

**MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS**

**MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK  
ÉS TRANSZLOKÁCIÓ DIAGNOSZTIKÁJA, PROGNÓZISA  
ÉS ELŐREJELZÉSÉNEK LEHETŐSÉGEI**

**DR. PAPP MÁRIA**



**DEBRECENI EGYETEM  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR  
BELGYÓGYÁSZATI INTÉZET  
GASZTROENTEROLÓGIAI NEM ÖNÁLLÓ TANSZÉK**

**Debrecen, 2018**

## ELŐSZÓ

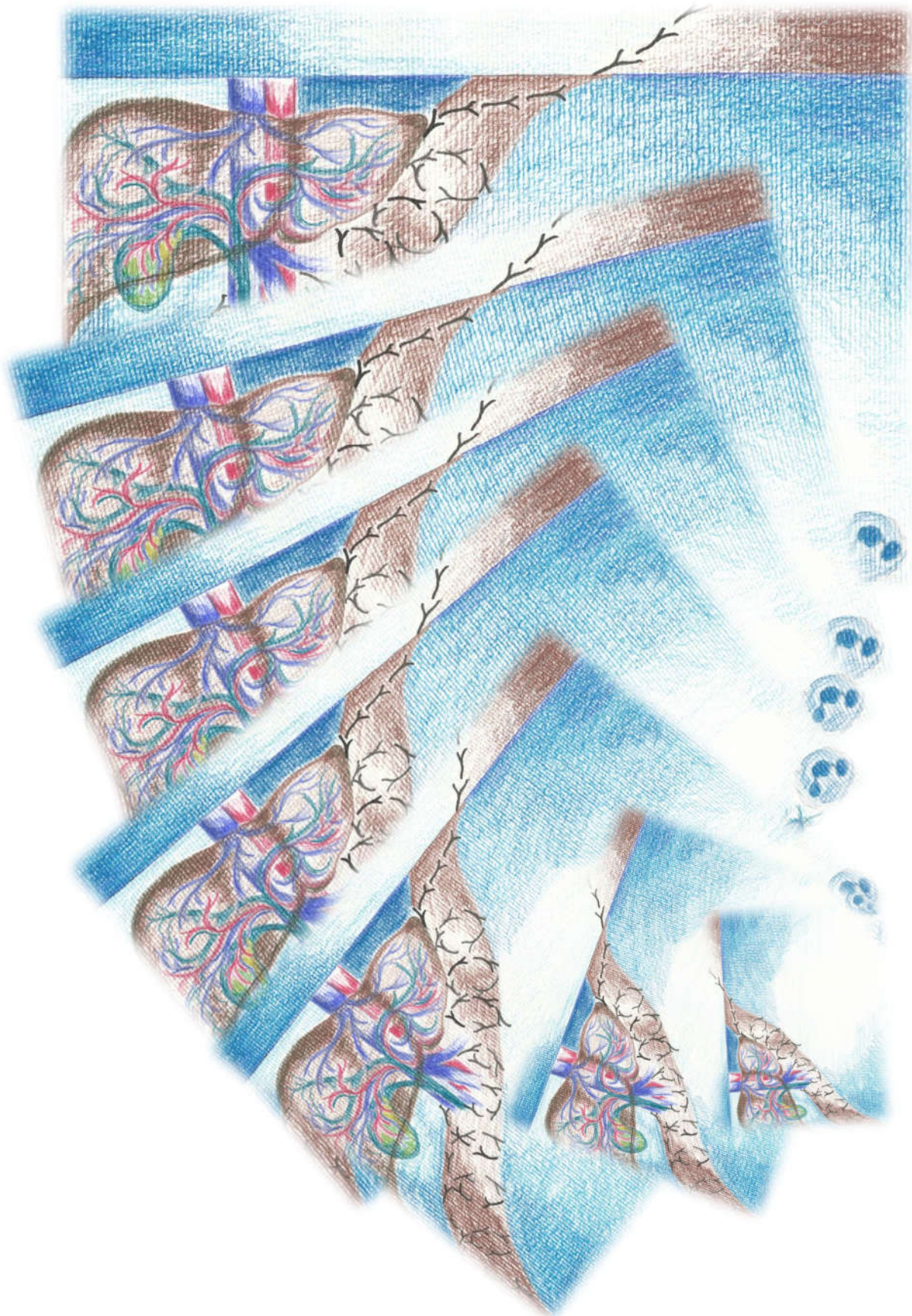
Nem sokkal több, mint tíz éve, 2007. májusában fogadták el a *Digestive Diseases and Sciences* folyóiratban a szerző első tudományos közleményét, majd 2008-ban megszerezte PhD fokozatát. A természetes immunrendszer szolúbilis mintázatfelismerő receptorainak, illetőleg az általuk felismert sejtfelszíni mikrobiális alkotóelemek ellen képződő antitesteknek a jelentőségét vizsgálta gyulladásoos bélbetegségekben (IBD) és cöliákiában, szerológiai módszerek segítségével. Vizsgálatainak közvetlen célja az volt, hogy a konvencionális kritériumok alapján bizonytalan esetekben a diagnózis pontosabban meghatározható legyen, a betegség lefolyása és a különféle szövődmények megjelenésének kockázata pedig pontosabban valószínűsíthetővé váljon. Célja volt továbbá az is, hogy IBD-ben a gyógyszeres kezelésre adott választ és a várható sebészeti beavatkozás szükségességét előre lehessen jelezni. A PhD megszerzését követő időszakban ezen témakörben még hat első vagy utolsó szerzős lektorált, idegen nyelvű tudományos publikációja született, melyek eredményei azonban a *Disszertációban* elsősorban összefoglalva, a bevezető részben kapnak helyet illetőleg a részletes részben szemelvények formájában. Ennek oka az, hogy bár ezek az anyagok a későbbi munkák egy részének bizonyos szempontból kiindulási alapját képezik, és tematikájuk a későbbiekben visszatér, ugyanakkor a szerző nem akart abba a hibába esni, hogy hosszú és számadatokkal teli táblázatok sokaságát "önti" az olvasóra. Ráadásul a kutatómunkával töltött évek során jelentős szakmai fejlődésre nyílt lehetőség. A kutatási terület modernizációjának köszönhetően a klinikai és laboratóriumi adatok pontosabb és új szempontok szerinti feldolgozása vált lehetővé. Másrészt, a klinikai vizsgálatok tervezése és kivitelezése során minőségi előrelépésre volt módunk. A multicentrikus, de keresztmetszeti vizsgálatokat, melyek a betegségtörténetben pillanatképet és retrospektív adatokat tudnak szolgáltatni, felváltották a hosszú megfigyelési periódust felölelő prospektív klinikai vizsgálatok. Így a kutatás folyamata a végső eredményekre fókuszálva kerül bemutatásra a *Disszertációban*, mely remélhetőleg megkíméli az olvasót a terhelő részletességtől és ismétlések sorától.

A 2010-2020 közötti időszakot a biomarkerek évtizedeként tartják számon. A szerző *Disszertációjában* ennek jegyében a 2010-2017 közötti időszakban a biomarker kutatás területén végzett tudományos munkásságát mutatja be részletesen. A feldolgozott téma iránti töretlen érdeklődés tíz évvel korábbra, 1999-re nyúlik vissza. A szerző végzést követően a gasztroenterológiai osztály vérző szubintenzív részlegére kapott beosztást, ahol forgathatta azt a metaanalízist, mely elsőként számolt be arról, hogy májcirrózisos betegekben a nyelőcső varixvérzés során profilaktikusan adott antibiotikus kezeléssel a kórkép halálozása jelentős mértékben csökkenthető. Ezt követően a szerző részese lehetett

a norfloxacin profilaxis hazai bevezetésének. A következő évtizedben egyre inkább világossá vált, hogy májcirrózisban a bakteriális fertőzések jelentős szerepet töltenek be a betegség akut rosszabbodásában és annak krónikus progressziójában is, és emiatt kitüntetett figyelmet érdemelnek. Megszületett a cirrózis-asszociált immundiszfunkciós (CAID) szindróma fogalma és a krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség szindróma (ACLF) újraértelmezése. A bakteriális fertőzések hatékonyabb diagnosztikája, a prognózis pontos meghatározása és ezen epizódok előrejelezhetősége kulcskérdéssé vált.

A szerző a CAID kórfolyamatainak pontosabb megértésén dolgozott, mely a jövőben elősegítheti a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazható új laboratóriumi módszerek bevezetését, valamint hatékony, új szupportív kezelési eljárások kifejlesztését. A májcirrózishoz kapcsolódó kutatások során az IBD betegcsoportban már vizsgált molekulacsaládok is visszaköszönnek. Hangsúly kerül a bakteriális transzlokáció (BT) új szerológiai markereire. A BT a májcirrózis mellett IBD-ben is jelentős szerepet tölt be a bél és következményes szisztémás gyulladásos folyamatokban, így könnyedén folytathatóvá váltak a korábbi IBD-vel kapcsolatos kutatások és új betegcsoportként a primér szkerolitázáló kolangitiszesek (PSC) vizsgálata is.

Debrecen, 2018.07.13.



## TARTALOMJEGYZÉK

<b>1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE</b> .....	<b>7</b>
<b>2. A TUDOMÁNYOS MUNKÁSSÁG ÖSSZEFOGLALÁSA</b> .....	<b>10</b>
<b>3. BEVEZETÉS</b> .....	<b>12</b>
3.1 MÁJCIRRÓZIS .....	12
3.2 PRIMÉR SZKLEROTIZÁLÓ KOLANGITISZ .....	34
<b>4. CÉLKITŰZÉSEK</b> .....	<b>42</b>
<b>5. BETEGEK</b> .....	<b>44</b>
5.1 KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉGEK .....	44
5.1.1 Májcirrózisos.....	44
5.1.2 Autoimmun májbetegségek.....	47
5.1.2.1 Primér szklerotizáló kolangitisz .....	47
5.1.2.2 Autoimmun májbeteg kontrollcsoport.....	48
5.1.3 Egyéb krónikus májbeteg (CLD) kontrollcsoport.....	49
5.2 GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK .....	50
5.3 CÖLIÁKIA .....	53
5.4 EGÉSZSÉGES KONTROLLCSOPORT.....	53
<b>6. LABORATÓRIUMI MÓDSZEREK</b> .....	<b>54</b>
6.1 SZEROLÓGIAI VIZSGÁLATOK .....	54
6.2 MOLEKULÁRIS GENETIKAI VIZSGÁLATOK.....	69
<b>7. STATISZTIKAI MÓDSZEREK</b> .....	<b>69</b>
<b>8. ETIKAI ENGEDÉLYEK</b> .....	<b>71</b>
<b>9. KUTATÁSI ÖSZTÖNDÍJAK</b> .....	<b>71</b>
<b>10. EREDMÉNYEK (I)</b> .....	<b>72</b>
10.1 MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK DIAGNOSZTIKÁJA.....	72
10.1.1 Plazma preszepszin és szérum sCD163 szintek .....	72
10.2 MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK PROGNOZTIKÁJA.....	79
10.2.1 Pro-inflammatórikus akut fázis fehérvék .....	79
10.2.2 Anti-inflammatórikus sCD163 .....	80
<b>11. MEGBESZÉLÉS (I)</b> .....	<b>83</b>
11.1 MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK DIAGNOSZTIKÁJA.....	83
11.2 MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK PROGNOZTIKÁJA.....	85
<b>12. EREDMÉNYEK (II)</b> .....	<b>89</b>
12.1 MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK ELŐREJELZÉSE.....	89
12.1.1 Klinikai tényezők .....	89
12.1.2 A lektin komplement útvonal szolúbilis PRR fehérvéi és effektor molekulái .....	92
12.1.3 Sejtfelszíni és intracelluláris PRR fehérvék.....	99
<b>13. MEGBESZÉLÉS (II)</b> .....	<b>105</b>
13.1 MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS FERTŐZÉSEK ELŐREJELZÉSE.....	105
<b>14. EREDMÉNYEK (III/1)</b> .....	<b>114</b>
14.1 MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS TRANSZLOKÁCIÓ ELŐREJELZÉSE.....	114
14.1.1 Anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA) .....	114
14.1.2 Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> és anti-OMP <sup>Plus</sup> <sup>TM</sup> antitestek .....	116
14.1.3 Akut fázis fehérvék (APP) .....	128
<b>15. MEGBESZÉLÉS (III/1)</b> .....	<b>129</b>
15.1 MÁJCIRRÓZISHOZ TÁRSULÓ BAKTERIÁLIS TRANSZLOKÁCIÓ ELŐREJELZÉSE.....	129
<b>16. EREDMÉNYEK (III/2)</b> .....	<b>145</b>
16.1 PROGRESSZÍV BETEGSÉGLEFOLYÁS ELŐREJELZÉSE PRIMÉR SZKLEROTIZÁLÓ KOLANGITISZBEN.....	145
16.1.1 Klinikai tényezők .....	145
16.1.2 Szerológiai antitestek .....	146
16.1.2.1 A veleszületett immunrendszer fehérvéi ellen irányuló antitestek .....	146
16.1.2.2 Klasszikus szerológiai antitestek .....	157
16.1.2.3 A bélbarrier károsodását jelző markerek .....	159

<b>17. MEGBESZÉLÉS (III/2)</b> .....	<b>164</b>
17.1 PROGRESSZÍV BETEGSÉGLEFOLYÁS ELŐREJELZÉSE PRIMÉR SZKLEROTIZÁLÓ KOLANGITISZBEN.....	164
<b>18. MELLÉKLET</b> .....	<b>171</b>
<b>19. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK</b> .....	<b>172</b>
<b>20. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE</b> .....	<b>175</b>
<b>21. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS</b> .....	<b>178</b>
<b>22. A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK</b> .....	<b>180</b>
<b>23. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK</b> .....	<b>183</b>
<b>24. SZCIOMETRIAI ADATOK</b> .....	<b>191</b>
<b>25. IRODALOMJEGYZÉK</b> .....	<b>193</b>

## 1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AAA: anti-aktin antitest	CDT: szénhidrát depletált transferrin
ABC: antigénkötő kapacitás	CFTR: cisztikus fibrózis transzmembrán átvitelszabályozó
ACCA: anti-citobiozid szénhidrát antitest	CI: (confidence interval) megbízhatósági intervallum
ACLF: (acute-on-chronic liver failure) krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség	CLEIA: kemilumineszcens assay
AD: akut dekompenzáció	CLD: (chronic liver disease) krónikus májbetegség
AGA: anti-gliadin antitest	CLR: C-típusú lektinek
AIH: autoimmun hepatitis	CP: (cumulative probability) kumulatív esély
AKI: (acute kidney injury) akut vesekárosodás	CARD: (carbohydrate recognition domain): szénhidrát felismerő domén
ALF: (acute liver failure) akut májelégtelenség	CRP: C-reaktív protein
ALP: (alkaline phosphatase) alkalikus foszfatáz	CUZD1: CUB zona pellucida-szerű domén 1
ALCA: anti-laminaribiozid szénhidrát antitest	CV: variációs koefficiens
AMA: anti-mitokondriális antitest	DAB: diaminobenzidin
AMCA: anti-mannobiozid szénhidrát antitest	DAMP: (damage-associated molecular patterns) sejt-károsodással összefüggő molekuláris mintázat
ANCA: anti-neutrofil citoplazmatikus antitest	DEFB1: $\beta$ -defensin 1
anti-TGA: szöveti transzglutamináz ellenes antitest	DNS: dezoxiribonukleinsav
anti- $\beta$ 2-GPI: béta-2 glikoprotein I ellenes antitest	DVDF: polivinilidén-difluorid
APP: (acute phase proteins): akut fázis fehérjék	D5: 5-ös domén
APS: antifoszfolipid szindróma	ECCO: Európai Crohn Colitis Társaság
ARFI: (acoustic radiation force impulse) akusztikus lökéshullámon alapuló képalkotás	EIM: extraintesztinális manifesztáció
ASCA: anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ellenes antitest	ELF: enhanced liver fibrosis
AST: aszpartát aminotranszferáz	ELISA: enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálat
AU: (arbitrary unit) mesterséges egység	EMA: anti-endomysium antitest
AUC: görbe alatti terület	EndoCab: endotoxin core antitest
BactDNS: bakteriális genom fragmens	ERCP: endoszkópos retrográd kolangio-pankreatikográfia
BI: bakteriális infekció	ESLD: (end-stage liver disease) végstádiumú májelégtelenség
BT: bakteriális transzlokáció	ESR: vörösvértest süllyedési sebesség
CAID: cirrózis-asszociált immundiszfunkció	F-aktin: filamentózus aktin
CARS: (compensatory anti-inflammatory response syndrome) CARS: kompenzatórikus anti-inflammatórikus válasz szindróma	FCN: fikolinok
CCL25: kemokin C-C 25 motívum ligand	FD: fluoreszcencia denzitás
CCP: komplement szabályozó fehérjék	FT: FibroTest
CD: Crohn-betegség	FUT2: fukoziltranszferáz enzim
CDAI: Crohn-betegség aktivitási index	GALT: (gut-associated lymphoid tissue) bélhez kapcsolódó limfoid szövet
	gASCA: glikán anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ellenes antitest
	GFD: gluténmentes diéta

GI: gasztrointesztinális  
 GNB: Gram-negatív baktérium  
 GPB: Gram-pozitív baktérium  
 GOT: glutamát-oxálacetát-transzamiláz  
 GP2: glikoprotein 2  
 GWAS: (genome wide association study) teljes genom asszociációs vizsgálatok

HA: hialuronsav  
 HBI: Harvey-Bradshaw Index  
 HBV: hepatitis B vírus  
 HC: egészséges kontrollok  
 HCC: hepatocelluláris karcinóma  
 HCV: hepatitis C vírus  
 HDL: nagy denzitású lipoprotein  
 Hgb-Hp: hemoglobin-haptoglobin  
 HLA: humán leukocita antigén  
 Hp: haptoglobin  
 HR: (hazard ratio) kockázati hányados  
 hsCRP: magas szenzitivitású C-reaktív protein  
 HVPG: hepaticus vénás nyomásgradiens

IBD: gyulladós bélbetegségek  
 IIF: indirekt immunfluoreszcens  
 IL: interleukin  
 ILMA: immunoluminometrikus assay  
 INF: infekció  
 I-FABP: intesztinális zsírsav-kötő protein  
 IQR: interkvartilis állomány

LBP: lipopoliszacharid-kötő fehérje  
 LPS: lipopoliszacharid  
 LSM: (measure of liver stiffness) elasztográfia

MAdCAM-1: (mucosa addressin cell adhesion molecule) mukózális addresszin sejtadhéziós molekula  
 MAMP: mikroba-asszociált molekula mintázat  
 MASP: mannóz-kötő lektin asszociált szerin proteáz  
 MBL: mannóz-kötő lektin  
 mCD14: membránhoz kötött CD14  
 MELD: (Model for End-Stage Liver Disease)  
 MLN: mezenterialis nyirokcsomók  
 MRCP: mágneses rezonancia kolangio-pankreatográfia  
 mRNS: messenger ribonukleinsav  
 MRS: (Mayo Rise Score) Mayo kockázati pontszám

NAFLD: (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmáj  
 NF- $\kappa$ B: nukleáris faktor- $\kappa$ B  
 NK: természetes ölősejt  
 NLR: NOD-szerű receptor  
 NO: nitrogén-oxid  
 NOD: nukleotid kötő oligomerizációs domén  
 nor-UDCA: nor-urazodeoxikólsav  
 NPV: negatív prediktív érték

OF: (organ failure) szervelégtelenség  
 OLTx: ortotopikus májátültetés  
 OMP: külső membránfehérje  
 OR: (odds ratio) esélyhányados

QSC: Quantum™ Simply Cellular®

P-ANCA: perinukleáris anti-neutrofil citoplazmatikus antitest  
 PAB: pankreas acinus sejt ellenes antitest  
 PABs: pankreász ellenes antitestek  
 PAMP: (pathogen-associated molecular patterns) kórokozó-asszociált molekuláris mintázat  
 PBC: primér biliáris kolangitisz  
 Pch: foszfokolin  
 PCR-RFLP: polimeráz láncreakció/restríktív fragmens hossz polimorfizmus  
 PCT: procalcitonin  
 PG: peptidoglikán  
 PIIINP: III. típusú prokollagén aminos terminális propeptid  
 PPV: pozitív prediktív érték  
 PRR: (pattern recognition receptor) mikrobamintázatot felismerő receptor  
 PSC: primér szklerotizáló kolangitisz  
 PVDF: polivinilidén-difluorid

RES: retikuloendoteliális rendszer  
 RNS: ribonukleinsav  
 ROC: „Receiver Operating Characteristic” görbe

SBP: spontán bakteriális peritonitis  
 SC: szekretoros komponens  
 sCD14: szolúbilis CD14  
 SDS-PAGE: nátrium-dodecil-szulfát poliakrilamid gél elektroforézis  
 SE: standard hiba  
 SES-CD: endoszkópos pontrendszer Crohn betegségben



SIBO: (small intestinal bacterial overgrow)  
vékonybélben kialakuló bakteriális  
túlnövekedés  
sIgA: szekretoros immunglobulin A  
SIRS: (systemic inflammatory response)  
szisztémás gyulladásos-válasz szindróma  
sMR: szolúbilis mannóz receptor  
SNP: egy pontos nukleotid-polimorfizmus  
sPRM: szolúbilis mintázatfelismerő  
molekula  
SR: scavenger receptor  
sVAP-1: szolúbilis vaszkuláris adhézión  
protein  
SWE: (shear wave elastography)  
szuperszonikus nyírás hullámmal működő  
elasztográfia

TGA: transzglutamiláz ellenes antitest  
TGF- $\beta$ : tumor növekedési faktor-béta  
TIMP1: metalloproteináz 1 szöveti inhibitor  
TLR: toll-szerű receptor  
TNF- $\alpha$ : tumor nekrozis faktor-alfa  
TNF- $\beta$ : tumor nekrozis faktor-béta  
TTB-5: 5-ös típusú humán  $\beta$ -tubulin

UC: colitis ulcerosa  
UDCA: urzodezoxikólsav

VAP-1: vaszkuláris adhézión protein  
VCAM-1: vaszkuláris sejtadhézión  
molekula

WHO: (World Health Organization)  
Egészségügyi Világszervezet

## 2. A TUDOMÁNYOS MUNKÁSSÁG ÖSSZEFOGLALÁSA

Májcirrózisban a bakteriális fertőzések korai és hatékony diagnosztikája, valamint kialakulásuknak megbízható előrejelzése kulcsfontosságú a szövődmények uralásában, a progresszió lassításában és a mortalitás csökkentésében. A cirrózishoz társuló immundiszfunkciós (CAID) szindróma és a patológiás bakteriális transzlokáció (BT) szerepe az infekciók kialakulásában meghatározó. Az elmúlt tíz évben a szerző és munkacsoportja prospektív klinikai vizsgálatokban ezen kórfolyamatok pontosabb megértésén, valamint klinikai, szerológiai és genetikai tényezőinek megismerésén dolgozott.

A preszepszin meghatározás javítja az infekciók diagnosztikáját és hatékonyan azonosítja a súlyos epizódokat. Az infekcióhoz társuló magas rövidtávú halálozásban a betegség súlyosság és az extenzív pro-inflammatorikus válasz mellett a túlzott mértékű anti-inflammatorikus állapot is jelentős kockázati tényező, melyet az akutan megemelkedő szolúbilis CD163 szint hatékonyan mutat.

A bakteriális fertőzések kialakulásában a korábbi infekciós epizód és a betegség súlyosság azonos fajsúlyú és additív hatású klinikai kockázati tényezők. A CAID szindróma szerzett hajlamosító faktorai nagyobb jelentőségűek a fertőzések kialakulásában, mint a veleszületett fogékonyságot reprezentáló genetikai tényezők (*NOD2* rizikó variánsok, *TLR2*[-16934T>A] és *TLR4*[D299G] polimorfizmusok). A komplement rendszer lektin molekuláinak (mannóz-kötő lektin [MBL] és fikolinok [FCN-2 és FCN-3]) a májsejtek szintetikus kapacitás-károsodásának következtében szerzett módon bekövetkező csökkent szintjei bakteriális fertőzések kialakulására hajlamosítanak. Az abszolút MBL hiány és a haptoglobin(1-1) fenotípus a fertőzések új, független szerológiai kockázati tényezői.

Az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestképződés a bélhez kapcsolt limfoid szövet részvételével zajlik és a kóros mukózális BT-t tükrözi, melyet a szekretoros komponens jelenléte bizonyít. Az IgA izotípusú anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) és anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA) képződése nem kórkép, hanem kórfolyamat specifikus. Előfordulásuk májcirrózisban gyakori, és az infekciók új szerológiai kockázati tényezői, hasonlóan az igazolt infekció jelenlétének hiányában emelkedett C-reaktív protein(CRP) szinthez.

A glikoprotein 2 [GP2] és citoskeletális filamentózus (F) aktin fehérjék ellen kialakuló IgA izotípusú antitestválasz primér szklerotizáló kolangitiszben (PSC) a progresszív betegség lefolyás újonnan azonosított, a betegség súlyosságtól független szerológiai markere, és egyben a kórkép patogenezisében kulcsfontosságú bél-máj kölcsönhatás új aspektusait tárja fel.

A kutatócsoport eredményei a mindennapi klinikai gyakorlatban a jövőben elősegíthetik egy, a jelenleginél sokkal inkább egyénre szabott betegellátási és gondozási rendszer kialakítását, az antibiotikum profilaxis hatékonyabb tervezését, valamint új nem-antibiotikum alapú szupportív kezelési eljárások kifejlesztését májcirrózisban.

### 3. BEVEZETÉS

#### 3.1 MÁJCIRRÓZIS

##### *Epidemiológia*

A májcirrózis a különböző etiológiájú krónikus májbetegségek előrehaladott stádiuma, melyet a gazdaságilag fejlett országokban a morbiditás és mortalitás jelentős okaként tartanak számon. Világszerte a 14., míg Közép-Európában a 4. leggyakoribb haláloknak számít. A betegség évente 170,000 ember haláláért felelős Európában, az országonkénti különbségek azonban jelentősek. Az Egészségügyi Világszervezet (World Health Organization, WHO) adatbázisa alapján a 2000 és 2002 közötti időszak adatait tekintve Európán belül Magyarországon a legmagasabbak a májcirrózishoz kapcsolódó halálozási mutatók: férfiak esetében 103, míg nők esetében 32 eset 100,000 felnőtt lakos-évre számítva. Ez a környező országokhoz képest akár 4-5-ször magasabb értéket jelent. Még jelentősebb különség észlelhető a mediterrán országokhoz viszonyítva [1,2]. A Központi Statisztikai Hivatal adatai alapján hazánkban 2015-ben 3306 esetben állt májbetegség a lakosság halálzásának hátterében [3]. Az Európai Unióban 47,000-en halnak meg évente májrákban, mely az esetek több mint 80%-ában a májcirrózis talaján alakul ki. A májcirrózis miatt történő májátültetések száma pedig meghaladja az 5500 esetet évente. Ezen betegcsoport egészségügyi költségei jelenleg 15,8 milliárd euro/év kiadást jelentenek Európában. Tekintve, hogy a májcirrózis miatti halálozások jelentős része a 20-64 év közötti korosztályban fordul elő, ez még további jelentős nemzetgazdasági terheket von maga után [1]. A betegség korai stádiumban történő felismerése nem megoldott. A Southampton Egyetemi Kórházban 4313 beteg adatainak elemzése szerint a májcirrózis vagy májelégtelenség miatt első alkalommal felvételre kerülő betegek esetén, azok 73%-a korábban nem járt hepatológiai szakrendelésen [4].

A májcirrózis előfordulási gyakorisága nem ismert pontosan, amihez az is hozzájárul, hogy a betegség a kezdeti stádiumban tünetmentes, így aluldiagnosztizált. A májfibrózis és azon belül a májcirrózis becsült előfordulási gyakoriságát a 40 év feletti lakosság körében egy francia lakossági szűrőprogramban 2,8% illetőleg 0,3%-nak találták [5]. Az újonnan felismert cirrózisos esetek száma az Egyesült Királyság és Svédországban végzett felmérések szerint pedig 100,000 lakosra vonatkoztatva mintegy 15 [6,7]. A kórképet egyértelműen a férfi túlsúly jellemzi, azonban ennek mértéke régióként igen eltérő lehet, a férfi/női arány 1,4 és 6 között változik [2].

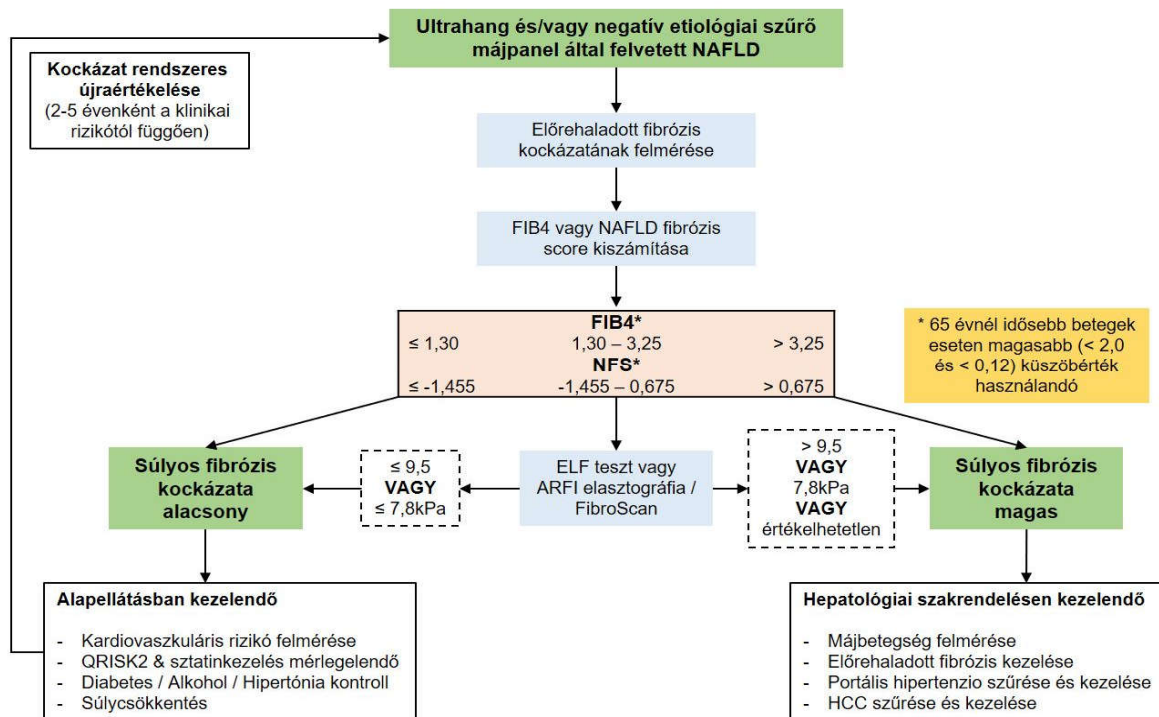
A betegség kialakulásában számos oki tényező ismert, azonban Európában leggyakrabban a túlzott mértékű alkoholfogyasztás és egyre növekvő arányban a nem

alkoholos zsírmáj (NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease) áll. Ez utóbbi esetén fontos tényezőnek számít az elhízás, a metabolikus szindróma illetőleg a 2-es típusú cukorbetegség. Egy francia tanulmányban az alkohol és a NAFLD együttesen 66%-ban, míg a NAFLD vagy az alkohol önmagában 13% illetőleg 9%-ban voltak oki tényezők a májbetegség hátterében. A vírusos eredetű krónikus májgyulladás, elsősorban a hepatitis C (HCV) és B (HBV) vírus a betegek 6%-t érintette [5]. A májcirrózis hátterében kevésbé gyakran azonosított okok közé pedig az autoimmun folyamatok, anyagcsere betegségek, vagy más ritka kórképek (mindössze 6%-ban) tartoztak [7]. A krónikus májbetegséghez vezető négy fő ok mindegyike esetén lehetséges a megelőzés, mellyel a betegség okozta jelentős terhek csökkenthetők lennének, a megmentett életek száma pedig növelhető. Az Európa és sajnos világviszonylatban is kiemelkedőnek számító hazai alkoholfogyasztás mértéke az elmúlt években azonban nem mutatott csökkenést és az elhízás is egyre gyakoribb ('obesitas epidémia'), a felnőtt lakosság közel egy negyedét érinti [8]. Emiatt várható, hogy az 1990-es évektől hazánkban mutatkozó csökkenő májspecifikus halálozási trend megáll, vagy esetleg újra növekedni kezd [9].

A mediterrán térség országainak példája jól mutatja, hogy nemzeti összefogással a májcirrózis okozta idő előtti halálozás jelentős mértékben csökkenthető. Az alkoholfogyasztási szokások megváltoztatásával a betegség egy jelentős részének kialakulása ugyanis megelőzhető. A II. világháború előtt Európában a mediterrán térség országaiban volt a legmagasabb a májcirrózis következtében kialakuló halálozás, melynek csúcspontja az 1960-70-es évekre esett (46 eset/ 100,000 felnőtt lakos). Azóta azonban egyenletesen csökkenő tendenciát mutat, és napjainkra gyakorlatilag megfeleződött [2]. A krónikus vírushepatitisek kialakulásának megelőzése, a HBV védőoltás bevezetése, illetőleg a HCV átviteli lehetőségének csökkenése szintén hozzájárul a májcirrózis csökkenéséhez. Komoly gondot okoz azonban, hogy Európában a HCV-vel fertőzött esetek 90%-a esetén nem ismert a vírushordozó. Továbbá az új HBV fertőzés diagnózisakor a betegeknek csak mintegy 23%-ának van bármilyen ismeretanyaga a HBV-ről, és 27%-a tud egyáltalán arról, hogy ki volt téve a fertőzés kockázatának [1]. A kedvezőtlen étrendi és életmódbeli változások miatt az elkövetkezendő évtizedekben a nem-alkoholos steatohepatitis (NASH) a májcirrózis kialakulásban vezető tényezővé fog válni. Az USA-ban a májtranszplantációs várólistára kerülő betegek körében a NASH, mint etiológiai tényező, az elmúlt évtizedben mintegy megháromszorozódott [10].

A megelőzésen túl, a már kialakult májfibrózis időben történő felismerésével a halálozás szintén csökkenthető, hiszen ebben a stádiumban a kiváltó ok kezelésével/ megszüntetésével a folyamat még reverzibilis lehet. Ugyanez igaz a már kialakult, de még kezdeti stádiumban lévő májcirrózisra is. A megelőzéshez hasonlóan a négy fő kiváltó ok mindegyike esetén az oki kezelés is lehetséges. Napjainkban az előrehaladott májfibrózis

szűrésének lehetősége szintén adott. A fibrózis hatékony detektálása ugyanis májbiopszia elvégzése nélkül, nem-invazív módszerekkel is lehetséges [11], mint például a különféle szérum paraméterek eredményét multivariációs modellben értékelő FibroTest (FT)-tel, vagy a máj tömörségét vizsgáló elasztográfiával (LSM, measure of liver stiffness) (Fibroscan vagy újabban a shear-wave technika [12]), egyelőre azonban nemzeti szűrőprogramok nem léteznek. *Poynard és mtsai*-nak 2010-ben megjelent tanulmánya [5] mérföldkőnek tekinthető a májfibrózis szűrőprogram jövőbeni megvalósításához. Franciaországban a 40 év feletti lakosság körében önkéntes alapon populációs szűrővizsgálatot végeztek, nem szelektív, kétlépcsős stratégiát alkalmazva, egyszerű kritériumrendszerrel. A tanulmányban a májfibrózis szűrésének hatékonysága összevethető volt a vastagbélrák szűrés esetén ismert adatokkal [13]. Átlagosan 144 egyént kellett ahhoz szűrni, hogy egy előrehaladott májfibrózisos esetet detektáljanak. A májfibrózisnak a tanulmányban függetlennek adódó kockázati tényezőit (életkor, nem, szénhidrát depletált transzferrinnel [CDT] becsült alkoholfogyasztás, derékkörfogat) figyelembe véve a találati arány jelentősen javult. A 60 év feletti férfilakosságban 11 vizsgált esetre jutott egy kiszűrt eset. Költséghatékonysági számításokat a tanulmányban azonban nem végeztek. A Brit Gasztroenterológiai Társaság nemrégiben közzétett ajánlásában [14] könnyen használható szerológiai algoritmus(ok) (FIB4 vagy NAFLD fibrózis pontrendszer) segítségével széleskörben teszi lehetővé az előrehaladott fibrózis fennállásának hatékony szűrését. Első lépésben nagy biztonsággal azonosíthatók azon betegek, akik esetén az előrehaladott fibrózis meglétének kockázata alacsony, és így ellátásuk illetve utánkövetésük történhet a háziorvosi praxisban. Azonosíthatóak továbbá azok a betegek is, akik a magas kockázatú csoportba tartoznak, és azonnal hepatológus szakorvosi kivizsgálásra és ellátásra van szükségük. Az intermedier kockázati csoportba tartozók esetén egy második lépcsőben az ELF ('enhanced liver fibrosis') szerológiai teszttel vagy az elasztográfiás módszerek egyikével (tranzien elasztográfia [FibroScan], az akusztikus lökéshullámon alapuló képzőerő [acoustic radiation force impulse – ARFI] vagy a szuperszonikus nyírás hullámmal működő elasztográfia [shear wave elastography – SWE]) dönthető el, hogy a beteg az alacsony vagy a magas kockázatú csoportba tartozik, és így, hol történjen az ellátása, illetőleg utánkövetése (**1. ábra**). A kétlépcsős szűrőmódszer azon társszakmák esetén is alkalmazható, ahol az alapbetegség miatt NAFLD kialakulására magas kockázatú betegcsoport (obesitas, diabetes mellitus) kerül ellátásra [15].



### 1. ábra. Nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) fibrózis szűrésének algoritmus

A NAFLD vagy ismeretlen etiológiájú májbetegség diagnózisának felállítását követően a következő lépés a fibrózis valószínűségének meghatározása. Első lépésként a FIB4 vagy a NAFLD fibrózis pontrendszer kiszámítása javasolt. A  $\leq 1,3$  és  $\leq 1,455$  értékek esetén a fibrózis fennállásának kockázata alacsony, azonban a 65 év feletti korosztály esetén magasabb küszöbérték használendő ( $< 2,0$  and  $< 0,12$ ). Második lépésben az ELF szerológiai teszt vagy elasztográfiás képpalkotó módszer mint az ARFI elasztográfia/FibroScan javasolt. Az elasztográfia esetén az egyes készülékeknél a gyártó által megadott küszöbértékek használandók. ARFI, acoustic radiation force impulse; ELF, enhanced liver fibrosis; FIB-4, fibrózis-4; HCC, hepatocelluláris karcinóma; NAFLD, nem alkoholos zsírmáj; NFS, NAFLD Fibrosis Score. Az ábra eredeti szerzője: Newsome PN [14].

### Betegségelfolyás

A májcirrózist korábban egységesen végstádiumú betegségnek tartották, mely májtranszplantáció nélkül szükségszerűen és elkerülhetetlenül a beteg halálához vezet. A megelőző intézkedések pedig csak a nyelőcsővarixok és a hepatocelluláris karcinóma (HCC) szűrésére és kezelésére korlátozódtak [16]. *D'Amico* és *mtsainak* [17] eredményei azonban szemléletet változtattak a hepatológiában, és a májcirrózist napjainkban egységes kórkép helyett egy dinamikusan változó betegségnek tekintjük. Igazolták azt is, hogy a hisztopatológiai eltérések háttérben is dinamikus folyamatok állnak. A fibrózis, még a cirrózis stádiumában is, bizonyos mértékig reverzibilis lehet, amennyiben a kiváltó ok kezelése megtörténik [18], [19]. Jelenleg a májcirrózisban négy klinikailag különböző alcsoport határozható meg, ahol a betegség progressziója és a várható halálozás igen eltérő. A kezdeti stádiumot (kompenzált májcirrózis, I. és II. stádiumok), a tünetmentesség és a betegség specifikus szövődmények hiánya jellemzi. A portális hipertenzió (melyet a nyelőcső varixok jelenléte mutat) már jelen lehet, de nem éri el a klinikailag jelentős

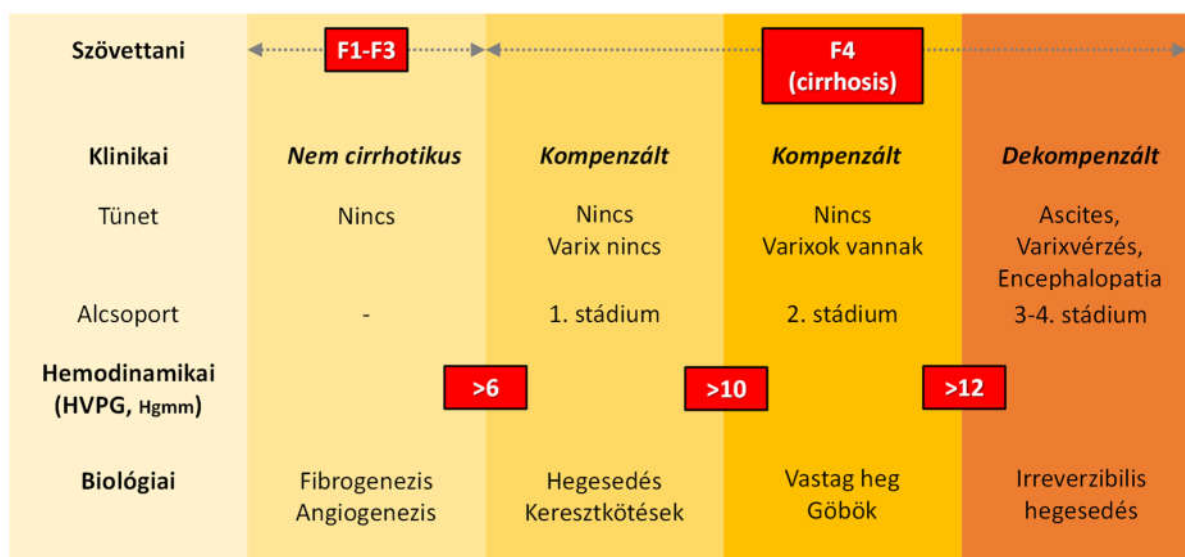
küszöbértéket. Ezen stádiumban mind a dekompenzáció kialakulásának (7-10%), mind pedig a halálzásnak (1-3,4%) az éves kockázata alacsony. A májtranszplantáció nélküli túlélés pedig akár 15-20 év is lehet. Az előrehaladott stádiumban (dekompenzált cirrózis, III. és IV. stádiumok) már jelen vannak a betegség-specifikus szövődmények (ascites, nyelőcsővarixvérzés, hepatikus encefalopátia) melyek a tüneteket okozzák. Ezek pedig a jelentős májsejtpusztulás következtében kialakult elégtelen működés, valamint a klinikailag szignifikáns portális hipertenzió következményei. A becsült éves halálzás ugrásszerűen megnő, 20% és 57% között változik. A májtranszplantáció nélküli túlélés legfeljebb 3-5 év lehet [15]. A dinamikus betegségfolyást jelzi, hogy bizonyos esetekben a kiváltó ok kezelésével akár a dekompenzált stádiumból a kompenzált stádiumba való visszakerülés is lehetséges. A májcirrózis természetes lefolyását, ahogyan a betegség a krónikus májbetegségből egymást követő stádiumokon keresztül eljut a végstádiumú májelégtelenségig (*end-stage liver disease*, ESLD) a **2. ábra** foglalja össze. A megelőzés és a szövődmények kezelése szintén a klinikai stádiumok szerint változik. A kezelés legújabb törekvései a megelőzés és a korai intervenció, ami arra irányul, hogy a betegséget stabilizáljuk, azaz megakadályozzuk vagy legalábbis késleltessük a klinikai dekompenzáció kialakulását és így a májtranszplantáció szükségességét. A 21. század nagy kihívása, hogy minél több beteg esetén megelőzhető legyen a májtranszplantáció [20, 21].

### ***Krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség szindróma (ACLF, acut-on-chronic liver failure)***

Májcirrózisban a krónikus rosszabbodás folyamata során, annak bármelyik klinikai stádiumában kialakulhat hirtelen, napok vagy hetek alatt bekövetkező romlás (ún. akut dekompenzáció [AD]), mely felgyorsíthatja a betegség progresszióját és/vagy a beteg halálához vezethet, mintegy rövidre zárva a betegség lefolyását. A heveny rosszabbodás hátterében rendszerint valamilyen akut fellépő károsító hatás áll, amely azonban csak az esetek közel felében azonosítható ténylegesen. Amennyiben az AD epizód során a májelégtelenség tovább romlik, és egy vagy több extrahepatikus szerv (máj, vese, agy, vérárvadás, keringés és tüdő) működése is elégtelenné válik, májbetegségre rakódott akut májelégtelenség szindrómáról (*acute-on-chronic liver failure*, ACLF) beszélünk. Az ACLF szindróma rövid-távú halálzása igen magas, meghaladja az 50%-ot. A CLIF-CANONIC multicentrikus európai prospektív tanulmány [22] mérföldkőnek számított a különféle szervelégtelenségek kritériumrendszerének, az ACLF szindróma új definíciójának és stádium beosztásának meghatározásában (**Melléklet Kiegészítő 1. és 2. táblázat, 170. oldal**) [23, 24], valamint a természetes lefolyásának jobb megismérésében. Nyilvánvalóvá vált, hogy az AD miatt hospitalizált májcirrózisos betegekben az ACLF szindróma gyakori, az esetek



mintegy 24-40%-a. A kórképet pedig nemcsak az egyszerű AD epizódtól, hanem az egészséges májban kialakuló akut májelégtelenségtől (*acute liver failure, ALF*) és a májcirrózis krónikus rosszabbodásától is egyértelműen el kell különíteni [25] (**3. ábra**). A kórlefolyást tekintve az ACLF szindróma nem egységes. A betegek mintegy negyede esetén rapid rosszabbodás észlelhető, és ez az a csoport, amelyben a halálozás különösen magas, és az a kialakult szervelégtelenségek számával arányosan nő [26].

