, mely TNF-gátló alkalmazásával kivédhető vagy gyógyítható volt. Vad típusú patkányokban ugyanakkor sem spondylitis, sem arthritis nem alakult ki. Ezen vizsgálat egyértelműen igazolta, hogy a Mycobacteriális hősokk fehérjék HLA-B27 sejtfelszíni antigén jelenléte esetén az innate immunitást aktiválva járulnak hozzá a

spondyloarthritis létrejöttéhez, ami alapján feltételezhető a HSP-65 indukáló szerepe is a betegség kialakulásában.

6. *Az anti-MCV szint korrelált a süllyedéssel eredményeiknek megfelelően. Saját eredményeik illetve irodalmi adatok szerint, prospektív vizsgálatok alapján az anti-MCV szint hogyan változik a betegség aktivitásával?*

Vizsgálatunk keresztmetszeti jellegű volt, így a betegek anti-MCV szintjének követésére nem volt lehetőségünk, a szakirodalomban sem találtam a feltett kérdést megválaszoló közleményt. Ugyanakkor munkánk közzétételét követően megjelent publikáció szerint mátrix-metalloproteináz által degradált citrullinált vimentin fragmentek szérumszintje korrelált a spondylitis ankylopoetica aktivitásával és radiológiai progressziójával, így feltételezhető, hogy az anti-MCV szint is a gyulladással összefüggő, prognosztikai marker lehet.

7. *Néhány betegnél igen magas anti-HSP 65 szintet mértek. Milyen volt ezeknél a betegeknél a betegségaktivitás, illetve a radiológiai progresszió?*

Beteganyagunkban 3 egyénnél tapasztaltunk kiugróan magas anti-HSP65 értéket. Esetükben sem a betegségaktivitás, sem a radiológiai progresszió nem különbözött jelentősen a többi betegnél tapasztalt értékektől, mely összefüggésben lehet azzal, hogy a Mycobacteriális hősokk fehérjék elleni immunválasz a betegség létrejöttéért és nem aktivitásáért vagy progressziójáért lehet felelős.

8. *A célzott mozgásterápia jótékony hatását a TNF-gátlóval kezelt betegek esetén is igazolták a légzéskitérésben és a gerinc mozgásaiban. Milyen formában és gyakorisággal javasolható a gyógytorna illetve a sport az SPA-s betegeknél?*

Az SPA-s egyének gyógytornája a legkorszerűbb gyógyszeres kezelések alkalmazása mellett sem hanyagolható el, javasolt a betegek számára napi gyakorisággal végezni. Optimális esetben az érintettek tornájukat félévente gyógytornásszal egyeztetik, azt a beteg aktuális állapotához adaptálják. A jelenleg rendelkezésre álló diagnosztikus és terápiás lehetőségek mellett a betegek esetén a lehető legjobb életminőségre kell törekedni, ami magában foglalja a sporttevékenységek végzését is. Figyelembe véve a mechanikus tényezők szerepét a betegség létrejöttében nem tanácsos nagy súlyok gerincet terhelő emelése, optimális sportnak pedig a

nagy amplitúdójú gerincmozgással járók (pl. tollaslabda) és a légzést javító aerob tevékenységek (pl. kocogás, úszás) javasolhatók.

9. *Hogyan alakult az induló BASDAI és a másodlagos hatástalanság miatt történő biológiai terápia váltásnál mérhető BASDAI különbsége a különböző készítmények esetén?*

Szekunder hatástalanságnál történő váltás esetén mind a négy készítménynél azt találtuk, hogy a második TNF- α indításakor mért BASDAI érték átlagosan valamivel alacsonyabb volt, mint az első TNF- α blokkoló elkezdésekor. Az egyes betegeknél észlelt különbségek átlaga valamennyi biológikum esetén 2 alatti volt, amit magyaráz a hatástalanság BASDAI értéken alapuló definíciója is. A különböző készítmények esetén kapott értékek: Remicade: -1,29, Enbrel: -0,73, Humira: -1,25, Simponi: -0,37.

Bízom abban, hogy Tanár Úr válaszaikat szakmailag megalapozottnak tartja, s továbbiakban is támogatja az értekezés nyilvános vitára bocsátását.

Tisztelettel és köszönettel,

Debrecen, 2018. május 7.

Dr. Szántó Sándor

Debreceni Egyetem, ÁOK, Belgyógyászati
Intézet, Reumatológiai Tanszék