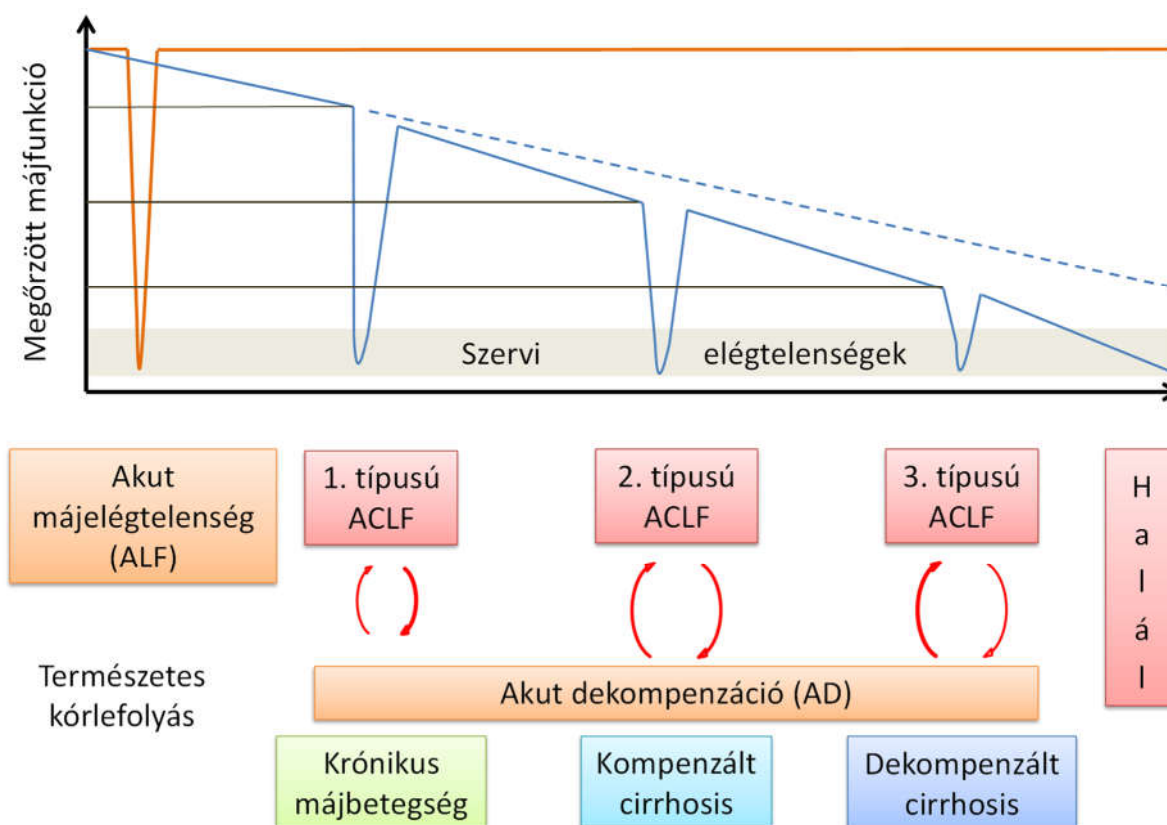


## 2. ábra. A krónikus májbetegség osztályozása a szövettani, klinikai, hemodinamikai és biológiai paraméterek alapján

Nem-cirrotikus stádiumokban (METAVIR F1-F3) klinikailag májcirrózis nem áll fenn, a hepatikus vénás nyomásgradiens (HVPG) 6 Hgmm alatti, és erre a stádiumra fibrogenézis és neovaszkularizáció jellemző. A cirrotikus stádiumot (METAVIR F4) általánosságban két további csoportra osztják: kompenzált és dekompenzált stádiumokra, ahol a dekompenzáció kritériuma az ascites, nyelőcső varixvérzés, encephalopátia és sárgaság kialakulása. A kompenzált stádiumon belül a cirrózist ismét két alcsoportra szokás bontani: varixok hiánya (1. stádium) és varixok megjelenése (2. stádium). A varixok hiánya esetén a betegek ismét két csoportba sorolhatók aszerint, hogy a HVPG kisebb vagy nagyobb 10 Hgmm-nél. Ez a nyomásérték jelenti a választóvonalat ugyanis, ami fölött a varixok és dekompenzáció kialakulása várható. A 10 Hgmm-nél magasabb HVPG (klinikailag szignifikáns portális hipertenzió) összefügg a vastag hegek és az apró göbök kifejlődésével a májban. A dekompenzált stádiumban a hegesedés már visszafordíthatatlan. A dekompenzált stádiumban fellépő komplex keringési zavarok (zsigeri és szisztémás is) hozzájárulnak az állapot további progressziójához, pl. ismétlődő varixvérzések, terápiaefrakter ascites és hepatorenális szindróma kialakulásához. Noha a HVPG prognosztikus értéke továbbra is vitathatatlan, a májelégtelenséget és a komplex keringési zavart is figyelembe vevő egyéb paraméterek, mint pl. a MELD (Model for End-Stage Liver Disease) pontrendszer hatékonyabbak a halálozás előrejelzésében (az ábrán nem látható). Az ábra eredeti szerzője: Garcia-Tsao G és Friedman SL [20, 21].

A CANONIC tanulmányban a bakteriális fertőzés volt az ACLF szindróma leggyakoribb kiváltó tényezője, az esetek mintegy harmadában. Ezzel egyidejűleg a kanadai/amerikai NACSELD tanulmány [27] is bizonyította, hogy májcirrózisban a bakteriális infekció/sepsis fontos tényező a többszervi elégtelenség kialakulásában. További támogató adat, hogy májcirrózisos betegekben sebészeti beavatkozást követően gyakori a hepatikus dekompenzáció és a többszervi elégtelenség kialakulása. A betegekben a halálukat

megelőzően gyakran valamilyen infekció alakul ki [28]. A legfrissebb tanulmányok [29,30,31] a bakteriális infekció és az ACLF kapcsolatának vonatkozásában további fontos új adatokról számoltak be. Egyrészt, a nem bakteriális fertőzés okozta ACLF esetén is jelentős fogékonyság észlelhető az infekciók kialakulására. Az ACLF diagnózisának időpontjában infekciómentes esetek mintegy felében alakult ki 4 héten belül valamilyen bakteriális fertőzés. Másrészt, a bakteriális fertőzés által kiváltott vagy a betegség lefolyása során infekcióval szövődött esetek egyértelműen súlyosabbak, és a halálozás is jelentősebb a bakteriális fertőzéssel nem szövődött esetekhez képest.



### 3. ábra. A májműködés heveny rosszabbodásnak klinikai szindrómái

A májat érő heveny károsító hatás, amennyiben a máj megelőzően egészséges, és így rezervkapacitása normális, akut májelégtelenség (ALF), míg krónikus májbetegség esetén, amikor a máj működése már eleve is csökkent mértékű (krónikus hepatitisben vagy májcirrózisban), 'acute-on-chronic liver failure' (ACLF) szindróma kialakulásához vezethet. Mindkét kórkép esetén a máj mellett az extrahepatikus szerv(ek) elégtelensége is kialakul. A folyamat az időben megkezdett kezelés hatására megfordítható lehet, és a máj működése akár a kiindulási állapotnak megfelelő szintre is visszakerülhet, de rapidan progrediálhat is a beteg halálát okozva. Az *ACLF típusának meghatározása* a fennálló krónikus májbetegség stádiuma alapján történik (WCOG konszenzus) [32]. A nem cirrotikus ACLF (A vagy 1. típus) ismert krónikus májbetegségben, míg az ACLF B vagy 2. típus az eddig kompenzált, a C vagy 3. típus pedig korábban vagy jelenleg is dekompenzált májcirrózisban alakul ki. Az *ACLF kiváltó okai* között leggyakrabban a bakteriális infekció szerepel. Egyéb kiváltó tényezők az akut vírusfertőzés, gyógyszerhatás, iszkémia, kapuvéna trombózis, alkoholos hepatitisz, vagy sebészeti beavatkozás. A kiváltó tényező az esetek 40%-ában azonban ismeretlen marad [22].

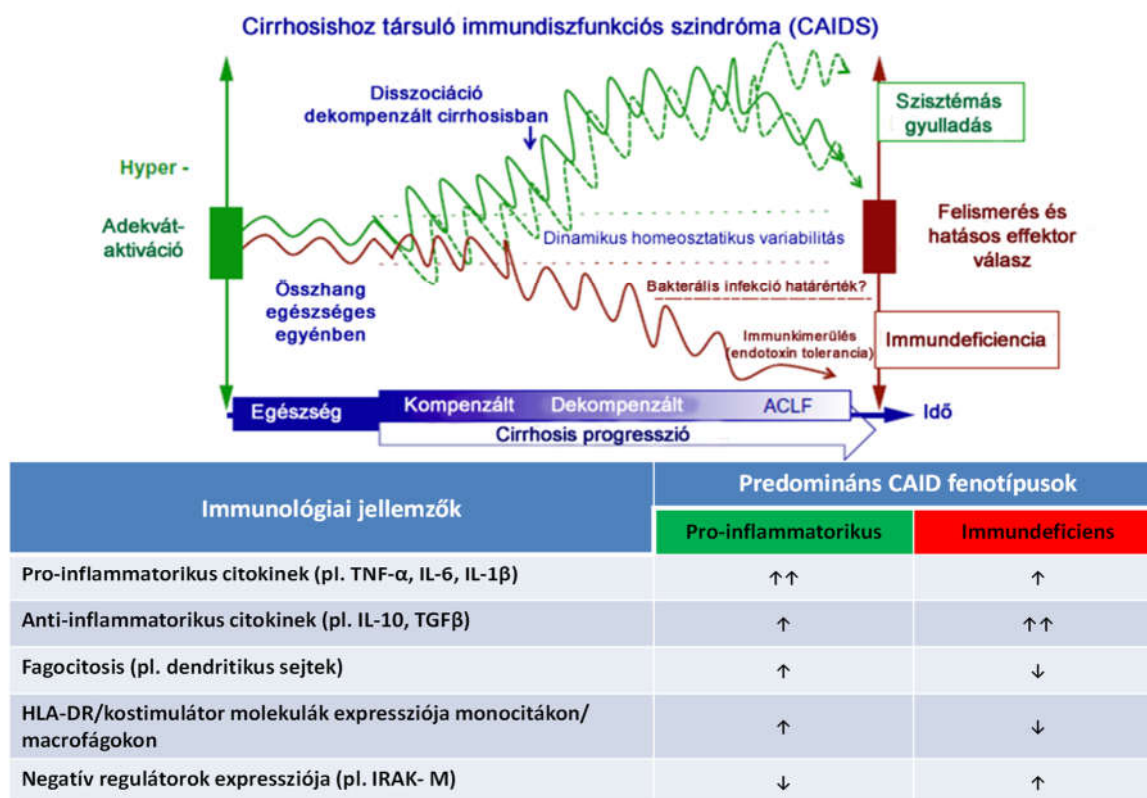
### ***Bakteriális fertőzések jelentősége és kialakulásának mechanizmusai***

A májcirrózis egy szerzett immundeficiens állapot, melynek eredményeképpen a fertőzésekkel szemben fokozott fogékonyság észlelhető, és ezen epizódok egyértelműen súlyosabb lefolyásúak, mint az átlagpopulációban [33]. Ezek a betegek kétszer gyakrabban halnak meg szepszisben, mint a nem cirrótisos társaik [34]. A kórházi felvételek 40%-ában valamilyen bakteriális infekció áll a háttérben, továbbá a betegek mintegy 25%-ában alakulnak ki nozokómiális fertőzések. A leggyakoribb fertőzés az asciteses betegekben jellegzetes spontán bakteriális peritonitis (SBP), de a különféle nem-SBP típusú fertőzések is gyakoriak, mint a pneumónia vagy a húgyúti infekció [35]. A bakteriális fertőzés jelenlétében a halálozás mintegy négyszeresére emelkedik, függetlenül a májcirrózis súlyosságától. A betegek 30%-a a felvételt követő 1 hónapon belül, még másik 30%-a 1 éven belül meghal az infekciót követően [36]. Ezzel szemben a priméren nyelőcső varixruptura miatt hospitalizált betegek túlélése jelentősen kedvezőbb. A mortalitás 20% alá csökkent, mely a korai endoszkópos ellátásnak, a gyógyszeres és szupportív kezelés fejlődésének köszönhető [37]. Ennek fontos része volt az antibiotikum profilaxis bevezetése, melynek rutinszerű alkalmazása mellett mind a korai újravérzés, mind pedig a halálozás jelentős mértékben csökkent [38, 39]. Májcirrózisban a bakteriális infekciók kialakulása ugyanakkor nemcsak a rövid távú halálozás fontos kockázati tényezője, hanem egyfajta külön, a betegség súlyosságától független prognosztikai stádiumot is jelent. A bakteriális infekción átesett betegek esetén a halálozás kockázata ugyanis az akut epizód lezajlását követően is fokozott marad függetlenül a májelégtelenség stádiumától. A bakteriális infekciók kialakulása tehát megváltoztatja a májcirrózis természetes lefolyását is [40, 41], és egyfajta dekompenzációs eseményeknek kell tekinteni az ascites, a varixvérzés és a hepatikus encefalopátia mellett [42].

### ***Cirrózis-asszociált immundiszfunkciós szindróma***

Májcirrózisban az immunrendszer működése számos ponton zavart szenved [43, 44]. A betegség lefolyása során jellegzetes az immundeficiencia és a szisztémás gyulladással járó válasz (SIRS) dinamikus együttes jelenléte, mely cirrózis-asszociált immundiszfunkciós (CAID) szindrómaként ismert [45]. A különböző CAID fenotípusok pedig ezen dinamikus folyamatok spektrumának végpontjait reprezentálják (**4. ábra**). A májelégtelenség súlyosbodásával egyre inkább az immundeficiencia kerül előtérbe. Dekompenzált májcirrózisban és az ACLF szindróma kialakulása esetén is a betegek kifejezetten fogékonyak a fertőzések kialakulásra [46] mivel a szisztémás pro-inflammatórikus citokin válasszal egyidejűleg egy elhúzódo és jelentős mértékű kompenzatórikus anti-inflammatórikus válasz is kialakul (CARS, compensatory anti-inflammatory response

syndrome), mely ún. immunparalízist eredményez [ 47 ] [ 48 ].A májcirrózis indukálta immundeficiencia egyik komponense a retikuloendoteliális rendszer (RES) funkciójának csökkenése és a Kupffer-sejtek számának csökkenése, mely a máj bakteriális filter funkciójának romlását eredményezi.



#### 4. ábra. Cirrózis-asszociált immundiszfunkciós (CAID) szindróma mechanizmusai

A szervezet baktériumokkal való találkozásakor, egészséges egyéneknél az antigén felismerés (piros) és az immunsejtek aktivációja (zöld) szorosan szabályozott folyamatok, melyek eredményeképpen a patogénekkal szemben hatékony immunválasz alakul ki. Májcirrózisban a betegség progressziója során, amikor a kompenzált stádiumból dekompenzált stádium, illetve annak akut rosszabbodása (mint pl. ACLF szindróma) alakul ki, a májműködés zavara fokozódik és különféle, PAMP és DAMP ligandok kiváltotta folyamatok társulása lesz jellemző. Ezen mechanizmusok az immunrendszer széleskörű zavarát eredményezik, mind a szabályozó, mind az effektor folyamatokban. A májcirrózis kompenzált stádiumában, amikor a bélből kiinduló bakteriális transzlokáció még nem jellemző, a nekrotikus hepatocitákból felszabaduló DAMP-ok már az immunrendszer aktivációját eredményezik és steril szisztémás gyulladáshoz vezetnek (folyamatos zöld vonal). A dekompenzált stádiumban a bélből transzlokálódó bakteriális termékek, mint pl. endotoxinok, az immunrendszer aktivációjának fokozódását eredményezik, megemelkedik a pro-inflammatorikus citokinek szintje és az immunsejtek felszínén aktivációs antigének expresszálódnak. A túlnyomórán 'pro-inflammatorikus' CAID fenotípus a folyamatos PAMP hatásra kialakuló válaszreakció, melyet az anti-inflammatorikus citokinek és a negatív szabályozó mechanizmusok csökkenése kísér (mint pl. IL-10, IRAK-M, GSK3b) (szaggatott zöld vonal). A progresszív immundeficiencia a 'stabil' dekompenzált májcirrózisban az immunfelügyelet elvesztése és az immunrendszer működészavara (mint pl. a fagocitaképesség csökkenése) eredményeképpen jön létre (piros vonal). A végső stádiumban a folyamatossá váló PAMP beáramlás miatt az immunrendszer kimerül, azaz a veleszületett és a szerzett protektív immunválasz elégtelensége lesz jellemző ('immundeficiens' CAID fenotípus). Az ábra eredeti szerzője: Albillos A [45].

A szervezet RES sejtjeinek 90%-a ugyanis a májban található. A szinuszoidokban lévő Kupffer-sejteknek fontos szerep jut a bélből transzlokálódó baktériumok és a különféle bakteriális termékek, mint pl. az endotoxinok kiszűrésében. Ráadásul a portoszisztémás kollaterális hálózat kialakulása miatt a vér egy része elkerülve a májat közvetlenül a szisztémás keringésbe jut. Mindezek miatt a baktériumok és az endotoxinok clearanc-e jelentősen lecsökken [49, 50] és annak eredményeképpen egy kontrollálatlan bakterémia alakul ki, az immunrendszer állandó stimulálásával.

A máj ugyanakkor számos olyan fehérjét is termel, melyek a veleszületett és szerzett immunrendszer működésében elengedhetetlenül fontosak (komplement rendszer alkotóelemei [51] és a különböző szolúbilis mintázat felismérő receptor fehérjék [PRRs, pattern recognition receptor] [52]). A májműködés romlásával ezen fehérjék szintézise is jelentősen csökken. Az alacsonyabb komplement – elsősorban a C3, C4 és a CH50 – és szolúbilis PRR szintek az opszonizáció zavarához vezetnek, rontják a bakteriális felismerést és a baktericid aktivitást. A szolúbilis PRR-k aktivitásukat a komplement rendszeren keresztül fejtik ki. Az akut fázis fehérjék (APP) jelentős részét is a máj termeli a SIRS során felszabaduló pro-inflammatórikus citokinekre (pl. tumor nekrosis faktor alfa [TNF- $\alpha$ ], interleukin [IL]-6) adott válaszreakcióként. Az APP-k résztvesznek a veleszületett immunrendszer működésében és szabályozzák a gyulladásos válasz során létrejövő szövetkárosodást és a regenerációt.

A szolúbilis PRR-k termelése és szisztémás keringésbe történő kiválasztása mellett a májban lévő különféle sejtek ún. membránhoz kötött és citoplazmatikus PRR-t is expresszálnak: sejtfelszíni és az endoszómális toll-szerű receptorokat (TLRs), citoplazmatikus nukleotid kötő oligomerizációs domén (NOD)-szerű receptorokat (NLRs) és ribonukleinsav (RNS) helikázokat. Ezek egyrészt a mikrobák ún. kórokozó-asszociált molekuláris mintázatait [PAMPs, pathogen-associated molecular patterns], másrészt pedig a hepatocelluláris károsodással összefüggő molekuláris mintázatokat [DAMPs, damage-associated molecular patterns] ismerik fel [53]. A különféle immunsejtek esetén a PRR – ligand kölcsönhatásának szabályozó és aktiváló szerepe van, melynek egyik fő útvonala a nukleáris faktor-kappa béta (NF- $\kappa$ B) rendszer. A máj immunsejtjeiben a PRR-k konstitutív módon expresszálódnak és egyfajta alacsonyan aktivált állapotban vannak [54]. Jellegzetes, például hogy a májban lévő összes sejtfeleség expresszálja a TLR4-t, ami pedig részt vesz az endotoxinok felvételében és clearancében, valamint a pro- és anti-inflammatórikus citokinek termelésben.

A máj immunológiai ellenőrző funkciójának és a PRR-k szintézisének változásai mellett a szisztémás immunsejtek működése is széleskörűen károsodik. A neutrofil granulociták a folyamatosan magas endotoxin szint miatt aktivált állapotban vannak, mely energetikailag kimeríti őket, így a további bakteriális stimulusokra adott válaszuk csökkent

mértékű, fagocita funkciójuk pedig romlik. A hipersplénia következtében kialakuló neutropeniát tovább súlyosbítja az apoptózis miatt csökkent élettartam [55]. A leukopénia ellenére ugyanakkor gyakran észlelhető monocitózis, mely elsősorban a pro-inflammatórikus nem klasszikus CD14+CD16+ monocita alcsoport túlsúlyba kerülését jelenti. Ezen alcsoport fagocita kapacitása korlátozottabb mértékű. Ráadásul a keringő monociták Fc-gamma receptor működése is csökkent, amely pedig szükséges lenne az IgG-vel fedett baktériumok megfelelő clearancéhez [56]. Az elhúzódó endotoxin hatásra a monociták tolerancia kialakításával válaszolnak, működésük és citokinszekréciónak csökken, úgynevezett immunparalízis jön létre [57]. Az adaptív immunitás zavarát jelzi, hogy a májcirrózis T és B sejt deplációval jár. T sejtek esetén ez elsősorban a segítő (Th) és a citotoxikus (Tc) sejteket érinti, és kifejezettebb a naiv, mint a memória kompartmentben [45], míg a B sejtek esetén a memória sejtek működészavara áll előtérben [58]. A cirrózis a CD27+ memória B sejtek elvesztését eredményezi, a B sejtek azon alcsoportját, amelyek a T sejt független antigénekre adott válaszreakcióhoz szükségesek. Csökkent válaszkészséget mutatnak a CD40/TLR9 aktiváció során és a ko-stimulációs markerek upregulációja is zavart szenved. A tumor nekrosis faktor béta (TNF- $\beta$ ) és az IgG termelés csökken, és károsodik a T sejt allostimuláció [59]. A keringő természetes ölősejtek (NK sejtek) működése is csökken és csekély mértékű a citokinekre adott válaszreakciójuk. Ez a működészavar intrahepatikus szinten is jellemző, ahol is az NK sejteknek a fibrogenézis mérséklésében lenne jelentős szerepük [60].

Az immundeficienciához hozzájárul továbbá a májcirrózisban gyakran jelenlévő malnutrició [61], az esetlegesen alkalmazott immunszuppresszív gyógyszerek és az alkohol fogyasztás hatása [62].

Az immunrendszer szintén jelentősen érintett további kompartmentje a bélhez kapcsolódó limfoid szövet (GALT, gut-associated lymphoid tissue), mely a szervezetünkbe a béltraktus felől bekerülő antigének és patogének elleni első fontos védelmi rendszer. A GALT működészavara májcirrózisban a bakteriális transzlokáció (BT) kórossá válásának egyik fontos komponense. A kóros BT során a különféle lumenális baktériumoknak és/vagy bakteriális termékeknek, mint pl. az endotoxinok, a bélből a mezenterialis nyirokcsomókba (MLN) történő folyamatos és jelentős mennyiségben történő beáramlása, valamint a szisztémás keringésbe való bekerülése a DAMP-ok mellett a perzisztáló SIRS fontos másik oki tényezője. A perzisztáló szisztémás gyulladás károsíthatja a különféle szervek működését és hatással van a májcirrózis klinikai lefolyására is. Ennek egyik legjellegzetesebb példája, a szisztémás gyulladás válasznak a hemodinamikai működészavar kialakulásban játszott szerepe és ezáltal a májcirrózis kedvezőtlen prognózisával való társulása [45].

### ***Bakteriális transzlokáció (BT)***

A BT folyamata természetes jelenség és fontos immunológiai szereppel bír [63, 64]. A leggyakrabban transzlokálódó baktériumok az Enterobacteriaceae családhoz tartozó fajok (*Escherichia coli* [*E. coli*], *Klebsiella spp*, etc.), illetőleg az *Enterococcus*ok és *Streptococcus* speciések. Az anaerob baktériumok ezzel szemben ritkán transzlokálódnak [65, 66]. A bélből transzlokálódó bakteriális termékek pedig például az endotoxinok (lipopoliszacharid [LPS], peptidoglikán [PG], lipopeptid [LP]), glikopolimerek, flagellinek és a bakteriális dezoxiribonukleinsav (DNS). Az egészséges immunrendszerű egyénekhez képest májcirrózisban öt-tízszer gyakrabban észlelhető a bélbaktériumok megjelenése a keringésben [67], és ezen epizódok elhúzódóak is. A kóros BT klinikailag jelentőssé válása a májbetegség súlyosbodásával fokozódik, Child-Pugh C stádium esetén a legkifejezettebb [68]. Experimentális állatmodellekben ascites jelenléte esetén gyakoribb, mint annak hiányában [69].

A vékonybélgyulladás következtében létrejövő strukturális és funkcionális károsodás, a GALT csökkent védekezőképessége és a megváltozott bélflóra a vékonybélben kialakuló bakteriális túlnövekedéssel (SIBO, small intestinal bacterial overgrowth) együttesen vezetnek a BT patológiássá válásához. A BT patogenezisééről lévő direkt ismereteink elsősorban állatkísérletes adatokból származnak, ahol a BT definíciója a MLN-ből kitenyészthető(ek) baktérium(ok) jelenléte [70]. Humán vonatkozásban a BT-val kapcsolatosan elsősorban indirekt adataink vannak, hiszen az MLN nehezen hozzáférhető erre a célra. Májcirrózisban jól ismert a bél hármass védelmi vonalának sérülése. A vékonybél gyulladás a betegség előrehaladtával és a portális hipertenzió kialakulásával fokozódik [71, 72]. Kapszulaendoszkópián átesett májcirrózisos betegek kétharmadában találtak gyulladással nyálkahártyaeltéréseket [73]. Továbbá különféle morfológiai elváltozások is leírásra kerültek a vékonybél hisztológiai vizsgálata során, mint például részleges boholyatrófia, enyhe-közepes fokú lamina propria sejtes infiltráció és intraepithelialis limfocita szaporulat [74]. A bélbarrier integritásának károsodásáért a nyálkahártya vérátáramlásának megváltozása következtében kialakult pangás, ödéma és iszkémia, az oxidatív stressz, a megnövekedett pro-inflammatorikus citokinkoncentráció és a nitrogén-oxid (NO) felelősek elsősorban [75, 76]. Jellegzetes eltérés a vékonybél diszmotilitás is, melynek mértéke összefüggést mutat a betegség Child–Pugh-stádium szerinti súlyosságával [77] és a portális hipertenzió mértékével [78]. A GALT kompartmentet a különféle lokális immunológiai védőfaktorokban bekövetkezett kedvezőtlen változások jellemzik (mint pl. a csökkent anti-mikrobiális peptid szekréció [ $\alpha$ -defenzin and RegIII proteinek] vagy intraluminális epesav mennyiség), amelyek diszbiózist okoznak és a vékonybélben a SIBO kialakulását is elősegítik. Májcirrózisban jellegzetes a bél mikroflórájának diverzitáscsökkenése [79]. Bizonyos „jótékony baktériumtörzsek”, mint pl. a butiráttermelő *Bacteroidetes* vagy a *Lachnospiraceae*

(elsősorban a *Clostridiaceae*) aránya csökken, míg a *Proteobacterium* törzs (Gammaproteobacteria osztály) aránya nő, ez utóbbihoz tartozik a potenciálisan patogén *Enterobacteriaceae* család is. Az anti-inflammatorikus hatású *Faecalibacterium prausnitzii* előfordulása szintén csökken, míg a pro-inflammatorikus hatású *Veilonella* *specie*eké növekszik. Érdekes további jelenség a bél mikroflórájának oralizációja, azaz az orális baktériumflórához tartozó *specie*sek nagyobb arányú megjelenése a béltraktusban [80].

A BT klinikai megnyilvánulása a májcirrózisra jellegzetes infekció típus, az SBP kialakulása. Ugyanakkor az első lépésként kialakuló spontán bakterémia útján nemcsak az ascites, hanem egyéb lokalizációjú szekunder infekciók is kialakulhatnak [81]. *Albillos* és *mtsai* beszámoltak arról, hogy a magas szérumban lipopoliszacharid-kötő fehérje (LBP) szintek esetén – melyet infekció hiányában BT markernek tartanak – négyszer gyakoribbnak találtak a súlyos infekciók kialakulását [82], mely alátámasztja a fenti feltevést. A kóros BT nyílt infekciók hiányában is jelentős szerepet tölt be a betegség kulcsfontosságú patogenetikai folyamataiban; tovább súlyosbítja a már zajló lokális és szisztémás gyulladást, elősegítve ezáltal a betegség progresszióját és a különféle szövődmények kialakulását [83]. A baktériumok és bakteriális termékek folyamatos jelenléte a szisztémás keringésben jelentős immunválaszt vált ki, melyet jól jellemez a pro-inflammatorikus citokinek magas szintje (interleukin [IL]-6 és -12, TNF- $\alpha$ , interferon-gamma [INF- $\gamma$ ] és az effektor molekulák, mint amilyen az NO) [84, 85]. A gyulladáshoz vezető citokinek az egyéb szervek mellett a bél hámsejtjeire és immunsejtjeire is jelentős károsító hatást gyakorolnak. Ennek következtében a bélnek is, mint önálló szervrendszernek, elégtelenné válhat a működése, mely még tovább fokozza a BT-t. A baktériumok és bakteriális termékek még nagyobb mennyiségben kerülnek be a béltraktusból a szervezetbe, ami circulus vitiosusként további rosszabbodáshoz vezet. Az irodalomban azonban ez egyelőre még kevésbé vizsgált terület [86].

### ***Bakteriális fertőzések diagnosztikai nehézségei májcirrózisban***

A bakteriális fertőzések felismerése és időben történő kezelése kiemelt jelentőséggel bír májcirrózisban, ugyanakkor mind a klinikai [87], mind pedig a laboratóriumi diagnosztika [88] nehézségekbe ütközik. A fertőzéses epizódok az esetek mintegy felében tünetszegényen vagy atípusos formában zajlanak, és sokszor csak a szervelégtelenség(ek) kialakulása hívja fel rájuk a figyelmet. A betegség klinikai jellegzetességei és egyes alkalmazott kezelési módok miatt pedig a SIRS és a szepszis diagnózisának felállítása is nehézségekbe ütközik [89], [90]. Éppen ezért májcirrózisban az infekciók diagnosztikájában a bakterémia szerológiai markereinek jelentősége felértékelődik. A klinikai gyakorlatban a bakteriális fertőzések korai felismerésében széleskörben használt C-reaktív protein (CRP) és prokalcitonin (PCT) [91], [92] értéke azonban korlátozottabb és több szempontból is eltérően



viselkednek a nem cirrózisos betegpopulációhoz képest. (1) Amennyiben az APP fő forrása a máj, mint pl. a CRP esetén, akkor annak képződését a májelégtelenség megléte és annak súlyossága befolyásolja. A májban termelődő APP-k diagnosztikus hatékonysága a májbetegség súlyosságával csökken [93], ezen felül emelkedésük mértéke félrevezető lehet és nem tükrözi kellőképpen a fertőzés súlyosságát, hiszen minél súlyosabb a mögöttes májelégtelenség, annál kevésbé tud az APP szint megemelkedni a bakteriális fertőzés esetén [94]. (2) Másrészt, a kis molekulású, vesén át kiválasztódó fehérjék szérumszintjét a veseelégtelenség vagy éppen a vesepótló kezelés is befolyásolhatja. Az akut vesekárosodás (acute kidney injury, AKI) májcirrózisos betegekben gyakori, különösen bakteriális fertőzések esetén [95]. A CRP vesén át történő kiválasztása nagy molekula tömege miatt (115 kDa) elhanyagolható [96, 97], ugyanakkor a PCT eliminálása alacsony molekula tömege (13 kDa) miatt elsősorban a vesén keresztül történik [98]. A PCT esetén fals emelkedésről számoltak be az elnyújtott kiválasztódás következtében [99, 100] vagy arteficiális csökkenésről a vesepótló kezelés hatására [101]. A 60 kDa-nál kisebb molekulák a dialízis membránon át kifiltrálódnak. (3) Végül a BT által fenntartott gyulladással járó állapot nyílt fertőzés nélkül is elegendő lehet ahhoz, hogy a gyulladással járó markerek szintjét szignifikánsan megemelje [88, 93]. A BT a betegség előrehaladtával egyre inkább jelen van, és kiemelt szerepe van a szövődényes betegségforma megjelenésében. Májcirrózisban a CRP és a PCT esetén az optimális küszöbértékekre vonatkozóan, mellyel megbízhatóan azonosítani lehetne a bakteriális fertőzéseket, nem egységesek az adatok [102],[103],[104],[105],[106]. Továbbá, a diagnózis felállításához, illetve a fertőzések epizódok súlyosságának megítéléséhez nem használható ugyanaz a küszöbérték.

Májcirrózisban a bakteriális fertőzések diagnosztikájához vagy kizárásához, valamint az egyes epizódok súlyosságának laboratóriumi markerekkel történő megítéléséhez fontos egyrészt az ismert, elsősorban pro-inflammatórikus APP-k további vizsgálata, másrészt pedig új, eddig nem vizsgált biomarkerek tesztelése. Klinikai tanulmányok igazolták, hogy a keringésben lévő preszepszin (szolubilizált CD14 fragmentum, sCD14-ST, 13 kDa), a patogének által aktivált monociták/makrofágok szerológiai bizonyítékának tekinthető és a szepszis diagnosztikájában jól használható, specifikus és érzékeny új marker [107]. Hasznos a szepszis állapot súlyosságának megítélésében és a betegség kimenetelének előrejelzésében is [108, 109]. A szepszis állapot mellett a preszepszin diagnosztikus hatékonyságát és a betegségfolyással kapcsolatos előrejelző értékét érdemes lehet megvizsgálni olyan esetekben is, ahol a szisztémás fertőzések gyakran társulnak súlyos betegségfolyással, és rendszerint szervelégtelenségek alakulnak ki (mint például májcirrózisban infektív AD epizód során). Egyelőre nem történtek arra vonatkozó vizsgálatok, hogy a preszepszin mennyiben képes hozzájárulni a cirrózishoz társuló bakteriális fertőzések diagnosztikájához és a kórlefolyás előrejelzéséhez.

A pro-inflammatórikus folyamatokkal párhuzamosan zajló anti-inflammatórikus folyamatok szabályozzák a gyulladásos válasz mértékét, illetve az általa okozott szövetkárosodás eltakarításához vezetnek. Amennyiben azonban a SIRS mellett zajló CARS túlzott mértékű, a betegek pro-inflammatórikus válasza elégtelenné válik, és ezáltal csökkenhet a bakteriális fertőzések eliminálásának képessége. A CARS mértéke tehát szerepet játszhat májcirrózisban az infektív AD prognózisában, ez azonban a pro-inflammatórikus válaszhoz képest egyelőre jóval kevésbé vizsgált, és szerológiai diagnosztikája sem megoldott a klinikai gyakorlatban. A máj szöveti makrofágjai, a Kupffer-sejtek, központi szerepet játszanak a pro- és az anti-inflammatórikus reakció szabályozásában. A gyulladásos folyamat során a májban lévő makrofágok felszínéről lehasadó hemoglobin-haptoglobin (Hgb-Hp) szkevendzser receptor (CD163) oldható formája a szolúbilis CD163 (sCD163) a keringésbe kerül, és szerológiai módszerek segítségével mérhetővé válik [110, 111]. A CD163 a máj M2-típusú makrofágjainak (anti-inflammatórikus, pro-reszolúciós) felszínén expresszálódik lokális mikrokörnyezeti és anti-inflammatórikus faktorok (pl. IL-10) jelenlétében [112, 113]. Ennek megfelelően számos klinikai tanulmányban a magas sCD163 szérumszintet az anti-inflammatórikus folyamatok jellegzetes biomarkereként interpretálják. Az elmúlt években kimutatták, hogy az anti-inflammatórikus monociták és makrofágok szerepet játszanak májcirrózisban az AD és az ACLF patogenezésében is [114, 115].

Nem cirrótiszos betegekben korábban már beszámoltak arról, hogy bakteriális fertőzések során – és még inkább szepszisben – emelkedett szérum sCD163 szint mérhető, mely összefüggést mutat a magasabb halálozással is [116, 117, 118, 119]. Cirrótisban a sCD163 szintje pozitív korrelációt mutatott a portális hipertóniával, illetve a májbetegség súlyosságával [120, 121, 122]. Bebizonyosodott továbbá, hogy a sCD163 forrása egyértelműen a máj makrofágjai [121]. *Waidmann* és *mtsai*. [123] ezen felül arról számoltak be, hogy a sCD163 szint független prognosztikus faktora a cirrótiszos betegek túlélésének, illetve a varixvérzés kialakulásának. Nincs azonban adat arra vonatkozóan, hogy a sCD163 szérumszintje által jelzett makrofág aktiváció milyen jelentőséggel bír májcirrótisban bakteriális fertőzés és/vagy AD során.

### ***Bakteriális fertőzések előrejelzésének jelentősége és lehetőségei májcirrótisban***

Májcirrótisban a már kialakult bakteriális infekciók korai és hatékony felismerése mellett ezen epizódok megbízható előrejelzése és ezáltal annak megelőzése szintén alapvető fontosságú a szövődmények uralásában, a progresszió lassításában és a mortalitás csökkentésében. A bakteriális infekciók szerológiai és genetikai kockázati tényezőinek

pontosabb megismerése egyrészt betekintést enged a bakteriális infekciókkal szembeni védekező folyamatok részleteibe, lehetővé teszi az egyes részfolyamatok klinikai jelentőségének felmérését is, másrészt olyan diagnosztikus laboratóriumi panelek kidolgozásához szolgálhat alapul, mellyel kiválasztható lesz az infekciók szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport, melynek szorosabb követése, illetőleg szupportív kezelésben és/vagy profilaktikus antibiotikum terápiában történő részesítése leginkább indokoltnak látszik. Az antibiotikum profilaxis hatékonyabb tervezésének fontosságát támasztja alá az egyre növekvő bakteriális rezisztencia problémája.

Ezen betegcsoportban ugyanakkor mindössze néhány klinikai tényező ismert, mint az előrehaladott májbetegség [124] vagy gasztrointesztinális (GI) vérzés jelenléte [125], melyek növelik a bakteriális infekciók és a BT kialakulásának kockázatát. Azonos súlyosságú májcirrózis esetén is különböző lehet az infekciók gyakorisága az egyes betegekben, ami arra utal, hogy kialakulásukat az ismert kockázati tényezőkhöz kívül számos egyéb, eddig nem vizsgált faktor befolyásolhatja. Egy friss, francia tanulmány adatai szerint [126], mely HCV talaján kialakult májcirrózis miatt hospitalizált betegeket vizsgált, a diabetes mellitus jelenléte a betegség súlyosságától független kockázati tényezőnek adódott a bakteriális fertőzések kialakulásában. A májtranszplantáción átesett cirrótikus betegekben, amennyiben azok ismert diabetesesek voltak, a poszt-transzplantációs időszakban szintén gyakrabban alakultak ki különféle infekciók [127]. Az utóbbi időben több, elsősorban a veleszületett immunrendszer receptor fehérjéinek működését érintő ismert funkcionális genetikai polimorfizmusokról igazolódott, hogy megváltoztatják a patogének felismerését és eliminációját, ezáltal befolyásolva a gazdaszervezet veleszületett védekező mechanizmusait és alapvető hatásuk van a bakteriális fertőzések kialakulására májcirrózisban is [128, 129, 130, 131]. A tanulmányok többségében az egy nukleotidot érintő polimorfizmusok (SNP) összefüggését azonban elsődlegesen az SBP kialakulásával kapcsolatosan írták le. A PRR-ok funkcionális következménnyel járó variáns genotípusainak jelentősége a nem-SBP típusú bakteriális fertőzések kialakulásának kockázatát illetően azonban csak kevéssé ismert. Az SBP a májcirrózishoz kapcsolódó infekciónak csak mintegy 25%-t teszi ki; és egyes, nem-SBP típusú bakteriális fertőzések, mint például a pneumónia, lefolyásukat és súlyosságukat tekintve, megegyeznek az SBP-ével [33].

### ***Bakteriális transzlokáció biomarkerei***

Májcirrózisban a kóros BT azonosítására elsőként használt szerológia marker az *endotoxin* vagy *LPS* volt, melyet napjainkban azonban már nem használnak. A molekula rövid felezési ideje miatt annak szenzitivitása ugyanis alacsony.

A bakteriális infekciók diagnosztikájában használt különféle APP-k emelkedett szintje májcirrózisban kóros BT jelenlétét tükrözheti, amennyiben a fertőzés aktuális jelenléte kizárásra kerül. Ezt a feltételezésünket támaszthatják alá azok a megfigyelések, miszerint BT-val szövődő egyéb kórképekben is, mint például Crohn-betegség (CD), az egyébként klinikailag aktív betegséget jelző emelkedett APP szint, remisszióban lévő betegekben alkalmas a klinikai relapszusok rövid és középtávú előrejelzésére. Gyulladásos bélbetegekben végzett saját megfigyeléseink szerint a különféle APP-k hatékonysága egy adott kórkép esetén azonban nem feltétlenül azonos. Crohn-betegségben a relapszus előrejelzésére a legjobb individuális markernek az emelkedett LBP értéket találtuk, amit az sCD14 követett [132]. Az aktuálisan emelkedett CRP érték a diagnóziskor emelkedett CRP értékkel rendelkező betegek csoportjában megfelelő pontossággal jelezte előre a relapszus bekövetkezését, ugyanakkor a diagnóziskor normál CRP értékkel rendelkező csoportban annak prediktív értéke korlátozott volt [133]. A markerek kombinációjának alkalmazásával még nagyobb valószínűséggel volt előrejelezhető a klinikai relapszus. Bármely két marker pozitivitása esetén az elkövetkezendő 12 hónapban 11,8-szoros volt annak az esélye, hogy klinikai relapszus következik be [132].

Májcirrózisban az APP szinteknek a kóros BT kimutatásában való alkalmazhatóságát csak kevésbé vizsgálták. Az emelkedett LBP-szint esetén egy spanyol tanulmányban a klinikailag jelentős bakteriális infekciók kialakulásának valószínűségét négyszeresnek találták bizonyítottan infekciómentes, ascitesszel szövődött májcirrózisos betegekben [134]. Egy görög tanulmányban az emelkedett LBP szint ugyanakkor dekompenzált májcirrózisos betegekben infekció hiányában képes volt előrejelezni a 90-napos halálozást [135]. Az antibiotikum és béta-blokkoló kezelés hatására csökkenő LBP szint a BT csökkenését mutatja [136]. Az LPS-hez viszonyítva kedvező, hogy az LBP felezési ideje hosszú, azonban rutin klinikai alkalmazását korlátozza a teszt magas ára és a hosszadalmas mérési folyamat.

A *bakteriális genom fragmens (bactDNS)* májcirrózisban jelenleg intenzíven kutatott új BT marker. Jelenléte a szisztémás keringésben az infekciómentes betegek mintegy harmadában kimutatható. Jelentős immunogén hatással rendelkező bakteriális termék, mely pro-inflammatórikus választ vált ki a TLR9 és az NF- $\kappa$ B útvonalon keresztül. Májcirrózisban a bactDNS jelenléte a pro-inflammatórikus citokinek emelkedett szintjével, klinikai szempontból pedig a betegség szövődésének jelenlétével, az ACLF kialakulásával és a betegség rossz prognózisával társul. A bactDNS-t az LPS-nél jobb markernek tekintik, mert az expozíciót követően akár 1-3 nappal is kimutatható és összefügg az immunfolyamatok aktiválódásával is. A bactDNS-sel kapcsolatos kutatási eredmények alátámasztják továbbá azt is, hogy a BT és kóros következményei nemcsak az élő baktériumok szisztémás keringésbe jutásához, hanem a bakteriális termékekhez is ugyanúgy köthetők. A bactDNS-nek molekuláris biológiai technikával az ascitesből történő mennyiségi meghatározása

ígéretes új módszerek tűnik a különféle szövődmények kialakulására nagy kockázatú betegcsoport kiválasztásában. Új fogalom is bevezetésre került, az ún. “molekuláris bakterascites”, mely a tenyésztéssel negatív, ún. nem-neutrocitás ascitest jelenti, amikor a hasvízben jelentős mennyiségű bactDNS mutatható ki. Ez az állapot magas rövidtávú halálozással jár [137]. Érdekes módon a szérumbactDNS meghatározást CD-ben is hasznosnak találták a BT kimutatásában. Egy prospektív multicentrikus vizsgálat adatai alapján a bactDNS a remisszióban lévő CD betegek mintegy harmadában kimutatható és jelentősen magasabb szérumbactDNS szintekkel, valamint a variáns *NOD2* genotípus gyakoribb jelenlétével társul. A vérben kimutathatóan jelenlévő bactDNS rövidtávon képes volt előrejelezni a betegség fellángolásának bekövetkezését. A bactDNS ezen hatása független volt az alkalmazott gyógyszeres kezeléstől, a mukózáls léziók jelenlététől és a *NOD2* genotípustól is. A relapszusok előrejelzése mellett a bactDNS jelenléte független kockázati tényezőnek bizonyult az aktív CD egyéb aspektusainak a vonatkozásában is, mint a hospitalizációs igény vagy a kezelés módosításának szükségessége (szteroid kezelés újraindítása, anti-TNF kezelés intenzifikálása) illetőleg az emelkedett széklet kalprotektin szint [138].

Az egyéb BT markerekkel kapcsolatosan, mint például a különféle neutrofil granulocita eredetű fehérjék (*kalprotektin, baktericid/permeabilitás fokozófehérje [BPI]*), májcirrózisban jóval kevesebb adat áll rendelkezésre. Fontos megemlíteni, hogy a BT biomarkerek intenzív kutatások tárgyát képezik és egyre több adat áll velük kapcsolatosan rendelkezésre, ugyanakkor ezidáig ezek egyike sem került bevezetésre a mindennapi klinikai gyakorlatba a bakteriális fertőzés kockázatnak és a szövődmentes betegségforma kialakulásának előrejelzésére. Ennek egyrészt az az oka, hogy a jelenlegi BT markerekkel nem lehet különbséget tenni a transzlokálódó bakteriális termékek okozta steril gyulladás és az életképes baktériumok következtében kialakuló nyílt bakteriális fertőzés között. A helyzetet tovább nehezíti az is, hogy májcirrózisban a fertőzések egy része szubklinikus formában zajlik. Nem ismert továbbá a BT optimális detektálási helye (plazma, szérumbactDNS, peritoneális folyadék és/vagy széklet) és az a küszöbérték sem, ami fölött az egyes biomarkerek esetén kóros BT-ról beszélünk [137]. Fontos lenne emiatt olyan valid és specifikus biomarker(ek) azonosítása, amelyek segítségével a BT hatását az előrehaladott májbetegségben megbízhatóan értékelni lehetne.

A BT markereknek nemcsak a diagnosztikában lehet szerepük, hanem adott esetben akár terápiás célpontok is lehetnek. Állatkísérletes adatok alapján, az endotoxémia okozta akut vesekárosodás esetén az LBP-nek a plazmából történő eltávolítása döntő fontosságú az endotéliális működészavar kivédésében és a renális fibrózis megakadályozásában [139]. A transzlokálódó bakteriális termékeknek, mint a bactDNS vagy az LBP, a keringésből

történő eltávolítása akár egy jövőbeni terápiás lehetőség lehet májcirrózisban is a BT okozta szövődmények kialakulásának megelőzésében.

### *Bél barrier károsodás markerei*

Tekintve, hogy a BT kialakulásában a bélnyálkahártya-barrier strukturális és funkcionális károsodása meghatározó tényező [86], így az ezekkel kapcsolatos biomarkerek elméletileg májcirrózisban alkalmasak lehetnek a BT és annak következtében kialakuló szövődmények előrejelzésére. Újabban a bél barrierfunkciójának jellemzésére megbízható biomarkerek kerültek azonosításra. Az enterocita integritást jól jellemzi az érett entrociták mitokondriumaiból származó citrullin plazmában mérhető szintje, melyet a bél „V. faktor”-ának tartanak. Az intesztinális zsírsavkötő protein (I-FABP) a bélhámsejtek citoplazmatikus fehérjéje. Ennek a szérumban, vagy vizeletben mért emelkedett szintje a bélhámsejtek sérülésének jelzője, azaz az I-FABP a „bél troponinjának” tekinthető. Mindkét fehérje a vékonybél bolyhok felső részében található és az érett nyálkahártya sejtekről ad információt [140]. A citoskeletális filamentózus (F) aktin ellen termelődő IgA típusú antitestek (AAA-IgA) jelenléte cöliakiás betegen szoros összefüggést mutat a szövettanilag igazolt totális vagy szubtotális boholyatrófiával [141]. A táplálék gliadin fehérjéje ellen termelődő IgA típusú antitestek (AGA-IgA) jelenléte pedig májcirrózisban mutatott összefüggést a szukróz-laktulóz-mannitol abszorpció tesztrel mért megnövekedett intesztinális permeabilitással és a klinikailag jelentős portális hipertenzióval [136].

A bél gyulladással járó folyamatainak során a neutrofil granulociták a keringésből a bélfalba vándorolnak, ahol a nyálkahártya szerkezetét megbontó gyulladás kapcsán a bél átteresztővé válik, így a granulociták és a bennük lévő kalprotektin is a lumenbe jut és a széklettel ürül. A széklet kalprotektin koncentrációja a bélben zajló gyulladás intenzitásához arányosan nő [142], a vastagbélre lokalizálódó gyulladással nagyobb mértékben függ össze. A széklet kalprotektin májcirrózisban is ígéretes marker lehet, melynek jelentősen emelkedett szintjéről számoltak be ebben a betegségben. A széklet kalprotektin koncentrációja kapcsolatot mutatott a betegség súlyosságával és az alkoholos etiológiával [143],[144]. Ismert továbbá, hogy koncentrációja hepatikus encefalopátiás betegekben is magasabb [144, 145]. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni, hogy a betegség lefolyása során a portális hipertenzió következtében a GI traktusban fellépő akut és krónikus vérzések a kalprotektin bélgyulladással kapcsolatos specificitását mindeképpen zavarják. Mindössze egy kis esetszámú tanulmány számolt be arról, hogy a plazmában mért magas kalprotektin szint összefüggést mutat a visszatérő bakteriális infekciókkal és a kedvezőtlen betegség-lefolyással társul alkoholos májcirrózisban [146]. Ugyanez a munkacsoport hasonló eredményre jutott akkor is, ha az ascitesben vizsgálták a kalprotektin szintet [147].

### *Anti-mikrobiális antitestek*

A mechanikai barrierfunkció károsodását jelző markerek mellett a bél mikroorganizmusainak sejtfelszíni szénhidrát vagy fehérje alkotóelemei ellen termelődött anti-mikrobiális antitestek az immunológiai barrier májzsugorban jelentkező működési zavarairól informálhatnak. Az anti-mikrobiális antitestek – elsősorban a mikrobák mannóz sejtfal komponense ellen termelődő anti-*Saccharomyces cerevisiae* ellenes antitest (ASCA) és az egyéb *anti-glikán antitestek* (anti-citobiozid [ACCA], anti-laminaribozid [ALCA], anti-mannobiozid [AMCA], anti-kitin [*anti-C*], anti-laminarin [*anti-L*]) [148] – jelenlétét, az irodalomban a szövődényes vékonybél Crohn-betegség (CD) szerológiai jellegzetességeként tartják számon [149,150]. Crohn-betegségben az antitestek kialakulásában a genetikai fogékonyság szerepét hangsúlyozzák tekintve, hogy fokozott képződésük egyrészt családi halmozódást mutat, másrészt pedig összefügg a „kórokozó-asszociált molekuláris mintázat (PAMP)”-okat felismerő PRR fehérjék funkcionális következménnyel járó variáns genotípusaival (pl. mannózkötő lektin [MBL], NOD2/CARD15 variánsok). Feltételezik, hogy CD-ben a bélflóra alkotóelemeinek nem megfelelő módon történő felismerése – azaz a bélflóra elleni immuntolerancia vesztés – genetikai alapon jön létre és a bakteriális antigének fokozott felvételét eredményezve váltja ki és tartja fenn a fokozott antitest képződést, függetlenül a betegségállapottól és a bélnyálkahártya gyulladástól. Nemcsak szénhidrát, hanem fehérje típusú mikrobiális antigének ellen is létrejöhet antitestképződés, mint például az *Escherichia coli* külső membrán transzportfehérje C (*anti-OmpC*), a *Pseudomonas*-asszociált szekvencia I2 (*anti-I2*) vagy bakteriális flagellin CBir1 (*anti-CBir1*) [151]. Az anti-mikrobiális antitesteknek az adott kórkép patogenezisében szerepet játszó folyamatokban való aktív részvételével kapcsolatos adatok egyelőre nem ismertek.

A nem genetikai alapon, hanem elsősorban szerzett tényezők hatására létrejövő kóros BT, mint ahogyan az májcirrózisban is történik, elméletileg szintén járhat fokozott anti-mikrobiális antitestképződéssel. Az antitestek jelenléte, elsősorban az IgA izotípusúaké, pedig előrejelezheti a BT következtében kialakuló szövődényeket és a progresszív betegséglefolyást. Az IgA antitestek a bélnyálkahártya immunrendszerének (GALT, gut-associated lymphoid tissue) fontos humorális komponensei. A molekulának az epiteliális sejten keresztüli transzportja során, melynek végén kiválasztásra kerül a mukózális felszínre, a polimer IgA receptor egy lehasított darabja (szekretoros komponens, SC) kovalens kötésben marad a dimer IgA molekulával, és ezt a komplexet nevezik szekretoros IgA-nak (slgA). A molekula kettős funkcióval bír. Egyrészt, szerepet játszik a mikrobiális antigének neutralizálásában, és így megakadályozza azok intesztinális epitéliummal való interakcióját, mely immun kizárásként ismert. Másrészt, a szekretoros IgA az antigének GALT-hoz való retrográd transzportjában is részt vesz, melynek fontos immunológiai funkciója van [152]. Az slgA antitestek a retrográd transzportot követően a ductus thoracicuson keresztül a

szisztémás keringésbe jutnak, és kimutathatóak a szérumból. Egészséges egyéneknél, a SC-t tartalmazó IgA azonban csak elenyésző mennyiségben van jelen, a totál IgA-nak kevesebb mint 1%-a. A GALT részvételét az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestképződésben azonban igazolni szükséges, melynek egyik módja lehet az antitest szubtypusok arányának meghatározása. Az IgA2 szubtypus arányának növekedése az IgA1 szubtypuséhoz képest, valamint a molekulákon a szekretoros komponens (SC) jelenléte a mukózális transzlokáció szerepét bizonyítja. Bizonyos, a nyálkahártya felől érkező bakteriális antigének (pl. az LPS) ugyanis képesek erőteljes IgA2 termelés beindítására és az IgA1/IgA2 arány következményes eltolására.

Az emberi szervezet bizonyos fehérjéi ellen kialakuló antitestek (*autoantitestek*) jelenléte szintén tükrözheti a szervezetnek a bél mikroflórájára adott rendellenes immunválaszt. Az *atípusos perinukleáris anti-neutrofil citoplazmatikus antitest (atípusos P-ANCA)* képződés az UC és a különféle autoimmun májbetegségek szerológia jellegzetessége. Képződésében szerepet játszik a molekuláris mimikri jelensége. A humán 5-ös izotípusú  $\beta$ -tubulin (TBB-5) citoskeletális fehérje és a bélbaktériumok sejt felszínén ubiquiter módon megtalálható FtsZ fehérje között nagyfokú szerkezeti hasonlóság van, mely keresztreakció kialakulását teszi lehetővé. *Terjung és mtsai.* autoimmun májbeteggekben a TBB 5-t azonosították az atípusos P-ANCA antigénjeként. Az antitest jelenlétét pedig az intesztinális mikroorganizmusokra adott kóros reakció jeleként értékelték [153]. Primér szklerotizáló kolangitiszben (PSC) az IgG izotípusú atípusos P-ANCA képződés összefüggést mutatott bizonyos humán leukocita antigén (HLA) régiókkal. A HLA-B\*08 and DRB1\*03 genotípus egyébként a PSC kialakulásának magának is egy jelentős kockázati tényezője (AH8.1 haplotípus) [154].

Az *anti-glikoprotein 2 (GP2) antitest* esetén feltehetőleg a gasztrointesztinális traktusban előforduló innate immunitás fehérje és egy bakteriális komponens együttese a valódi antigén. A GP2 ugyanis szelektíven kötődik bizonyos kommenzális és a patogén baktériumokhoz, mint pl. az *Escherichia coli*. A GP2 a baktériumok külső membránjában található 1-es típusú pilusok FimH komponensét ismeri fel [155, 156] és szükséges az ostoros baktériumok ellen irányuló nyálkahártyaimmunválasz kialakulásához a béltraktusban. A fehérje az exokrin hasnyálmirigy zimogén granulumaiban legnagyobb mennyiségben előforduló membránfehérje. Jelentős mennyiségben választódik ki a pankréásznedvbe és a FimH-val rendelkező baktériumok szolúbilis receptoraként funkcionál. A GP2-nek ugyanakkor membránhoz kötött formája is van a gasztrointesztinális traktusban: a Peyer-plakkok (follikulusokhoz asszociált epitélium) M-sejtjeinek apikális felszínén is expresszálódik és a mukózális antigének transzcitotikus receptoraként funkcionál [157, 158, 159]. A GP2 így kulcsfontosságú szerepet tölt be a FimH-val rendelkező bélbaktériumokkal szembeni mukózális immunválasz iniciációjában is. Feltehetőleg a kommenzális baktériumokkal



szembeni tolerancia és a kórokozókra adott immunválasz közötti egyensúly fenntartásában játszik szerepet. A GP2 ellen képződő, ún. target specifikus antitestképződés tükrözheti a bélbarrier fokozott mikrobiális terhelését, de elképzelhető, hogy bizonyos immunmechanizmusokkal interferál, melynek eredményeként a mukóza baktérium terhelése fokozódik. Ez egyrészt a nyálkahártyában túlméretezett gyulladáshoz vezet, és a bélbarrier sérülését vonhatja maga után. Másrészt azonban, a bélben aktiválódó immunsejtek eljutva a távoli szervekbe (mint pl. enterohepatikus körforgás – máj) azok sérülése is kialakulhat a lokális bélkárosodás mellett. Nemrégiben két egymástól független kutatócsoport [160, 161], különböző módszerek alkalmazásával a GP2-t a 80-as években azonosított pankréász ellenes antitest (PAb) [162] antigénjeként azonosította. *Komorowski és mtsai.* igazolták azt is, hogy a humán pankréászból készült szövettani metszeteken indirekt immunfluoreszcens módszerrel (IIF) látható mintázatok közül a cseppszerű festődés az anti-GP2, míg a retikulogranuláris típus az anti-CUZD1 antitestek jelenlétével mutat szoros összefüggést. A *CUB zona pellucida-szerű domén 1 (CUZD1)* fehérjének a bélimmunitásban játszott szerepe azonban még sokkal kevésbé ismert. A PAb antitestekről régóta ismert, hogy gyakran, akár 40%-ban is, társulnak CD-hez [151]. Önmagukban történő meghatározásuk, hasonlóan más auto- és anti-mikrobiális antitestekéhez, kevés jelentőséggel bír az IBD jelenlegi diagnosztikus algoritmusában. Klinikai jelentőségük inkább abban összegezhető, hogy megteremtik a lehetőséget arra, hogy a betegeket a kvalitatív és kvantitatív szerológiai válasz alapján különféle alcsoportokba sorolhassuk. Saját munkánkban, mely az eddig ismert legnagyobb esetszámú vizsgált IBD kohorsz az irodalomban, elsőként számoltunk be arról, hogy a PAb-ok jelenléte és a CD különféle extraintesztinális manifesztációinak kialakulása között kapcsolat van [163]. Az IgA izotípusú PAB pozitívitás jelenléte esetén a penetráló betegségforma is gyakoribb volt.

A  *$\beta$ 2-glikoprotein I ( $\beta$ 2-GPI)* elleni antitestképződés ismert folyamat az antifoszfolipid szindrómában (APS) és a betegség egyik jellegzetes szerológiai markereként tartják számon. Az *anti- $\beta$ 2-GPI antitestek* ún. „funkciónyerő” (gain-of-function) antitestek és protrombotikus állapotot eredményeznek, elsősorban az IgG izotípus. APS-ben kimutatták, hogy a  $\beta$ 2-GPI és *Saccharomyces cerevisiae* keresztreakciót adó epitópokkal rendelkeznek [164]. Az APS-en kívül számos más, nem feltétlenül trombotikus kórképben [165] is leírták fokozott előfordulását, azonban ezek patogenezisében betöltött szerepe jóval kevésbé ismert. A fehérje a májban szintetizálódó, a komplement szabályozó fehérjék (CCP) szuperfamilájába tartozik és öt eltérő funkciójú alegységéből áll. Az 5-ös domén (D5) az anionos foszfolipid membránok és különböző receptorok, mint például TLR-ok kötéséért felelős [166, 167]. A  $\beta$ 2-GPI veleszületett immunitásban betöltött szerepére utal bakteriális LPS semlegesítő funkciója, mely a D5 és az LPS közvetlen interakciója révén valósul meg [168]. A  $\beta$ 2-GPI csökkent szintje vagy funkciózavara károsíthatja a szervezet baktériumokkal

szembeni védekezőképességét, ezt azonban eddig nem vizsgálták. Elméletileg az anti- $\beta$ 2-GPI antitestek jelenlétében a  $\beta$ 2-GPI veleszületett immunitásban betöltött funkciói is zavart szenvedhetnek, mint például az LPS-t semlegesítő funkciója.

Az anti-mikrobiális antitestek és a szervezetnek a bél mikroflórájára adott rendellenes immunválaszát tükröző autoantitestek májcirrózisban is hasznosak lehetnének a mindennapi klinikai gyakorlat számára, mint a BT potenciális biomarkerei. Májcirrózisos betegcsoportban mindezidáig azonban nem történtek olyan vizsgálatok, melyek elemezték volna a szerológiai antitestek előfordulási gyakoriságát és esetleges összefüggésüket a szövődményes betegségforma kialakulásában, köztük a bakteriális infekcióval.

## 3.2 PRIMÉR SZKLEROTIZÁLÓ KOLANGITISZ (PSC)

### ***Epidemiológia és betegségfolyás***

A primer szklerotizáló kolangitisz (PSC) egy ritka kórkép, melynek előfordulási gyakorisága legfeljebb 16,2/ 100,000 felnőtt lakos Európában, és az érintett egyének száma pedig kevesebb mint 250,000. Jelentős keleti és déli irányú földrajzi grádiens észlelhető, a prevalencia csökkenésével. A betegség férfiakban gyakoribb (65-70%) és leginkább a 30-40. életév között kerül felismerésre. A PSC incidenciája 0,4-2/ 100,000 lakos évente, de ahogyan más autoimmun betegségek esetén is, növekedést mutat, melynek hátterében feltehetőleg eddig ismeretlen környezeti tényezőkkel összefüggő változások állhatnak [169]. A PSC egy olyan kolesztázissal járó krónikus májbetegség, melynek jellegzetessége az intra- és extrahepatikus epeutak perzisztáló és progresszív gyulladás, ami fibrózis kialakulásához vezet. A betegek jelentős részében emiatt végstádiumú májbetegség alakul ki. A kezelési lehetőségek nagyon korlátozottak. Nincs olyan elérhető gyógyszeres terápia, mely kuratív lenne, vagy akárcsak képes lenne megakadályozni a betegség progresszióját és a végstádiumú májelégtelenség, valamint a szövődmények kialakulását. A májcirrózis esetén az egyetlen lehetőség a májátültetés, azonban ezt követően a PSC kiújulása a graftban gyakori, az esetek legalább 25%-ában bekövetkezik [170]. Az epeúti szűkületek miatt visszatérő bakteriális kolangitisek kezelése a domináns szűkületek tágításával és stentelésével lehetséges, azonban minden ilyen epizód további májkárosodáshoz vezet. A PSC-hez társuló betegségek, mint az IBD, a betegséggel kapcsolatos terheket tovább növelik. Bizonyos malignus daganatok kialakulásának kockázata is jelentősen megnő (kolangiokarcinóma, kolorektális karcinóma). A PSC betegek életkilátásai jelentősen rosszabbak, a mortalitás mintegy négyszerese az átlagpopulációban észleltnek. A májtranszplantáció nélküli medián túlélés 21,3 illetőleg 13,2 év, attól függően, hogy azt

ugyanazon földrajzi területen populációs szinten, vagy tercier hepatológiai centrumban vizsgálták [171].

A PSC klinikai megjelenése változatos, öt szubtypust különítenek el, úgy mint klasszikus nagy epeúti PSC, kis epeúti PSC, PSC magas IgG4 szinttel, PSC autoimmun hepatitis jelleggel (PSC-AIH átfedő szindróma), és PSC kolangiokarcinómával.

A betegség diagnosztikája nehéz, nem került eddig azonosításra olyan biomarker, mely a betegségre specifikus lenne. A krónikus kolesztázis jelenléte esetén az MR-kolangiográfia vagy ma már sokkal ritkábban az endoszkópos retrograd kolangiopankreatikográfia (ERCP) mihamarabb történő elvégzése, és annak során az epéti léziók és szűkületek igazolása, valamint a szekunder szklerotizáló kolangitisz ismert okainak körütekintő kizárása biztosítja a diagnózist. Gyakori az IgG emelkedés, valamint az atípusos P-ANCA jelenléte a szérumban, ezek azonban nem betegségspecifikus szerológiai markerek [172]. A májbiopszia rutinszerű elvégzése a PSC diagnosztikájából mára már kikerült, csak válogatott esetekben van rá szükség. Kis epeúti PSC esetén azonban, amikor a kolangiogram normális, a májbiopszia a betegségre jellegzetes eltéréseket igazolhat, úgy mint az intrahepatikus kis epeutak körüli hagymahéjszerűen felszaporodó kötőszövetet. A szövettani eredmény az overlap szindróma (AIH-PSC) gyanúja esetén is szükséges a diagnózis felállításához [173].

### **Stratifikáció és prognosztika**

A betegség klinikai megjelenése mellett annak lefolyása is változatos. Eddig nem került azonosításra olyan biomarker, mely képes lenne megbízhatóan jelezni a betegségaktivitást illetőleg előrejelezni a betegség progresszióját. Következésképpen, a PSC-ben szenvedő betegek esetén a pontos kockázatbecslés, betegség stratifikáció és az utánkövetési stratégia kérdése sem megoldott. A diagnózis felállításakor tünetmentes beteg kórlefordása kedvezőbb, azonban a betegséglefolyás során gyakran alakulnak ki tünetek. Az első, és a mai napig is leginkább használt klinikai prognosztikai modell a *Mayo kockázati pontszám* (MRS, *Mayo risk score*), melynek a 2000-ben módosított változatában már sem invazív, sem pedig szubjektív paraméterek sem szerepelnek [174]. Az MRS-ben szereplő tényezők bármelyikének kóros értéke (szérum bilirubin, albumin és glutamát-oxálacetát-transzamináz [GOT], más néven aszpartát aminotranszferáz [AST] szintek, valamint a nyelőcső varixvérzés) az életkort kivéve, előrehaladott betegséget reprezentál. A PSC korai szakaszában a pontrendszer szétválasztó ereje így nem megfelelő. A betegséglefolyással kapcsolatos előrejelezhető időintervallum is csak négy év körüli. A modell további jelentős hátrányának tartják, hogy a magas dózisú urzodezoxikólsav (UDCA) (28-30 mg/tskg/nap) kezelés mellett észlelt kedvezőtlen betegségkimenetelt nem volt képes előrejelezni [175].

A különféle klinikai tanulmányok egyöntetűen összefüggést tudtak kimutatni az *alkalikus foszfatáz (ALP) szint* és a betegség progressziója között, ugyanakkor annak individuális alkalmazása nehézségekbe ütközik. Primér szklerotizáló kolangitiszben az ALP emelkedése ugyanis a primér biliáris kolangitiszben (PBC) észlelttől eltérően fluktuál, továbbá az emelkedés mértékét a különféle biliáris szövődmények (kolangitisz, epeúti kövek vagy domináns szűkület megjelenése) kialakulása is befolyásolja. Így nem meglepő, hogy az egyes tanulmányokban használt eltérő ALP küszöbértékek, vagy változásmértékek, amelyek összefüggést mutattak a betegség kimenetelével, más esetekben nem feltétlenül bizonyultak hasznosnak. További tanulmányok szükségesek annak eldöntésére, hogy az ALP szint változásának milyen jelentősége van a kezelésre adott válasszal kapcsolatos stratifikációban [169].

A PSC legújabb prognosztikus modellje az *Amszterdam-Oxford PSC pontrendszer* [176], szintén tartalmazza az ALP szintet, hat további objektíven mérhető paraméter mellett (PSC szubtípus, a diagnóziskori életkor, vérlemezke szám, valamint szérum albumin, GOT és bilirubin szintek). A pontrendszert a MRS hátrányainak kiküszöbölésére fejlesztették ki. A PSC hosszabb távú prognózisának becslésére alkalmas. Előnye továbbá, hogy jóval szélesebb körben használható, hiszen nem transzplantációs centrumokból származó, hanem populációs alapú adatok felhasználásával került kidolgozásra.

A szerológiai *ELF teszt* (Siemens ADVIA Centaur®, Enhanced Liver Fibrosis), mely a fibrogenézis három direkt komponensét (hialuronsav [HA], metalloproteináz 1 szöveti inhibitor [TIMP-1] és III. típusú prokollagén amino-terminális propeptid [PIIINP]) összegzi, PSC-ben a prognózis (mortalitás, májtranszplantáció) erős prediktorának bizonyult függetlenül az MRS-től. Az eredmény validációja több betegkohorszabban is megtörtént, ugyanakkor egyelőre csak retrospektív adatok állnak rendelkezésre [177,178].

A *transziens elasztográfiával (Fibroscan)* végzett májtömöttség vizsgálat, mely a máj kötőszövetes átépülését nem invazív módon jellemzi, ígéretes új eljárás PSC-ben is, ugyanis mind a kiinduláskori májtömöttség, mint pedig az abban bekövetkezett változás összefüggést mutat a betegség kimenetelével [179]. Egyelőre azonban nem ismert a kolesztázis/kolangitisz esetleges befolyásoló hatása az eredményekre. Továbbá, az eljárás nem alkalmazható ascites jelenléte esetén és súlyos obezításban sem.

A *biliáris traktus és a bél párbeszédét jellemző biomarkerek* kutatásával PSC-ben a betegség stratifikációja szempontjából klinikailag releváns alcsoportok kijelölésén túl új, a patogenezis szempontjából jelentős összefüggések feltárására is lehetőség nyílik. Ez pedig új kezelési lehetőségek felfedezését segítheti elő. A betegek ~10%-ban található emelkedett *szérum IgG4 szint*, anélkül, hogy IgG4-asszociált betegség lenne jelen. Újabban az IgG4 meghatározást minden beteg esetén legalább egy alkalommal javasolják a PSC fennállása során. Az emelkedett szérum IgG4 szint (>140 mg/dL) esetén a májbetegség súlyosságát

jellemző biokémiai paramétereket és az MRS-t is magasabbnak találták, valamint a májtranszplantáció szükségessé válásáig eltelt idő is rövidebb volt, melyek egyértelműen jelezték a súlyosabb betegségfolyást a PSC ezen alcsoportjában [180]. Nem eldöntött kérdés, hogy a PSC magas IgG4 szinttel rendelkező szubtípusa esetén a kezelés szisztémás glükokortikoiddal történő kiegészítése előnyös lehet-e a betegségprogresszió megfékezésére [181].

Korszerű antitest array technológiát alkalmazva a pro-inflammatórikus markerek közül az emelkedett *szérum IL-8* mutatott a legerősebb összefüggést a rosszabb transzplantáció-mentes túléléssel [182]. *Vesterhus és mtsai.* tanulmányában bár az IL-8-nál az MRS és az ELF score előrejelző értéke a klinikai kimenetet tekintve erősebbnek bizonyultak, az IL-8 hiperszekréció a betegség patogenezisében fontos, központi szereplőnek gondolható. A megnövekedett biliáris IL-8 szintnek, melyet a biliáris epitél sejtek a fokozott LPS expozíció hatására termelnek, proliferációt elősegítő hatása van és fokozza a fibrogenezis gének expresszióját, mely jól példázza a gyulladás és a fibrogenezis folyamatainak összekapcsolódását.

Az IgG izotípusú *P-ANCA* előfordulása PSC-ben gyakori, akár az esetek 80%-ban megtalálható. Az ANCA képződésben a bélbaktériumok feltételezett szerepéről (human TTB5 és bakteriális FtsZ fehérje homológiája, molekuláris mimikri) korábban már tettem említést. A korai kis esetszámú klinikai tanulmányok [183] nem találtak az ANCA képződés és a PSC klinikai illetve genetikai jellemzői között összefüggést. *Hov és mtsai.* [184] egy nagy esetszámú átfogó vizsgálatban azonban igazolták, hogy az IgA izotípusú ANCA pozitív betegek esetén a biliáris traktus karcinómáinak kialakulása ritkább, mint az ANCA negatív betegekben. Továbbá, a PSC kialakulásával erős kapcsolatot mutató kockázati gének – HLA-B\*08 and DRB1\*03 – összefüggést mutattak az ANCA képződéssel is.

A biliáris markerek PSC-ben történő használatát a szerológiai markerekkel szemben jelentősen korlátozza a mintavételhez szükséges invazív beavatkozás. A *biliáris* nedvben kimutatható ANCA [185] vagy a magas *kalprotektin* koncentráció [186, 187, 188] PSC fennállása mellett szól, és összefüggést mutat a biliáris traktus szűkületeinek súlyosságával, a betegség aktivitásával, valamint a biliáris intervenciók szükségességével. A betegségfolyás során ugyanakkor sem a biliáris ANCA IgG, sem pedig a magas kalprotektin szint nem mutatott összefüggést a transzplantáció szükségességével, a kolangiocarcinóma kialakulásával, vagy a mortalitással.

További jellegzetesség PSC-ben a *biliáris epitél sejtek ellen kialakuló autoreaktív IgA antitest* képződés. Az IgA izotípusú autoantitest jelenlétében a betegség progressziója egyértelműen gyorsabb volt, mint annak hiányában. Hasonló összefüggés nem állt fenn az IgG izotípusú antitestek esetén [189]. A tanulmány az IgA izotípusú antitestek vizsgálatának jelentőségére és az ezzel kapcsolatos patogenetikai utak vizsgálatára hívja fel a figyelmet

PSC-ben. Autoimmun májbetegségekben a szerológiai antitestekkel kapcsolatos egyéb tanulmányok, mint ahogyan az ANCA estén is, elsősorban az IgG izotípusú antitestek vizsgálatára fókuszáltak, az IgA izotípusú antitestekről csak keveset tudunk [190]. Az emelkedett szérumban sIgA szint autoimmun májbetegségekben összefüggést mutatott a csökkent májfunkcióval [191], míg az emelkedett szérumban total IgA szintet NAFLD betegekben az előrehaladott fibrózis független kockázati tényezőjének találták [192]. Az IgA a mukózális immunitásban legjelentősebb szerepet betöltő immunglobulin izotípus [193]. A szérumban lévő monomer IgA fiziológiás körülmények között fékezi az immunológiai folyamatokat (ún. immun-represszív hatású). Patológias állapotokban azonban a monomer IgA molekulák aggregációjával létrejövő immunkomplexek a mieloid sejtekhez kötődve az immunológiai folyamatokat aktiválhatják [194]. A biliáris epitéliumot szegélyező plazmasejtek által termelt IgA az epében nagy mennyiségben jelenlévő immunglobulin, mely központi szerepet tölt be az intesztinális patogének elleni védelemben. A plazmasejtek által termelt IgA-nak az epébe történő transzportálását (sIgA) a biliáris epitelsejtek végzik [195]. Primér szklerotizáló kolangitiszben a destrukció sejtálcélpontjai a biliáris epitelsejtek, az IgA esetlegesen ebben játszott szerepéről azonban keveset tudunk. A *vaszkuláris adhéziós protein (VAP-1)* expressziója és amin oxidáz enzimaktivitása a máj endotéliumában PSC-ben megnövekszik, melynek következtében annak szolúbilis formája (sVAP-1) a betegek szérumban megemelkedik. Az emelkedett sVAP-1 (>529 ng/mL) szint PSC-ben kedvezőtlen betegségfolyással társult, függetlenül a cirrózis jelenlététől. A fokozott VAP-1 aktivitás következtében az egyébként csak a bél endotéliumban expresszálcódó MAdCAM-1 (mukózális addresszin sejtadhéziós molekula) a májszövetben is megjelenik. A MAdCAM-1 megkötö az effector T limfocitákön lévő  $\alpha 4\beta 7$  integrin receptorokat, mely a limfocita hominghoz szükséges. A májban kórosan expresszálcódó MAdCAM-1 miatt így nemcsak a bélbe, hanem a májszövetbe is bekerülnek a bélben aktiválódott effector T limfociták. A VAP-1 fokozott megjelenésében és intrahepatikus aktivitásában szerepe lehet a megválczott bélflóra és a gyulladt áteresztő bél következtében a portális traktusba fokozottan bekerülő aminoknak. A VAP-1 patológias amin szubsztrátja a cisteamin [196], amely egerekben kolitist és kolorektális karcinóma kialakulásához vezet. Az *Escherichia* genus, mely in vitro cisteamin termelésre képes, PSC-ben a mukóza asszociált mikrobióta populációban felszaporodik [197]. Ugyanakkor maga az intesztinális epitélium is képes cisteamin termelésre a vanin-1 ektoenzim révén. A ciszteamin fokozza a vastagbélglyulladást és a karcinogenezist, mely megfigyelés egybecseng a PSC-ben észlelt fokozott a kolonkarcinóma kialakulással. A ciszteamin metabolizmusa során létrejövö aldehyd származék rendellenes kollagénkötést eredményez, mely elméletileg hozzájárulhat a fokozott fibrogenézishez. A máj és a vastagbélszövetben megnövekedett VAP-1 aktivitás nagy valószínűség szerint a vastagbélglyulladás következtében kialakuló fokozott aminterhelést próbálja ellensúlyozni. Az

újonnan felfedezett VAP-1 útvonal egyfajta magyarázat arra, hogyan is vezet a vastagbélgyulladás és a fokozott amintermelés a májszövet károsodásához. A VAP-1 az  $\alpha 4\beta 7$ /MAdCAM-1 interakciót elősegítő hatása miatt a jövőben potenciális terápiás célpont lehet. A VAP-1 antagonistá révén szabályozhatóvá válhat a gyulladt bélből az effektor T limfocitáknak a májba történő vándorlása és ezáltal a fibrogenzis gátlása is [196].

### **Patogenezis**

A PSC patogenezisének természetét tekintve összetett betegség, genetikai és környezeti tényezők együttesen játszanak szerepet a kialakulásában. Nagy valószínűséggel, eddig ismeretlen környezeti antigén(ek) következtében kialakuló autoimmunfolyamat áll a háttérben [198]. A genetikai háttér pontosabb megértése terén jelentős előrelépés történt az elmúlt években. Nagy betegszámú kohorszok teljes genomasszociációs vizsgálata (genome wide association study, GWAS) igazolta, hogy a betegség jelentős kapcsolatot mutat a HLA régióval, és ez mintegy ezerszer erősebb a különféle, nem-HLA genetikai régiókkal mutatott kapcsolathoz képest [199]. Az ismert hajlamosító gének száma jelenleg már több, mint 20. Ezen genetikai megfigyelések transzlációs értéke azonban még nem tisztázott. A GWAS analízisek mind a HLA, mind a nem-HLA kapcsolt összefüggések esetén a T-sejtek patogenetikai szerepét támasztják alá a betegség kialakulásában. A T-sejt aktiváció során különféle, a fibrogenzist elősegítő citokinek, mint például a TGF- $\beta$  (tumor növekedési faktor béta) szabadulnak fel. Az egyéb immunsejteknek (természetes ölősejtek [NK], neutrofil granulociták, makrofágok) a betegség patogenezisében betöltött szerepe lényegesen kevésbé ismert. Újabban a genetikai tényezőknek a PSC progressziójában játszott szerepéről is rendelkezésre állnak adatok [200]. A genetikai hajlamosító tényezők összesített befolyását a betegség tényleges kialakulására azonban még így is kevesebb, mint 10%-ra becsülik. A jövőben esetlegesen felfedezett újabb géneket is számításba véve, a környezeti kockázati tényezők, noha nem ismertek pontosan, feltehetően 50%-nál nagyobb arányban tehetők felelőssé a betegség kialakulásáért.

A betegség kialakulásában és progressziójában fontos szerepet tulajdonítanak a bél-máj kölcsönhatásnak („*bél-máj tengely hipotézis*”), melyet számos klinikai adat és experimentális eredmény támaszt alá [201]. Egyrészt, szoros összefüggés van a PSC és a gyulladós bélbetegségek (IBD) között, a betegek közel kétharmadánál mindkét betegség egyidejűleg van jelen. Másrészt, az IBD-ben és PSC-ben egyaránt szenvedő betegek esetén, a transzplantáció körüli magas betegségaktivitás esetén magasabb a PSC kiújulásának aránya [202], míg a májátültetést megelőzően elvégzett kolektómia esetén jelentősen alacsonyabb [203]. A PSC-IBD mind klinikai fenotípusát mind pedig genetikai természetét tekintve különbözik az UC-től és a CD-től is. Általában kiterjedt, de csendes

vastagbélbetegségként társul a PSC-hez (rendszerint pankolitisz enyhe aktivitással). Jellegzetes a jobb kolonfél kifejezettebb érintettsége, rektális megkíméltséggel. Az enyhe gyulladás azonban a terminális ileumot is érintheti („backwash ileitis”). A bél-máj tengellyel kapcsolatos korai teóriák a gyulladáskeltő bakteriális termékeknek (pl. LPS) a bélből történő feltételezhető „átszivárgása” körül forogtak. Kísérletes eredmények is támogatják a gyulladt, áteresztő bél szerepét a későbbi epeúti gyulladás kialakulásában [204, 205]. PSC-ben jellegzetes az intesztinális endotoxin expozícióra adott túlzott mértékű immunválasz, ugyanakkor az ismételt expozíció hatására tolerancia nem alakul ki [206, 207]. Az elhúzódó és aktív bélgyulladás miatt károsodik a bélnyálkahártya barrier funkciója, ezáltal lehetővé válik a kolangiociták későbbi endotoxin expozíciója. A kolangiocita tight junction-ök szétválása miatt azok különböző kémiai anyagok hatásának lesznek kitéve, mint például epesavaknak, melyek sérülést és gyulladást okozhatnak [170]. A kolangiocita tight junction-ök szétválása állatmodellekben fontos lépés a PSC kialakulásában [208, 209]. A gyulladt bélből a kóros BT során átkerülő mikrobiális antigének kiválthatják a veleszületett immunválaszt a TLR jelátviteli útvonalon keresztül.

A genetikai vizsgálatok során a HLA-val kapcsolatos jelentős felismerések világítottak rá arra, hogy az antigén prezentáló sejtek felszínén lévő MHC komplexek az adaptív immunválasz részeként meghatározzák, hogy mely antigének tudnak a T-sejt receptorok (TCR) felé prezentálódni. A béleredetű antigének kétségtelenül jelentős kiváltó tényezők ezeknek a válaszmechanizmusoknak, és az aktivált T-sejtek klonális expanziója révén mind a béltraktusba, mind pedig a májba eljuthatnak, a korábban említett endotélfelszíneket érintő adhéziós molekulaprofil átfedésnek köszönhetően (pl. MAdCAM-1 és vaszkuláris sejtadhéziós molekula [VCAM-1]) és a kemokin C-C 25 motívum ligand [CCL25] szekréciója révén [210]. A BT-hoz kapcsolható különféle szerológia antitestek, mint például az ANCA, PSC-ben történő gyakori megjelenése a béleredetű antigénekkal szembeni B-sejtek aktiválódását jelzik [153].

Az epe toxikus hatású, az összetételét a bél mikroflórájának metabolikus aktivitása is befolyásolja (bél-májtengely kölcsönhatás). A kolangiocitákat számos mechanizmus védi az epesavak toxikus hatásával szemben, melyek közül az egyik a bikarbonát réteg jelenléte („*biliáris bikarbonát ernyő*”). Ennek a barriernek a felépülésében szerepet játszanak a Na<sup>+</sup>-független Cl/HCO<sub>3</sub> anioncserélő (AE2) és az aktív Cl-transzporterek, elsősorban az ATP-függő cisztikus fibrózis transmembrán átvitel szabályozó (CFTR) és a Ca<sup>++</sup>-függő anoktamin 1 csatorna [211]. A biliáris epitélium apikális felszínén expresszáldó, a bikarbonát szekrécióban résztvevő TGR5 (GPBAR1-ként is ismert) epesav receptor [212] vagy az ernyőképződésben résztvevő glikokalix-stabilizáló fukoziltranszferáz enzim (FUT2) [213] működészavarai a biliáris bikarbonát ernyő gyengüléséhez és a kolangiociták epesavak okozta sérüléséhez, majd pedig sejthalálához vezetnek. Az epeúti homeosztázis elsődleges



és másodlagos zavarainak fontos szerepet tulajdonítanak a PSC patogenezisében, és ez képezi az értelmi alapját a különböző epesav-bázisú terápiáknak, mint például urzodeoxikólsav (UDCA) vagy nor-urzodeoxikólsav (nor-UDCA).

A PSC-ben az epeutak körül kialakuló koncentrikus fibrózis jelensége számos egyéb betegségben is jellegzetes, és nagy valószínűség szerint a különféle kiváltó tényezők hatására létrejövő krónikus epeúti sérülés végső közös útjának tekinthető. A fibrózis kialakulásában a máj csillagsejtjei és a portális miofibroblasztok vesznek aktívan részt mindezidáig tisztázatlan kereszt-kommunikációban a kolangiocitákkal [214]. A májeredetű szövődmények közül PSC-ben pedig kiemelendők az epeúti szűkületek, a májcirrózisban és a kolangikarcinóma.

## 4. CÉLKITŰZÉSEK

1., Célul tűztük ki, hogy egy nagy létszámú, prospektíven követett májcirrózisos beteganyagot vizsgálva a klinikai gyakorlat számára szerológiai módszerek alkalmazásával optimalizáljuk a bakteriális infekciók diagnosztikáját és klinikai lefolyásuk előrejelzést.

1.1., Különbéle pro- és anti-inflammatórikus akut fázis fehérje (APP) szérum szintek (preszepszin, C-reaktív protein, prokalcitonin, és szolúbilis CD163)

1.1.1. diagnosztikus hatékonyságának meghatározása a bakteriális infekciók jelenlétének és súlyosságának kimutatásában (mind individuálisan, mind pedig a markerek kombinációja esetén)

1.1.2. diagnosztikus hatékonyságában bekövetkező változások elemzése a májbetegség súlyosságának és a betegség-specifikus szövődmények jelenlétének ismeretében

1.1.3. előrejelző értékének vizsgálata a bakteriális infekciók klinikai lefolyásában

2., Célul tűztük ki a májcirrózishoz társuló immundiszfunkciós (CAID) szindróma új komponenseinek azonosítását a veleszületett immunrendszer különféle mikróbamintázatot felismerő receptor fehérjéinek (PRR) vizsgálatával. Ez egyrészt hatékonyabbá teheti a bakteriális infekciók kialakulásának előrejelzését, másrészt, elősegítheti ígéretes új terápiás lehetőségek azonosítását a bakteriális infekciók szupportív kezelésében.

2.1., A lektin komplement útvonal szolúbilis PRR fehérjéinek [mannózkötő lektin (MBL) és fikolinok (FCN-2 és FCN-3)] és effektor molekuláinak [mannózkötő lektin asszociált szerin proteáz-2 (MASP-2)], valamint a különféle sejtfelszíni és intracelluláris PRR fehérjék (toll-szerű receptor [TLR2 és -4] és NOD2/CARD15) és kapcsolódó innate immunitás fehérjék (haptoglobin [Hp]) funkcionális következményekkel járó ismert genetikai polimorfizmusainak vizsgálata azzal a céllal, hogy meghatározzuk

2.1.1. előrejelző értéküket a bakteriális infekciók kialakulásában, valamint a fertőzéssel összefüggésbe hozható halálózással kapcsolatosan

2.1.2. kapcsolatukat a bakteriális transzlokáció (BT) ismert és újonnan azonosított szerológia markereivel

3., Célul tűztük ki, hogy májcirrózisban és primér szklerotizáló kolangitisben (PSC) vizsgáljuk a BT folyamatát jelző különféle szerológiai markerek előrejelző értékét a szövődményes és

progresszív betegségforma kialakulásában. Továbbá a BT mechanizmusainak pontosabb megértését, mely elősegítheti új patogenetikai útvonalak és terápia célpontok azonosítását.

3.1., Különbé sejt felszíni glikán komponensek és bakteriális fehérjék ellen kialakuló anti-mikrobiális antitestek, valamint a veleszületett immunrendszer fehérjéi (glikoprotein 2 [GP2], CUB zona pellucida-szerű domén 1 [CUZD1] és  $\beta$ 2-glikoprotein I [ $\beta$ 2-GPI]) ellen irányuló auto-antitestek

3.1.1. klinikai jelentőségének tisztázása a szövődényes és progresszív betegség lefolyás kialakulásában

3.1.1.1. májcirrózisban a bakteriális infekciók kialakulásában és a fertőzéssel összefüggésbe hozható halálozásban

3.1.1.2. PSC-ben a dekompenzált májcirrózis kialakulásában és a májbetegséghez kapcsolódó halálozásban

3.1.2. *in vitro* jellemzése az antitestek kialakulásnak pontosabb megértése céljából

3.2., Az enterocita integritás sérülését jellemző emelkedett intesztinális zsírsavkötő protein (I-FABP) szint, valamint a bélbarrier károsodást jelző, a citoskeletális filamentózus (F) aktin és a táplálék gliadin fehérje ellen kialakuló szerológiai immunválasz (IgA típusú anti-F-actin [AAA] és anti-gliadin antitestek [AGA])

3.2.1. klinikai jelentőségének tisztázása a szövődényes és progresszív betegség lefolyás kialakulásának előrejelzésében PSC-ben

3.3., Különbé APP szérum szintek előrejelző értékének meghatározása a bakteriális fertőzések kialakulásában májcirrózisban

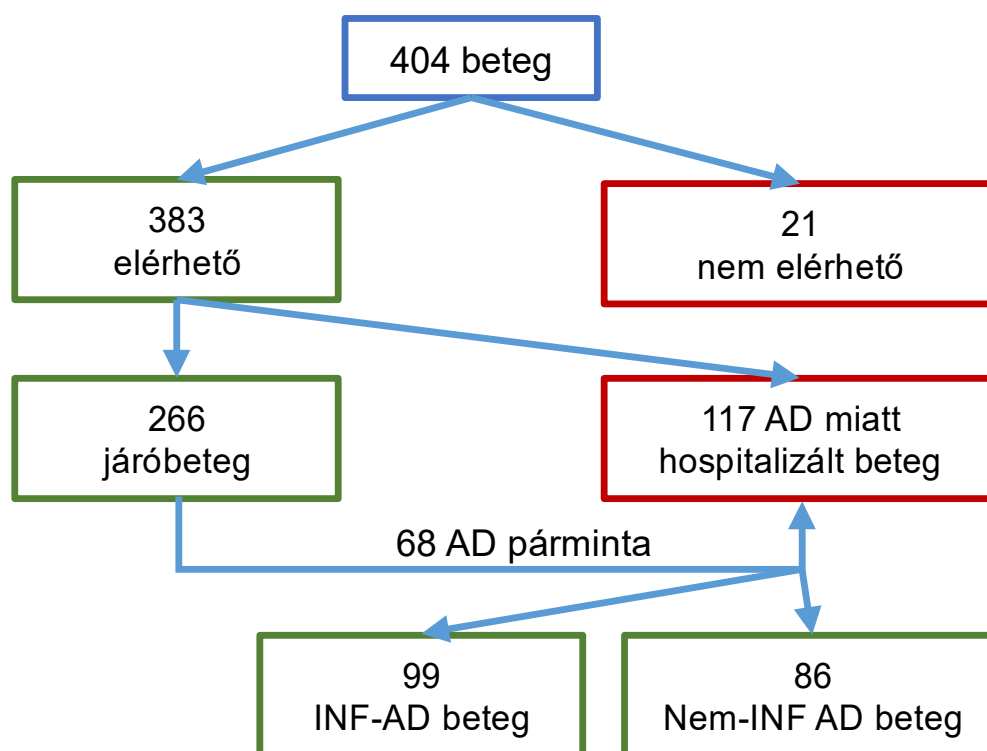
## 5. BETEGEK

### 5.1 KRÓNIKUS MÁJBETEGSÉGEK

#### 5.1.1 Májcirrózisos

A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézetének Gasztroenterológiai Tanszékén 2006 májusa óta zajlik prospektív módon a gondozott májcirrózisos betegek klinikai adatainak és biológiai mintáinak gyűjtése, a hepatológiai járóbeteg-rendelésen történt tervezett vagy rendkívüli kontroll vizsgálatok alkalmával, illetőleg a fekvő osztályon akut dekompenzáció (AD) miatti hospitalizáció esetén. 2011 decemberéig 404 betegről történt mintavétel (férfi/nő: 226/196, életkor: 56 év [IQR: 50-64], betegségstartam a diagnózis felállításától:  $3,9 \pm 4,2$  év). A betegek beválasztáskori klinikai adatait a **5. ábra** és az **1. táblázat** tartalmazzák.

**5. ábra. A klinikai tanulmányokba bevont májcirrózisos betegek**



AD: akut dekompenzáció; INF: infekció

1. táblázat. A májcirrózisos betegek klinikai és laboratóriumi jellemzői

	TOTAL	Stabil járóbeteg	Alkoholos cirrózis	Nem-alkoholos cirrózis	AD	
<b>Esetszám</b>	404	266	170	96	185	
<b>Nem (férfi/ nő)</b>	218/186	133/133	91/79	42/54	112/73	
<b>Életkor (évek)<sup>a</sup></b>	56 (50-64)	56 (49-64)	53 (47-64)	57 (51-63)	58 (51-65)	
<b>Child-Pugh stádium, n (%)</b>	<b>A</b>	171 (42,3)	148 (55,6)	83 (48,8)	65 (67,7)	22 (11,9)
	<b>B</b>	154 (38,1)	101 (38,0)	75 (44,1)	26 (27,1)	81 (43,8)
	<b>C</b>	79 (19,6)	17 (6,4)	12 (7,1)	5 (5,2)	82 (44,3)
<b>MELD pontszám<sup>a</sup></b>	9 (7-12)	11 (8-14)	12 (9-14)	10 (7-13)	16 (12-21)	
<b>Bilirubin (µmol/L)<sup>a</sup></b>	36 (22-67)	27 (16-42)	28 (18-44)	22 (13-37)	52,5 (26-108)	
<b>Albumin (g/L)</b>	31 (26-36)	38 (33-42)	37 (32-42)	39 (34-44)	28 (24-32)	
<b>INR<sup>a</sup></b>	1,25 (1,1-1,4)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,1-1,3)	1,1 (1,1-1,3)	1,4 (1,2-1,7)	
<b>Ascites, n (%)</b>	196 (48,5)	96 (38,1)	74 (43,5)	22 (22,9)	139 (75,1)	
<b>Dekompenzált stádium, n (%)</b>	246 (60,9)	133 (50,0)	103 (60,6)	30 (31,3)	-	
<b>Társbetegség, n (%)</b>	208 (51,5)	136 (51,1)	91 (53,5)	45 (46,9)	100 (54,1)	
<b>HCC, n (%)</b>	45 (11,1)	26 (9,8)	16 (9,4)	10 (10,4)	19 (10,3)	
<b>Megelőző BI, n (%)</b>	166 (41,1)	97 (36,5)	71 (41,8)	26 (27,1)	-	
<b>Követési idő (napok)<sup>a</sup></b>	694 (110-1567)	979 (331-1825)	942 (340-1825)	1032 (318-1807)	315 (25-1292)	

AD: akut dekompenzáció; BI: bakteriális fertőzés; HCC: hepatocelluláris karcinóma; INR: nemzetközi normalizált ráta; <sup>a</sup>medián, IQR (25-75% percentilis); IQR: interkvartilis tartomány; MELD: Model for End-Stage Liver Disease

A májcirrózis diagnózisának felállítása a klinikai, biokémiai, képalkotó vizsgálatok [215] és amennyiben elérhető volt, a májbiopszia szövettani lelete alapján történt. A betegek részletes klinikai adatainak összegyűjtése a vizsgálatba való beválasztáskor történt meg. Az ekkor elvégzett rutin laborvizsgálatokkal egyidőben a kutatásokhoz szükséges szérum, plazma és teljes vér minták gyűjtését is elvégeztük. A beválasztáskori és az azt megelőző betegségtörténetre vonatkozó klinikai adatok összegyűjtését és rögzítését a betegek dokumentációjának áttekintésével előre meghatározott kérdéssor segítségével végeztük. A megelőző betegségtörténetre vonatkozóan az alábbi adatok kerültek rögzítésre: a diagnózis felállításkori életkor, májcirrózis etiológiája, nyelőcső varixok jelenléte, korábbi AD epizód(ok) típusa és időpontja(i), hepatocelluláris karcinóma (HCC) és extrahepatikus társbetegségek fennállása (iszkémiás szívbetegség, pangásos szívelégtelenség, perifériás érbetegség, cerebrovaszkuláris betegség, krónikus tüdőbetegség, krónikus veseelégtelenség, cukorbetegség, malignus betegség), illetve a májcirrózissal összefüggő gyógyszeres kezelés. A májbetegség súlyosságának megállapítása a Child-Pugh osztályozás [216] és a MELD (Model for End-Stage Liver Disease) pontrendszer [217] alapján történt, valamint meghatároztuk a betegség klinikai stádiumát is (kompenzált/dekompenzált betegségforma) [17]. Akut dekompenzáció esetén rögzítettük annak típusát, mely a következők közül egy vagy több lehetett egyidejűleg: hirtelen felszaporodó ascites, heveny gasztrointesztinális (GI) vérzés, akut hepatikus encefalopátia

és/ vagy bakteriális fertőzés. A hirtelen felszaporodó ascites definíciója az Nemzetközi Ascites Klub kritériumai alapján a II/III. stádiumú hasvíz megjelenése [218], az akut hepatikus enkefalopátiáé pedig egy megelőzően ép tudatú betegben kialakult heveny neurológiai állapotromlás, ideggyógyászati ok nélkül [219]. A GI vérzéseket minden esetben felső panendoszkópiával diagnosztizáltuk és a hagyományosan használt kritériumok alapján tulajdonítottuk nyelőcső varix eredetűnek [220]. A terápia refrakter ascitest és a krónikus hepatikus enkefalopátiát nem tekintettük AD epizódnak.

### **A májcirrózisos betegek követése**

A májcirrózisos betegek követése során a gondozó gasztroenterológus rögzítette a kórházi felvételt igénylő AD epizód időpontját és típusát, valamint a bakteriális fertőzés jelenlétét. Az infekciók diagnosztikája minden esetben a fertőzésnek megfelelő klinikai tünetek jelenlétén, a laboratóriumi paraméterek (fehérvérsejtszám, CRP, PCT), a vizelet üledék-, és képalkotó vizsgálatok (hasi ultrahang és mellkas röntgen felvétel), valamint ascites jelenléte esetén az abból történt diagnosztikus mintavétel (neutrofil szám meghatározás) eredményein alapultak. A vizsgálatok eredményeitől függően az adott fertőzés helyének megfelelően mikrobiológiai vizsgálatot is végeztünk. Szepszis és nem azonosított fertőzésforrás esetén hemokultúrát is vettünk. A laboratóriumi paraméterek közül a következők támogatták a bakteriális fertőzés jelenlétének kórisméjét: emelkedett fehérvérsejt szám (abszolút:  $>10,8$  G/L vagy relatív [leukopéniás betegekben]: a korábbi stabil érték megduplázódása esetén) magas neutrofil granulocita aránnyal ( $>76\%$ ), illetve emelkedett szérum CRP ( $>10$  mg/L) és/ vagy PCT értékkel ( $>0,15$   $\mu\text{g/L}$ ) [93]. A bakteriális infekciók jellemzése a továbbiakban a hagyományos kritériumok szerint történt [221], [222], [223], [224]. Az alábbi bakteriális fertőzéseket diagnosztizáltuk: (1) Spontán bakteriális peritonitisz (SBP): ascites neutrofil sejt-szám:  $>250/\text{mm}^3$  és/vagy pozitív eredményű ascites tenyésztés, másodlagos abdominális infekcióforrás hiányában. (2) Húgyúti fertőzés: dysuriás panaszok, pyuria, (vizelet fehérvérsejtszám  $>10/\text{mm}^3$ ) és/ vagy pozitív vizelettenyésztési lelet. (3) Tüdőgyulladás: köhögés, pozitív mellkas röntgen vizsgálat, pozitív köpettenyésztés esetén. (4) Egyéb: bőr- és lágyrész fertőzések, epeúti fertőzések, gasztroenteritisz, osteomielitisz, endokarditisz. (5) Ismeretlen eredetű bakteriális fertőzés: fertőzések tünetek, hemokultúrával igazolt bakterémia mellett sem egyértelműen azonosítható szervspecifikus góc. A bakteriális fertőzést akkor tekintettük súlyosnak, amennyiben az szervégtelenséggel (OF, organ failure) társult. A szervégtelenség jelenlétének és stádiumának meghatározása a májbetegekre kidolgozott CLIF-C Szervégtelenség Score segítségével, annak elérhetőségét követően, retrospektíven történt [225].

A követési időszak 5 évig vagy a májtranszplantációig/ a beteg haláláig/ a követésből való kiesésig tartott (azaz ha a betegről további adat nem volt elérhető). Azon eseteket, ahol nem máj eredetű halálozás történt, a halál bekövetkeztekor cenzoráltuk. A 266 járóbetegként bevont beteg esetén 85 beteg (32%) halt meg a követés alatt, a halálozásig eltelt medián idő 656 [IQR: 277-971] nap volt. A 181 életben maradt beteg medián követési ideje 1107 [IQR: 411-1825] napig tartott. A 185 AD miatti hospitalizáció alkalmával bevont beteg esetén az AD epizóddal kapcsolatba hozható halálozás: 28 napnál 19,5%-nak (36/185), míg 90 napnál 25,9%-nak (48/185) adódott. A 119 beteg medián követési ideje 886 [IQR: 343-1825] napig tartott. A gyűjtött adatokat egy elektronikus adatbázisba vittük át, és ott tároltuk. A vizsgálati időszak végén, 2013. december 31-én minden klinikai adatot kinyertünk további analízis céljából. A betegek egy részénél a követési idő alatt több mintavétel is történt, így párminták mérésére is lehetőségünk volt.

### **5.1.2 Autoimmun májbetegségek**

Az autoimmun májbetegségek ritka előfordulására tekintettel ezen kezdeményezésünkhöz öt magyar (Simmelweis Egyetem I.sz. Belgyógyászati Klinika és I.sz. Gyermekklinika, Pécsi Tudományegyetem, Szent Ferenc Kórház és Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Miskolc) és egy német hepatológiai centrum (Otto-von-Guericke Egyetem, Magdeburg) is csatlakozott.

#### **5.1.2.1 Primér szklerotizáló kolangitisz**

2006. január és 2007. december között 67, jól jellemzett PSC beteg bevonására került sor (felnőtt: 56 [férfi/nő: 40/16], medián életkor a beválogatáskor: 29 év [IQR: 19-37], medián betegség időtartam: 6 év [IQR: 3-12] és gyermekek: 11 [fiú/lány: 8/3], medián életkor a beválogatáskor: 10 év [IQR: 6-12], betegség időtartam: 5 év [IQR: 1-7]). A betegek beválasztáskori klinikai adatait a **2. táblázat** tartalmazza.

A PSC diagnózisának felállítása a klinikai, biokémiai, szerológiai és képalkotó vizsgálatok (mágneses rezonancia kolangiopankreatográfia [MRCP] vagy endoszkópos retrográd kolangiopankreatográfia [ERCP]), vagy, amennyiben szükséges volt, szövettani vizsgálat alapján történt [226]. A szekunder szklerotizáló kolangitisz különféle okai minden esetben kizárásra kerültek. Azon betegek, akiknél egyidejűleg malignus betegség is fennállt, a vizsgálatból kizárásra kerültek. A betegek részletes klinikai adatainak összegyűjtése a vizsgálatban való beválasztáskor történt meg. Az ekkor elvégzett rutin laborvizsgálatokkal egyidőben történt meg a kutatásokhoz szükséges szérum, plazma és teljes vér minták gyűjtése is, valamint meghatároztuk a módosított Mayo kockázati pontszámot [MRS] [227]. A beválasztáskori és az azt megelőző betegségtörténetre

vonatkozó klinikai adatok összegyűjtését és rögzítését a betegek dokumentációjának áttekintésével előre meghatározott kérdéssor segítségével végeztük. A megelőző betegség történetre vonatkozóan az alábbi adatok kerültek rögzítésre: életkor a diagnózis felállításakor, betegségfennállás időtartama, PSC típusa – nagy, vagy kis epeutakat érintő betegség, egyidejűleg fennálló IBD, illetve annak típusa, overlap szindróma fennállása, cirrózissal és portális hipertenzióval összefüggő szövődmények jelenléte (pl. ascites, encefalopátia, nyelőcső varixok vagy varixvérzés), megelőző ortotopikus májátültetés (OLTx), társbetegségek jelenléte és a gyógyszeres kezelés (pl. ursodeoxikólsav [UDCA], szteroid, immunszuppresszív és/vagy biológiai szerek).

### ***A PSC betegek követése***

A PSC betegek követése során a tervezett és a soron kívüli kontroll vizitek, valamint a kórházi bennfekvések alkalmával a gondozó gasztroenterológus rögzítette a laboratóriumi adatokat, a képalkotó és az endoszkópos leleteket, a gyógyszeres kezelést, a szövődmények dátumát és típusát (cirrózis, kolorektális daganat, biliáris traktus daganata: epeúti karcinoma, epehólyag daganat vagy epeúti gyulladás). A gyűjtött adatokat egy elektronikus adatbázisba vittük át, és ott tároltuk. A vizsgálati időszak végén, 2015. december 1-jén minden klinikai adatot kinyertünk további analízis céljából. Kedvezőtlen betegségkimenetelként definiáltuk, ha a májbetegség szövődményeinek következtében OLTx volt szükséges és/vagy a beteg elhalálozott (összetett végpont). A követési időszak 10 évig vagy az OLTx / a beteg haláláig / a követésből való kiesésig tartott (azaz, ha a betegről további adat nem volt elérhető). Olyankor, amikor nem máj eredetű ok miatti elhalálozás történt, a halál bekövetkeztekor az esetet cenzoráltuk. A beválasztástól számított medián követési idő 2646 [IQR: 401-3130] nap volt.

#### ***5.1.2.2 Autoimmun májbeteg kontrollcsoport***

Az autoimmun májbeteg kontroll csoport primér biliáris kolangitiszben (PBC, n=102) (férfi/nő: 4/98 és medián életkor a beválogatáskor: 60 év [IQR: 53-67]) és autoimmun hepatitisben (AIH) (n=54) (férfi/nő: 4/50 és medián életkor a beválogatáskor: 50 év [IQR: 38-59]) szenvedő betegekből állt, akiknél még a májcirrózis nem alakult ki. A PBC diagnózisának felállítása a kolesztatikus májenzimemelkedés, az anti-mitokondriális antitest (AMA) és/vagy PBC specifikus AMA-M2 pozitivitás, a diagnózist támogató hisztológiai eltérések jelenléte, valamint az extrahepatikus kolesztázis kizárása alapján történt [228]. Az AIH diagnózisának felállítása során az ismert májkárosodáshoz vezető tényezők (alkohol, vírus, gyógyszer és toxin indukálta és hereditár májbetegség) kizárását követően a Nemzetközi AIH Csoport (International AIH Group) pontrendszerét használtuk [229].



## 2. táblázat. A primér szklerotizáló kolangitiszben (PSC) szenvedő betegek klinikai és laboratóriumi jellemzői

	PSC betegek (n=67)	
Életkor a diagnóziskor (évek) <sup>a</sup>	25	(17-36)
Betegség időtartama (évek) <sup>a</sup>	6	(3-10)
Gyermekek	14,5%	(10)
Férfiak	71,0%	(49)
Cirrózis	20,3%	(14)
Korábbi OLTx	5,8%	(4)
IBD	75,4%	(52)
Crohn-betegség	32,7%	(17)
Colitis ulcerosa	67,3%	(35)
Overlap szindróma	13,0%	(9)
Kis epeúti PSC	7,2%	(5)
Coeliakia	1,5%	(1)
Albumin (g/L) <sup>a</sup>	44	(40-47)
Bilirubin (μmol/L) <sup>a</sup>	15	(11-22)
GPT (U/L) <sup>a</sup>	52	(26-99)
GOT (U/L) <sup>a</sup>	41	(28-66)
GGT (U/L) <sup>a</sup>	152	(60-310)
ALP (U/L) <sup>a</sup>	524	(307-822)
INR <sup>a</sup>	1,0	(1,0 – 1,2)
Trombocita (10 <sup>9</sup> /L) <sup>a</sup>	252	(173-319)
Mayo kockázati pontszám <sup>a</sup>	-0,595	(-1,194 – 0,102)
Atípusos P-ANCA IgG	85,1%	(57)
EMA IgA	1,5%	(1)
EMA IgG	1,5%	(1)

<sup>a</sup>medián, IQR (25-75% percentilis); IQR: interkvartilis tartomány; ALP: alkalikus foszfatáz, GPT/ALT: alanin transzamináz, GOT/AST: aszpartát transzamináz, GGT: gamma glutamil transzferáz, INR: nemzetközi normalizált ráta, P-ANCA: perinukleáris anti-neutrofil citoplazmatikus antitest, EMA: anti-endomysium antitest, OLTx: ortotopikus májátültetés, IBD: gyulladáscsökkentő bélbetegség,

### 5.1.3 Egyéb krónikus májbeteg (CLD) kontrollcsoport

A nem autoimmun CLD kontroll csoport 119 krónikus C vírus hepatitiszes betegből állt (krónikus HCV, ffi/nő: 50/59 és medián életkor a beválogatáskor: 55 év [IQR: 47-65]).

A krónikus HCV fertőzés fennállását a HCV ribonukleinsav (RNS) pozitivitás, az emelkedett transzamináz értékek (>2x ULN [a normál érték felső határának] legalább 6 hónapon át), valamint amennyiben szövettani eredmény elérhető volt, a leletben a diagnózist támogató hisztológiai eltérések jelenléte alapján állapítottuk meg.

## 5.2 GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK

A Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézetének Gasztroenterológiai Tanszékén 2005 januárja óta zajlik prospektív módon a gondozott IBD betegek (Crohn-betegek [CD] és colitis ulcerosában szenvedők [UC])

klinikai adatainak és biológiai mintáinak gyűjtése, a járóbeteg-rendelésen történt tervezett vagy rendkívüli kontroll vizsgálatok alkalmával, illetőleg a fekvő osztályon a súlyos relapszusok miatti hospitalizáció esetén. 2010 júniusáig 458 betegről történt mintavétel (CD: 271, [férfi/nő: 115/156, medián életkor a diagnózis időpontjában: 25 év [IQR: 19-33] és UC: 187, [férfi/nő: 86/101, medián életkor a diagnózis időpontjában: 33 év [IQR: 23-43]). A betegek beválasztáskori klinikai adatait a **3. táblázat** tartalmazza. Az IBD diagnózisának felállítása a Lennard–Jones kritériumrendszer alapján történt (klinikai, endoszkópos, radiológiai és kórszövettani vizsgálat alapján) [230].

A betegek részletes klinikai adatainak összegyűjtése a vizsgálatban való beválasztáskor történt meg. Az ekkor elvégzett rutin laborvizsgálatokkal egyidőben történt meg a kutatásokhoz szükséges szérum, plazma és teljes vér minták gyűjtése is. A beválasztáskori és azt megelőző betegségtörténetre vonatkozó klinikai adatok összegyűjtését és rögzítését a betegek dokumentációjának áttekintésével előre meghatározott kérdéssor segítségével végeztük. A megelőző betegségtörténetre vonatkozóan az alábbi adatok kerültek rögzítésre: a betegség klinikai fenotípusa a montreáli klasszifikáció szerint (életkor a betegség jelentkezésekor, a betegség fennállásának ideje, lokalizáció, viselkedés és perianális érintettség) [231], az extraintesztinális manifesztációk jelenléte (arthritis: perifériás és axiális típusú; szemtünetek: konjunktivitis, uveitis, iridocyclitis; bőrtünetek: erythema nodosum, pyoderma gangrenosum; máj érintettség: PSC, AIH, zsírmáj; a korábbi relapszusok gyakorisága (gyakori relapszus: >1 klinikai relapszus/év) [232], gyógyszerigény (pl. szteroid, immunszuppresszív és/vagy biológiai terápia), a családi IBD előfordulása, dohányzási szokások, a betegség kimenetele (korábbi sebészeti beavatkozások, tromboembóliás események, szövődményes betegségforma kialakulása, perianális érintettség). A betegség klinikai aktivitását a bevonáskor CD esetén a Harvey-Bradshaw Index [HBI] [233] segítségével, UC esetén pedig a parciális Mayo pontrendszer [234] alapján határoztuk meg. A tanulmányokban az Európai Crohn Colitis Társaság (ECCO) irányelveit [235] követtük és klinikai relapszusként értékeltük, ha a HBI  $\geq 5$  pont volt, míg HBI  $\leq 4$  pont esetében klinikai remissziót vélelmeztünk. UC esetén  $\leq 3$  parciális Mayo pont esetében tekintettük a beteget klinikai remisszióban lévőnek, ezzel szemben  $\geq 4$  pont jelentett klinikailag aktív betegséget. Az endoszkópos aktivitás meghatározására CD-ben az egyszerűsített endoszkópos pontrendszert (SES-CD) [236] használtuk, míg UC esetében a Mayo pontrendszer endoszkópos komponensét [237]. A SES-CD endoszkópos aktivitást

véleményez  $\geq 3$  pont esetén és inaktívnak tekinti betegséget  $\leq 2$  pontnál, míg a Mayo pontrendszer  $\geq 1$  pont esetén véleményez aktivitást.

### 3. táblázat. Gyulladásos bélbetegek (IBD) klinikai jellemzői

	<b>Crohn-betegség (n= 271)</b>	<b>Colitis ulcerosa (n= 187)</b>
<b>Férfi/nő (n)</b>	115/156	86/101
<b>Diagnóziskori életkor (év)<sup>a</sup></b>	25 (19-33)	33 (23-43)
<b>Követési idő (hónap)<sup>a□</sup></b>	108 (65-178)	104 (62-182)
<b>Családi IBD</b>	12 (4,4%)	6 (3,2%)
<b>Lokalizáció/kiterjedés diagnóziskor</b>		
<b>L1</b>	60 (22,1%)	<b>proctitis</b> 30 (16,0%) <b>bal oldali</b> 104 (55,6%) <b>extenzív colitis</b> 53 (28,3%)
<b>L2</b>	88 (32,5%)	
<b>L3</b>	122 (45,0%)	
<b>kizárólag L4</b>	1 (0,4%)	
<b>összes L4</b>	16 (5,9%)	
<b>A betegség viselkedése diagnóziskor</b>		
<b>B1</b>	216 (79,7%)	
<b>B2</b>	33 (12,2%)	
<b>B3</b>	22 (8,1%)	
<b>Perianális érintettség diagnóziskor</b>	49 (18,1%)	
<b>a követési idő végén<sup>□</sup></b>	93 (35,1%)	
<b>Kumulatív gyógyszer- illetve műtéti igény a követési idő alatt</b>		
<b>Szteroid igény/refrakter</b>	239 (88,2%) / 31 (13,0%)	117 (63,9%)/ 11 (7,6%)
<b>Azathioprin igény</b>	200 (73,8%)	70 (38,3%)
<b>Műtét/multiplex CD-ben kolektómia UC-ben</b>	109 (41,1%)/ 31 (11,7%)	11 (6,0%)
<b>Biológiai terápia</b>	113 (41,7%)	25 (13,4%)
<b>Dohányzási szokások soha</b>	219 (80,8%)	167 (89,3%)
<b>igen</b>	47 (17,3%)	18 (9,6%)
<b>korábban</b>	5 (1,8%)	2 (1,1%)

medián, IQR (25-75% percentilis); IQR: interkvartilis tartomány; <sup>□</sup>:265 CD betegnek volt követése; Lokalizáció: L1: ileális, L2: colon, L3: ileocolon, L4: felső gasztrointesztinális érintettség; Viselkedés: B1: nem strikturizáló/nem penetráló, B2: sztenotizáló, B3: penetráló. Műtét: CD-asszociált hasi műtétek, illetve kolektómia UC esetén

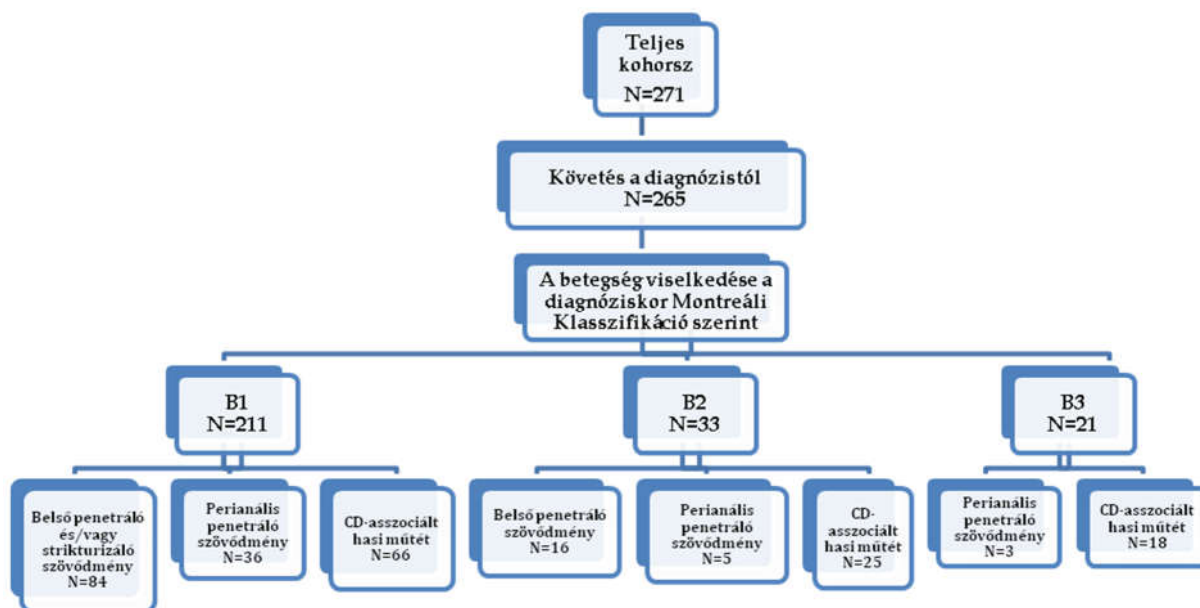
### **A gyulladásos bélbetegek követése**

Az IBD betegek követése során a gondozó gastroenterológus rögzítette a tervezett és soron kívüli ambuláns betegvizitek, valamint a kórházi bennfekvések alkalmával a betegség klinikai, radiológiai, endoszkópos és laboratóriumi aktivitására, a gyógyszeres kezelés hatékonyságára és a betegség kimenetelére vonatkozó adatokat (szövődmény kialakulása, tromboembóliás esemény bekövetkezése, sebészeti beavatkozás szükségessége). A gyűjtött adatokat egy elektronikus adatbázisba vittük át, és ott tároltuk. A vizsgálati időszak

végén, 2013. október 1-jén (CD beteg kohorsz) és 2015. május 31-én (UC beteg kohorsz) minden klinikai adatot kinyertünk további analízis céljából. A diagnózistól eltelt medián követési idő a CD kohorsz esetén 108 hónap [IQR, 65-178], míg UC kohorsz esetén 135 hónap [IQR, 84-213] volt. Crohn-betegségben a kedvezőtlen betegségkimenetelként defináltuk a szövődményes betegségforma kialakulását: strikturizáló (szűkület kialakulása) és belső penetráló betegségforma. A perianális penetráló betegséget külön szövődményként kezeltük, elkülönítve a belső penetráló formától. Műtéti igénynek kizárólag a CD-asszociált hasi műtéteket (rezekciókat) tekintettük. Colitis ulcerosában kedvezőtlen betegségkimenetelként defináltuk a betegségaktivitás miatti hospitalizáció szükségességét, az extenzív betegség kialakulását (E1/E2 – E3 lokalizáció változás), tartós immunszuppresszív kezelés szükségessége és kolektómia). A CD beteg kohorsz vizsgálatának jellemzőit a **6. ábra** foglalja össze.

A betegek jelentős részétől (n = 316) a későbbiek során több alkalommal is történt vérvétel.

#### 6. ábra. A klinikai tanulmányokba bevont Crohn-betegek (CD)



Az IBD betegek esetén a keresztmetszeti tanulmányokat multicentrikus vizsgálat keretében végeztük. Gasztroenterológiai munkacsoportunk 2005-ben csatlakozott a Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika Gasztroenterológiai Munkacsoportja által létrehozott és koordinált magyar IBD Study Group-hoz (Dr. Lakatos Péter László), mely lehetővé tette a résztvevő centrumok részére, az összegyűjtött szérumszám- és DNS minták

(n=990), (CD: 740, férfi/nő: 337/403, életkor:  $36,7 \pm 12,7$  év, betegségstartam a diagnózis felállításától:  $8,7 \pm 7,6$  év; UC: 250 férfi/nő: 114/136, életkor:  $42,9 \pm 14,4$  év, betegségstartam a diagnózis felállításától:  $11,2 \pm 9,2$  év), valamint a keresztmetszeti klinikai adatokat tartalmazó adatbázis közös használatát tudományos munkavégzéshez.

### 5.3 CÖLIÁKIA

Százkilencven egymással rokonságban nem álló felnőtt cöliakiás beteget (férfi/nő: 71/119, átlagéletkor:  $39,9 \pm 14,1$  év) és azok 66 első fokú rokonát (testvérek, átlagéletkor:  $37,7 \pm 13,9$  év) vizsgáltunk. A cöliákia diagnózisa a súlyos boholyatrófiát és kripta hiperpláziát (Marsh III típusú lézió) mutató vékonybél biopsziás leleten és az emelkedett szérumszintű transzglutamináz (TGA) és endomysium (EMA) elleni antitestszinteken alapult [238]. A 190 betegből 82 beteg szérumát a diagnózis felállításának idejében gyűjtöttük (*Cöliákia 1 csoport*) és ezek közül további 30 beteg szérumszintjét újraértékeljük hosszantartó gluténmentes diéta (GFD) után. A medián követési idő a mintagyűjtések között 28,5 hónap volt [IQR:18-52]. A fennmaradó 108 beteg esetében a cöliákia diagnózisát korábban állapítottuk fel, és a vizsgálat ideje előtt a betegek GFD-t tartottak. Ezt a 108 beteget további két külön csoportra osztottuk a vérvételkor aktuális TGA és EMA státuszuk és a mintagyűjtés alatti diétás compliance-nek megfelelően. A 33 betegnek továbbra is pozitív volt az EMA és TGA eredménye (*Cöliákia 2 csoport*) a medián időtartam 3,5 hónap volt [IQR: 1-11]. Megfelelő compliance-t jelentett a diagnózishoz képest csökkent antitest titer. A fennmaradó 75 betegnek negatív EMA és normál TGA titer volt (*Cöliákia 3 csoport*), medián követési idő: 21 hónap [IQR: 6-85].

A betegség diagnosizáláskor észlelt klinikai megjelenési formájáról részletes adatgyűjtés történt, és azt az alábbiak szerint osztályoztuk: (1) súlyos, generalizált malabszorpció (legalább négy tünet jelenléte az alábbi ötből: hasmenés, hasfeszülés, fogyás, anémia, hipoproteinémia); (2) nem specifikus GI tünetek, melyek nem befolyásolták az általános állapotot (hasmenés, székrekedés, puffadás, visszatérő hasi fájdalom vagy hányás, refluxbetegség); (3) vashiányos anémia jelentős hasi panaszok nélkül; (4) dermatitis herpetiformis; (5) tünetmentes betegség (populációs szűrés); (6) egyéb (autoimmun betegségek, csökkent csontsűrűség, májbetegség, idegrendszeri betegség).

### 5.4 EGÉSZSÉGES KONTROLLCSOPORT

Négyszáz egészséges egyén (HC) (férfi/nő: 190/ 210) szérummintáinak összegyűjtésére is sorkerült. A kontroll csoportok összeállítása az egyes tanulmányok esetén úgy történt, hogy az életkorban és nemből illesztett legyen a vizsgált betegcsoportéhoz és az adott tanulmányok esetén került megadásra. A kontroll csoport tagjainak nem volt ismert gasztrointesztinális vagy májbetegsége.

## 6. LABORATÓRIUMI MÓDSZEREK

A vérvételt követően a szérum és plazma, valamint a teljes vérből szeparált DNS mintákat az egyes laboratóriumi vizsgálatok elvégzéséig  $-70^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

### 6.1 Szerológiai vizsgálatok

#### *A veleszületett immunrendszer fehérjei*

A **lektin komplement útvonal PRR fehérjeinek (mannóz-kötő lektin [MBL] és fikolinok [FCN-2 és FCN-3])** szérumszint meghatározására az irodalomban közölt módszereket alapul véve két monoklonális antitest felhasználásával enzimhez kapcsolt immunoszorbens módszereket (ELISA) állítottunk be [239], [240], [241], [242] (**4. táblázat**). Az MBL esetén a mintákat három különböző hígításban (1:5, 1:25 és 1:125), míg a FCN-ok esetén a mintákat egyféle hígításban (1:10 az FCN-2 és 1:1000 az FCN-3) ugyanazon a lemezen duplikátumként mértük, és az átlagértékeket használtuk. Amennyiben a variációs koefficiens (CV)  $>20\%$ -nak adódott, ismételt mérés történt. Az MBL esetén az irodalmi adatokat alapul véve az alábbi kategóriákat állapítottuk meg: abszolút MBL hiány:  $<100$  ng/mL, alacsony MBL szint: 100-500 ng/mL, normál MBL szint:  $>500$  ng/ml szérum koncentráció esetén. A szérum MBL antigén szint pontosan jelzi a működő molekulákat is. Szoros összefüggés ismert mind a mannózkötő assay, mind pedig a komplement aktivációs C4b depozíciós assay során meghatározott MBL funkció, és az általunk említett módon mért MBL koncentrációk között [243]. A fikolinok esetén a szérum antigénszint és a működő molekulák közötti összefüggés az irodalomból nem ismert. Tekintve, hogy sem az FCN-2, sem az FCN-3 esetén a deficienciának az irodalomban nincs definíciója, a tanulmányban az alacsony FCN-2 és FCN-3 szinteket a betegek 25%-os szérum szint percentiljének megfelelő érték alatti tartományban határoztuk meg önkényes módon (FCN-2:  $<427$  ng/mL és FCN-3:  $<4857$  ng/mL). A lektin komplement útvonal **effektor fehérjéjének (mannózkötő lektin asszociált szerin proteáz [MASP-2])** szérumszint meghatározása a gyártó utasításainak megfelelően (Hycult Biotechnology, Uden, Hollandia) történt (**4. táblázat**). A mintákat duplikátumként mértük ugyanazon a lemezen, és az átlagértékeket használtuk. Az alsó érzékenységi küszöbérték 1,6 ng/mL volt. MASP-2 deficienciának az irodalmi adatok alapján a  $<100$  ng/mL értéket tekintettük [244].

4. táblázat. A lektin komplement útvonal mintázatfelismerő fehérjeinek szérum szint meghatározása

Módszer		MBL ELISA	FCN2 ELISA	FCN3 ELISA	
Lemez		Lapos, nagy kötőkapacitású 96-lyukú mikrotiter lemez (Greiner Bio-One Hungary, Mosonmagyaróvár, Magyarország)			
Antitestek	Fedő monoklonális, egér, anti-humán antitest	klón	131-1	GN4	4H5
		származási hely	BioPorto Diag.A/S, Gentofte, Dánia	HyCult Biotechnology, Uden, Hollandia	HyCult Biotechnology, Uden, Hollandia
		koncentráció	1 µg/mL	0,75 µg/mL	0,75 µg/mL
		hígító puffer	TBS	karbonát/ bikarbonát puffer (pH 9,6)	karbonát/ bikarbonát puffer (pH 9,6)
		inkubálás	egy éjszakán át, +4°C	6 óra, +37°C	6 óra, +37°C
	Detektáló, biotínált, poliklonális, kecske antitest	klón	Mab 131-1	anti-humán Fikolin-L	anti-humán fikolin-H
		származási hely	BioPorto Diag. A/S, Gentofte, Dánia	R&D Sytems, Minneapolis, MN	R&D Sytems, Minneapolis, MN
		koncentráció	1:8000	0,15 µg/mL	0,15 µg/mL
		hígító puffer	TBS-T-EDTA (pH 7,5), Tween-20: 0,05%, EDTA: 0,25 µM	0,1% BSA tartalmú PBS (pH 7,4)	0,1% BSA tartalmú PBS (pH 7,4)
		inkubálás	nedves kamra, 90 perc, +37°C	nedves kamra, 2,5 óra, szobahő	nedves kamra, 2,5 óra, szobahő
Minta	Szérum	hígítás	1:5, 1:25, 1:125	1:10, duplikátum	1:1000, duplikátum
	Rekombináns humán fehérje	megnevezés	oligomerizált MBL	Fikolin-L	Fikolin-H
		származási hely	BioPorto Diag.A/S, Gentofte, Dánia	R&D Sytems, Minneapolis, MN	R&D Sytems, Minneapolis, MN
		koncentráció	1000 AU = 3200 ng/mL	0,75 µg/mL	0,75 µg/mL
		hígítás	2,5-160 ng/mL	2,3 ng/mL - 150 ng/mL	8 ng/mL - 50 ng/mL
	inkubálás	nedves kamra, 90 perc, +37°C	nedves kamra, egy éjszakán át, +4°C	nedves kamra, egy éjszakán át, +4°C	
Detektálás	konjugátum	Avidin –biotin-peroxidáz		Avidin –biotin-peroxidáz	
	származási hely	Vectastain, Vector Laboratories Inc, Burlingame, CA	Vectastain, Vector Laboratories Inc, Burlingame, CA	Vectastain, Vector Laboratories Inc, Burlingame, CA	
	hígítás	1:1000		1:1000	
	inkubálás	nedves kamra, 30 perc, szobahő		nedves kamra, 30 perc, szobahő	
	előhívás	TMB (Sigma Aldrich, Schnelldorf, Németország)		TMB (Sigma Aldrich, Schnelldorf, Németország)	
	leállítás	2M H2SO4		2M H2SO4	
Leolvasás	hullámhossz	450 nm		450 nm	
	műszer	Tecan, Austria GmbH, Salzburg, Austria	LabSystem Multiscan MS, Thermo Scientific, Budapest, Magyarország	LabSystem Multiscan MS, Thermo Scientific, Budapest, Magyarország	
Értékelés		Magellan software, Marquard görbe illesztés	Genesis program, négyponos logisztikus görbeillesztés	Genesis program, négyponos logisztikus görbeillesztés	
Analitikai mutatók	Alsó érzékenységi küszöbérték	4,86 ng/mL		legalacsonyabb standard koncentráció	
	Mérés sorozatok közötti ('inter-assay') CV	11,3%, 12,3% és 11,6% (1:5, 1:25 és 1:125 hígítás)		17%	
				14%	

A **Hp fenotípusok meghatározása** szérumból **gélelektroforézis** segítségével [245], [246] történt. A Hp fenotípus egyértelműen azonosítja az egyén genotípusát is [247]. A szérum minták nátrium-dodecilszulfát poliakrilamid 5-10%-os lineáris gradiens gél elektroforézist (SDS-PAGE) követően polivinilidén-difluorid (PVDF) immobilion-P transzfer membránra (Millipore, Bedford, MA) elektrotranszferrel átvittük (blottoltuk) a fehérjét. A detektálást Hp ellenes antitest (1:1000) (Polyclonal Rabbit Anti-Human Haptoglobin [Dako, Glostrup, Dánia]) és peroxidáz jelzett második antitest (1:2000) (Goat Anti-Rabbit-HRP, Dako), valamint diaminobenzidin [DAB] oldatok felhasználásával végeztük. A fenotípusokat minden vizsgálat során 1-1 és 2-2 típusú gyári Hp standardokhoz (Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Németország) hasonlítva állapítottuk meg.

A különböző Hp fenotípusok a szerkezeti különbségből adódóan elektroforetikus mobilitásuk és sávmintázatuk alapján könnyen elkülöníthetőek (**7. és 8. ábra**)

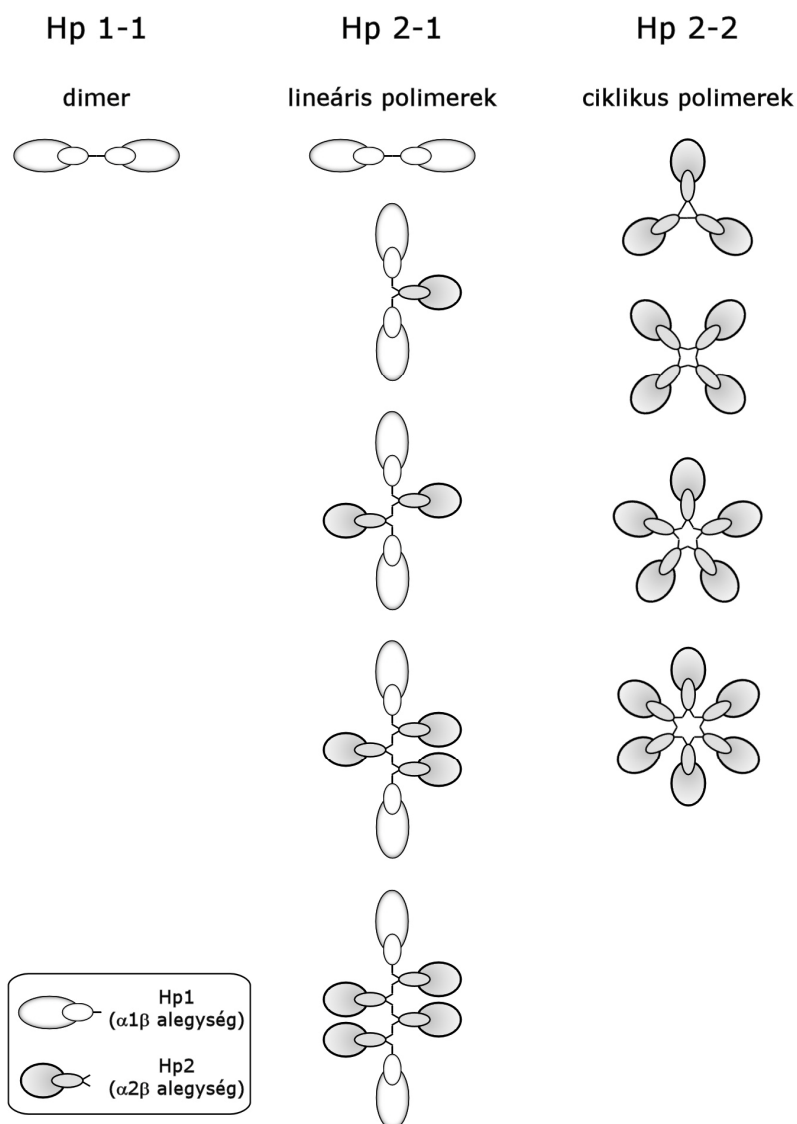
#### 7. ábra. A különböző haptoglobin (Hp) fenotípusok elektroforetikus képe



A Hp1-1 fenotípus esetén egyetlen, kis molekulatömegű, gyorsan vándorló sáv látható (A). A Hp2-2-t számos, nagy molekulatömegű, lassan vándorló sáv jellemzi (B). A Hp2-1 fenotípusban pedig mind a Hp1-1-nek megfelelő sáv, mind pedig számos lassabban vándorló sáv is megfigyelhető (C). A különböző Hp fenotípusok elektroforetikus mobilitásuk és sávmintázatuk alapján könnyen elkülöníthetőek.



**8. ábra. Az egyes haptoglobin (Hp) fenotípusok eltérő szerkezeti és alegység szerveződési jellemzői**



A Hp molekula szerkezeti felépítésében kulcsfontosságú kovalens kötések diszulfid hídak révén valósulnak meg, melyek kötőhelyei a molekula  $\alpha$ -láncában találhatóak. A Hp1 monomer ( $\alpha 1\beta$ ) monovalens, így csak egyetlen másik Hp monomerrel tud összekapcsolódni. A Hp2 monomer ( $\alpha 2\beta$ ) azonban bivalens, így két másik Hp monomerhez képes kötődni. Ennek köszönhetően a három Hp genotípus esetén egymástól eltérő szerkezetű Hp molekulák termelődnek. Hp1-1 kis molekulásúlyú haptoglobin dimerek (86 kDa), a 2-1 genotípus különböző hosszúságú lineáris polimerek (86-300 kDa), míg a 2-2 genotípus ciklikus polimerek (170-900 kDa) képződését eredményezi. Elméletileg elképzelhető, gyakorlatilag azonban a Hp2-1 fenotípusú egyénekben az  $\alpha 2\beta$  alegységek nem képeznek ciklikus polimereket a túlsúlyban lévő  $\alpha 1\beta$  alegységek miatt.

### *Akut fázis fehérjék (APP)*

A különféle APP szérumszintek (**magas szenzitivitású C-reaktív protein [hsCRP]**, Integra 700 automata rendszer, Roch, Basel, Svájc; **lipopoliszacharid-kötő fehérje [LBP]**, Hycult Biotechnology, Uden, Hollandia; **szolúbilis (s)CD14**, Quantakine®, R&D Systems, Minneapolis, MN, US; **preszepszin**, PATHFAST test, Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Tokyo, Japan; **és sCD163**, IQProducts, Groningen, Hollandia) és plazmaszintek (**prokalcitonin [PCT]**, Liaison luminométer B.R.A.M.S, DiaSorin, Saluggia, Olaszország) kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA, immunoluminometrikus assay (ILMA) és kemilumineszcens immunoassay (CLEIA) módszerekkel kerültek meghatározásra, amelyeket a **5. táblázat** tartalmaz részletesen, a vonatkozó analitikai adatokkal együtt.

### *Bélbarrier károsodás szerológiai markerei*

Az **intesztinális zsírsavkötő fehérje (I-FABP)** szérumszinteket (Hycult Biotechnology, Uden, Hollandia), valamint a **citoszkeletális filamentózus (F) aktin elleni antitestek (AAA)**, a táplálékfehérje **gliadin elleni antitestek (AGA)** és a **szöveti transzglutamináz elleni antitestek (anti-TGA)** jelenlétét kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA (QUANTA Lite®; INOVA Diagnostics, San Diego, CA, US), míg az **endomizium elleni antitesteket (EMA)** (EUROPLUS™ Liver (primate)/Gliadin (GAF-3X), Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Németország) kereskedelemben elérhető indirekt immunofluoreszcens (IIF) tesztekkel határoztuk meg (**5. táblázat**).

A kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA és IIF tesztek esetén a különféle vizsgálatokat minden esetben a gyártók utasításainak megfelelően végeztük, a mintákat duplikátumként mértük ugyanazon a lemezen, és az átlagértékeket használtuk. Az ELISA mérések során meghatározott szérumszinteket vagy standard görbék használatával vagy a gyártó által megadott egyenlet segítségével fejeztük ki. A tanulmányokban az adott szérummarkerek esetén, amennyiben azokat nem folyamatos, hanem kategorikus változóként használtuk és a pozitivitásuk gyakorisága szerint adtuk meg, az egyes küszöbértékeket és azok meghatározásának módját is feltüntettük.

### 5. táblázat. Szerológia meghatározások kereskedelmi forgalomban elérhető immunoassay-k segítségével

			Markerek		Módszer	Megnevezés	Gyártó	Származási hely	Hígítás	Mérték egység	Alsó érzékenységi küszöbérték	Tanulmányban használt küszöbérték	
Akut fázis fehérjék (APP)			hsCRP			Integra 700 automata rendszer	Roche	Basel, Svájc		mg/L	0,1	10 és 40	
			PCT		ILMA	Liaison luminométer B.R.A.M.S	DiaSorin	Saluggia, Olaszország		µg/L	0,1	0,39 és 0,5	
			LBP		ELISA	HK315	Hycult Biotechnology	Uden, Hollandia	1: 1000	µg/L	0,1	25 467	
			sCD14		ELISA	Quantakine® Cat.No. DC140	R&D Systems	Minneapolis, MN, US	1: 200	µg/L	0,125	2804	
			Preszepszin*		CLEIA	PATHFAST test	Mitsubishi Chemical Medience Corporation	Tokyo, Japan	—	pg/mL	20	844 és 1206	
			sCD163		ELISA	Macro163TM	IQProducts	Groningen, Hollandia	1: 500	ng/mL	0,23	7000	
Anti-mikrobiális antitestek			EndoCab	IgA	ELISA		Hycult Biotechnology	Uden, Hollandia	1: 101	AMU/mL	0,16	195	
		Protein ellenes antitestek	OMP Plus	IgA	ELISA	QUANTA Lite™	INOVA Diagnostic	San Diego, CA, US	1: 101	U		25	
		Glikán ellenes antitestek	ASCA	IgA/G	ELISA	QUANTA Lite™	INOVA Diagnostics	San Diego, CA, US	1: 101	U		25	
			gASCA	IgG									
			ACCA	IgA									
			ALCA	IgG									
	AMCA		IgG										
				IBDX®	Glycominds Ltd	Lod, Israel	1: 101			50			
											90		
												60	
												100	
			Anti-β2-GPI	IgA/G/M	ELISA	QUANTA Lite™	INOVA Diagnostic	San Diego, CA, US		U		20	
Target specifikus autoantitestek			MZGP2	IgA/G	ELISA				1:101	AU/ml		25	
		Target specifikus PAB	Anti-GP2	anti-GP2	ELISA		GA Generic Assays	Dahlewitz, Németország	1: 101	AU/ml		20	
			rPAg2	IgA/G	IIF	Morbus-Crohn Mosaic 1	Euroimmun Laboridiagnostika AG	Lübeck, Németország	hígítási sor (1:10, 1:100, 1:1000 és 1:32, 1:320, 1:3200)	Titer		1:10	
		Anti-CUZD1	rPAg1	IgA/G	IIF								
			ANCA	IgAG	IIF	Granulocyte Mosaic							
			EMA	IgA/G	IIF	EUROPLUS™ Liver (primate) / Gliadin (GAF-3X)							
		Bélbarrier károsodás markerei		Anti-TGA	IgA	ELISA	QUANTA Lite	INOVA Diagnostic	San Diego, CA, US	1:101	U/mL		5
				AAA	IgA/G	ELISA				1: 101	U		35
			AGA	IgA/G	ELISA	QUANTA Lite™	INOVA Diagnostic	San Diego, CA, US	1: 101	U		25	
			I-FABP		ELISA	HK406	Hycult Biotechnology	Uden, Hollandia	1: 5	pg/mL	47	—	

### Szerológiai antitestek

A különféle **anti-mikrobiális és autoantitestek** jelenlétét kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA és IIF tesztekkel határoztuk meg (**5. táblázat**). Az *anti-mikrobiális antitestek* közül egyrészt sejtfelszíni protein típusú (**anti-OMP Plus<sup>TM</sup>**, QUANTA Lite® ELISA, INOVA Diagnostics, San Diego, CA, US és az **endotoxin core ellenes antitest [EndoCab]**, Hycult Biotechnology, Uden, Hollandia), másrészt glikán típusú antigének ellen kialakuló válaszkészséget vizsgáltunk (**anti-Saccharomyces cerevisiae [ASCA, gASCA]**, **anti-mannobiozid [AMCA]**, **anti-laminaribiozid [ALCA]** és **anti-chitobiozid [ACCA] antitestek**, Glycominds Ltd IBDXR, Lod, Israel). Az anti-OMP Plus<sup>TM</sup> esetén az antigén egy Gram-negatív és egy Gram-pozitív baktériumokból származó proteinkeverék (a pontos összetételt a gyártó titkosította, INOVA Diagnostics, San Diego, CA, US), de különbözik az *Escherichia coli* külső membrán porin C antigéntől. Az anti-OMP Plus<sup>TM</sup> és az anti-OmpC antitestek (Prometheus Laboratories Inc., San Diego, CA, US) így szintén különbözőek. Az EndoCab esetén az antitestképződés négyféle – *Pseudomonas aeruginosából*, *Salmonella typhimuriumból*, *Escherichia coliból* és *Klebsiella aerogenesből* származó – endotoxin fragmentumok keverékéből álló összetett antigén ellen alakul ki. Az ASCA a *Saccharomyces cerevisiae* külső membránjában található mannóz antigén, míg az egyéb anti-glikán antitestek a glikokalixban található különféle szénhidrátkomponensek ellen irányulnak. Az anti-mikrobiális antitest vizsgálatok esetén a meghatározásokat a gyártók utasításainak megfelelően végeztük, a mintákat duplikátumként mértük. Az eredményeket önkényesen meghatározott egységekben, a gyártó által megadott egyenlet segítségével fejeztük ki (a pozitivitás küszöbértékeit a **5. táblázatban** adtuk meg). Az eredményeket mind az abszolút értékük, mind a pozitivitásuk gyakorisága szerint megadtuk.

A target specifikus *autoantitestek* közül az alábbiakat vizsgáltuk: **pankreász ellenes antitestek (PAbs)** (CUB zona pellucida-szerű domén 1 (**CUZD1**) és a glikoprotein 2 (**GP2**) fehérje **ellenes antitestek**), **béta-2 glikoprotein ellenes antitestek (anti-β2-GPI)** és **anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA)**. Az anti-GP2 meghatározás esetén két különböző cég által gyártott rekombináns 4-es izoformájú GP2-t tartalmazó ELISA (QUANTA Lite® ELISA, anti-MZGP2, INOVA Diagnostics, San Diego, CA, US és GA Generic Assays, anti-GP2, Dahlewitz/Berlin, Németország) illetve egy GP2-t expresszáló transzfektált HEK 293 sejteket tartalmazó IIF biochip (Morbus-Crohn Mosaic 1, rPAg2, Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Németország) felhasználásával végeztünk vizsgálatokat (**5. táblázat**) és az eredményeket össze is vetettük. A háromféle anti-GP2 antitest esetén az egyes izotípusú csoportokban (IgA és IgG) külön-külön értékelve meghatároztuk a tesztek közötti egyezés fokát, megadva a konkordancia együttható értékeket is. Az anti-β2-GPI antitest meghatározást csak ELISA (QUANTA Lite<sup>TM</sup>, αβ2-GPI, INOVA Diagnostics, San Diego, CA, US), míg az anti-CUZD1 antitest és az ANCA

vizsgálatokat csak IIF rendszerben (Morbus-Crohn Mosaic 1, rPAg1 és ANCA, Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG, Lübeck, Németország) végeztük el. Az előbbi esetén CUZD1-t expresszázó transzfektált HEK 293 sejtek, míg az utóbbi esetén etanol- és a formalin-fixált humán perifériás neutrofil granulocita preparátumokon párhuzamos használatával. A **9. ábra** a különféle immunfluoreszcens festődési mintázatokat ábrázolja a GP2-t ill. CUZD1-t expresszázó transzfektált HEK 293 sejteken. *Komorowski és mtsai.* [161] kísérletes eredményei szerint a CUZD1-t expresszázó HEK293 sejteken megfigyelhető IIF kép megfeleltethető a korábban fagyasztott humán pankreász szöveten leírt retikulogranuláris (2-es típusú) PAb mintázatnak, míg a GP2-t expresszázó sejteken látható mintázat a cseppszerű festődéssel (1-es típus) azonos (**10. ábra**). Az ANCA mintázatok értékelése az ANCA Konszenzus Nyilatkozatban foglaltak szerint történt az etanol- és formalin fixált szubsztrátokon történő együttes viselkedés alapján, és az alábbi mintázatok kerültek leírásra: citoplazmatikus (C-ANCA), típusos perinukleáris (P)-ANCA, valamint atípusos P-ANCA [248] (**11. ábra**). Az IIFT lemezek leolvasását EUROStar Plus mikroszkóp kéékfényű LEDjének segítségével (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG) végeztük 400x-os nagyítást alkalmazva.

A **totál immunglobulin (Ig) A, G és M** meghatározások nefelometriás módszerrel történtek. Az IgA esetén a referencia tartomány 0,7- 4 g/L volt. A totál IgA-hoz kötődő szekretoros komponens (SC) (**szekretoros immunglobulin A, sIgA**) meghatározására két antitest felhasználásával szendvics ELISA módszert állítottunk be. A mikrotiter lemezeket (lapos aljú, nagy kötő kapacitású Greiner Bio-One, Mosonmagyaróvár, Magyarország) egy éjszakán át +4°C-on inkubálva fedtük 3 µg/mL poliklonális birka anti-humán sIgA-val (Antibodies-Online GmbH, Aachen, Németország) karbonát/bikarbonát pufferben (pH 9.6). Ezután a lemezeket 0,02% Tween-20-at tartalmazó foszfáttal pufferelt sóoldatban (PBS) hígított 1%-os borjú szérum albumin (BSA, Sigma-Aldrich, Saint Louis, Mo, USA) oldattal blokkoltuk. Az előre hígított szérumokat (1:128) duplikátumban vittük fel, és szobahőmérsékleten 1 órán keresztül együtt inkubáltuk az ismert koncentrációjú, referenciakét használt, humán kolosztrumból tisztított sIgA-val (Athens Research & Technology, Athens, GA, USA). Ötszöri mosás után egy specifikus torma peroxidáz (HRP) konjugált anti-humán IgA (α-lánc specifikus) antitest (Sigma-Aldrich, Saint Louis, Mo, USA) vittünk fel 1:5000 hígítva 1% BSA-t tartalmazó PBS (pH 7,4) és 60 percig inkubáltuk szobahőmérsékleten. A színreakciót a tetrametil-benzidin dihidroklorid (TMB, Sigma–Aldrich, Schnelldorf, Németország) szubsztrát adta, melyet 2M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-val állítottuk le, és azonnal lemértünk 450 nm-en egy Labsystem Multiscan MS lemez olvasó (Thermo Scientific, Budapest, Hungary) segítségével. Az eredmények kiszámítása a Genesis szoftver használatával történt, négy paraméteres görbeillesztéssel. A mérés sorozaton belüli (intra-

assay) CV 4,6%-nak, míg a mérés sorozatok közötti (inter-assay) 15,2%-nak adódott. Az alsó érzékenységi küszöbérték 0,03 µg/mL volt.

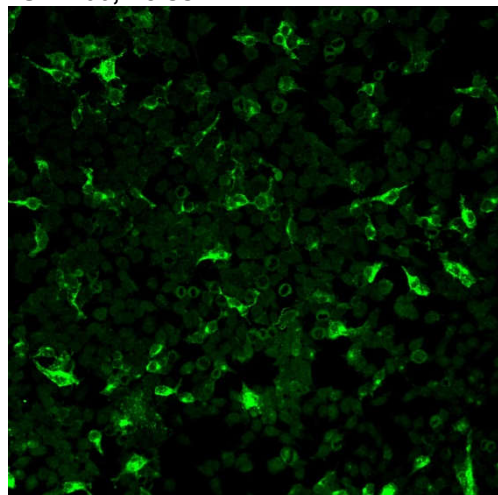
### *IgA izotípusú szerológiai antitestek karakterizálása*

Az **IgA izotípusú anti-GP2 antitestek karakterizálását** (IgA1, IgA2 és sIgA altípusok) is elvégeztük, saját fejlesztésű GP2-fedett gyöngy-alapú áramlási citometriás immunoassay rendszerben anti-GP2 IgA pozitív beteg szérumminták (PSC, n=18 és CD, n=12) és negatív kontroll minták (n=20) felhasználásával. A gyöngyök fedéséhez az antigént a GA Generic Assays biztosította (Dahlewitz/Berlin, Németország, Prof. Dirk Roggenbuck szívességéből). Az IIF rendszerben anti-GP2 IgA pozitívnak és negatívnak adódó szérummintákat ezért a szubtipizálás előtt még verifikáltuk a GA Generic Assays cég által gyártott rekombináns 4-es izoformájú GP2 antigént tartalmazó ELISA rendszerben is. Az IIF és az ELISA tesztek közötti egyezés 96,4% volt és a konkordancia együttható érték is jó egyezést mutatott ( $\kappa=0,625$ ). Kereskedelmi forgalomban kapható polisztirol gyöngyöket ( $1,4 \times 10^7$  gyöngy; Polysciences Inc., Warrington, PA, US) naponta – 3 mosási lépés után – 60 µg GP2 proteinnel fedtünk 0,1 M karbonát pufferben (pH 9,5), szobahőmérsékleten 16 órán keresztül inkubálva. Két mosási lépés után, az aspecifikus kötődés elkerülése érdekében a gyöngyöket 1%-os BSA (HyClone, Logan, UT, USA) tartalmú PBS-ben inkubáltuk tovább. A GP2-vel fedett és blokkolt gyöngyöket (50 µL)  $5 \times 10^6$  részecske/mL koncentrációban inkubáltuk együtt a beteg és a kontroll 50 µL, előre hígított (1:5, 0,1% BSA-t tartalmazó PBS-ben) szérum mintáival 30 percig, +4°C-on. Ezután a gyöngyöket kétszer mostuk 0,1% BSA-t tartalmazó PBS-sel, majd jelöletlen, monoklonális egér anti-humán IgA1 (30 µg/mL, Antibodies-Online, Aachen, Németország), IgA2 (30 µg/mL, RayBiotech, Norcross, GA, USA) vagy szekretoros komponenst (SC, 100 µg/mL, HyTest, Turku, Finnország) adtunk hozzájuk. A mintákat ezekkel az antitestekkel 30 percig inkubáltuk. A be nem kötődött primer antitesteket két mosási lépéssel eltávolítottuk. A jelerősítés céljából, 100 µL másodlagos fikoeritrin (PE)-jelölt poliklonális kecske anti-egér antitestet (1 µg/mL; DAKO, Glostrup, Dánia) használtunk. Az inkubációt ismét 30 percig végeztük +4°C-on, majd a mintákat mostuk és centrifugáltuk standard eljárás szerint. A felülúszó eltávolítása után, a pelletet 400 µL paraformaldehidben oldottuk vissza (1%) és áramlási citométerrel mértük le (Cytomics FC500, Beckman Coulter, US). A gyöngyöket az előre és oldalra szórt fény tulajdonságai alapján kapuztuk és kiszámoltuk a medián PE jel intenzitást (FL2). Az adatokat Kaluza Analysis Software (Beckman Coulter) segítségével rögzítettük és elemeztük. A háttér intenzitás korrekciója céljából vak mintákat készítettünk minden beteg szérumából, ahol az IgA1/IgA2/SC specifikus antitestek ki lettek hagyva, de az összes többi jelölési lépés ugyanúgy történt,

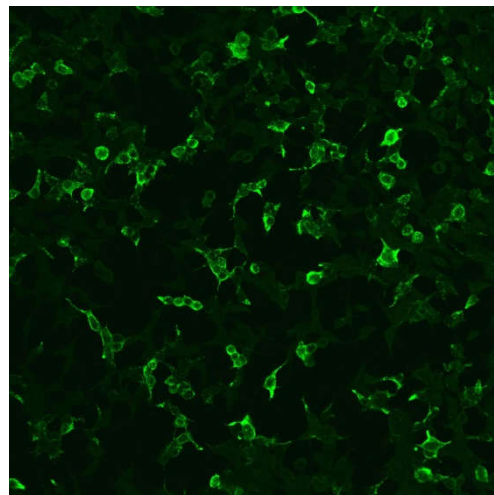
ahogy az az előzőekben leírásra került. Ezen háttér intenzitás értékeket levontuk a valódi minták medián fluoreszcencia intenzitás (MFI) értékéből.

**9. ábra. Immunfluoreszcens festődési mintázat CUB zona pellucida-szerű domain 1 (CUZD1) illetve anti-glikoprotein 2 (GP2)-vel transzfectált HEK293 sejteken**

LSM 700, Zeiss

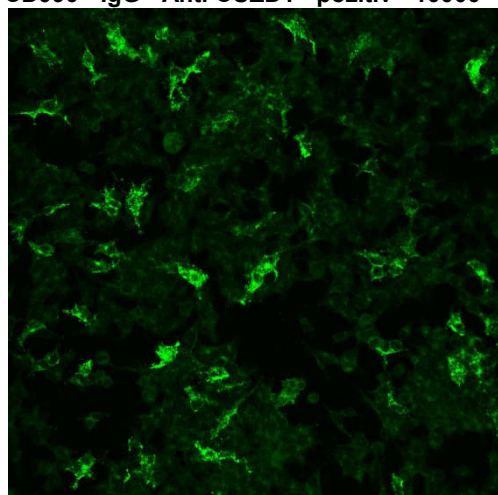


A

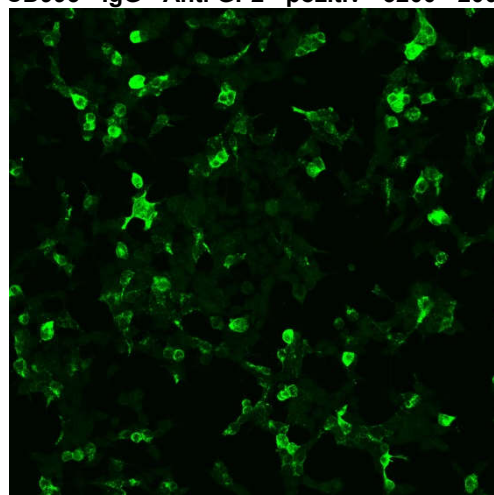


CD990 - IgG - Anti CUZD1 - pozitív - 10000 - 200x

CD995 - IgG - Anti GP2 - pozitív - 3200 - 200x

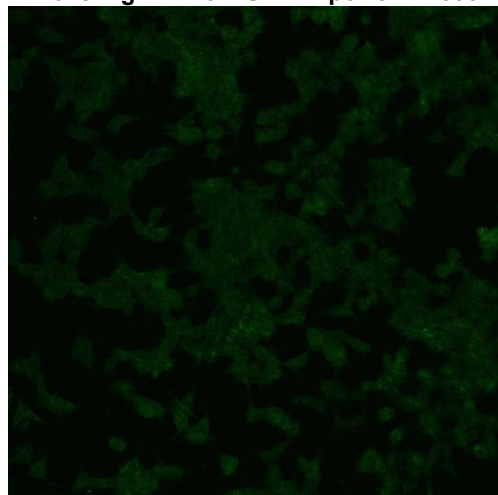


B

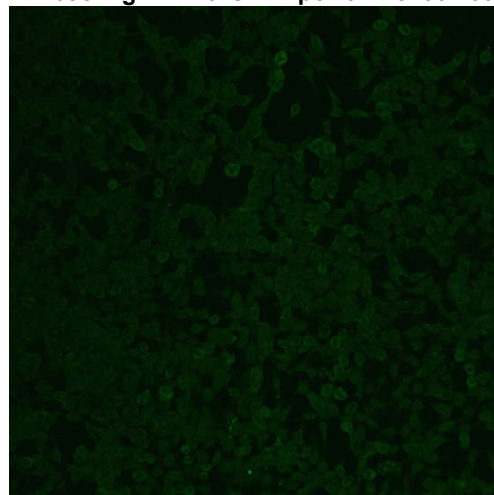


CD1015 - IgA - Anti CUZD1 - pozitív - 1000 - 200x

CD1098 - IgA - Anti GP2 - pozitív - 3200 200x



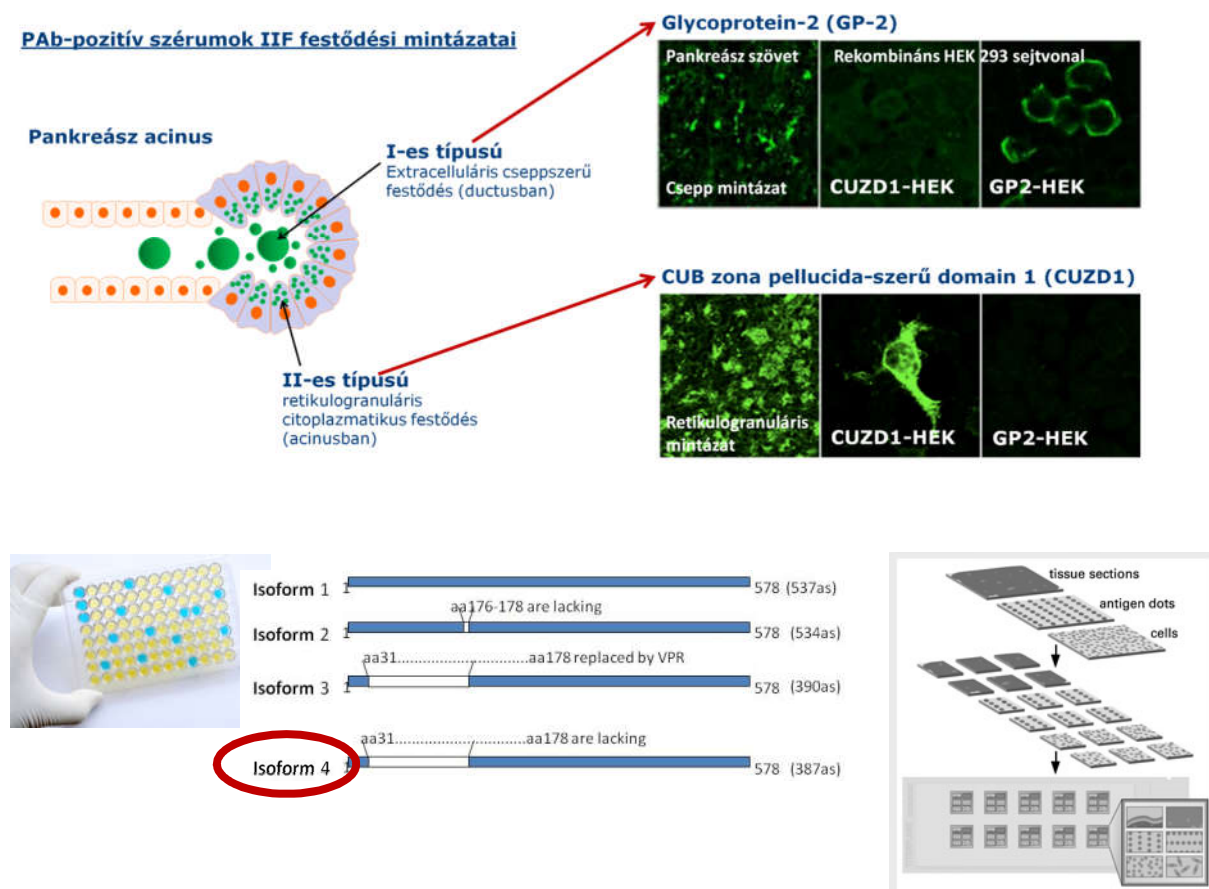
C



CD970- Anti CUZD1negatív-200x

CD970-Anti GP2 negatív -200x

## 10. ábra. Pankreász ellenes antitestek (PABs) meghatározása indirekt immunfluoreszcens (IIF) és enzimhez kapcsolt immunoszorbens vizsgálattal (ELISA)

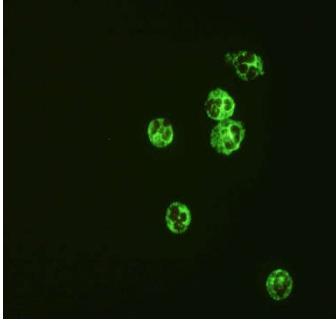


## 11. ábra. Neutrofil granulocita ellenes antitestek (ANCA) mikroszkópos immunfluoreszcens (IIF) mintázata etanol- és formalin-fixált normál perifériás neutrofil granulocita preparátumokon

**A: Citoplazmatikus (c)-ANCA** mintázat (etanol-és formalin fixálás során egyaránt): durva, granuláris citoplazma fluoreszcencia, mely a maglebenyek között hangsúlyozottabban jelentkezik. **B:** A sematikus ábra a típusos és atípusos perinukleáris (p)-ANCA target antigéneinek (●) szubcelluláris eloszlását és az immunfluoreszcens mintázatokat mutatja különféle fixálások mellett. **Típusos p-ANCA** mintázat etanol-fixált preparátumokon a maglebenyeket körülvevő perinukleáris citoplazmában finom gyűrűszerű fluoreszcenciaként jelentkezik, és intranukleáris terjedést mutat. A formalin fixálás keresztkötések létrehozása révén megakadályozza a pozitív töltésű granulás fehérjéknek a negatív töltésű maghártyához történő vándorlását. Így az etanol-fixált neutrofil preparátumokon típusos p-ANCA esetén észlelhető, valójában műtermékek tekinthető perinukleáris mintázat helyett az antigén valódi elhelyezkedésének megfelelően diffúz citoplazmatikus fluoreszcencia alakul ki. **Atípusos p-ANCA** esetén, etanol-fixált preparátumokon a sejtmag perifériás részén széles, inhomogén, gyűrűszerű festődés látható, mely intranukleáris terjedést nem mutat. Az antigén feltehetőleg a neutrofil granulociták maghártyájában található. Az atípusos p-ANCA által felismert nukleáris antigén elhelyezkedését a formalin-fixálás nem befolyásolja. Az etanol-fixált preparátumokon látható festődési mintázata a formalinos preparátumokon vagy gyenge perinukleáris festődés formájában megmarad, vagy pedig teljesen eltűnik.

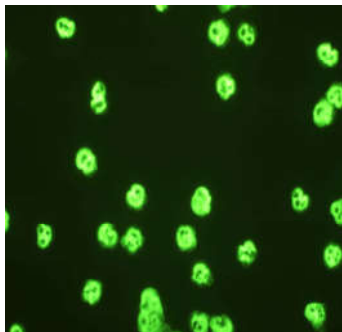
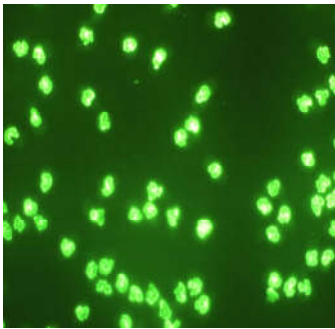


A

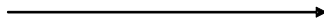


B

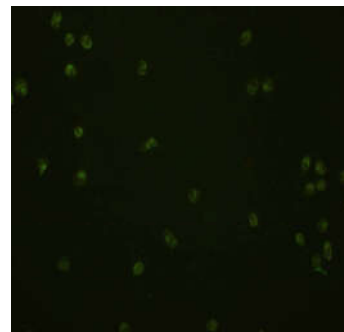
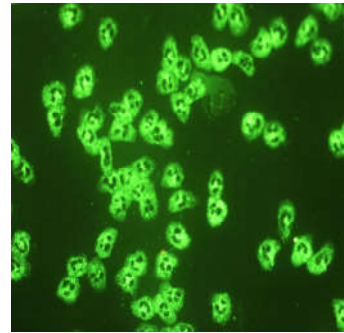
Etanol fixálás: P-ANCA



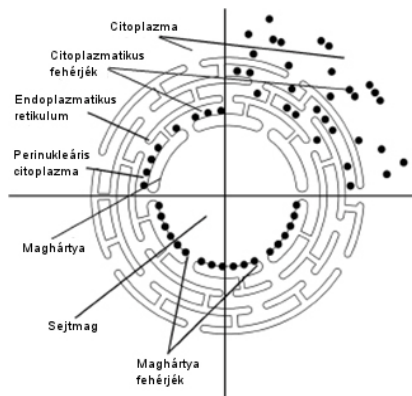
Etanol fixálás: atípusos P-ANCA



Formalin fixálás: P-ANCA



Formalin fixálás: atípusos P-ANCA



Mivel célunk minden egyes minta esetén a totál anti-GP2 IgA szint meghatározása volt, az antitest IgA2 és IgA1 altípusainak összegeként, standardizálnunk kellett az anti-IgA1 és anti-IgA2 antitestek által kibocsájtott fluoreszcens jelet. Ismert számú anti-egér antitesttel (3,448; 19,426; 82,751; 276,941, antigénkötő kapacitás [ABC]) fedett Quantum™ Simply Cellular® (QSC) mikrogöngyöket (Bangs Laboratories, Inc., Fishers, IN, USA) alkalmaztunk az általunk használt egér anti-humán IgA1 vagy IgA2 antitestek megkötésére, majd hozzájuk adtuk a kecske anti-egér PE-jelölt konjugátumot, az előzőekben leírt beállításhoz megfelelő hígításban. A mintákat áramlási citométerrel elemeztük. A beadek MFI-át az ismert ABC függvényében ábrázoltuk, és ezeket a kalibrációs görbéket használtuk a GP2-fedett részecskék felszínéhez kikötődött anti-GP2 antitestek mennyiségének meghatározására. Az így megbecsült IgA1, illetve IgA2 ABC értékeket használtuk a totál anti-GP2 IgA antitest szintek kiszámítására, összeadva azok egyedi ABC értékeit.

A betegek és egészséges kontrollok szérumból az új áramlási citometriás assay segítségével mért anti-GP2 IgA1 és IgA2 ABC értékek összegét (totál anti-GP2 IgA) az ELISA módszerrel meghatározott anti-GP2 IgA titerekhez hasonlítottuk. A két különböző eljárás használatával kapott eredmény erős korrelációt mutatott ( $r=0,879$ ,  $p<0,001$ ). Az anti-GP2 IgA ELISA által negatívnak mért minták átlag+2SD értéke szolgáltatta a 9,425-ös ABC küszöbértéket az áramlási citometriás módszernél. Minden, ELISA módszerrel anti-GP2 IgA antitestre pozitívnak mért beteg mintája áramlási citometriás módszerrel ezen küszöbérték feletti értéket adott, alátámasztva a két módszer teljes megfeleltethetőségét.

Az egyedi mintákban jelenlévő SC pozitivitását tükröző küszöbérték szint (0,101) meghatározása a kontrollcsoport medián MFI értékeinek átlag+2SD-je alapján történt.

**Az IgA izotípusú ANCA antitestek karakterizálását** (IgA1, IgA2 és sIgA altípusok) (12. ábra) az EUROIMMUN etanollal fixált neutrofil granulocitákat tartalmazó lemezeit felhasználva végeztük el a fentiekhez hasonló rendszerben szemikvantitatív IIF módszerrel, ismert ANCA IgA pozitív ( $n=142$ ) és negatív ( $n=20$ ) májcirrózisos beteg és negatív egészséges kontroll mintáknak ( $n=20$ ) a felhasználásával. A sejteket a szérumból 1:10-es hígításával inkubáltuk, majd az IgA alosztályok illetve a SC detektálása 3 specifikus FITC-vel jelölt monoklonális antitest segítségével (egérben termeltetett anti-humán IgA1 NI69-11; anti-humán IgA2 NI512 és anti-humán sIgA NI194-4; Acris Antibodies, Herford, Németország), egymástól függetlenül történt. Ezen antitesteket 1:30-as hígításban alkalmaztuk. A fluoreszcens szignál erősítéséhez FITC-cel jelölt, poliklonális F(ab')<sub>2</sub> IgG típusú anti-egér antitestet használtunk 1:10 hígításban (DAKO, Glostrup, Dánia). Az IgA1 és IgA2 ANCA antitestek mennyiségének meghatározása egy image analízis alapú kvantitálási technika segítségével történt, egyetlen mintahígítást (1:10) tesztelve.

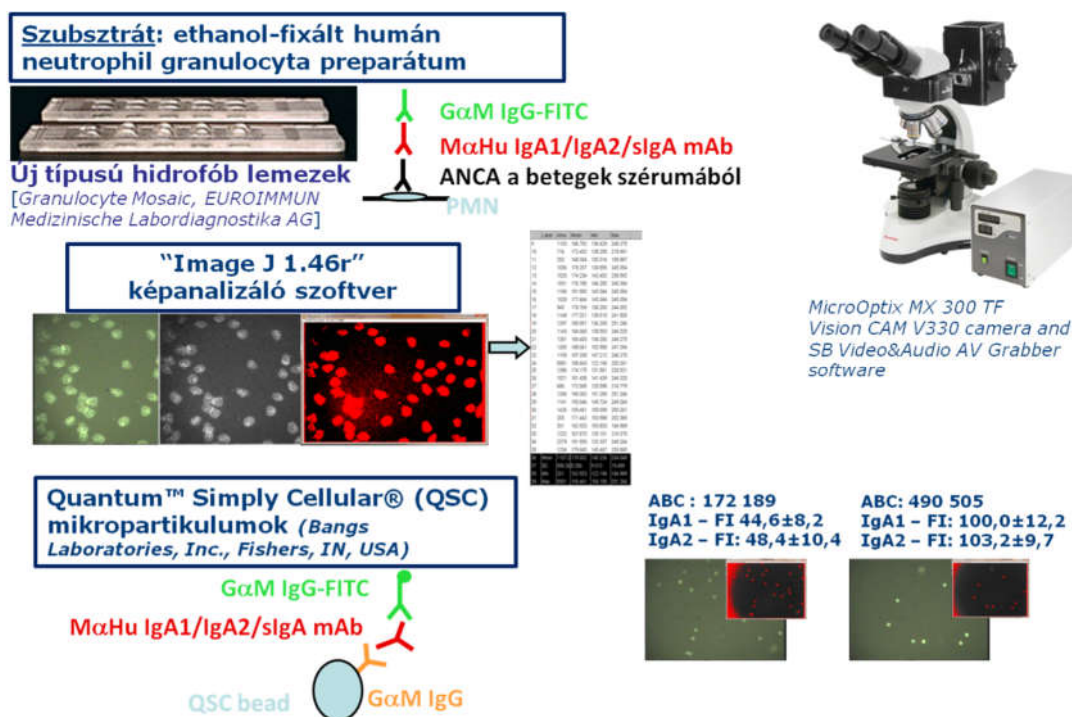
A lemezeket egy MicroOptix MX 300 TF (West Medica, Perchtoldsdorf, Ausztria) mikroszkóp segítségével 400x-os nagyítást használva értékeltük ki. A fluoreszcens képeket 32-bites ".bmp" formátumban egy MicroOptix/Vision CAM V330 kamera segítségével rögzítettük az SB Video&Audio AV Grabber (West Medica) program segítségével. Egy zöld háttér lemezt is exponáltunk minden mérési napon a megvilágítási erősség és inhomogenitás korrigálására (Chroma Technology Corp., Rockingham, VT, USA). A képeket az "ImageJ 1.46r" software segítségével értékeltük (171). A zöld csatornán mért fluoreszcencia intenzitások meghatározása mesterséges egységekben (AU, arbitrary unit) történt látóterenként 20 darab egyedi granulocita értékelésével, majd a kapott értékekből minden minta esetén átlagos fluoreszcencia denzitás (FD)/sejt  $\pm$  SD értékeket számoltunk. Minden szérum minta esetén három AU/sejt értéket adtunk meg a három IgA izotípusnak megfelelően (IgA1, IgA2 és sIgA).

Az anti-IgA1 és anti-IgA2 antitestekkel kapott FD szignálok mennyiségi összehasonlíthatósága végett és az IgA1/A2 arány pontos meghatározásához Quantum™ Simply Cellular® (QSC) mikropartikulumok/gyöngyök (Bangs Laboratories, Fishers, IN, USA) segítségével standardizáltuk a mikroszkópos kvantitálás technikáját. Ezek a gyöngyök ismert számú kecske anti-egér antitestet tartalmaznak a felszínükön és megfelelő telítő koncentráció esetén ennyi antitest megkötésére képesek. A vizsgálat során az IIF jelölésnek megfelelő hígításban anti-IgA1 és IgA2 antitesteket majd a GaM-FITC konjugátumot adtuk a gyöngyökhöz. Ezután a tárgylemezre cseppentve a fentiekben leírt képanalizáló módszernek megfelelően értékeltük a gyöngyök fluoreszcencia intenzitását. A 172189 ABC-t tartalmazó gyöngyök esetében a fluoreszcencia intenzitás  $44,6 \pm 8,2$  volt az IgA1 és  $48,4 \pm 10,4$  az IgA2 antitestek jelenlétében, míg a 490505 kötőhelyet tartalmazó gyöngyök esetén  $100,0 \pm 12,2$  (IgA1) és  $103,2 \pm 9,7$  (IgA2) volt a szignál. Ezek a különbségek az IgA1 és IgA2 antitestek között statisztikailag nem voltak szignifikánsak, ez alapján arra következtettünk, hogy az IgA1 és IgA2 típusú ANCA egyenlő mennyiségben egyforma fluoreszcens szignált ad rendszerünkben, így a kapott jelintenzitások hányadosa közvetlenül megadja az IgA1/IgA2 antitestek arányát a mintáinkban.

A módszer reprodukálhatóságát 5-5 mérés alapján határoztuk meg. A mérés sorozaton belüli CV 8,0%, 5,6% és 10,2%, míg a mérés sorozatok közötti CV 10,4%, 14,9% és 13,2% volt az IgA1, IgA2 és a SC esetében. A módszer egyértelműen képes volt elkülöníteni az ANCA IgA pozitív és negatív mintákat. Ezt bizonyítja, hogy az ANCA IgA1, IgA2, illetve sIgA fluoreszcencia intenzitások szignifikánsan magasabbak voltak az ANCA IgA pozitív cirrózisos betegekben az egészséges kontrollcsoporthoz viszonyítva (IgA1:  $38,4 \pm 12,4$  vs.  $14,4 \pm 4,5$ , IgA2:  $31,7 \pm 5,7$  vs.  $14,4 \pm 4,0$  és sIgA:  $35,1 \pm 9,4$  vs.  $14,0 \pm 3,1$  l;  $p < 0,001$  minden csoportban). Mindemellett a kapott fluoreszcencia intenzitások erős korrelációt mutattak a szemikvantitatív módszerrel korábban meghatározott ANCA IgA titer

értékekkel (IgA1: Spearman korrelációs koefficiens,  $R=0,63$  [95%CI: 0,51-0,73], IgA2:  $R=0,37$  [95%CI: 0,21-0,52] és slgA:  $R=0,55$  [95%CI: 0,41-0,66];  $p<0,001$  minden csoportban). Ezen eredmények alátámasztják, hogy a két IIF technika (képanalízis alapú kvantitatív és a korábban ismertetett szemikvantitatív IIF módszer) egymással erősen egybehangzó eredményeket ad. Tekintve, hogy az ANCA IgA1, IgA2, illetve slgA fluoreszcencia intenzitások között nem volt szignifikáns különbség az egészséges és beteg kontrollcsoportokban (ANCA IgA negatív esetek) (egészséges kontroll: IgA1=12,8 $\pm$ 3,3, IgA2=14,1 $\pm$ 4,5, slgA=13,0 $\pm$ 2,7; beteg kontroll: IgA1=16,0 $\pm$ 4,9,  $p=0,08$ , IgA2=14,6 $\pm$ 3,4,  $p=0,98$ , slgA=14,9 $\pm$ 3,1,  $p=0,06$ ), ezen csoportokat összevontuk egy egységes kontrollcsoportba ( $n=40$ ). Az IgA2/IgA1 arányok meghatározásakor minden egyes minta esetén elosztottuk az ANCA IgA1 vagy IgA2 fluoreszcencia intenzitását ezen két érték összegével. A SC pozitívításának megítélésére egy fluoreszcencia küszöbértéket határoztunk meg a 40 kontroll minta mérése alapján: az átlag+3 SD ebben a csoportban 23,4 AU fluoreszcencia intenzitás volt.

## 12. ábra. Az IgA típusú anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA) karakterizálása indirekt immunfluoreszcens rendszerben



## 6.2 Molekuláris genetikai vizsgálatok

A genetikai vizsgálatokat más intézményben végezték (Bors András és Prof. Dr. Tordai Attila, Országos Vérellátó Szolgálat Molekuláris Diagnosztikai Labor).

***NOD2*, *TLR2* és *TLR4* gének analízise** Genomiális DNS-t izoláltak teljes vérből Gentra Puregene Blood Kit (Qiagen; Hilden, Germany) felhasználásával, a gyártó előírásai alapján. A *NOD2* gén három variánsának rs2066844, (p.R702W; NM\_022162.2:c.2104C>T), rs2066845 (p.G908R; NM\_022162.2:c.2722G>C) és rs2066847 (L1007Pfs; NM\_022162.2:c.3019dupC) genotipizálását végezték el hibridizációs próbák használatával fluoreszcencia rezonancia energia transzfer (FRET) technikával LightCycler 480 (Roche) valós idejű PCR rendszeren, *Ferreiros-Vidal* és *mtsai* közlése alapján [249]. A *TLR2* gén rs4696480 (NM\_003264.4:c.-148 + 1614T>A) variánsának genotipizálását szintén elvégezték *Oh* és *mtsai* [250] által közölt oligonukleotidok használatával. A *TLR4* gén rs4986790 (p.D299G; NM\_138554.4:c.896A>G) variánsának genotipizálása saját tervezésű amplifikációs oligonukleotidokkal történt, (TLR4-D299G F: CATCGTTTGGTTCTGGGAG and TLR4-D299G R: TTTACCCTTTCAATAGTCACACTCA), a FRET-s oligonukleotidok megegyeztek a *Hamann mtsai* által közöltekkel [ 251 ] (TLR4-D299G SENS: CTACTACCTCGATGGTATTATTGACTTATT-6FAM, TLR4-D299G ANCH: Cy5.5-AATTGTTTGACAAATGTTTCTTCATTTCC- 3' phosph).

## 7. STATISZTIKAI MÓDSZEREK

A folyamatos változók eloszlását Shapiro-Wilk *W*-teszt segítségével vizsgáltuk. Az adatok bemutatása medián (25-75 percentilis tartomány, interkvartilis tartomány [IQR]), átlag ± szórás illetve esetszám, (%) formában történt. Csoportok összehasonlításához kategorikus változó esetén  $\chi^2$ -próbát, alacsony elemszám esetén Fisher-féle tesztet, folyamatos változó esetén Mann-Whitney U-tesztet vagy Student-féle *t* próba, >2 csoport esetén a Kruskal Wallis H-tesztet használtuk Dunn post-hoc teszttel. A párminták összehasonlítását Wilcoxon-féle rang teszttel végeztük. A folyamatos változók közötti összefüggés megállapításához Spearman korrelációt használtunk. A folyamatos változók diszkriminációs képességét Receiver Operating Characteristics (ROC) analízissel végeztük (szenzitivitás vs. 1-specificitás), meghatároztuk a görbe alatti területet (AUC-ROC, area under the curve) 95%-os megbízhatósági tartománnyal (confidence interval, [CI]), valamint a Youden-féle módszerrel azt a küszöbértéket, mely a vizsgált csoportokat a legnagyobb hatékonysággal választja el (szenzitivitás+specificitás-1). A ROC görbék összehasonlítása DeLong módszere

[ 252 ] szerint történt. A diagnosztikus hatékonyság meghatározásához szenzitivitást, specificitást, pozitív prediktív értéket (PPV) és negatív prediktív értéket (NPV), valamint valószínűségi hányados értékeket (LR+ és LR-) számoltunk. A különféle tesztek egyezését súlyozott Kappa teszt segítségével határoztuk meg. Az SNP vizsgálatoknál a genotípus megoszlásokat Hardy-Weinberg equilibrium teszt segítségével vizsgáltuk.

A túlélési esély becsléséhez Kaplan-Meier módszert használtunk, az összehasonlítást *Log-Rank* teszttel végeztük és a különféle betegségkimenetek kumulatív esélyét [CP, cumulative probability] ( $\pm$  standard hiba [SE]) %-os formában is megadtuk. Betegségkimenetek az egyes betegcsoportok szerint az alábbiak voltak: májcirrózis esetén bakteriális fertőzés, SBP, klinikai dekompenzáció, összhalálozás vagy infekcióhoz kapcsolódó halálozás [28-napos]; PSC esetén OLTx és/vagy májbetegséggel összefüggésbe hozható halálozás (összetett végpont); Crohn-betegség esetén strikturizáló betegségforma/szűkület és/vagy belső penetráló és/vagy perianális penetráló betegségforma kialakulása, valamint sebészeti beavatkozás szükségessége (CD-asszociált műtétnek kizárólag a bélrezekcióval járó műtétet tekintettük); míg colitis ulcerosa esetén: a betegségaktivitás miatti hospitalizáció szükségessége, az extenzív betegség kialakulása (E3 forma), tartós immunszuppresszív kezelés szükségessége és kolektómia. A folyamatos és kategorikus változóknak a különféle betegségkimenetek idejére gyakorolt hatását Cox-regresszióval határoztuk meg. Független rizikófaktorok azonosításához többváltozós analízis során az enter vagy a backward eliminációs stratégiát követtük. Amennyiben a betegségkimenetet (rövidtávú halálozás) bináris változóként értelmeztük, úgy logisztikus regressziót használtuk. A regressziós számításokhoz a folyamatos változókat logaritmikusan transzformáltuk vagy bináris változókká alakítottuk. Az összefüggéseket Cox-regresszió esetében kockázati hányadosként (hazard ratio, [HR]), logisztikus regresszió esetében esélyhányadosként (odds ratio, [OR]) adtuk meg a 95%CI megjelölésével. Az univariációs analízisben  $p < 0,1$  tényezők illetve egyes *a priori* kiválasztott tényezők kerültek bevonásra a multivariációs analízisekbe. Amennyiben nincs külön más kritérium jelezve a kétoldalas  $p < 0,05$  értéket tekintettük szignifikánsnak. A többváltozós analízis eredményének értelmezéséhez az adatok grafikus ábrázolásával szeretnénk volna segítséget nyújtani, melyhez Liu és munkatársainak módszerét választottuk [253]. A statisztikai elemzésekhez az SPSS Statistics (V.22, IBM, Armonk, NY, USA), SAS (V9.1 SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) és MedCalc statisztikai software-t (Ostend, Belgium), az adatok ábrázolásához a Prism 7 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) programokat használtuk statisztikusok ellenőrzése mellett (Dr. Dinya Elek és Karányi Zsolt).

## 8. ETIKAI ENGEDÉLYEK

A tanulmányok protokolljait a Debreceni Egyetem Etikai és Tudományos Bizottsága és az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága is elfogadta. Etikai engedélyszámok: DEOEC RKEB/IKEB 2006-2007, 2595-2007, 2735-2008, 2860-2008, 3515-2011, 3514-2011; 5306-9/2011; ETT-TUKEB 321-81/2005-1018-EKU, 80/2007-EKU, 25403/2011-EKU, 26186/2011-EKU, 3880/2012/EKU [59/PI/2012], 3885/2012/EKU [60/PI/2012], 9485-1/2016/EKU. A betegek megfelelő tájékoztatást kaptak az adott tanulmányról, és aláírták a betegtájékoztató beleegyezési nyilatkozatot.

## 9. KUTATÁSI ÖSZTÖNDÍJAK

Debreceni Egyetem OEC Mecenatúra Ösztöndíj (2005-2007), Richter Gedeon Gasztroenterológiai Kutatási Pályázat (2007), Debreceni Egyetem OEC Belgyógyászati Intézet Kutatásfejlesztési Pályázat (2009-2011), Európai Crohn és Colitis Társaság Kutatási Pályázat (2009-2011), L'ORÉAL-UNESCO Magyar Ösztöndíj "A Nőkért és a Tudományért" (2010), Magyar Tudományos Akadémia, Bolyai János Kutatási Ösztöndíj (2011-2014 és 2017-2020), MSD Pharma Kutatási Pályázat (2012-2013), Gyulladásos Bélbetegségek Nemzetközi Szervezete (IOIBD) Kutatási Ösztöndíj (2012-2015), Debreceni Egyetem OEC Belső Kutatási Pályázat (2013-2016), Debreceni Egyetem ÁOK Szodoray Lajos Ösztöndíj (2015-2018), OTKA Kutatási Pályázatok (K 115818 és K115345, Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal) (2015-2018) és Új Nemzeti Kiválósági Program (ÚNKP-17-4) (2017-2018).

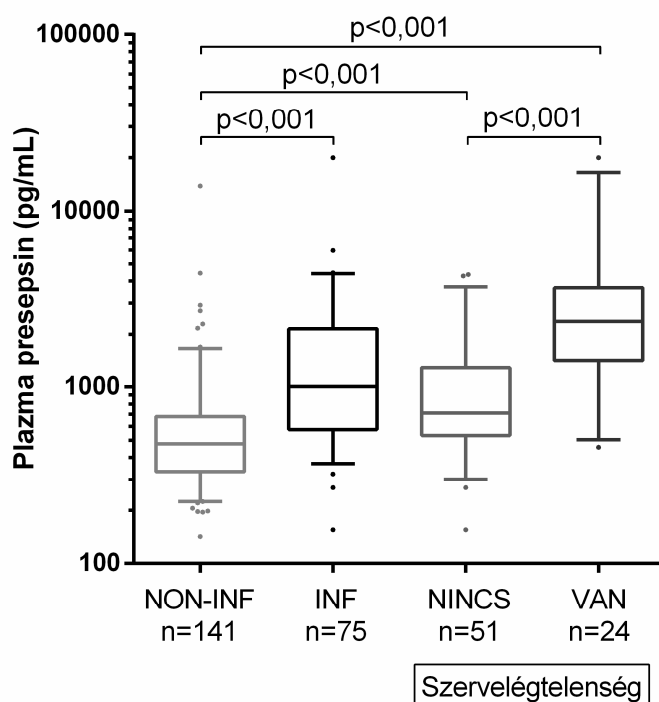
## 10. EREDMÉNYEK (I)

### 10.1 Májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések diagnosztikája [254, 255]

#### 10.1.1 Plazma presepszin és szérumban szolúbilis (s)CD163 szintek májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzésekben

A plazma presepszin értékek a teljes beteg kohorszban 142 és 5950 pg/mL között változtak (medián [IQR]: 576 pg/mL [376–972]), és szignifikánsan magasabbnak bizonyultak bakteriális fertőzés fennállása esetén, mint annak hiányában (1002 pg/mL [575-2149] vs. 477 pg/mL [332-680],  $p < 0,001$ , **13. ábra**), ahogyan a klasszikus APP szérumban szintek is, mint a CRP és a PCT ( $p < 0,001$ , mindkettő esetén) (**6. táblázat**).

#### 13. ábra. A plazma presepszin értékek a bakteriális fertőzés jelenlététől és annak súlyosságától függően



Az ábrákon lévő vonalak a medián értékeket, a dobozok a 25-75 percentilis tartományokat, a bajuszok pedig az 5-95 percentilis tartományokat mutatják. INF: bakteriális fertőzés

Ez a különbség megfigyelhető volt akkor is, amikor azonos betegség súlyosságú alcsoportokat hasonlítottunk össze (Child-Pugh stádium, **14.A ábra** vagy ascites jelenléte szerint, **14.B ábra**). Veseelégtelen betegekben (**14.C ábra**) számszerűen szintén magasabb volt a presepszin szint bakteriális fertőzés esetén, azonban ez nem érte el a statisztikailag



szignifikáns mértéket (2162 pg/mL [1311-2813] vs. 1011 pg/mL [667-228],  $p=0,082$ ). Megállapítottuk továbbá, hogy a preszepszin szint bakteriális fertőzés hiányában egyre magasabb értéket mutatott veseelégtelenség társulásakor ( $p<0,001$  **14.C ábra**).

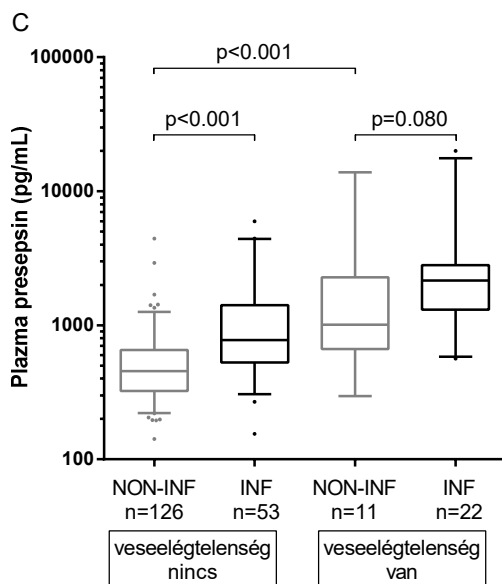
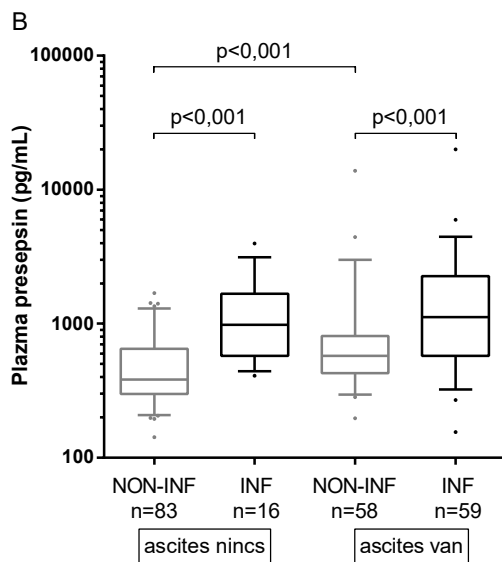
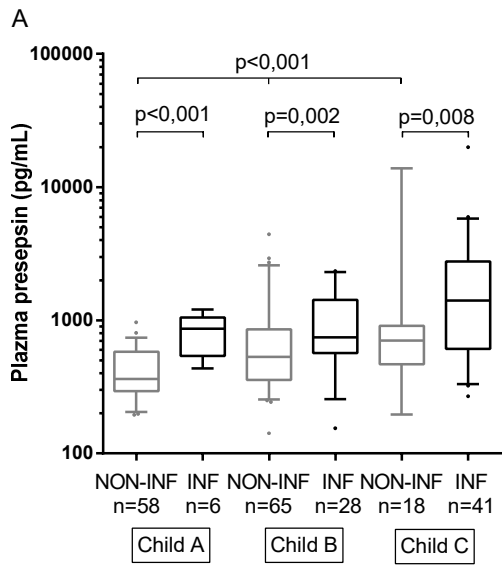
A szérum sCD163 szintjei 279 és 28,818 ng/mL között változtak. A bakteriális fertőzés jelenlétében a sCD163 szintek magasabbak voltak (4586 ng/mL [2854-8066], mint annak hiányában, akár a stabil járóbetegben mért értékekkel vetettük össze (3538 ng/mL [2128-5876],  $p=0,001$ ), akár AD miatt hospitalizált, de bakteriális infekcióban nem szenvedő betegekével (3792 ng/mL [2165-6389],  $p=0,015$ ) ( **15. ábra**).

### 6. táblázat. Demográfiai és klinikai adatok, valamint a preszepszin és a klasszikus akut fázis fehérje szintek májcirrózisban a bakteriális fertőzés jelenlététől és annak súlyosságától függően

		Bakteriális fertőzés		
		Nincs	Van	<i>p</i> -érték
N		141	75	
Nem (Férfi/Nő)		77/64	41/34	<i>N.S</i>
Életkor (Évek)		57,3 ± 10,7	58,1 ± 9,7	<i>N.S</i>
Child-Pugh pontszám		6,9 ± 1,7	9,3 ± 2,2	< 0,001
Child-Pugh stádium				
A		58 (41,1%)	6 (8,0%)	< 0,001
B		65 (46,1%)	28 (37,3%)	
C		18 (12,8%)	41 (54,7%)	
MELD pontszám		12,3 ± 4,1	19,1 ± 9,1	< 0,001
<b>Bakteriális fertőzés lokalizációja</b>				
UTI			25 (29,4%)	
SBP			20 (23,5%)	
Pneumónia			18 (21,2%)	
SSTI			4 (4,7%)	
Egyéb			18 (21,2%)	
Többgócú			9 (10,6%)	
<b>Akut fázis fehérjék, medián [IQR]</b>				
Preszepszin (pg/mL)	teljes	477 [332-680]	1002 [575-2149]	< 0,001
	OF nincs / OF van		710 [533-1277] / 2357 [1398-3666]	< 0,001
CRP (mg/L)	teljes	4,6 [1,8-8,8]	30,1 [11,3-57,4]	< 0,001
	OF nincs / OF van		25 [9,6-40,5] / 52,2 [23,4-84]	0,027
PCT (µmol/L)	teljes	0,1 [0,1-0,2]	0,4 [0,1-1,2]	< 0,001
	OF nincs / OF van		0,2 [0,1-0,5] / 1,7 [0,6-5,3]	< 0,001

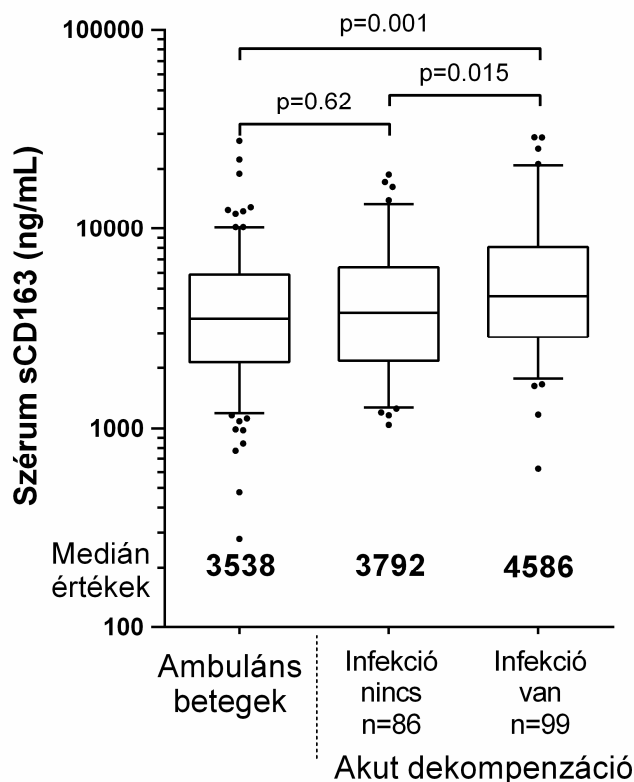
Az adatok mean±SD vagy n (%) formájában vannak megadva, amennyiben az nincs másként jelölve. CRP: C-reaktív protein; IQR: interkvartilis tartomány; MELD: Model for End-Stage Liver Disease; *N.S.*: nem szignifikáns, PCT: prokalcitonin, SD: standard deviáció, UTI: húgyuti fertőzés; SBP: spontán bakteriális peritonitis; SSTI: bőr- és lágyrész fertőzés

A pozitív mikrobiológiai lelettel igazolt esetekben a baktériumok 52,6%-a volt Gram-negatív és 47,4%-a Gram-pozitív. Invazív gombás fertőzést egyetlen esetben sem találtunk.



**14. ábra. A plazma presepszin szintjeinek eloszlása a különböző betegség súlyosságú alcsoportokban, azaz a Child-Pugh stádium (A), az ascites (B) és a veseelégtelenség (C) jelenléte szerint**

Az ábrákon lévő vonalak a medián értékeket, a dobozok a 25-75 percentilis tartományokat, a bajszok pedig az 5-95 percentilis tartományokat mutatják.  
INF: bakteriális infekció



**15. ábra. A szérumsCD163 szintjeinek eloszlása akut dekompensáció során a bakteriális fertőzések jelenlététől függően**

Az ábrákon lévő vonalak a medián értékeket, a dobozok a 25-75 percentilis tartományokat, a bajuszok pedig az 5-95 percentilis tartományokat mutatják.

A preszepszin szintek nem különböztek a fertőzés lokalizációja és a baktériumok Gram-specifitása szerint (Gram-negatív: 1240 pg/mL [871-1884] vs. Gram-pozitív: 852 pg/mL [661-2467],  $p=0,760$ ). Hasonlóan nem találtunk összefüggést a sCD163 szintek és a baktériumok Gram-specifitása között sem. Többgócú fertőzés esetén (10,6%) a preszepszin értékek számszerűen magasabbak voltak, mint egygócú fertőzésekben, de a különbség nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket (2470 pg/mL [729-2671] vs. 983 pg/mL [560-1774],  $p=0,065$ ). A sCD163 szintje sem függött a fertőzés lokalizációjától (SBP: 3844 pg/mL [2393-7011], UTI: 4116 pg/mL [3187-7790], pneumónia: 6974 pg/mL [5384-10346], egyéb: 3594 pg/mL [3153-15479], ismeretlen: 2969 pg/mL [2214-6110] és többgócú 4803 pg/mL [2159-11337],  $p=0,085$ ).

A betegek mintegy harmadában a fertőzés súlyos volt, azaz legalább egy szerv elégtelensége kísérte. A preszepszin szintek szignifikánsan magasabbak voltak a súlyos fertőzésekben (2358 pg/mL [1398-3666] vs. 710 pg/mL [533-1277],  $p<0,001$ , **13. ábra**), mely igaz volt az sCD163 szintekre is (7233 ng/mL [3864–11643] vs. 3864 ng/mL [2700–7031],  $p=0,003$ ), mint szervelégtelenséggel nem járó epizódok során.

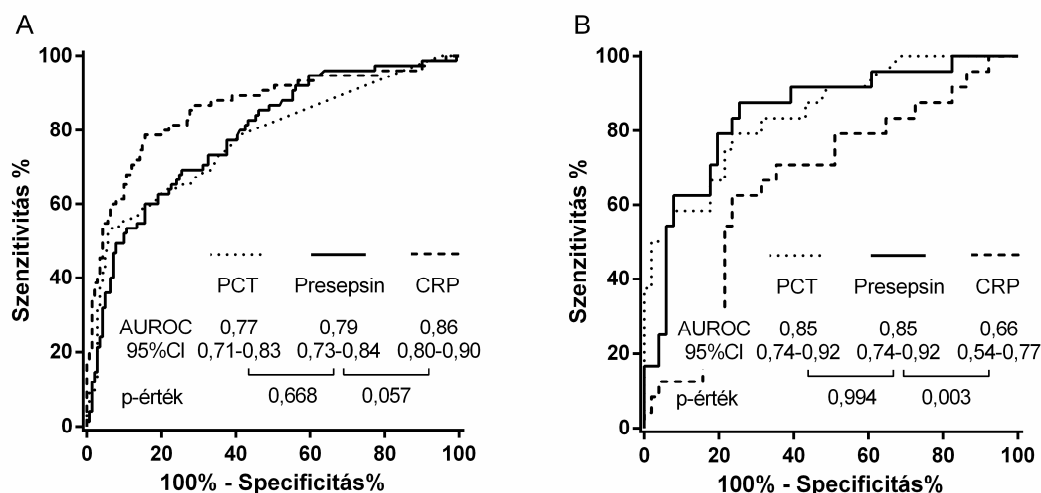
A preszepszin szint pozitív korrelációt mutatott a klasszikus gyulladási markerekkel (CRP [Spearman rho: +0,63], PCT [+0,53] és fehérvérsejt szám [+0,27],  $p<0,001$  mindhárom esetén), mely a sCD163 esetén is megfigyelhető volt gyenge-közepes fokú, de szignifikáns

korreláció formájában (CRP [+0,13],  $p=0,027$  és fehérvérsejt szám [+0,12] és fehérvérsejt szám,  $p=0,027$ ).

### **Plazma preszepszin szint és a szérum sCD163 diagnosztikus hatékonysága májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések esetén, a hagyományos akut fázis fehérvérjével összehasonlítva**

A preszepszinnek a bakteriális fertőzések elkülönítésében mutatott diagnosztikus pontosságának megállapítására ROC analízist végeztünk, és az így kapott eredményt összehasonlítottuk a CRP, valamint a PCT esetén kapott eredményekkel. A preszepszin hasonló hatékonyságot mutatott, mint a PCT (AUROC, [95%CI]: 0,79 [0,73-0,84] vs. 0,77 [0,71-0,83],  $p=0,668$ ), azonban némileg rosszabbul teljesített a CRP-vel összevetve (0,86 [0,80-0,90],  $p=0,057$ , **16.A ábra**). Az egyes APP-k – ROC analízis és Youden index alapján számolt – optimális diagnosztikus küszöbértékeit a **7. táblázat**ban tüntettük fel. A leghatékonyabb küszöbértékek meghatározását követően megvizsgáltuk, hogy a markerek kombinációjának használatával javítható-e a bakteriális fertőzések szerológiai diagnosztikája. A CRP önmagában történő használatával a CRP és a preszepszin együttes alkalmazását összehasonlítva a szenzitivitás 9%-val, az NPV pedig 4%-val javult. Hasonló trendet figyeltünk meg a CRP és a PCT kombinálása esetén is (**7. táblázat**). Ezzel szemben a preszepszin diagnosztikus pontossága a súlyos, szervelégtelenséggel járó, fertőzések elkülönítésében elérte a PCT-jét (AUROC [95%CI]: 0,85 [0,74-0,92] vs. 0,85 [0,74-0,92],  $p=0,994$ ), és egyértelműen jobbnak bizonyult a CRP-nél (0,66 [0,54-0,77],  $p<0,01$ , **16.B ábra**).

**16. ábra. A preszepszin, a procalcitonin (PCT) és a C-reaktív protein (CRP) ROC görbái: (A) a bakteriális fertőzések, illetve (B) a súlyos fertőzések azonosítására vonatkozóan** A vizsgálatot (A) esetben a teljes kohorszban végeztük, (B) esetben csak a bakteriális fertőzésben szenvedő betegcsoportban; AUC: görbe alatti terület; CI: megbízhatósági tartomány



**7. táblázat. A preszepszin, a prokalcitonin (PCT) és a C-reaktív protein (CRP) diagnosztikus hatékonyságának jellemzése a bakteriális fertőzések és a súlyos bakteriális fertőzések azonosításában**

Változó	Küszöb érték	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
<b>Bakteriális fertőzések azonosítása</b>							
Preszepszin (pg/mL)	844	60,0	84,4	67,2	79,9	3,85	0,47
PCT (µmol/L)	0,39	53,3	93,6	81,6	79,0	8,36	0,50
CRP (mg/L)	10,8	78,7	84,4	78,2	88,1	5,04	0,25
Legalább az egyik marker pozitív (Preszepszin/CRP)	-	88,0	74,5	64,7	92,1	3,45	0,16
Legalább az egyik marker pozitív (PCT/CRP)	-	81,3	84,2	69,3	91,1	5,15	0,22
<b>Súlyos bakteriális fertőzések azonosítása (szerveletelenség jelenléte)</b>							
Preszepszin (pg/mL)	1206	87,5	74,5	61,8	92,7	3,43	0,17
PCT (µmol/L)	0,5	79,2	76,5	61,3	88,6	3,36	0,27
CRP (mg/L)	40,5	62,5	76,5	55,6	81,2	2,66	0,49

PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték; LR+: pozitív valószínűségi hányados; LR – : negatív valószínűségi hányados

A sCD163-nak a bakteriális fertőzések elkülönítésében általánosságban mutatott diagnosztikus pontossága (küszöbérték >2836 ng/mL, AUROC, [95%CI]: 0,6 [0,53-0,68], szenzitivitás 75,8 és specifitás 43) elmaradt a CRP-hez képest ( $p < 0,001$ ). A súlyos infekciókat tekintve véve (küszöbérték >5384 ng/mL, AUROC, [95%CI]: 0,69 [0,59-0,78], szenzitivitás 69,0 és specifitás 68,4) azonban nem mutatkozott jelentős különbség sem a PCT-hez ( $p = 0,342$ ), sem pedig a preszepszinhez ( $p = 0,283$ ) képest.

***A plazma preszepszin diagnosztikus pontossága a betegség eltérő súlyosságú stádiumaiban***

Előrehaladott Child-Pugh stádiumok esetén és veseelégtelenség jelenlétében a preszepszin szint hatékonysága a bakteriális fertőzések jelenlétének azonosításában csökkent. Az emelkedett preszepszin szint (>844 pg/mL) specifitása és az LR értékek alacsonyabbak voltak Child-Pugh B és C stádiumban (74%; LR+: 2,28, LR–: 0,56) összehasonlítva a Child-Pugh A stádiummal (96%; LR+: 15,6, LR–: 0,56), míg a szenzitivitásbeli eltérés valamivel kisebb volt (58% vs. 70%). Hasonló jelenség volt megfigyelhető, amikor az emelkedett preszepszin szint (>844 pg/mL) hatékonyságát a veseelégtelenség jelenlététől függően vizsgálatuk (specifitás  $VE-$ -vs.  $VE+$ : 87% vs. 46%; szenzitivitás  $VE-$ -vs.  $VE+$ : 86% vs. 49%; LR+  $VE-$ -vs.  $VE+$ : 3,86 vs. 1,58 LR–  $VE-$ -vs.  $VE+$ : 0,58 vs. 0,3).

## 10.2 Májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések prognosztikája [254, 255]

### 10.2.1 Pro-inflammatórikus akut fázis fehérvérjék

#### *A preszepszin szint, a prokalcitonin és a C-reaktív protein összefüggése a fertőzéses epizódok rövid távú halálózásával*

A 75 bakteriális fertőzésben szenvedő beteg közül 20 beteg (27,4%) halt meg az első 28 napban. A nem-túlélőkben a kiindulási preszepszin szint szignifikánsan magasabb volt, mint a túlélőkben (2323 pg/mL [1172-3688] vs. 852 pg/mL [549-1451],  $p<0,001$ ). A preszepszin hatékonyan azonosította a nem-túlélő betegcsoportot (AUROC [95%CI]: 0,76 [0,64-0,85]), a legjobb küszöbérték az 1277 pg/mL volt. A 28 napos halálózási arány szignifikánsan magasabb volt azon betegekben, akiknél a preszepszin szint meghaladta ezt az értéket (46,9% vs. 11,6%,  $p<0,001$ ). A preszepszin, a PCT és a CRP optimális küszöbértékeit és a hozzájuk tartozó szenzitivitás, specificitás, PPV és NPV értékeket a nem-túlélő betegek azonosítására vonatkozóan a **8. táblázat** foglalja össze.

#### **8. táblázat. A preszepszin, prokalcitonin (PCT) és C-reaktív protein (CRP) teljesítményének jellemzése a rövidtávú halálózás azonosítására vonatkozóan**

Változó	Küszöb érték	AUROC [95%CI]	Szenzitivitás (%)	Specificitás (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
Preszepszin (pg/mL)	1277	0,76 [0,64-0,85]	75,0	69,1	46,9	88,4	2,43	0,36
PCT (μmol/L)	0,48	0,87 [0,77-0,93]	90,0	74,6	56,2	95,3	3,54	0,13
CRP (mg/L)	39,6	0,74 [0,63-0,84]	75,0	74,6	51,7	89,1	2,95	0,34

PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték; LR+: pozitív valószínűségi hányados; LR- : negatív valószínűségi hányados; AUC: görbe alatti terület; CI: megbízhatósági tartománnyal

Egyváltozós logisztikus regressziós vizsgálattal az emelkedett preszepszin szintet bakteriális fertőzés jelenlétében – a CRP-hez és PCT-hez hasonlóan – a rövidtávú halálózás kockázati tényezőjeként azonosítottuk (OR [95%CI]: 3,59 [1,65–7,84],  $p=0,001$ ). A többváltozós logisztikus regressziós modellben azonban a preszepszin már nem bizonyult független kockázati tényezőnek, miután a betegség súlyosságra (MELD pontszám) és a pro-inflammatórikus választ reprezentáló fehérvérsejt számra korrigáltuk (OR: 1,61 [0,65–3,97],  $p=0,303$ ). A PCT volt az egyetlen pro-inflammatórikus APP, amely ebben a modellben a rövidtávú halálózás független kockázati tényezőjének bizonyult (OR: 1,81 [1,09–3,01],  $p=0,022$ ) (**9. táblázat**).

**9. táblázat: A preszepszin, prokalcitonin (PCT) és a C-reaktív protein (CRP) összefüggése a rövidtávú (28 napos) halálozással májcirrózisos betegek bakteriális fertőzése során**

	Bináris logisztikus regresszió							
	Egyváltozós		Többváltozós					
	OR (95% CI)	<i>p</i> - érték	OR (95% CI) <sup>1</sup>	<i>p</i> - érték	OR (95% CI) <sup>2</sup>	<i>p</i> - érték	OR (95% CI) <sup>3</sup>	<i>p</i> - érték
<b>ln(Preszepszin)</b>	3,59 (1,65-7,84)	0,001	1,90 (0,81-4,43)	0,138	2,91 (1,28-6,64)	0,011	1,61 (0,65-3,97)	0,303
<b>ln(PCT)</b>	2,54 (1,55-4,16)	<0,001	1,89 (1,14-3,14)	0,014	2,33 (1,42-3,83)	0,001	1,81 (1,09-3,01)	0,022
<b>ln(CRP)</b>	2,17 (1,23-3,81)	0,007	1,73 (0,93-3,21)	0,081	1,84 (1,03-3,31)	0,040	1,56 (0,81-2,99)	0,180

MELD: Model for End-Stage Liver Disease; OR: esélyhányados; CI: megbízhatósági tartománnyal  
1: korrigálva a MELD pontszámra, 2: korrigálva a fehérvérsejt számra 3: korrigálva a MELD pontszámra és a fehérvérsejtszámra. Az összefüggések 1 log<sub>e</sub> egység növekedésre vannak megadva.

### 10.2.2 Anti-inflammatorikus szolúbilis (s) CD163

#### **A sCD163 szint összefüggése a fertőzések epizódok rövidtávú halálozásával**

A 99 bakteriális fertőzésben szenvedő beteg közül 25 beteg (25%) halt meg az első 28 napban. A felvételnél mért sCD163 szintek jelentősen magasabbak voltak azokban, akik 28 napon belül elhunytak, mint a túlélőkben (7233 ng/mL [3594–10337] vs. 4045 ng/mL [2700–7355],  $p=0,029$ ). Hasonló különbséget figyeltünk meg a MELD pontszám (24 [20–33] vs. 16 [12–20],  $p<0,001$ ), a CRP (51 mg/L [33–93] vs. 26 mg/L [13–47],  $p=0,001$ ) és a fehérvérsejt szám (12,1 G/L [6,3–15,4] vs. 7,2 G/L [5,1–10,1],  $p=0,014$ ) esetében is. ROC analízissel megvizsgáltuk, hogy az sCD163, a MELD pontszám és a CRP milyen hatékonysággal azonosítja a nem-túlélő betegcsoportot. A sCD163 és a CRP esetében hasonló eredményt kaptunk (AUROC [95%CI]: 0,65 [0,54–0,74] vs. 0,73 [0,63–0,81],  $p=0,310$ ), de mindkettő alulmaradt a MELD pontszámmal összehasonlítva (0,83 [0,74–0,90],  $p<0,01$  mindkét összehasonlításban). A túlélőket és nem-túlélőket legjobban elválasztó küszöbértéket Youden módszere szerint 7000 ng/mL értéknél határoztuk meg (szensitivitás: 56,5%, specificitás: 72,9%, NPV: 83,1%, PPV: 41,2%). A CRP-hez és a MELD pontszámhoz tartozó jellemző értékeket a **10. táblázatban** foglaltuk össze. Kaplan-Meier görbe segítségével ábrázoltuk a betegek túlélését a sCD163 értékének megfelelően. Azt találtuk, hogy a magas sCD163 szint bakteriális fertőzés esetén alacsonyabb túléléssel jár (CP±SE: 55,8% ± 8,9% vs. 83,1% ± 4,7%,  $pLogRank=0,003$ ). Egyváltozós Cox-regresszióban is a halálozás kockázata szignifikánsan magasabb volt magas sCD163 szint esetén (HR: 3,04 [1,38–6,71],

$p=0,006$ ). Ugyanakkor nem fertőzések AD epizódok kapcsán a túlélésben nem volt ilyen különbség a magas és az alacsony sCD163 szintek esetén (CP±SE: 87,0% ± 4,0% vs. 86,2% ± 9,1%,  $pLogRank=0,936$ ) (17. ábra).

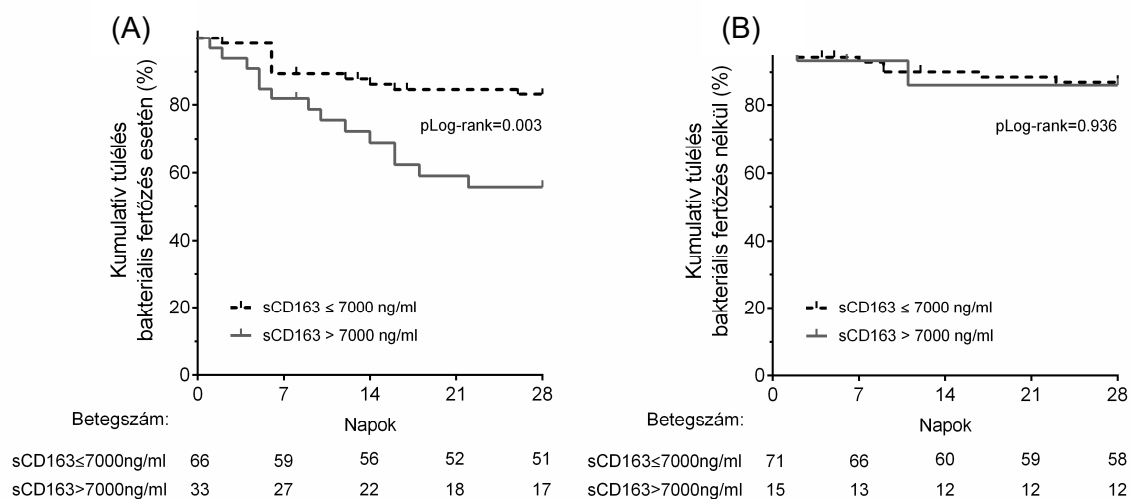
Többváltozós Cox regressziós modellben tovább vizsgáltuk a sCD163 szintek és a halálózással összefüggést mutató klinikai és laboratóriumi tényezők – köztük a pro-inflammatorikus választ reprezentáló magas CRP érték és fehérvérsejt szám – egymástól való függetlenségét. Azt találtuk, hogy a magas sCD163 szint a klinikai és a laboratóriumi paraméterektől függetlenül is, a rövidtávú halálózás kockázati tényezője maradt (HR: 2,96 [1,27–6,95],  $p=0,012$ ). A CRP becslő értéke azonban nem bizonyult függetlennek a többi változótól (11. táblázat).

#### 10. táblázat. Az sCD163, a C-reaktív protein (CRP) és a MELD pontszám hatékonyságának elemzése a 28 napos halálózás előrejelzésében

	AUROC [95%CI]	Küszöb-érték	Szenzitivitás (%)	Specifititás (%)	PPV (%)	NPV (%)
sCD163 (ng/mL)	0,65 (0,54-0,74)	>7000	56,5 (34,9-75,6)	72,9 (62,8-83,8)	41,2 (25,5-60,8)	83,1 (72,1-91,4)
CRP (mg/L)	0,73 (0,63-0,81)	>30	84,0 (63,9-95,5)	63,51 (51,5-74,1)	43,7 (29,5-58,8)	92,2 (81,0-97,9)
MELD pontszám	0,83 (0,76-0,90)	>21	70,8 (48,9-87,4)	82,4 (71,8-90,3)	56,7 (37,4-74,5)	89,7 (79,9-95,8)

MELD: Model for End-Stage Liver Disease; CI: megbízhatósági tartománnyal; PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték

#### 17. ábra. Kaplan-Meier túlélési görbék akut dekompenzáció esetén a bakteriális fertőzések jelenlététől függően. (A) Bakteriális fertőzés (B) és magas sCD163 szint esetén a halálózás magasabb, mint alacsony sCD163, vagy bakteriális fertőzés hiánya esetén





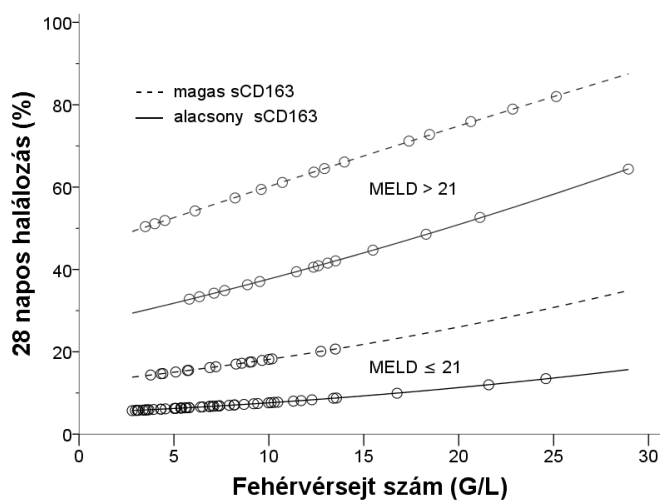
**11. táblázat. Klinikai és laboratóriumi tényezők összefüggése a 28 napos halálózással egy- és többváltozós Cox regresszióban**

Változók		28 napos halálózás % (n)	Egyváltozós modell		Többváltozós modell	
			HR (95%CI)	p-érték	HR (95%CI)	p-érték
<b>Életkor (év)</b>	≤65	25 (18/72)	ref.			
	>65	26 (7/27)	0,99 (0,41-2,38)	0,99		
<b>Nem</b>	nő	21 (9/43)	ref.			
	férfi	29 (16/56)	1,40 (0,62-3,18)	0,42		
<b>Etiológia</b>	alkohol	20 (16/81)	ref.			
	egyéb	50 (9/18)	3,18 (1,40-7,22)	0,006	4,18 (1,6-10,94)	0,004
<b>Társbetegség</b>	nincs	15 (7/48)	ref.			
	van	35 (18/51)	2,67 (1,12-6,40)	0,03	4,48 (1,57-12,8)	0,005
<b>Ascites</b>	nincs	25 (3/12)	ref.			
	van	25 (22/87)	0,97 (0,29-3,24)	0,96		
<b>AD a megelőző 6 hónapban</b>	nincs	21 (12/58)	ref.			
	van	32 (13/41)	1,53 (0,70-3,35)	0,29		
<b>MELD pontszám<sup>a</sup></b>	≤21	10 (7/68)	ref.			
	>21	57 (17/30)	7,46 (3,1-18,1)	<0,001	5,27 (2,08-13,3)	<0,001
<b>CRP (mg/L)</b>	≤30	8 (4/48)	ref.			
	>30	41 (21/51)	6,03 (2,06-17,6)	0,001	2,08 (0,5-8,53)	0,31
<b>sCD163 (ng/mL)</b>	≤7000	17 (11/61)	ref.			
	>7000	42 (14/33)	3,04 (1,38-6,71)	0,006	2,96 (1,27-6,95)	0,012
<b>Fehérvérsejt szám (G/L)<sup>b</sup></b>			1,09 (1,03-1,15)	0,004	1,12 (1,04-1,20)	0,003

AD: akut dekompenzáció; CI: megbízhatósági tartománnyal; HR: kockázati hányados; LRT: likelihood ratio teszt, MELD: Model for End-Stage Liver Disease;  $\chi^2$ : Chi-négyzet teszt, ref.: referencia kategória  
<sup>a</sup> MELD pontszám nem volt kiszámítható 1 esetben a hiányzó albumin és kreatinin érték miatt.  
<sup>b</sup> HR érték 1 G/L fehérvérsejtszám emelkedésre számolva

A regressziós táblázat értelmezéséhez a legfontosabb adatok grafikus megjelenítésével kívántunk segítséget nyújtani. A becsült halálózási esélyt a **18. ábrán** mutatjuk be a MELD pontszám, a fehérvérsejt szám és a sCD163 értékei szerint. Magas sCD163 szintek esetén a 28 napos halálózás mind a magas, mind pedig az alacsony MELD pontszámú csoportban magasabb volt bármely fehérvérsejtszám érték esetén.

**18. ábra. A sCD163 szint, a MELD pontszám és a fehérvérsejtszám együttes összefüggése a 28 napos halálozással** A küszöbértékek a Youden-index alapján a MELD pontszám esetén  $>21$ , míg az sCD163 szint esetén  $>7000$  ng/mL



## 11. MEGBESZÉLÉS (I)

### 11.1 Májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések diagnosztikája

Májcirrózisban a bakteriális fertőzések a betegség progressziójában, a szövődmények kialakulásában és a halálozásban kiemelt jelentőséggel bírnak, mely miatt ezen epizódok korai és hatékony diagnosztikája elengedhetetlen. A klinikai diagnózis felállításban klasszikusan használt tünetegyüttes ebben a betegcsoportban azonban csak korlátozottan alkalmazható, így a laboratóriumi diagnosztika szerepe kiemelten fontossá válik. Továbbá a szerológiai diagnosztikában klasszikusan használt APP-k alkalmazhatósága szintén számos korláttal bír májcirrózisban, így újabb biomarkerek vizsgálata elengedhetetlenül fontos.

Klinikai tanulmányunkban egy újonnan felismert, májcirrózisban eddig még nem vizsgált pro-inflammatórikus biomarker, a preszepszin hatékonyságát vizsgáltuk a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések szerológiai diagnosztikájában. Összehasonlítottuk annak gyakorlati értékét a jelenleg rutinszerűen használt APP-kével (CRP és PCT). Nagyszámú betegpopulációt vizsgáltunk, amelyben a fertőzések megoszlása megfelelt a mindennapi klinikai gyakorlatban észleltnek, mind az enyhe, mind pedig a súlyos fertőzések egyaránt jelen voltak. A súlyos infekciót a betegek egyharmadában észleltünk. Súlyos infekciónak tekintettük azokat az eseteket, ahol a fertőzés során a májelégtelenség súlyosbodott és/vagy egyéb extrahepatikus szervrendszer(ek) működése is elégtelenné vált. A SIRS és a szepszis jelenleg elfogadott diagnosztikus kritériumainak alkalmazása ugyanis

májcirrózisban különféle betegség-specifikus jellegzetességek miatt nehézségekbe ütközik. Májcirrózisban >844 pg/mL küszöbérték bizonyult a leghatékonyabbnak a bakteriális infekciók diagnosztikájába. A nem cirrótiszos betegpopulációban ez az érték némileg különböző volt, a közlemények többségében 400–600 pg/mL [256, 257]. Eredményeink alapján a preszepszin a klinikai gyakorlat számára elsősorban a CRP-vel együttesen alkalmazva javítja a fertőzések szerológiai diagnosztikáját. Egyrészt, a preszepszin és CRP kombinációja hatékonyabban azonosította a bakteriális fertőzéseket, mint a CRP önmagában (a szenzitivitás és az NPV 9% és 4%-val növekedett). Másrészt, a preszepszin a CRP-hez képest pontosabban tudta elkülöníteni a súlyos fertőzéseket az enyhébbektől (AUROC: 0,85 vs. 0,66). Az utóbbi eredmény megfelel az irodalmi adatoknak. *Zheng és mtsi* által újonnan közölt meta-analízisében (8 tanulmány, 1757 eset) a preszepszin összesített AUROC értéke 0,82-nek adódott nem cirrótiszos betegek súlyos fertőzése kapcsán [258]. *Bota és mtsai* [105] eredményünkhöz hasonló CRP hatékonyságról (AUROC: 0,64) számoltak be kritikus állapotú cirrótiszos betegekben a súlyos bakteriális fertőzések azonosításában.

Ismert jelenség, hogy egyes APP-k szintje függ a fertőzést kiváltó patogének típusától. Ilyen például a PCT, vagy a mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), melyek szignifikánsan magasabbak voltak szeptikus betegekben, ha a fertőzést Gram-negatív baktériumtörzs okozta [259, 260, 261, 262]. Ennek oka részben az lehet, hogy a véráramban keringő citokinek szintjében szintén kimutatható különbség a patogének Gram típusa szerint. Például a Gram-negatív fertőzésekben az interleukin (IL)-6, a TNF-alfa ( $\alpha$ ) vagy az IL-10 szintje jobban megemelkedik [263]. Ezzel szemben más APP-k szintjei – mint pl. a CRP, a CD14 vagy a szolúbilis urokináz plazminogén aktivátor receptor (SuPAR) – nem mutatnak összefüggést a fertőzés Gram specificitásával [264, 265, 266, 267]. Tanulmányainkban sem a preszepszin, sem pedig a sCD163 szintje sem mutatott összefüggést a fertőző ágens Gram specificitásával, mely megegyezik az ismert irodalmi adatokkal [268, 269, 270].

Megvizsgáltuk továbbá, hogy a preszepszin mentes-e a klasszikus APP-re jellemző korlátoktól májcirrótiszos betegekben. Munkacsoportunk egy korábbi tanulmányában arról számolt be, hogy a CRP és PCT diagnosztikus pontossága a fertőzések azonosításában előrehaladott májcirrótis vagy ascites jelenléte esetén egyértelműen csökken [93]. *Park és mtsai*. [94] is azt találták, hogy a májelégtelenség súlyosságának növekedésével egyre kisebb CRP emelkedés figyelhető meg véráramfertőzés esetén. Saját tanulmányunkban a preszepszin is a fentieknek megfelelően viselkedett. Mivel a preszepszin nem elsősorban a májban termelődik, ezért ez a jelenség nem magyarázható a máj csökkent szintetikus képességével. A májcirrótis egyik jellegzetessége a tartósan fennálló gyulladási állapot, amely fertőzés hiányában is kiválthatja az APP-k fehérjék fokozott szintézisét [134, 271],

emiatt csökken elkerülhetetlenül azok diagnosztikus hatékonysága előrehaladott májbetegség esetén. A krónikus gyulladás lehetséges okai közül a BT emelendő ki, mely májcirrózisban a betegség súlyosságának fokozódásával és az ascites megjelenésével egyre gyakoribbá válik [272, 273]. Feltételezhetően ez a folyamat magyarázza azt, hogy tanulmányunkban a preszepszin szint a bakteriális fertőzésben nem szenvedő betegcsoportban a betegség súlyosságától függően változott (Child-Pugh A: 361, Child-Pugh B: 530 és Child-Pugh C: 703 pg/mL,  $p < 0,001$  vagy az ascites jelenlétével: 575 vs. 382 pg/mL,  $p < 0,001$ ). Illetve magyarázatot adhat arra is, hogy a fertőzésben nem szenvedő májcirrózisos betegekben miért magasabb a bazális preszepszin szint az egészséges egyénekéhez képest [256, 274].

Egy másik fontos, de sokszor nem kellően figyelembe vett kérdés a vesefunkció hatása az APP-k szintjére. Az akut vesekárosodás gyakori szövődménye a cirrózisnak, amely a kórházi felvételt igénylő betegek akár 50%-ában is előfordulhat [275]. A preszepszin pontos eliminációs mechanizmusa nem ismert, de tekintetbe véve alacsony molekulásúlyát (13 kDa), valószínűleg glomeruláris filtrációt követően a proximális tubulus sejtjei által szívódik vissza és ott metabolizálódik [276]. Kevés klinikai adat áll rendelkezésre a preszepszin szint és a vesefunkció összefüggéséről. *Nagata és mtsai* [277] arról számoltak be, hogy a preszepszin szintje a glomeruláris filtrációs ráta csökkenésével arányosan növekedett, és ez a jelenség a krónikus vesebetegek és a dialízisre szorulóknak esetében volt a legkifejezettebb. *Nakamura és mtsai*. [278] retrospektíven vizsgáltak intenzív osztályra kerülő szeptikus és nem szeptikus betegeket és azt találták, hogy a preszepszin szintje jelentősen magasabb volt veseelégtelenség és végstádiumú vesebetegség esetén. Ennek megfelelően mi is szignifikáns összefüggést találtunk a preszepszin és a szérum kreatinin szintje között (Spearman rho: 0,36,  $p < 0,001$ ). Emellett veseelégtelen betegeink preszepszin szintje akkor is jelentősen emelkedett volt, ha nem volt bakteriális fertőzésük. Mindez arra utal, hogy a preszepszin szint interpretációja különös odafigyelést igényel a veseelégtelenséggel járó AD során. Ezeknél a betegeknél valószínűleg külön küszöbérték definiálása lenne szükséges a fertőzések diagnosztizálásához.

## 11.2 Májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések prognosztikája

Májcirrózisban a bakteriális fertőzések során a diagnózis fellállításának időpontjában a legesendőbb, intenzív osztályos ellátást és monitorozást igénylő betegek pontos és korai kiszűrése létfontosságú a mindennapi klinikai gyakorlatban [35]. Vizsgáltuk ezért, hogy a pro-inflammatórikus választ reprezentáló preszepszin szint és anti-inflammatórikus választ reprezentáló sCD163 szint képes-e előrejelezni a halálozást májcirrózisban a bakteriális fertőzés esetén. Ilyen irányú vizsgálatok cirrózisban csak a CRP [102, 279, 280, 281, 282,

283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292] és a PCT [293, 294, 295, 296, 297] vonatkozásában állnak rendelkezésre, de eredmények nem mentesek az ellentmondásoktól. A **12. táblázatban** összefoglaltuk a rendelkezésre álló adatokat a CRP és PCT klinikai jelentőségéről májcirrózisban a rövid- és hosszútávú halálozás tekintetében. A legtöbb tanulmányban egyaránt szerepeltek ambuláns és AD miatt hospitalizált betegek, bakteriális fertőzéssel vagy anélkül. A vizsgálatok során gyakran egy populációként értékelték ezt a két különböző klinikai jellegzetességekkel bíró betegcsoportot, ami megnehezíti az adatok közvetlen összehasonlítását és a következtetések levonását.

Nemrégiben egy fontos megállapítás született a CANONIC vizsgálat kapcsán [22]. Az ACLF gyakran szisztémás gyulladással és markáns gyulladással járó válaszütemmel jár, ez pedig rosszabb prognózist vetít előre. A magas fehérvérsejtszám a rövid távú halálozás független rizikótényezőjének bizonyult. Ez alapján joggal volt feltételezhető, hogy az APP-k szintjének növekedése – mint a fokozott gyulladással járó válasz indikátora – cirrózisos betegek bakteriális fertőzéseinek esetén magasabb rövidtávú halálozási kockázatot vetít majd előre. A saját adataink megerősítették, hogy azokban a betegekben, akiknél emelkedett PCT, CRP és preszepszin értékeket találtunk, a halálozás szignifikánsan magasabb volt. Amikor azonban a betegség súlyossági fokát és a fehérvérsejtszámot is számításba vettük, az összefüggés csak a PCT vonatkozásában maradt szignifikáns, a CRP-re és a preszepszinre nézve nem. Ennek az lehet a magyarázata, hogy a PCT egy külön molekulacsaldhoz, az ún. „hormonkinek” közé tartozik [298]. Döntően különböző szervek neuroendokrin sejtjeiben termelődik, és a jelenléte azt tükrözi, hogy a pro-inflammatórikus válaszban nem csak egy, hanem számos szerv érintett [299]. A PCT a gyulladással és fertőzéssel járó állapot során a citokinekhez hasonlóan viselkedik, számos toxikus hatása van, mely káros lehet a szervezetre nézve. Ha septicus állatoknak intravénásan rekombináns PCT-t adtak, az a halálozás növekedésével járt, ugyanakkor ezt a hatást PCT ellenes antitest alkalmazásával ki lehetett védeni [300]. A preszepszin ugyanakkor a pro-inflammatórikus válaszütem során a monocita-makrofág rendszer aktiválódását tükrözi. A makrofágok élettani hatása pedig kettős: egyrészt a túlzott mértékű gyulladással járó citokintermeléssel szövetkárosodást okozhatnak, másrészt a gyulladás feloldásában játszott szerepük miatt aktivációjuk előnyös is lehet. Az előbbi folyamatot az úgynevezett M1, másnéven pro-inflammatórikus, az utóbbit M2-típusú, másnéven anti-inflammatórikus makrofágok irányítják lokális mikrokörnyezeti szignálok, citokinek jelenlétében [91]. Éppen az utóbbi, M2 típusú makrofágokról hasad le aktivációjuk során a sCD163/ CD163 scavenger receptor szolúbilis formája. A sCD163 vérszintje jól korrelál bizonyos egyéb makrofág aktivációs markerekkel, úgy mint a suPAR vagy a szolúbilis mannóz receptor (sMR) [116, 301, 302]. Más makrofág aktivációs markerekkel, mint a szolúbilis CD14 azonban nem mutat összefüggést [303].

## 12. táblázat. A C-reaktív protein (CRP) és procalcitonin (PCT), valamint a halálozás összefüggése májcirrózisban

	Szerző	Év	Folyóirat	Betegpopuláció	Esetszám	Kimenetel	Mértékegység	Érték
<b>C-reaktív protein</b>	Reuken PA[289]	2013	Liver Int.	ascites	108	90 napos halálozás	AUROC	0,69 (0,59-0,79), p=0,001
	Moreno JP[286]	2013	Liver Int.	nem szeptikus	95	1 éves halálozás	AUROC	0,71 (0,6-0,8), p<0,001
	Mortensen C[287]	2012	Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.	alkoholos cirrózis	45	hosszú távú halálozás (~6 év)	HR <sup>a</sup>	1,074 (1,001-1,153), p=0,046
	Wiese S[291]	2014	Liver Int.	ambuláns	193	1 éves túlélés	HR	1,18, p=0,048 (N.S. LogRank)
	Lim TS[285]	2014	Plos One	SBP	75	30 napos halálozás	AUROC HR	0,64 (0,49-0,79), p=0,076 NA, p=0,064
	Schwabl P[290]	2015	Liver Int.	SBP	168	30 napos halálozás	HR <sup>a</sup>	1,07 (1,0-1,134), p = 0,037
	Ha YE[282]	2011	Korean J. Intern. Med.	véráramfertőzés	202	30 napos halálozás	mg/L	túlélő vs. nem-túlélő <sup>b</sup> 37,8 vs. 34,3 mg/L, p=0,721
	Cervoni JP[103]	2012	J. Hepatol.	Child-Pugh > 7	148	180 napos halálozás	AUROC HR <sup>a,c</sup>	0,63 (0,51-0,73), p=NA 2,73 (1,41-5,26), p=0,003
	Di Martino V[281]	2015	Liver Transplant.	Child-Pugh > 7	109	90 napos halálozás	HR <sup>a,c</sup>	2,21 (1,03-4,76), p=0,042
	Cervoni JP[280]	2016	Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.	Child-Pugh > 7	583	90 napos halálozás	HR <sup>a,c</sup>	1,69 (1,01-2,81), p=0,046
	Park JK[288]	2015	J. Korean Med. Sci.	alkoholos cirrózis akut dekompenzáció	409	30 napos túlélés	OR	„CRP >20 not independent predictor”
	Ximenes RO[292]	2016	Am. J. Emerg. Med.	akut dekompenzáció	149	kórházi halálozás	OR	OR: NA, p>0,100
	Kwon JH[284]	2015	BMC Gastroenterol.	akut dekompenzáció	184	30 napos túlélés	OR	OR: NA, p=0,122
	Lazzarotto C[102]	2013	Ann. Hepatol.	akut dekompenzáció	64	90 napos túlélés	mg/L	túlélő vs. nem-túlélő <sup>b</sup> 7 vs. 41 mg/L, p=0,026
	Kronenberger B[283]	2012	BMC Med.	akut dekompenzáció + ambuláns betegek	120	hosszú távú túlélés (196+-165 nap)	HR	egyváltozós: 0,31 (0,14-0,70), p=0,005 többváltozós: ND, p=0,077
<b>Procalcitonin</b>	Lin S[297]	2015	J.Crit.Care	akut dekompenzáció	96	szepszis kórházi halálozása	AUROC	0,69
	Kotecha H[296]	2013	Eur.J. Gastroenterol. Hepatol	cirrózis + SIRS	100	kórházi halálozás	OR <sup>a</sup>	0,95 (0,87-1,04), p=0,249
	Connert S[295]	2003	Z.Gastroenterol	kompensált és dekompenzált	100	60 napos halálozás	meghaltak száma	<0,58 vs. ≥0,58: 9,1% vs. 46,7%, p<0,001
	Al-Dorzi HM[293]	2014	Clin. Lab	szeptikus sokk	45	28 napos halálozás	meghaltak száma	alacsony PCT vs. magas PCT: 80% vs. 77% p=0,61
	Berres ML[294]	2009	Liver Int	kritikus állapotú	38	ITO halálozás	meghaltak száma	NA, p=N.S.

<sup>a</sup>MELD pontra illesztett; <sup>b</sup>medián érték; <sup>c</sup>CRP változás 15 nap alatt, SBP: spontán bakteriális peritonitis; HR: kockázati hányados, AUC: görbe alatti terület és OR: esélyhányados 95%CI megadásával; CPs: Child-Pugh pontszám; ICU: intenzív osztály; SIRS: szisztémás gyulladásos válasz; N.S.: nem szignifikáns

A sCD163 szerepét az elmúlt években kezdték el vizsgálni májcirrózisban és azt találták, hogy egyrészt termelődése ebben a betegségcsoportban fokozott, másrészt a molekula szintje összefügg a betegség előrehaladott állapotával és a portális hipertóniával, bár utóbbi vonatkozásában az adatok némileg ellentmondásosak [120, 121, 123].

Mindemellett a sCD163 szérumszintjének változása a különböző AD epizódok során kevésbé ismert, és az sem teljesen tisztázott, hogy a molekula milyen előrejelző értékkel bír a betegséggel összefüggő szövődmények, illetve a halálozás vonatkozásában. Beteganyagunk vizsgálata során azt találtuk, hogy a sCD163 szintje bakteriális fertőzések során emelkedett. Bizonyítottuk továbbá, hogy a bakteriális fertőzés jelenléte az egyetlen olyan tényező, amely szignifikánsan befolyásolja a sCD163 szintjét AD epizódok során. Érdekes módon azt találtuk, hogy a fertőzések súlyossága egyenes arányban állt a sCD163 szintjével. Ez az eredmény összhangban áll *Møller és mtsai.* [116] egy korai tanulmányában közölt eredményekkel, miszerint *Pneumococcus* fertőzés során nem cirrótisos betegekben a sCD163 szintje magasabb volt szervelégtelenség társulása esetén.

Vizsgálatunkban elsőként mutattuk be, hogy májcirrózisban bakteriális fertőzés esetén az emelkedett sCD163 szint (>7000 ng/mL) összefüggésben áll a 28 napos halálozással. Magas sCD163 szint esetén a betegek közel fele meghalt, míg alacsony sCD163 szint mellett a halálozás 16% volt. A magas sCD163-mal járó halálozási kockázat (HR: 2,96) mértéke nagyon hasonlított, ahhoz amit *Zimmermann és mtsai.* találtak emelkedett suPAR esetén (HR: 3,05), mely a makrofágok aktivációjának egy másik elfogadott markere [304]. Ezen felül a sCD163 független rizikófaktornak bizonyult, akkor is ha korrigáltunk a betegség súlyosságára (MELD pontszám), és a pro-inflammatórikus válasz mértékére (CRP, fehérvérsejtszám) is. A miénkhez hasonló következtetésre jutottak *Albillos és mtsai.* egy nemrég publikált összefoglaló közleményben [45], miszerint a fokozott anti-inflammatórikus válasz – melyet az IL-10, IL-6 [305], a szolúbilis tumor nekrozis faktor- $\alpha$  receptor (sTNFR) [306] és a csökkent monocita HLA-DR expresszió [114] jelzett –, szignifikáns módon rontja a túlélést májcirrózisban. Érdekes módon ezekben a vizsgálatokban az anti-inflammatórikus válaszreakció különböző markereihez társuló mortalitási kockázat nagyjából megegyezett azzal, amit mi is találtunk a sCD163 vonatkozásában. A túlzott anti-inflammatórikus válasz káros, vagy akár végzetes hatása azzal magyarázható, hogy ebben az esetben a szervezet a különféle kórokozókval szemben kevésbé képes védekező reakciót kifejteni. *Bernsmeier és mtsai.* [115] egy friss közleményben világítottak rá a CD163<sup>high</sup> monociták/makrofágok szerepére ebben a folyamatban. Bemutatták azt is, hogy a kórokozókval szembeni csökkent immunválasz helyreállítható az anti-inflammatórikus (CD163<sup>high</sup>-MERTK pozitív) monociták *in vitro* modulálásával.

Eredményeink tükrében, figyelembe véve mások eredményeit is, kórélettani szempontból nézve lenne létjogosultsága egy, a megváltozott anti-inflammatórikus folyamatokat reprezentáló biomarker beillesztésének a halálozás jelenlegi prediktív modelljeibe és erre a szerepre a sCD163 is ígéretes jelölt lehet. Jelen tanulmányunk azonban jórészt exploratív célzatú volt és a bakteriális fertőzésben szenvedő betegek viszonylagos kis száma (n=99), valamint a vizsgálat egycentrumos mivolta nem tette lehetővé ilyen modell létrehozását. Cirrózisban a jelenleg használt rövidtávú halálozási modellek többcentrumos, nagy betegszámú vizsgálatok alapján születtek [27, 307].

## 12. EREDMÉNYEK (II)

### 12.1 Májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések előrejelzése [308, 309, 310, 311]

A májcirrózisos betegkohorszban a követési idő alatt 95 beteg esetén (35,7%) alakult ki legalább egy alkalommal valamilyen bakteriális fertőzés. Az első infekció kialakulásáig eltelt medián idő 626 [169-799] nap volt. A leggyakrabban diagnosztizált bakteriális fertőzés a húgyúti infekció volt, amely az esetek 33,7%-ban fordult elő, ezt az SBP (24,2%) és pneumónia (12,6%) követték. Az esetek 5,3%-ában egyidejűleg többféle lokalizációjú infekció zajlott. Az előforduló egyéb bakteriális infekciók a következők voltak: orbánc (4,2%), kolangitisz (2,1%), bakterémia (2,1%), akut bronchitis (3,2%). Tizenkét esetben (12,6%) a bakteriális infekció lokalizációja nem volt meghatározható.

A tenyésztési eredmények az esetek mintegy felében voltak pozitívak, Gram-negatív baktérium 57,1%-ban, míg Gram-pozitív baktérium 42,9%-ban igazolódott. Az izolált kórokozók megoszlásai az alábbiak voltak: *Escherichia coli* (22,9%), *Enterococcus faecalis* (15,7%), *Klebsiella pneumoniae* (15,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (13,6%), *Staphylococcus aureus* (11,4%), *Streptococcus pneumoniae* (8,6%), *Proteus mirabilis* (2,9%), *Staphylococcus epidermis* (1,4%), others (5,7%).

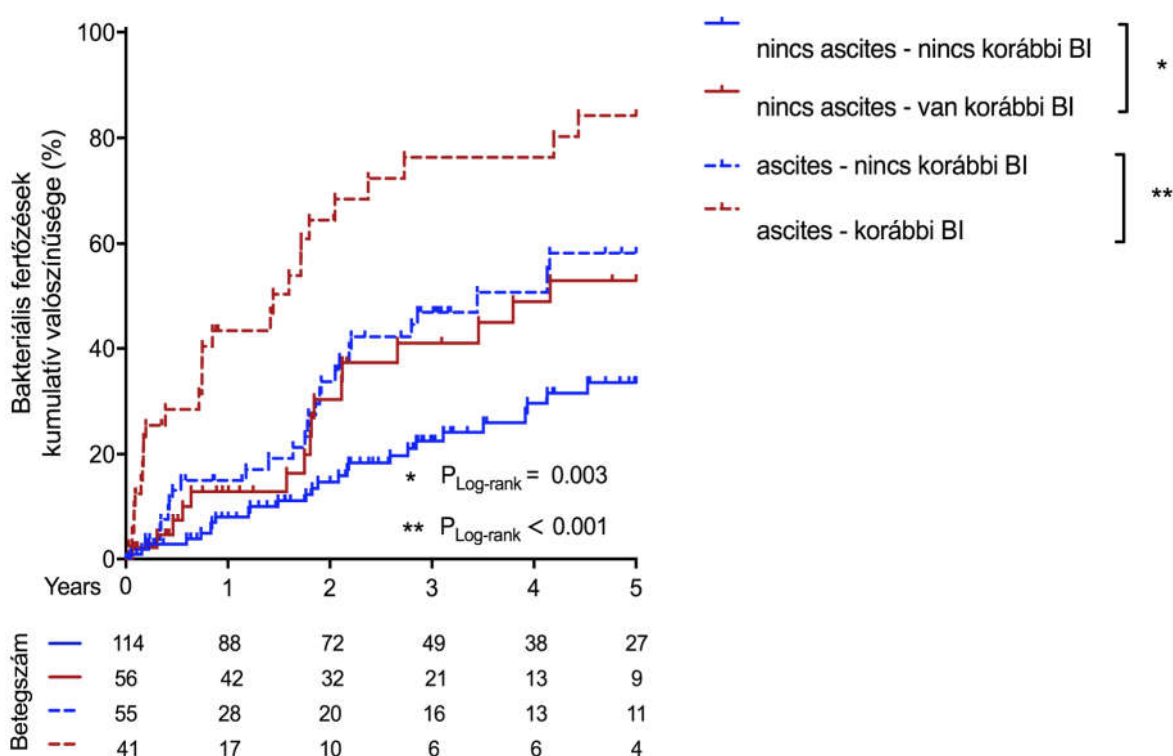
#### 12.1.1 Klinikai tényezők

A bakteriális fertőzések kialakulásában szerepet játszó klinikai tényezőket a **13. táblázat** foglalja össze. Az irodalomból korábbról már ismert kockázati tényezők közül saját beteg kohorszunkban is megerősítettük az alkoholos betegség etiológia (HR: 1,68, 95%CI: 1,07-2,66,  $p=0,024$ ) és az előrehaladott betegség stádium (Child-Pugh stádium B/C [HR: 2,42, 95%CI: 1,61-3,64,  $p<0,001$ ] vagy az ascites képződés [HR: 2,31, 95%CI: 1,54-3,46,  $p<0,001$ ]) jelentőségét a bakteriális fertőzések kialakulásában.



A kórtörténetben szereplő megelőző bakteriális fertőzést a későbbi infekciós epizódok szempontjából jelentős új, a betegség stádiumától független kockázati tényezőként azonosítottuk (HR: 2,48, 95%CI: 1,65-3,73,  $p < 0,001$ ). Kompenzált stádiumú májcirrózisos betegekben, amennyiben megelőzően már volt bakteriális infekció, az újabb fertőzések kialakulásának kumulatív valószínűsége megegyezett a dekompenzált stádiumú korábban bakteriális infekción még át nem esett májcirrózisos betegekével ( $58,2\% \pm 8,1\%$  és  $52,8\% \pm 9,4\%$ ). Amennyiben mindkét klinikai kockázati tényező egyidejűleg jelen volt (ascites és megelőző infekció) a fertőzések kialakulásának kumulatív valószínűsége még magasabbnak adódott ( $84,2\% \pm 7,0\%$ , HR: 5,57, 95%CI: 3,23-9,59,  $p < 0,001$ ) (13. táblázat és 19. ábra).

**19. ábra** Klinikai tényezők jelentősége a bakteriális fertőzések kialakulásában májcirrózisban



BI: bakteriális infekció

**13. táblázat. Klinikai tényezők jelentősége a bakteriális fertőzések kialakulásában májcirrózisban**

Változók		Eset szám	Esemény száma	Kaplan-Meier analízis		Univariációs Cox-regressziós analízis	
				Kumulatív valószínűség ± SE (%)	<i>p</i> <i>LogRank</i> érték	HR (95%CI)	<i>p</i> - érték
Összes beteg		266	95	50,6			
Életkor	<65 év	216	74	47,9 ± 4,3	0,173	1,40 (0,86-2,28)	0,175
	≥65 év	50	21	64,2 ± 9,8			
Nemek	Férfi	133	48	48,7 ± 5,3	0,676	1,09 (0,73-1,63)	0,676
	Nő	133	47	53,0 ± 5,8			
Társ-betegség	Nincs	130	42	44,5 ± 5,4	0,132	1,37 (0,91-2,05)	0,136
	Van	136	53	57,4 ± 5,6			
Etiológia	Egyéb	96	25	41,6 ± 7,0	0,024	1,68 (1,07-2,66)	0,025
	Alkohol	170	70	55,5 ± 4,7			
Korábbi BI	Nem volt	169	42	38,8 ± 4,9	<0,001	2,64 (1,76-3,96)	<0,001
	Volt	97	53	68,7 ± 5,8			
Klinikai stádium	Kompenzált	133	38	39,6 ± 5,3	0,001	1,95 (1,29-2,93)	0,002
	De-kompenzált	133	57	61,9 ± 5,4			
Child-Pugh stádium	A	148	43	40,1 ± 5,1	<0,001	2,42 (1,61-3,64)	<0,001
	B/C	118	52	66,8 ± 5,7			
Ascites	Nincs	170	52	42,3 ± 4,8	<0,001	2,31 (1,54-3,46)	<0,001
	Van	96	43	67,9 ± 6,3			
MELD score (/1 pont növekedés)		-	-	-	-	1,12 (1,06-1,19)	<0,001
Korábbi BI + Ascites	Egyik sem	114	26	33,6 ± 5,7	Ref.		
	Valamelyik	111	42	55,2 ± 6,1	0,002	2,08 (1,28-3,39)	0,003
	Mindkettő	41	27	84,2 ± 7,0	<0,001	5,57 (3,23-9,59)	<0,001

BI: bakteriális infekció; CI: konfidencia intervallum; HR: kockázati hányados; ref.: referencia; SE: standard hiba

### **12.1.2 A lektin komplement útvonal szolúbilis PRR fehérjéi és effektor molekulái**

#### *Lektin molekulák szérumszintjeinek változásai májcirrózisban és összefüggésük a betegség stádiumaival*

A lektin útvonal molekuláinak a májcirrózisos betegekben és a kontroll csoportokban mért szérumszintjeit a **14. táblázat** foglalja össze. Mindkét fikolin molekula (FCN-2 és FCN-3), valamint a MASP-2 szintek is szignifikánsan alacsonyabbak voltak májcirrózisban a kontroll csoporthoz képest, ezzel egybehangzóan a MASP-2 deficiencia előfordulási gyakorisága pedig szignifikánsan magasabb. Az MASP-2 hiány  $<100$  ng/mL szérumszintnek felelt meg az ismert irodalmi adatok alapján. A lektin molekulák szérumszint csökkenése összefüggést mutatott a májcirrózis klinikai súlyosságával, valamint a betegség-specifikus szövődmények jelenlétével. A fikolin szintek továbbá bizonyos fokig összefüggtek a betegség etiológiájával is.

Mindkét típusú fikolin szint szignifikánsan alacsonyabb volt alkoholos májcirrózisban a nem-alkoholos eredetű betegségformához képest, de csak Child A stádium esetén, vagy azokban, akikben nem volt ascites képződés. A MASP-2 esetén nem találtunk hasonló összefüggést.

A szérumszint MBL szintek ugyanakkor májcirrózisban nem különböztek az egészséges és a krónikus, nem cirrózisos májbetegkontroll csoportokban mért értékektől. Az abszolút MBL hiány előfordulási gyakorisága májcirrózisban 10,7%, míg az alacsony MBL szinté 31,1% volt és szintén nem különböztek a kontroll csoportok értékeitől (11,8-15,6% és 29,9-41,3%). Az abszolút MBL hiány  $<100$  ng/mL, míg az alacsony MBL szint  $<500$  ng/mL szérumszintnek felelt meg az ismert irodalmi adatok alapján. A szérumszint MBL szint májcirrózisban csak a legsúlyosabb klinikai stádium esetén (Child C) mutatott szignifikáns csökkenést (**14. táblázat**). Az abszolút MBL deficiencia előfordulási gyakorisága azonban nem különbözött az eltérő betegség-súlyosságú csoportokban sem (Child A: 11,8%, Child B: 8% és Child C: 13,8%).

A pro-inflammatórikus választ jelző CRP és a lektin komplement útvonal molekuláinak szérumszintjei között nem találtunk szignifikáns összefüggést (MBL: rho: 0,043 és  $p=0,512$ ; FCN-2: rho:-0,059 és  $p=0,366$ ; FCN-3:-0,062 és  $p=0,422$  és MASP-2: rho: 0,065 és  $p=0,321$ ). Hasonlóképpen az MBL szintek és a betegség aktivitását jelző CRP értékek között Crohn-betegségben sem volt összefüggés saját beteganyagunkban ( $n=427$ , rho<sub>CRP</sub>: 0,03,  $p=0,590$ ), mint ahogyan a betegségaktivitást jelző CDAI között sem (rho<sub>CDAI</sub>: 0,06,  $p=0,270$ ). Ugyanez volt elmondható a colitis ulcerosában is ( $n=250$ , rho<sub>CRP</sub>: 0,15,  $p=0,231$  és rho<sub>TWI</sub>: 0,09,  $p=0,182$ ) [312].

**14. táblázat. A lektin komplement útvonal vizsgált molekuláinak szérumban szintjei májcirrózisos betegekben és egészséges, valamint beteg kontrollokban**

**A.**

	N	FCN-2 level (ng/mL) <sup>a</sup>	FCN-3 level (ng/mL) <sup>a</sup>	MASP-2 level (ng/mL) <sup>a</sup>	MASP-2 deficiencia n (%)
<b>Egészséges kontrollok</b>	160	769 (629 – 1145)	10797 (9017 – 13867)	412 (285 – 586)	3 (2,0%)
<b>Különböző etiológiájú májcirrózis</b>	266	505 (426 – 596) <sup>#</sup>	7301 (4857 – 10601) <sup>#</sup>	212 (126 – 359) <sup>#</sup>	52 (19,5%) <sup>#</sup>
<b>Etiológia</b>					
<b>Alkoholos</b>	170	492 (398 – 564)	6593 (4532 – 9569)	206 (127 – 357)	35 (20,6%)
<b>Nem-alkoholos</b>	96	536 (470 – 652) <sup>×</sup>	9498 (6318 – 13614) <sup>+</sup>	234 (123 – 363)	17 (17,7%)
<b>Child-Pugh stádium</b>					
<b>A</b>	148	527 (455 – 618)	8962 (6064 – 12872)	250 (159 – 372)	22 (14,9%)
<b>B</b>	101	486 (391 – 583)	6032 (4416 – 8714)	194 (106 – 320)	23 (22,8%)
<b>C</b>	17	427 (314 – 499) <sup>□</sup>	5487 (3986 – 8139) <sup>□</sup>	134 (56 – 295) <sup>§</sup>	7 (41,2%) <sup>§</sup>
<b>Ascites</b>					
<b>Nincs</b>	170	528 (453 – 625)	8110 (5764 – 12006)	239 (133 – 370)	29 (17,1%)
<b>Van</b>	96	472 (392 – 550) <sup>±</sup>	6314 (4094 – 8917) <sup>±</sup>	195 (103 – 335)	23 (24,0%)
<b>Klinikai stádium</b>					
<b>Kompenzált</b>	133	537 (461 – 645)	9415 (6054 – 13189)	241 (132 – 366)	22 (16,5%)
<b>Dekompenzált</b>	133	478 (396 – 551) <sup>□</sup>	6318 (4231 – 8624) <sup>□</sup>	205 (112 – 348)	30 (22,6%)

FCN: fikolin; MASP: mannoz-kötő lektin szerin proteáz; <sup>a</sup>medián, IQR (25-75 percentilis tartomány)

<sup>#</sup> $p < 0,001$  cirrózis és egészséges kontrollok között

<sup>\*</sup> $p < 0,001$  és <sup>×</sup> $p < 0,01$  nem-alkoholos és alkoholos cirrózis között

<sup>□</sup> $p < 0,001$ , <sup>□</sup> $p < 0,01$  és <sup>§</sup> $p < 0,05$  a három különböző Child stádium csoport között

<sup>±</sup> $p < 0,01$  ascites jelenléte és hiánya között

<sup>□</sup> $p < 0,001$  kompenzált és dekompenzált cirrózis között

## B.

	N	MBL szint (ng/mL) <sup>a</sup>	Abszolút MBL hiány (<100 ng/mL) n (%)	Alacsony MBL szint (<500 ng/mL) n (%)
<b>Egészséges kontrollok</b>	296	1027 (253-2120)	46 (15,6 %)	122 (41,3 %)
<b>Krónikus HCV</b>	185	1139 (320-2352)	22 (11,9 %)	70 (37,8 %)
<b>Autoimmun májbetegségek</b>	406	959 (276-2204)	59 (14,5 %)	147 (36,2 %)
<b>PBC</b>	182	-	26 (14,3 %)	69 (37,9 %)
<b>PSC</b>	76	-	10 (13,2 %)	29 (38,2 %)
<b>AIH</b>	148	-	23 (15,5 %)	49 (33,1 %)
<b>Különböző etiológiájú májcirrózis</b>	338	1118 (337-2454)	36 (10,7 %)	105 (31,1 %)
<b>Etiológia</b>				
<b>Alkoholos</b>	220	1026 (314-2244)	26 (11,8%)	70 (31,8%)
<b>Nem-alkoholos</b>	118	1420 (356-2634) <sup>×</sup>	10 (8,5%)	35 (29,7%)
<b>Child-Pugh stádium</b>				
<b>A</b>	110	1444 (418-2568)	13 (11,8%)	30 (27,3%)
<b>B</b>	125	1375 (360-2788)	10 (8%)	35 (28%)
<b>C</b>	94	716 (186-1437) <sup>□</sup>	13 (13,8%)	38 (40,4%)
<b>Ascites</b>				
<b>Nincs</b>	169	1193 (337-2506)	17 (10,1%)	53 (31,4%)
<b>Van</b>	169	1040 (353-2351) <sup>‡</sup>	19 (11,2%)	52 (30,8%)
<b>Klinikai stádium</b>				
<b>Kompenzált</b>	116	1284 (328-2544)	12 (10,3%)	37 (31,9%)
<b>Dekompenzált</b>	222	1066 (353-2386) <sup>□</sup>	24 (10,8%)	68 (30,6%)

<sup>a</sup>medián, IQR (25-75 percentilis tartomány); MBL: mannóz-kötő lekin; AIH= autoimmun hepatitis; HCV= hepatitis C vírus; PBC= primér biliáris kolangitisz; PSC= primér szklerotizáló kolangitisz

<sup>×</sup> $p < 0,001$  nem-alkoholos és alkoholos cirrózis között

<sup>□</sup> $p < 0,001$  Child C vs. Child B és Child A stádiumok

<sup>‡</sup> $p < 0,01$  ascites jelenléte és hiánya között

<sup>□</sup> $p < 0,001$  kompenzált és dekompenzált cirrózis között

### *Lektin molekulák szérumszintjeinek előrejelző értéke a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések kialakulásában*

Az alacsony fikolin szintek esetén a bakteriális fertőzések kialakulásának kumulatív valószínűsége fokozott volt a normál fikolin szintekhez képest (FCN-2: 62,6% ± 7,4% vs. 46,7% ± 4,6%; HR: 1,55, 95%CI: 1,00-2,39,  $p=0,047$  és FCN-3: 59,3% ± 7,1% vs. 48,2% ± 4,7%; HR: 1,61, 95%CI: 1,05-2,47,  $p=0,029$ ) (**15. táblázat**). Az alacsony fikolin szinteket irodalmi adatok hiányában a májcirrózisos betegek 25 percentil alatti szérumszint tartományának megfelelő értékeiben határoztuk meg és rendre a következők voltak: FCN-2: <427 ng/mL és FCN-3: <4857 ng/mL. A szérumszintek fikolin profil – amely esetén mindkét fikolin molekula szintjét egyidejűleg figyelembe vettük – lépcsőzetesen növekvő kumulatív valószínűséget mutatott a bakteriális fertőzések kialakulására nézve az alacsony fikolin szintek számának növekedésével: 45,7% ± 5,2% volt mindkét fikolin normál szintje esetén, 57,2% ± 7,5% ha két fikolin közül az egyiknek volt alacsony a szintje és 63,8% ± 9,7% volt azokban, akiknél mindkét fikolin szint alacsonyabbnak bizonyult (HR: 2,00, 95%CI: 1,15-3,47,  $p=0,016$ ) (**15. táblázat és 20.A ábra**). Nem találtunk hasonló összefüggést sem az individuális (**15. táblázat és 20. B ábra**) sem a fikolinokkal kombinált MASP-2 deficiencia esetén.

Az abszolút MBL hiány esetén is a bakteriális fertőzések kialakulásának kumulatív valószínűsége fokozott volt az MBL kompetens egyénekével összehasonlítva (70,7% ± 10,1% vs. 63,4% ± 6,0%; HR: 1,75, 95%CI: 1,06-2,9,  $p=0,030$ ) (**15. táblázat és 21.A ábra**).

A Gram-negatív és a Gram-pozitív fertőzések megoszlásában nem volt a különbség a fikolin, MASP-2 és az MBL fenotípusok szerint.

A lektin komplement útvonal molekuláinak szérumszintjei és a bakteriális fertőzések kialakulása között talált összefüggéseket többváltozós Cox regressziós analízisben tovább elemezve, a klinikai tényezők (betegsúlyosság és korábbi fertőzések epizód) mellett csak az abszolút MBL hiány bizonyult független kockázati tényezőnek, míg az egyes fikolinok és a fikolin profil nem (**15. táblázat**).

**15. táblázat. A lektin komplement útvonal különféle molekuláinak és a klinikai faktoroknak a jelentősége a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzés kialakulásában**

**A.**

		Kaplan-Meier analízis			Cox-regressziós analízis			
					Univariációs		Multivariációs	
Változók		Eset/ esemény	Kumulatív valószínűség ± SE (%)	<i>p</i> * érték	HR (95%CI)	<i>p</i> - érték	HR (95%CI)	<i>p</i> - érték
Összes beteg		114/338	64 ± 5,4					
Etiológia	Egyéb	32/118	58,6 ± 9,1	<i>ref.</i>				
	Alkohol	82/220	65,7 ± 5,9	0,01	1,7 (1,13- 2,56)	0,011	1,08 (0,69-1,69)	0,729
Child-Pugh stádium	A	26/110	43 ± 7,7	<i>ref.</i>				
	B/C	87/219	78,9 ± 6,4	<0,001	2,65 (1,71- 4,12)	<0,001	2,79 (1,72-4,52)	<0,001
Alacsony MBL szint (<500 mg/L)	normál	77/233	63,3 ± 6,2	<i>ref.</i>				
	alacsony	37/105	61,9 ± 8,5	0,217	1,28 (0,86-1,9)	0,218		
Abszolút MBL hiány (<100 mg/L)	normál	96/302	63,4 ± 6	<i>ref.</i>				
	deficiens	18/36	70,7 ± 10,1	0,027	1,75 (1,06-2,9)	0,030	2,1 (1,25-3,52)	0,005

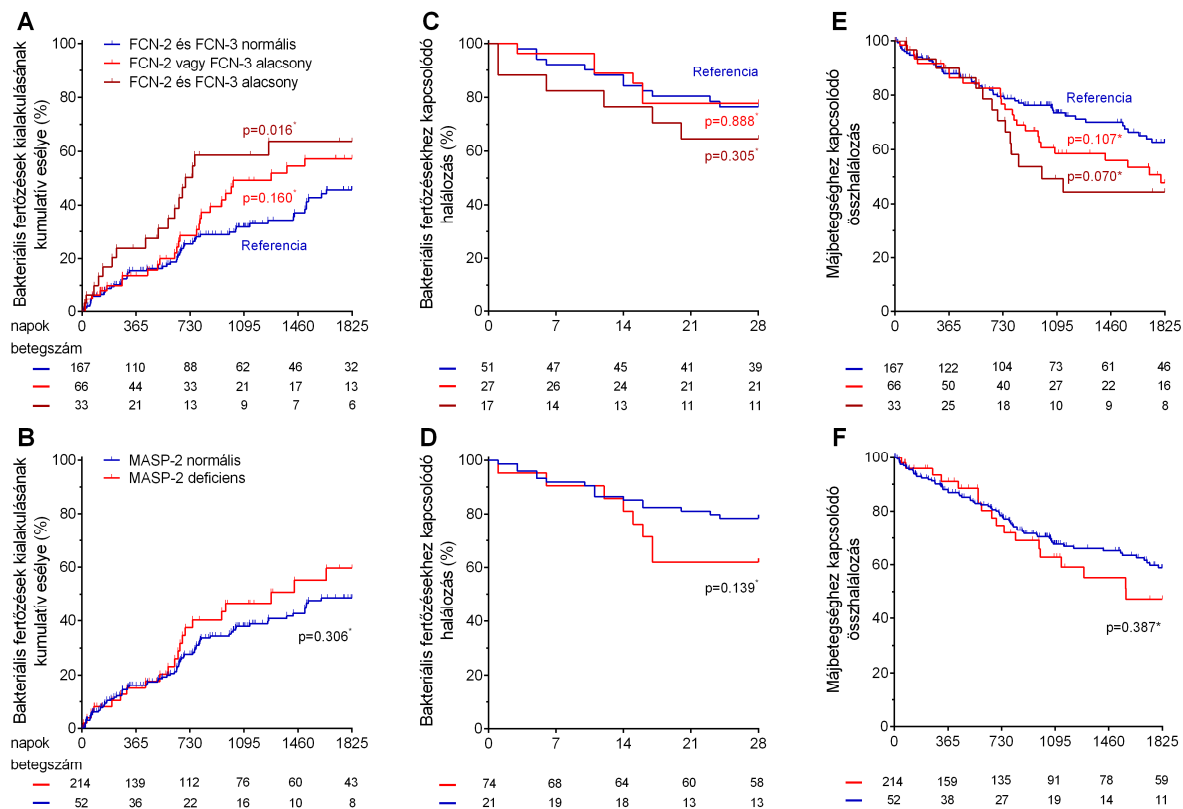
## B.

		Kaplan-Meier analízis			Cox-regressziós analízis			
					Univariációs		Multivariációs	
Változók		Ese- mény/ eset	Kumulatív való- színűség ± SE (%)	<i>p</i> * érték	HR (95%CI)	<i>p</i> -érték	HR (95%CI)	<i>p</i> - érték
Összes beteg		95/ 266	50,6					
Etiológia	Egyéb	25/96	41,6 ± 7,0	<i>ref.</i>				
	Alkohol	70/170	55,5 ± 4,7	0,024	1,68 (1,07- 2,66)	0,025	1,36 (0,85- 2,15)	0,196
Korábbi BI	Nem volt	42/169	38,8 ± 4,9	<i>ref.</i>				
	Volt	53/97	68,7 ± 5,8	<0,001	2,64 (1,76- 3,96)	<0,001	2,48 (1,65- 3,73)	<0,001
Child- Pugh stádium	A	43/148	40,1 ± 5,1	<i>ref.</i>				
	B/C	52/118	66,8 ± 5,7	<0,001	2,42 (1,61- 3,64)	<0,001	2,27 (1,51- 3,41)	<0,001
MASP-2	normál	74/214	48,6 ± 4,3	<i>ref.</i>				
	deficiens	21/52	59,6 ± 9,1	0,306	1,29 (0,79- 2,09)	0,307		
FCN-2	normál szint	65/200	46,7 ± 4,6	<i>ref.</i>				
	alacsony szint	30/66	62,6 ± 7,4	0,047	1,55 (1,00- 2,39)	0,049	1,09 (0,69- 1,72)	0,715
FCN-3	normál szint	64/200	48,2 ± 4,7	<i>ref.</i>				
	alacsony szint	31/66	59,3 ± 7,1	0,029	1,61 (1,05- 2,47)	0,030	1,00 (0,63- 1,58)	0,985
Kombinált FCN	normál	51/167	45,7 ± 5,2	<i>ref.</i>				
	egy FCN szintje alacsony	27/66	57,2 ± 7,5	0,160	1,39 (0,87- 2,22)	0,164	0,97 (0,59- 1,59)	0,908
	két FCN szintje alacsony	17/33	63,8 ± 9,7	0,016	2,00 (1,15- 3,47)	0,014	1,09 (0,60- 1,99)	0,770

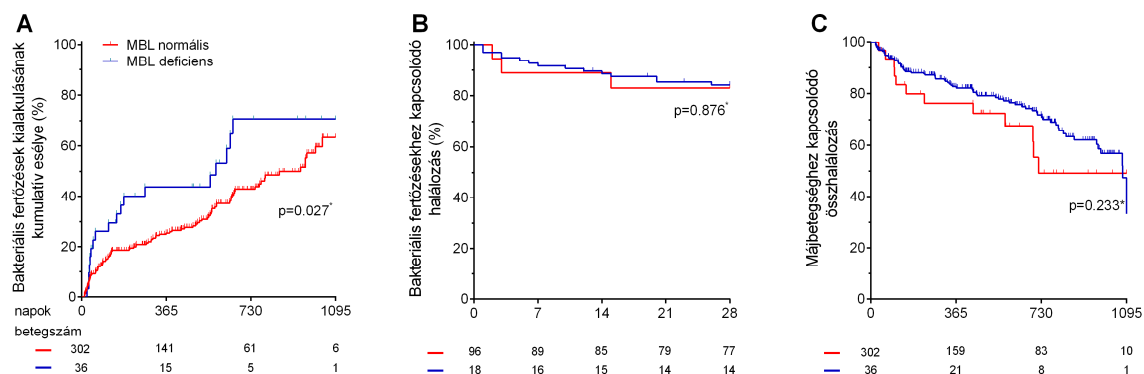
\**p*LogRank érték; BI: bakteriális infekció; HR: kockázati hányados; CI: megbízhatósági tartomány; SE: standard hiba; MBL: mannóz-kötő lektin; FCN: fikolin; MASP: mannóz-asszociált szerin proteáz



**20. ábra. Májcirrózisos betegekben a bakteriális infekciók kialakulása (A,B), az infekcióhoz kapcsolódó halálozás (C,D), és a májbetegséghez kapcsolódó összhalálozás (E,F) a fikolinok (FCN) vagy a mannoz kötő lektin szerin proteáz 2 (MASP2) szérumszintjének megfelelően MASP-2 deficiencia: <100 ng/mL, alacsony FCN-2: <427 ng/mL és FCN-3: <4857 ng/mL \*LogRank teszt**



**21. ábra. Májcirrózisos betegekben a bakteriális infekciók kialakulása (A), az infekcióhoz kapcsolódó halálozás (B), és a májbetegséghez kapcsolódó összhalálozás (C) az abszolút mannoz kötő lektin (MBL) hiányának megfelelően Abszolút MBL hiány: <100 ng/mL, \*LogRank teszt**



### 12.1.3 Sejtfelszíni és intracelluláris mintázat felismerő receptorok, valamint a kapcsolódó veleszületett immunitás fehérjék funkcionális következményekkel járó ismert genetikai polimorfizmusai

A *NOD2* (*R702W*, *G908R* and *L1007PfsinsC*), *TLR2* (*-16934T>A*) és *TLR4* (*D299G*) egy pontos nukleotid polimorfizmusok (SNP) előfordulási gyakoriságát májcirrózisban a **16. táblázat** foglalja össze. Az egyes genotípusok előfordulási aránya nem különbözött májcirrózisban a vizsgált alcsoportok között (stabil állapotú járóbetegek vs. akut dekompenzáció).

A különböző Hp fenotípusok megoszlása májcirrózisban (n=336) megegyezett az egészséges kontroll populációban (n=384) talált arányokkal (Hp1-1: 10,7% vs. 11,5%, Hp2-1: 47,9% vs. 46,1%, Hp2-2: 41,4% vs. 42,4%).

#### 16. táblázat. *NOD2* (*R702W*, *G908R* and *L1007PfsinsC*), *TLR2* (*-16934T>A*), *TLR4* (*D299G*) genetikai polimorfizmusok megoszlása májcirrózisos betegekben

		Teljes betegkohorsz		Járóbetegek		Akut dekompenzáció	
		n	%	n	%	n	%
<i>NOD2</i> L1007fsinsC -/C, rs2066847 <sup>a</sup>	-/-	326	93,9%	226	93,8%	100	94,3%
	-/C	21	6,1%	15	6,2%	6	5,7%
<i>NOD2</i> R702W C>T, rs2066844 <sup>a</sup>	CC	318	91,6%	220	91,3%	98	92,5%
	CT	29	8,4%	21	8,7%	8	7,5%
<i>NOD2</i> G908R G>C, rs2066845 <sup>a</sup>	GG	338	97,4%	238	98,8%	100	94,3%
	GC	9	2,6%	3	1,2%	6	5,7%
<i>NOD2</i> polimorfizmus <sup>b</sup>	vad típus	290	83,6%	204	84,6%	86	81,1%
	variáns	57	16,4%	37	15,4%	20	18,9%
<i>TLR2</i> (-16934T>A), rs4696480	TT	86	24,8%	64	26,4%	22	21,0%
	TA	154	44,4%	104	43,0%	50	47,6%
	AA	107	30,8%	74	30,6%	33	31,4%
<i>TLR4</i> D299G, rs4986790	AA	323	93,1%	225	93,0%	98	93,3%
	AG	23	6,6%	17	7,0%	6	5,7%
	GG	1	0,3%	0	0,0%	1	1,0%

*NOD2* genotipizálás két, míg a *TLR2* és *TLR4* egy-egy esetben technikailag sikertelen volt

<sup>a</sup> homozigóta mutáns nem fordult elő; <sup>b</sup> 2 beteg volt összetett heterozigóta

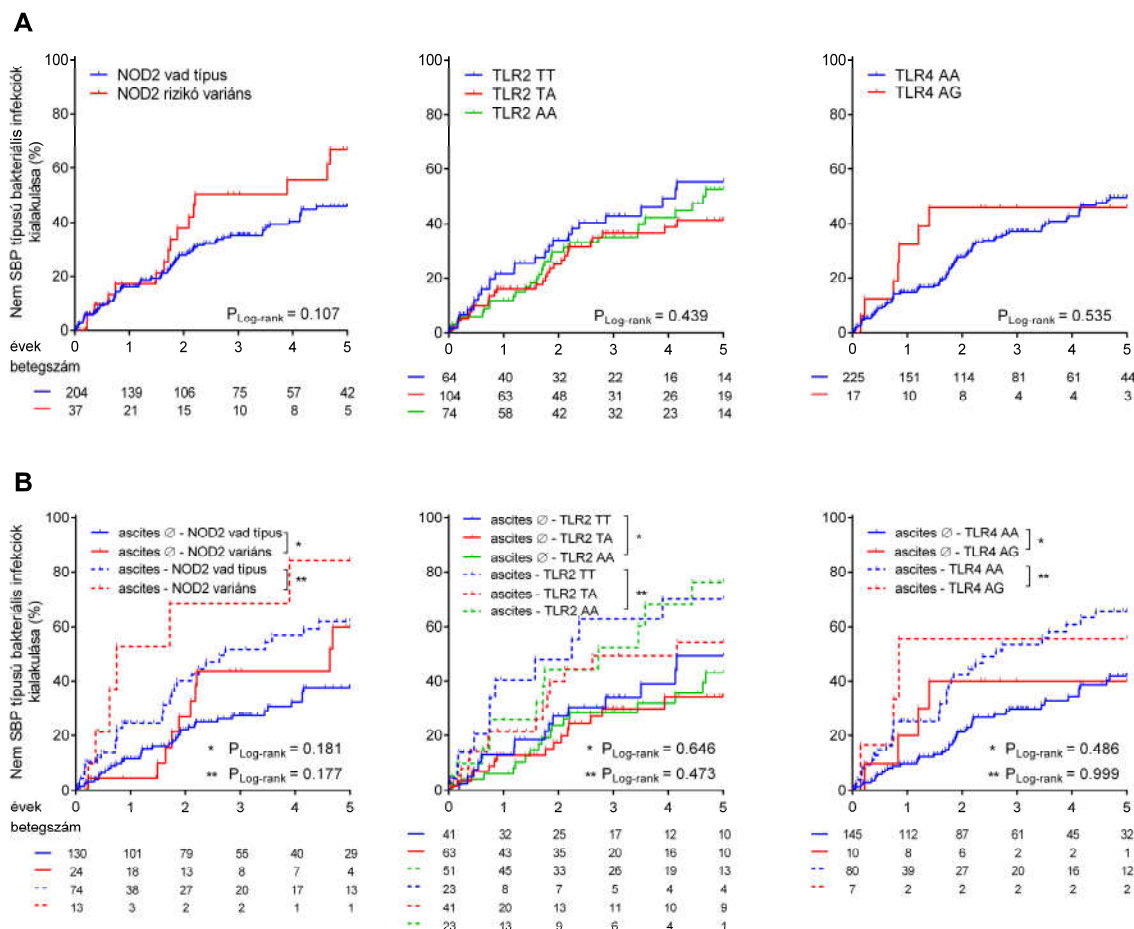
*A NOD2 (R702W, G908R and L1007PfsinsC), TLR2 (-16934T>A), TLR4 (D299G) SNP-k és a Hp polimorfizmus előrejelző értéke a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések kialakulásában*

A *NOD2*, *TLR2* vagy *TLR4* rizikó allélel rendelkező betegek esetén a nem-SBP típusú bakteriális fertőzések kialakulásának kumulatív valószínűsége az utánkövetés során nem volt fokozott (**22.A ábra**), akkor sem, ha az eltérő betegség súlyosságú csoportokat külön-külön is értékeltük (kompenzált és dekompenzált májcirrózis) (**22.B ábra**). Továbbá a *TLR2* és legalább egy *NOD2* rizikó variánst egyaránt hordozó betegek esetén (n=10, kombinált rizikó tényező) sem mutatkozott különbség a csak egyik rizikó variánst hordozó betegekhez képest ( $pLogRank=0,397$ ). A *TLR4* és a *NOD2* rizikó variáns kombinációk értékelésének a nem-SBP típusú bakteriális fertőzések kumulatív valószínűsége szempontjából nem volt értelme, mert összesen egy beteg rendelkezett mindkét genotípussal egyidejűleg. A nem-SBP típusú bakteriális fertőzések Gram specificitásában és azok lokalizációjának megoszlásában sem volt a különbség a *NOD2*, *TLR2* és *TLR4* genotípusok szerint. Az asciteses betegekben az SBP-t tekintve a vizsgált PRR genotípus variánsok közül csak a *NOD2* rizikó allélelek valamelyikével rendelkezők esetén volt fokozott a fertőzés kialakulásának kumulatív valószínűsége ( $76,9\% \pm 19,9\%$  vs.  $30,9\% \pm 6,9\%$ ,  $pLogRank=0,047$ ). Az SBP kialakulásának szempontjából a megelőző SBP epizód szintén kockázati tényező volt ( $pLogRank=0,048$ ). Nem mutatkozott ugyanakkor különbség a *TLR2* vagy *TLR4* genotípusok szerint az SBP kialakulásának kumulatív valószínűségében (**23. ábra**).

A Hp1-1 fenotípusú betegek esetén a bakteriális fertőzések kialakulásának kumulatív valószínűsége fokozott volt a másik két fenotípussal rendelkező egyénekével összehasonlítva (Hp1-1:  $77,6\% \pm 11,5\%$ , Hp2-1:  $66,4\% \pm 7,6\%$  és Hp2-2:  $50,8\% \pm 7,4\%$ ,  $pLogRank= 0,046$ ) (**17. táblázat és 24.A ábra**). A bakteriális fertőzések Gram specificitásának és azok lokalizációjának megoszlásában ugyanakkor nem volt különbség a Hp fenotípusok szerint.

A Hp fenotípusok és a bakteriális fertőzések kialakulása között talált összefüggést többváltozás Cox regressziós analízisben tovább elemezve a betegség súlyosság mellett a Hp fenotípus is független kockázati tényezőnek bizonyult (**17. táblázat**).

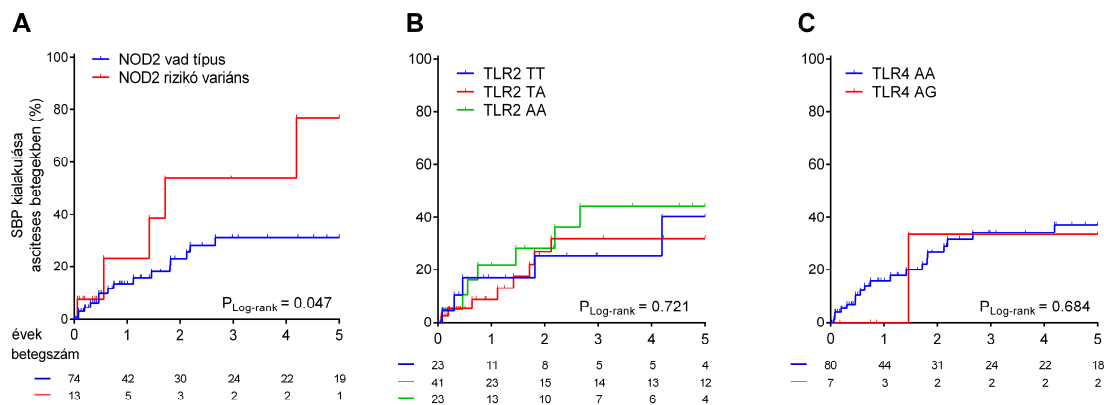
**22. ábra. Májcirrózisos betegekben a nem-spontán bakteriális peritonitis típusú bakteriális infekciók kialakulása a különböző mintázat felismerő receptorok ismert genetikai polimorfizmusainak megfelelően (*NOD2* rizikó variánsok [L1007fsinsC -/C, R702W C>T vagy G908R G>C] és *TLR2* [-16934T>A] vagy *TLR4* [D299G]) (A) a teljes betegkohorszban és (B) a különböző súlyosságú alcsoportokban (kompenzált/dekompenzált májcirrózis)**



A *NOD2* (R702W, G908R and L1007PfsinsC), *TLR2* (-16934T>A) és *TLR4* (D299G) SNP-k, az abszolút MBL hiány és a *Hp* polimorfizmus összefüggése a bakteriális transzlokáció ismert szerológiai markereivel

Az szérumban lévő LBP szintek és a különböző bélbaktériumok sejt felszíni komponensei ellen kialakuló IgA típusú antitestek (anti-OMP Plus és EndoCab) előfordulási gyakorisága nem mutatott különbséget a különböző PRR genotípusok, az abszolút MBL hiány vagy a *Hp* fenotípusok szerint vizsgálva (18. táblázat).

**23. ábra.** Dekompenzált májcirrózisos betegekben a spontán bakteriális peritonitis kialakulása a különböző mintázat felismerő receptorok ismert genetikai polimorfizmusainak megfelelően (*NOD2* rizikó variánsok [L1007fsinsC -/C, R702W C>T vagy G908R G>C] és *TLR2* [-16934T>A] vagy *TLR4* [D299G])

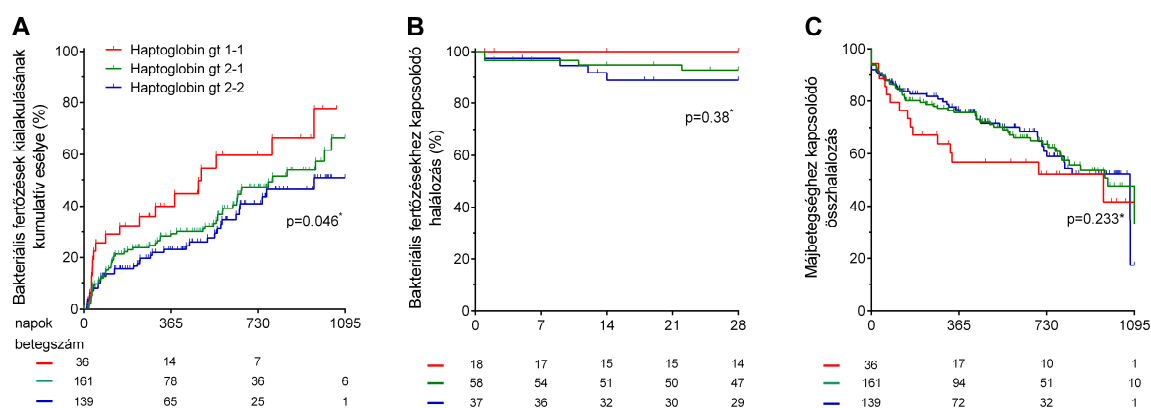


**17. táblázat.** A haptogloblin (Hp) fenotípusoknak és a klinikai faktoroknak a jelentősége a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzés kialakulásában

				Kaplan-Meier analízis		Cox-regressziós analízis		
						Univariációs		Multivariációs
Változók		Esemény/ Eset	Kumulatív valószínűség ± SE (%)	$p^*$ érték	HR (95%CI)	$p$ - érték	HR (95%CI)	$p$ - érték
Összes beteg		113/ 336	63 ± 5,5					
Etiológia	Egyéb	32/ 116	56,5 ± 9	0,012	ref.			
	Alkohol	81/ 220	65,3 ± 6		1,68 (1,11- 2,53)	0,013	1,23 (0,79- 1,91)	0,360
Child-Pugh stádium	A	26/ 110	43 ± 7,7	<0,001	ref.			
	B/C	86/ 217	76,6 ± 6,6		2,67 (1,72- 4,15)	<0,001	2,6 (1,63- 4,15)	<0,001
Hp polimorfizmus	1-1	18/ 36	77,6 ± 11,5	0,046	2,02 (1,15- 3,55)	0,014	2,44 (1,37- 4,34)	0,002
	2-1	58/ 161	66,4 ± 7,6		1,24 (0,82- 1,87)	0,308	1,23 (0,81- 1,86)	0,330
	2-2	37/ 139	50,8 ± 7,4		ref.			

\* $p_{\text{LogRank}}$ ; Hp: haptogloblin; HR: kockázati hányados; CI: megbízhatósági tartomány; SE: standard hiba

24. ábra. Májcirrózisos betegekben a bakteriális infekciók kialakulása (A), az infekcióhoz kapcsolódó halálozás (B), és a májbetegséghez kapcsolódó összhalálozás (C) a haptoglobin (Hp) polimorfizmusoknak megfelelően \*LogRank teszt



18. táblázat. A bakteriális transzlokáció szerológiai markereinek és a mintázat felismerő receptorok genetikai polimorfizmusainak (A) valamint az abszolút MBL hiány és a Hp polimorfizmusok (B) összefüggése

A.

	NOD2 polimorfizmus <sup>a</sup>			TLR2 16934T>A polimorfizmus rs4696480				TLR4 D299G polimorfizmus rs4986790		
	Vad típus	Rizikó allél	p-érték	TT	TA	AA	p-érték	AA	AG	p-érték
<b>Esetszám</b>	204	37		64	104	74		225	17	
<b>EndoCab IgA</b>	96 (50,0%)	15 (46,9%)	0,743	37 (59,7%)	47 (48,5%)	28 (42,4%)	0,140	102 (49,0%)	10 (58,8%)	0,438
<b>LBP (mg/L)<sup>b</sup></b>	17,5 (12,4 – 24,3)	17,9 (12,7 – 34,6)	0,454	17,8 (12,1 – 27)	18,6 (12,8 – 25)	17,1 (12,2 – 27,6)	0,977	17,8 (12,8 – 27)	15,92 (9,4 – 23)	0,378

B.

	Abszolút MBL hiány (<100 ng/mL)			Haptoglobin polimorfizmus			
	Normál	Deficiens	p-érték	1-1	2-1	2-2	p-érték
<b>Esetszám</b>							
<b>EndoCab IgA</b>	172 (52,9%)	16 (41%)	0,160	23 (47,9%)	94 (57%)	67 (48,2%)	0,306
<b>LBP (mg/L)<sup>b</sup></b>	19,4 (13,5-31,9)	21,4 (13-31,6)	0,999	20,5 (13-31,9)	19 (13,8-30,1)	21,7 (15,6-34,4)	0,206

LBP: lipopoliszacharid-kötő fehérje; MBL: mannóz-kötő lektin

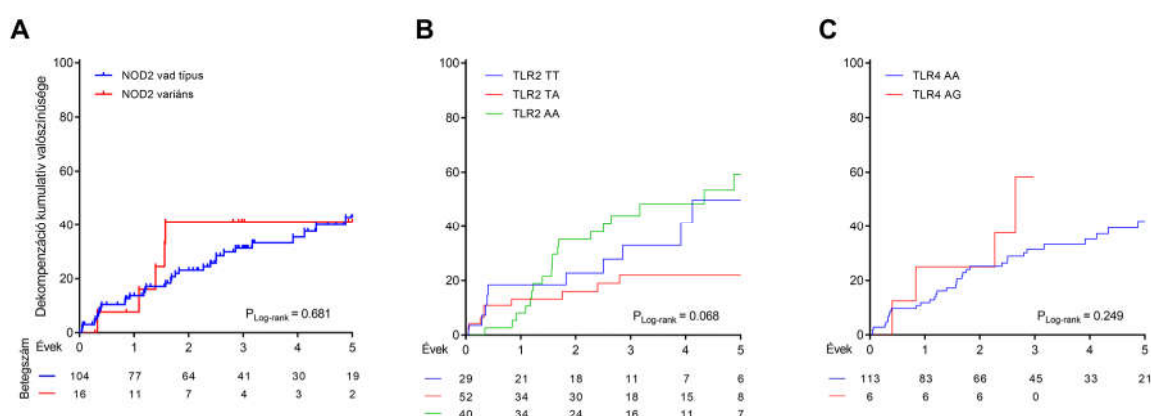
<sup>a</sup> NOD2 rizikó variánsok az alábbiak voltak: R702W C>T, rs2066844; G908R G>C, rs2066845 and L1007fsinsC -/C, rs2066847

<sup>b</sup> medián, IQR (25-75 percentilis tartomány);

*A NOD2 (R702W, G908R and L1007PfsinsC), TLR2 (-16934T>A), TLR4 (D299G) SNP-k előrejelző értéke a dekompenzált betegség stádium kialakulásában*

A tanulmányba történő bevonáskor kompenzált klinikai stádiumban lévő beteg 31,4%-ban (38/121) alakult ki valamilyen dekompenzációs esemény (ascites, nyelőcső varixruptura vagy hepatikus encefalopátia). Az első dekompenzációs eseményig eltelt idő 540 (IQR, 140-913) nap volt. Sem a *NOD2* rizikó variáns ( $p_{\text{LogRank}} = 0,681$ ), sem pedig a *TLR2* és a *TLR4* polimorfizmusok ( $p_{\text{LogRank}} = 0,068$  és  $=0,249$ ) nem bizonyultak kockázati tényezőnek a májcirrózis dekompenzációjának kialakulásában (**25. ábra**).

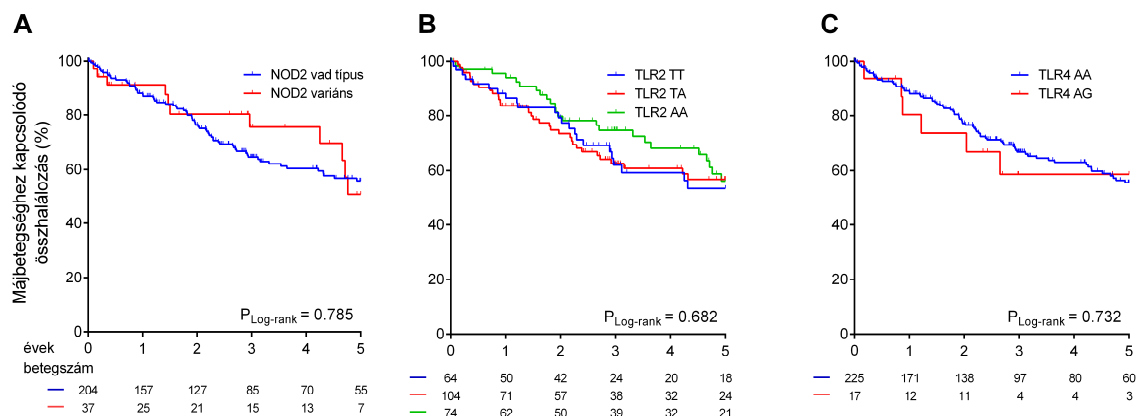
**25. ábra. Kompenzált stádiumú májcirrózisos betegekben a dekompenzáció (ascites, nyelőcső varixruptura, hepatikus encefalopátia) kialakulása a különböző mintázat felismerő receptorok ismert genetikai polimorfizmusainak megfelelően (*NOD2* rizikó variánsok [L1007fsinsC -/C, R702W C>T vagy G908R G>C] és *TLR2* [-16934T>A] vagy *TLR4* [D299G])**



*A NOD2 (R702W, G908R and L1007PfsinsC), TLR2 (-16934T>A), TLR4 (D299G) SNP-k előrejelző értéke a májbetegséghez kapcsolódó összhalálozásban*

A teljes vizsgált betegpopulációban a májbetegséghez kapcsolódó összhalálozás 33,7% volt (82/243). A túlélés jelentősen rosszabb volt azokban a betegekben, akiknek a betegsége előrehaladott stádiumban volt (Child-Pugh B/C stádium vagy ascites jelenléte,  $p_{\text{LogRank}} < 0,001$  mindkét esetben) vagy megelőzően már zajlott bakteriális fertőzésük ( $p_{\text{LogRank}} = 0,033$ ). A *NOD2* variáns genotípusok ( $p_{\text{LogRank}} = 0,785$ ), a *TLR2* és a *TLR4* polimorfizmusok egyik sem bizonyult azonban kockázati tényezőnek az összhalálozás tekintetében ( $p_{\text{LogRank}} = 0,682$  és  $=0,732$ ) (**26. ábra**).

**26. ábra. Májcirrózisban a májbetegséghez kapcsolódó összehalálzás a különböző mintázat felismerő receptorok ismert genetikai polimorfizmusainak megfelelően (*NOD2* rizikó variánsok [L1007fsinsC -/C, R702W C>T vagy G908R G>C] (A) és *TLR2* [-16934T>A] (B) vagy *TLR4* [D299G] (C)**



### 13. MEGBESZÉLÉS (II)

#### 13.1 Májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések előrejelzése

Májcirrózisban a bakteriális fertőzések kialakulásában a kórképhez társuló CAID szindróma fontos szerepet játszik. A bakteriális infekciókkal szembeni megváltozott védekező folyamatok részleteinek pontosabb megismerése és azok klinikai jelentőségének felmérése fontos. Ez ugyanis elősegítheti új szupportív kezelési módok tervezését. Másrészt lehetővé teszi olyan új biomarkerek azonosítását, melyekkel a mindennapi klinikai gyakorlatban a fertőzéses epizódok megbízható előrejelzése lehetővé válik. Ezáltal pedig kiválasztható lesz az infekciók szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport, melynek szorosabb követése, illetőleg szupportív kezelésben történő részesítése leginkább indokolt. Továbbá az antibiotikum profilaxis is tervezhetőbbé válik, melynek fontosságát májcirrózisban az egyre növekvő bakteriális rezisztencia problémája támasztja alá.

Májcirrózisban a bakteriális fertőzések *klinikai kockázati tényezőit* tekintve egyrészt megerősítettük a korábbi irodalmi eredményeket [124], miszerint a súlyosabb betegség stádium és a portális hipertenzió jelenléte saját beteg populációnkban is a legjelentősebb, bakteriális infekciók kialakulására hajlamosító tényezők. Az SBP vonatkozásában már régóta ismertek azok az adatok, miszerint az első epizód lezajlását követően az SBP ismételt kialakulásának a kockázata magas, ezért ezen betegcsoport szekunder profilaktikus antibiotikus kezelésben való részesítése kötelező [218]. A nem-SBP típusú fertőzésekkel kapcsolatos ilyen jellegű adat azonban nem ismert. Saját vizsgálataink figyelemreméltó új eredménye, hogy amennyiben egy adott beteg esetén korábban már zajlott nem-SBP típusú bakteriális fertőzés, egy következő epizód kialakulásának kockázata fokozott azon betegekhez képest, akiknek korábban klinikailag jelentős bakteriális fertőzése még nem volt.



Ez az adat arra enged következtetni, hogy lehetnek még egyéb, a gazdaszervezet részéről olyan tartósan fennálló tényezők, amelyek befolyásolják az adott egyén bakteriális infekciókkal szembeni fogékonyságát. Érdekes módon a megelőző infekcióknak az újabb bakteriális fertőzések kialakulását befolyásoló hatása mind korai, mind pedig az előrehaladott betegség stádiumban megfigyelhető volt.

Májcirrózisban a bakteriális fertőzések kialakulása egyértelműen kedvezőtlenül befolyásolja a betegségnek mind a rövid, mind pedig a hosszútávú prognózisát [36, 40], mely egyaránt igaz az asciteses betegekben jellegzetes bakteriális fertőzés típusra, az SBP-re és a nem-SBP típusú infekciókra is. A fertőzések kialakulásának egyénenkénti kockázatának felmérése éppen ezért az akut ellátás és a hosszútávú gondozása során is fontos klinikai kérdés. A fertőzéses epizódok kialakulása szempontjából leginkább veszélyeztetett betegek pontosabb identifikálásával lehetővé válna ezen csoport szorosabb követése és profilaktikus terápiában való részesítése. Munkánk során új *szserológiai és genetikai tényezőket* keresve olyan, a veleszületett immunitásban fontos szerepet játszó fehérjéket vizsgáltunk, melyeknek az alap kutatás és a korábbi klinikai tanulmányok alapján a bakteriális infekciók kialakulásában szerepük lehet, de májcirrózisban jelentőségüket eddig egyáltalán nem, vagy csak kevésbé vizsgálták.

A *komplement rendszer lektin útvonalának* molekulái döntően a májban termelődnek és mint szérumfehérjék jutnak a keringésbe [313]. Kulcsszerepük van a gazdaszervezet kórokozókkal szembeni természetes védekezésében. A mannóz-kötő lektin (MBL), a fikolinok (FCN) és a kollektinek szolúbilis mintázatfelismerő molekulaként (sPRM) viselkednek, míg a mannóz-kötő lektin asszociált szerin proteázok (MASP) a patogének eliminálásának effektor molekulái [314]. A sPRM-ek szénhidrát felismerő csoportjaikon (CRD) keresztül a mikroorganizmusok széles skáláját képes azonosítani. Monomer proteinlánc formájában szintetizálódnak, majd összekapcsolódásukkal kialakul a multimer szerkezet, mely szükséges a molekula megfelelő működéséhez. A monomer formában ugyanis egyetlen szénhidrát felismerő csoport (CRD) található csak, melynek a felismert szénhidrát molekulához való kötődése gyenge. Az erős kötődéshez sok CRD együttes kapcsolódása szükséges és a multimer valamint a bakteriális fal szabályosan ismétlődő szénhidrát csoportjainak illeszkedésekor jön létre. Ezt követően történik meg a MASP-okkal az összekapcsolódás. A kötődést követően a receptorfehérjék konformációváltozáson mennek át és egyrészt közvetlen módon opszonofagocitózishoz, másrészt pedig komplement aktivációhoz vezetnek [315]. Az MBL esetén a fehérje expresszióját, a multimer forma kialakulását és stabilitását, valamint annak működését az *MBL2* gén kódoló és promoter régiójában elhelyezkedő funkcionális polimorfizmusok határozzák meg. Ezért adott egyénben az MBL szérum koncentrációja és a molekula aktivitása állandó, akut fázis reakció kapcsán sem változik [316,317]. Az *MBL2* génhez hasonlóan az *FCN-2* és *MASP2* gén

promoter és a kódoló régiói is számos SNP-t foglalnak magukba, amelyek szintén jelentős hatással vannak a fehérjekoncentrációra és működésre. Az *FCN-3* génnel kapcsolatosan kevesebb ilyen adat áll rendelkezésre. A jelentős genetikai meghatározottság ellenére a lektin útvonal molekulái esetén azok szérumszintjeinek ismerete jellemzi mégiscsak jobban a tényleges protein koncentrációt és a molekula működését a genotípushoz képest. A promóter párok és a strukturális gén dimorfizmusok közötti jelentős kapcsolási kiegyensúlyozatlanság miatt ugyanis az allél expresszió nem fordítható le egyértelműen a ténylegesen működőképes protein koncentrációra. Igazolt tény, hogy a protein koncentrációt tekintve egy adott genotípus esetén az egyéni különbségek nagyok, és jelentősek az átfedések az egyes genotípusok között is [318,319,320].

A lektin útvonal molekulái esetén a funkcionális fehérjék alacsony szintje a mikrobák elégtelen felismeréséhez és csökkent komplement aktivációhoz, opszonizációhoz, gyulladáscsökkentő citokin szekrécióhoz vezet növelve ezáltal a különféle fertőzések kialakulásának kockázatát [321,322, 323,324]. Ez a hatás klinikailag elsősorban akkor nyilvánul meg, ha az immunrendszer még éretlen (csecsemő- és kisgyermekkorban) [325] vagy működése valamilyen más oldalról is gyengül (szerzett immundeficienciák, gyógyszeres immunszuppresszió [326]). Májcirrózisban a csökkent ellenállóképeség egyik fontos oka az alacsonyabb komplement szint – elsősorban a C3 –, melyet a lektinmolekulák csökkent szintje és az így közvetített opszonizáció romlása tovább súlyosbíthat. A bakteriális felismerés és a baktericid aktivitás zavara miatt a fertőzésekre való fogékonyság pedig fokozódik.

Nagy esetszámú klinikai tanulmányainkban elsőként vizsgáltuk komplex módon a komplement rendszer lektin útvonalának molekuláit májcirrózisos betegekben, és azt találtuk, hogy mind az sPRM-ek (MBL, FCN-2 és FCN-3), mind pedig az effektor MASP-2 molekula szérumszintjei szignifikánsan alacsonyabbak az egészséges egyénekéhez képest. Két korábbi, kis esetszámú tanulmány eredményei megerősítik saját vizsgálatunkét. *Laursen és mtsai.* [327] a szérumszintjeit FCN-2 és FCN-3 szinteket alkoholos eredetű májcirrózisos betegekben (n=20) alacsonyabbnak találták. Hasonlóan *Hoang és mtsai.* [328] is szignifikánsan alacsonyabb FCN-2 szinteket írtak le krónikus HBV fertőzés talaján kialakult májcirrózisban (n=120). Mindössze egyetlen, krónikus HCV fertőzött betegekben (n=21) elvégzett vizsgálat [329] számolt csak be szignifikánsan magasabb szérumszintjeiről májcirrózisban egészséges kontroll egyénekhez képest. A különféle lektin molekulák csökkent szérumszintjének májcirrózisban nagy valószínűség szerint az a magyarázata, hogy a hepatociták károsodott szintetikus kapacitásának miatt csökken a termelődésük. Ezt a feltételezést támasztja alá az az eredményünk, hogy a lektin molekulák szérumszintjei a betegség súlyosságának megfelelően fokozatosan csökkennek és legkifejezettebben az előrehaladott betegség stádium esetén észlelhetők. Ugyanakkor az abszolút MBL hiány

(<100 ng/ml szérum szint) előfordulási gyakorisága májcirrózisos betegeinkben megegyezett az egészséges magyar kontroll populációban (10,7% vs. 15,6%) talált arányokkal. Az abszolút MBL hiány nem mutatott összefüggést a májcirrózis súlyosságával, vagy a betegség specifikus szövődmények jelenlétével sem.

Prospektív klinikai tanulmányunkban a bakteriális infekciók kialakulásának kumulatív valószínűségét szignifikánsan magasabbnak találtuk abszolút MBL hiányos betegeknél az MBL kompetens egyénekével összehasonlítva. Továbbá az abszolút MBL hiány független kockázati tényezőnek bizonyult a betegség súlyosságától is, mely májcirrózisban az infekciós epizódok ismert klinikai kockázati tényezője. Irodalmi adatok szerint májtranszplantációt követően szintén gyakoribbnak találták az életet veszélyeztető súlyos fertőzések megjelenését a donor MBL deficienciája esetén [330, 331, 332]. Az MBL molekula feltehetőleg nemcsak a szisztémás, hanem a lokális immunvédekezésben is fontos szerepet játszik [333], gátolva a bélflóra át történő BT-t. Az *MBL2* gén transzkripciója a gyulladt vékonybelet infiltráló immunsejtekben fokozódik. Ismert az is, hogy az MBL a vékonybél nedvbe is kiválasztásra kerül [334, 335, 336]. Az MBL deficiens betegek valószínűleg kevésbé képesek védekezni a bélflóra át bejutó baktériumokkal szemben MBL kompetens társaikhoz képest. Ezt támogathatja az az adat, miszerint az SBP – melynek patogenezisében kulcsszerepet játszik a BT – előfordulását gyakoribbnak találták hepatitis B vírusfertőzés talaján kialakult májcirrózisos betegeknél, amennyiben azok MBL hiányban szenvedtek [337].

Az MBL deficienciához hasonlóan a bakteriális infekciók kumulatív valószínűsége mind a csökkent FCN-2, mind pedig a csökkent FCN-3 szintek esetén is egyaránt magasabb volt. Amennyiben mindkét fikolin molekula szérumszintje egyidejűleg csökkent a kockázat még tovább fokozódott. Az alacsony fikolin szinteknek a bakteriális infekciók kialakulásával való összefüggése nem volt független a májbetegség súlyosságától. Ezek az eredmények is arra utalnak, hogy a csökkent fikolin szintek előrehaladott májcirrózisban a májsejtek szintetikus kapacitás-károsodásának következményei, és nincs olyan jelentős helyettes, ami ezt a funkciójukat pótolni tudja. A csökkent fikolin szintek a CAID újonnan azonosított fontos, szerzett alkotóelemének tekinthetők. Az ismert klinikai és szerológiai kockázati tényezők mellett a csökkent fikolin szintek CAID komponensként való azonosítása prognosztikai szempontból ugyan nem hordoz új információt és kockázatbecslő mátrix modellbe való bevonásra nem lesz alkalmas, patofiziológiai szempontból mégis figyelemre méltó új felismerésnek tekinthető. Az sPRM molekulák a nem-antibiotikum alapú infekció profilaxis célpontjai lehetnek májcirrózisban. Előrehaladott betegség stádium esetén, amikor a májműködés javulása májtranszplantáció nélkül már nem lehetséges, a CAID komponenseinek korrekciója csökkenthetné a kialakuló, és döntően halálhoz vezető infekciók gyakoriságát és így hozzájárulhatna a várólistán a túlélés javításához. Az MBL

esetén ismertek olyan pre-klinikai és fázis 2 vizsgálatok, mely szerint MBL deficiens betegekben az MBL szint helyreállítása plazma eredetű (pdMBL) vagy rekombináns (rMBL) fehérje intravénás bevitelével javította a túlélést; biztonságosnak és hatékonynak bizonyult [338]. Daganatos gyermekekben, akiknek ismert MBL deficienciájuk volt, kemoterápia következtében kialakult neutropénia esetén heti egy-két alkalommal adott 200-300 g/tskg pdMBL infúzióval normál plazma MBL szint volt elérhető és fenntartható [339], [340]. Hasonló vizsgálatok végzése fikolin deficiencia esetén is jelentőséggel bírhat.

A MASP-2 a lektin útvonal központi, de nem egyetlen aktivátora. Miután a lektin típusú sPRM molekulák kötődnek a célmolekulájukhoz, MASP-ok hasítása megtörténik. Az aktiválódás pedig elindítja a proteolitikus kaszkádot, ami a membrán károsító komplex létrehozásához és a patogének líziséhez vezet [323]. Saját tanulmányunkban a szérum MASP-2 szintek nem függtek össze a bakteriális fertőzések kialakulásának gyakoriságával májcirrózisban. A MASP-2 antigén szint azonban nem feltétlenül jelzi a molekula funkcionális aktivitását. Vizsgálatunk korlátozó tényezője, hogy az antigén mérés mellett nem végeztünk funkcionális analízist, így nem zárható ki, hogy bár a MASP-2 szint nem, ugyanakkor a MASP-2 aktivitás összefügghet a vizsgált klinikai kérdéssel. Az MBL szérum antigén szint meghatározás esetén ismert, hogy az pontosan jelzi a működő molekulákat is. Szoros összefüggés ismert továbbá mind a mannozokötő assay, mind pedig a komplement aktivációs C4b depozíciós assay során meghatározott MBL funkció, és az általunk használt módszerrel mért MBL koncentrációk között [243]. Hasonló vizsgálatok a MASP-2 esetén nem ismertek az irodalomban.

A komplement rendszer lektin molekuláihoz hasonlóan a *haptoglobin* (*Hp*) is elsősorban a májban szintetizálódik és onnét kerül a keringésbe. Az erős antioxidáns hatás [341, 342] mellett (hemoglobin [Hgb] kötés) a fehérje gyulladásgátló és immunmoduláns hatásokkal is rendelkezik, mely a Hp-nak a PRR-okhoz való kötődésén keresztül valósul meg. A molekulának kulcsszerepe van mind az akut, mind pedig a krónikus gyulladós folyamatok mérséklésében, a tolerancia indukcióban és a szöveti regenerációban. A Hp-Hgb komplex egyik ilyen jelentős receptora a retikuloendoteliális rendszer (RES) sejtjein, a monocitákon és a makrofágokon található scavenger receptor (CD163). A CD163 egyrészt a Hp-Hgb komplex endocitotikus receptora, másrészt bakteriális szenzorként működve a lokális immunválasz elindításában játszik szerepet [343]. A Hp-Hgb komplex kötődik a granulociták és az NK sejtek felszínén elhelyezkedő CD11b receptorhoz (CR3) is. A kötődésének azonban inkább szabályozó funkciója van, a komplex eltakarítása szempontjából a jelentősége kisebb. A Hp továbbá egyike azon molekuláknak, melyek képesek a veleszületett és a szerzett immunrendszer működését összekapcsolni és az immunválaszt optimalizálni. Kötődik a B sejtek felszínén lévő CD22-höz és a CD4+ és CD8+ T limfociták többségéhez is. A Hp csökkenti a LPS indukálta T- és B-limfocita proliferációt és

funkciót, valamint befolyásolja a Th1/Th2 egyensúlyt [344, 345, 346]. Az MBL-hez hasonlóan a Hp esetén is ismert extrahepatikus képződése. Egyrészt különféle szövetekben, köztük a vékony- és vastagbélben is lokálisan expresszálódik, másrészt a monocitákból és a granulocitákból, melyek a Hp *de novo* szintézisére is képesek, a gyulladás helyén felszabadul. A Hp így autokrin és parakrin módon hatva a gyulladás és az immunválasz lokális szabályozásában is részt vesz.

A molekula alfa láncát kódoló gén polimorfizmusa következtében három eltérő szerkezetű Hp molekula (Hp1-1, 1-2, 2-2) képződik. A Hp fenotípus egyértelműen azonosítja az egyén genotípusát. A Hp fenotípusában megmutatkozó strukturális különbségek jelentős működésbeli különbségekkel is járnak a molekula antioxidáns, scavenger és immunregulatorikus funkcióit tekintve. A Hp polimorfizmus emiatt különféle gyulladásos és autoimmun kórkép lefolyását módosíthatja [347]. Kevés adat áll rendelkezésre arról, hogy az egyes Hp fenotípusok esetén az eltérő immunmoduláló képesség hogyan befolyásolja a bakteriális infekciók kialakulását és lefolyását. *Bowman és mtsai.* [348] feltételezés szerint a Hp1 allél intragénikus duplikációját követően kialakult Hp2 allél, és az így megjelenő Hp2-1 illetőleg Hp2-2 geno/fenotípus, gyors elterjedését az magyarázza, hogy szelektív rezisztenciát biztosít a behatoló kórokozókkal szemben. Egy kis esetszámú klinikai tanulmányban a Hp1-1 fenotípus esetén gyakoribbnak találták az életet veszélyeztető *Streptococcus* infekciók előfordulását [349].

Prospektív klinikai tanulmányunkban elsőként vizsgáltuk a Hp fenotípusok jelentőségét a májcirrózishoz társuló bakteriális infekciók kialakulásában. A különböző Hp fenotípusok megoszlása májcirrózisban megegyezett az egészséges kontroll populációban talált arányokkal (Hp1-1: 10,7% vs. 11,5% , Hp2-1: 47,9% vs. 46,1%, Hp2-2: 41,4% vs. 42,4%). A bakteriális infekciók kialakulásának kumulatív valószínűségét szignifikánsan magasabbnak találtuk a Hp1-1 fenotípusú betegekben a másik két fenotípussal rendelkezőkhez képest. Az infekciós epizódok kialakulása szempontjából a Hp1-1 fenotípus jelenléte a betegség súlyosságától független kockázati tényezőnek bizonyult. A Hp1-1 fenotípus esetén a bakteriális infekciókkal szemben észlelt fokozott fogékonyságot magyarázhatja ezen fenotípushoz társuló csökkent immunreaktivitás (alacsonyabb B és CD4+ T limfocita szám [ 350 ] és a prosztaglandin szintézis erőteljes gátlása [ 351 ]). A Hp1-1 molekula bakteriosztatikus funkciója, illetőleg a patogének megfelelő elimináláshoz elengedhetetlenül szükséges Th1 válasz kialakulását elősegítő hatása is gyengébb a Hp2-2-molekulához képest. Sok kórokozónak vasra van szüksége az alapvető anyagcsere folyamatokhoz, melyet a Hgb-Hp komplex bekebelezése útján vesznek fel. A kis dimer szerkezetű Hp1-1-vel szemben a polimer szerkezetű Hp2-2-s fenotípus ezt lehetetlenné teszi, így akadályozza a baktériumok szaporodását. Ráadásul a multimer szerkezetű Hp2-2 több baktériumkötő hellyel rendelkezve agglutinálja azokat, tovább gátolva szaporodásukat. Ezáltal a polimer

formák egy természetes védelmet jelentenek számos kórokozóval szemben [348]. A Hp1-1 fenotípus esetén a Th1 válasz relatív hiánya észlelhető, mely a makrofágok CD163 receptorához történő kapcsolódást követő Th2 típusú elsősorban anti-inflammatorikus citokinek (IL-6 és IL-10) fokozott indukciója miatt alakul ki. A Hp2-2 fenotípus gyengébb induktora az anti-inflammatorikus citokineknek, és a T sejt választ elsősorban a Th1 irányba tolja [346]. A Th1 típusú celluláris immunválasz alapvető fontosságú a patogén baktériumok eliminációjában [352], míg a Th2 válasz a gyulladásos folyamatok lecsengéséhez, a szöveti gyógyuláshoz nélkülözhetetlen.

A T sejt válasz egyensúlyának különös jelentősége lehet lokálisan, az extravaszkuláris térben. A Hp immunvédekezésben betöltött jelentős lokális szerepére utal, hogy a fehérje nagy mennyiségben szintetizálódik a tüdőben is pulmonális fertőzések során. A fehérjeszintézis elsősorban az alveoláris epitél sejtekben és makrofágokban zajlik, párhuzamosan a fokozott CD163 expresszióval [353]. A Hp-t a legkülönbözőbb testfolyadékokban is megtalálták, mint például az ascitesben [354]. A Hp a gyulladás helyén a granulocitákból is felszabadul [355]. Saját még nem publikált megfigyelésünk, hogy mind a haptoglobin mRNS, mind pedig maga a fehérje fokozott mennyiségben van jelen különféle vékony- és vastagbélgyulladásban szenvedő betegek bélbiopsziás mintáiban. Cirrózisban ismert a vékonybél gyulladásos állapota, mely hozzájárul a BT fokozódásához. Feltételezhető, hogy a Hp1-1 fenotípus a Hp2-2-höz képest lokálisan egy kevésbé erőteljes védelmi vonalat hoz létre és így kevésbé képes akadályozni a baktériumoknak a szisztémás keringésbe való jutását, és így a fertőzések kialakulását.

*A membránhoz kötött és a citoplazmatikus PRR-ok* funkcionális következménnyel járó variáns genotípusai esetén a bakterális patogének érzékelése és azok eliminációja megváltozik, melynek következtében a veleszületett immunrendszer működése zavart szenved. A korábbi, funkcionális PRR génvariánsokkal foglalkozó korai tanulmányokat dekompenzált májcirrózisos, asciteses betegek körében végezték és döntően az SBP kialakulására fókuszáltak [128, 130, 356, 357]. Legtöbbjünkben a *NOD2* allélvariánsok jelenléte az SBP kialakulásának kockázati tényezőjének bizonyult, melyet saját betegkohorszunkban is meg tudtunk erősíteni. Egy nemrégiben megjelent tanulmány azonban nem tudta igazolni, hogy a *NOD2* variáns befolyásolná az SBP kialakulásának valószínűségét. [358]. Az SBP kialakulásának összefüggése a *TLR2* genotípusokkal egyelőre ellentmondásos. *Nischalke* [130], illetve *Lutz és mtsai.* [359] tanulmányaiban a *TLR2* (-16934 TT) genotípus összefüggést mutatott az SBP kialakulásával, azonban a *TLR2* R753Q és a P631H mutációk nem. Ezzel szemben *Bruns és mtsai.* arról számoltak be, hogy a *TLR2* (-16934 T>A) nem, míg a *TLR2* R753Q polymorphismus fokozta az SBP kialakulásának kockázatát [357]. A *TLR4* (D299G, rs4986790)-vel kapcsolatos irodalmi

adatok SBP vonatkozásában nem ismertek. Saját betegkohorszunkban az SBP gyakorisága nem különbözött az eltérő *TLR2* (-16934 T>A, rs4696480) vagy *TLR4* (D299G, rs4986790) genotípussal rendelkező betegcsoportban. Fontos megemlíteni azonban, hogy saját betegkohorszunkban az asciteses betegek aránya relatíve alacsony volt (n=88). Nem volt lehetséges ezért elemezni a PRR variánsok összefüggését a különböző SBP típusokkal (tenyésztés negatív/ pozitív esetek vagy bakterascites).

Nem-cirrotikus betegekben korábban már leírták, hogy a veleszületett immunrendszer PRR-jeit érintő különféle funkcionális polimorfizmusok fontos szerepet játszanak a bakteriális fertőzésekkel vagy a septicus állapottal szembeni fogékonyság kialakulásában, elsősorban szerzett immundeficienciák esetén (pl. akut leukémia vagy allogén őssejt transzplantáció) [360, 361]. Emellett, kritikus állapotú betegekben a *NOD2/TLR4* kombináció esetén magasabbnak bizonyult a tenyésztéssel igazolt bakterémia előfordulási gyakorisága is [362]. Májcirrózisban a nem-SBP típusú bakteriális infekciók vonatkozásában hasonló jellegű adatok csak szórványosan állnak rendelkezésre. Saját betegkohorszunkban ezért a betegség stádiumainak teljes spektrumát átfogóan három különböző PRR gén funkcionális SNP-inek szerepét tanulmányoztuk a nem-SBP típusú bakteriális infekciók kialakulásában. A *NOD2*, *TLR2* és *TLR4* génvariánsok egyike sem társult azonban a nem SBP-típusú bakteriális fertőzések fokozott kockázatával. Tanulmányunk korlátja, hogy az általunk vizsgált kohorsz nagy esetszáma sem tette lehetővé a PRR variánsok és a különböző lokalizációjú infekciók közötti esetleges összefüggések feltárását az egyes alcsoportokban előforduló alacsony esetszámok miatt. Májcirrózisos betegekben eddig mindössze egy retrospektív tanulmány (N=111) számolt be arról, hogy előrehaladott betegségstádium esetén a *TLR4* (D299G, rs4986790) variáns fokozta a bakteriális infekciók kialakulását [129]. Ugyanakkor egy nagy retrospektív kohorszban (n=336), melyhez egy hasonló létszámú validációs kohorsz vizsgálata is megtörtént, egy másik *TLR4* variáns (c.+1196C/T, rs4986791) nem fokozta a bakteriális infekciók kialakulásának kockázatát [131]. A PRR család két legfontosabb tagja – a TLR-ek és a NOD-szerű receptorok – szinergikus módon működnek a kórokozókkal szembeni immunválasz kialakulásában [363]. Saját betegkohorszunkban a *NOD2*, *TLR2* és *TLR4* génvariánsok ezen ismert tény ellenére sem mutattak összefüggést a fertőzésekre való fokozott hajlammal semmilyen kombinációban sem. Tekintve, hogy a CAID egy dinamikusan változó folyamat a májbetegség progressziója során [45], ésszerű volt azt feltételezni, hogy a bakteriális fertőzésekkel szembeni veleszületett fogékonyság eltérő mértékben befolyásolhatja az infekciós epizódok kialakulásának tényleges kockázatát a betegség különböző stádiumaiban. Az előrehaladott májcirrózisban ugyanis a kezdeti stádiumhoz képest egyre inkább kimerülnek a kompenzatórikus mechanizmusok. A PRR génvariánsok hatását a különböző betegsúlyosságú alcsoportokban vizsgálva ugyanakkor nem tudtunk

különbséget kimutatni. A nem SBP-típusú bakteriális infekciók kockázatát a vizsgált PRR génvariánsok nem fokozták, sem a májcirrózis kompenzált, sem pedig a dekompenzált stádiumában. Ezen eredmények alátámasztják, hogy májcirrózisban a bakteriális fertőzések kialakulását tekintve a CAID szerzett tényezői sokkal inkább kockázati tényezőnek számítanak, mint a különféle PRR-ek funkcionális genetikai polimorfizmusai.

A kóros BT a bakteriális infekción túl szorosan összefügg a májcirrózis számos egyéb, klinikailag jelentős szövődményével [69]. Crohn-betegségben a *NOD2* génvariánsai, és többféle *TLR* polimorfizmus is hozzájárulnak a kóros BT kialakulásához [364, 365]. Dekompenzált májcirrózisos betegekben az egyik *NOD2* variáns (p.G908R) megléte esetén a bakteriális DNS fragmentumok fokozott átjutását találták a hasúri folyadékba [366]. Ugyanezen *NOD2* variáns jelenléte esetén a patológiás BT gyakrabban alakult át mikrobiológiailag igazolt SBP-vé [367, 368]. A *TLR2* (-16934 T>A, rs4696480) és a *TLR4* (D299G, rs4986790) polimorfizmusok szintén összefüggést mutattak a bél felől kiinduló megnövekedett szisztémás antigén terheléssel. Ezen variáns genotípusok esetén a szérumban emelkedett lipoteikon sav, LPS és bakteriális DNS jelenlétét lehetett igazolni [369]. Tanulmányunkban mind szerológiai, mind klinikai megközelítésből tanulmányoztuk a különböző PRR génvariánsok szerepét a BT-ra nézve. Először is megvizsgáltuk a *NOD2* és *TLR2* és *TLR4* SNP-k hatását a BT következtében kialakuló szerológiai válaszra. Saját vizsgálatunkban *Piñero* és *mtsai.*-tól eltérő szerológiai markereket választottunk [369]. Az IgA típusú endoCab antitest gyakorisága és a szérumban LBP szintek azonban nem különböztek az egyes PRR genotípusok szerint; akár a teljes betegkohorszot néztük, akár az ascites jelenléte vagy hiánya alapján képzett alcsoportokat. Másodszor, megpróbáltuk igazolni azt a feltételezést, miszerint ha a PRR génvariánsok összefüggnek a BT-vel, akkor májcirrózisban korrelálniuk kell a felgyorsult betegségprogresszióval is, mint például az első dekompenzációs epizód kialakulása vagy a májbetegséghez kapcsolódó halálozás. Saját munkánk során elsőként vizsgáltuk az irodalomban a különféle PRR génvariánsok és a májcirrózishoz társuló dekompenzációs események összefüggését. A *NOD2*, a *TLR2* és a *TLR4* génvariánsok azonban nem befolyásolták a dekompenzált betegségstádium kialakulását. A PRR génvariánsok hatását a mortalitásra már korábban is kutatták, de ellentmondásos eredmények születtek. *Appenrodt* és *mtsai.* négyszer gyakoribban találták a halálozás kockázatát májcirrózisos betegekben a variáns *NOD2* allélek megléte esetén [128]. A mi eredményeinkkel egybehangzóan *Bruns* és *mtsai.* sem tudtak összefüggést igazolni a *NOD2* általunk is vizsgált variánsai és a fokozott mortalitás között [356].



## 14. EREDMÉNYEK (III/1)

### 14.1 Májcirrózishoz társuló bakteriális transzlokáció előrejelzése [370, 371]

#### 14.1.1 Anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA)

##### Előfordulási gyakoriság és jellegzetességek

Az ANCA IgA és IgG előfordulási gyakoriságait májcirrózisban és az egyéb nem cirrotikus CLD-ben a **19. táblázat** foglalja össze. Az ANCA IgA és/vagy IgG pozitivitás szignifikánsan gyakoribb volt minden CLD csoportban az egészséges kontroll csoporthoz képest. A CLD csoporton belül májcirrózisban volt leggyakoribb az ANCA szeropozitivitás és ez szignifikánsan magasabb volt a nem-cirrózisos CLD csoportokhoz képest ( $OR_{ANCA_{Total}}: 1,96$ ;  $95\%CI: 1,28-3,00$ ;  $p<0,01$  krónikus HCV fertőzés és  $OR_{ANCA_{Total}}: 4,37$ ;  $95\%CI: 2,76-6,90$ ;  $p<0,001$  PBC esetén).

#### 19. táblázat. ANCA előfordulási gyakorisága krónikus májbetegekben és egészséges kontrollokban

	N	Összes ANCA pozitív*	ANCA IgA#	ANCA IgG§	ANCA IgA kizárólag	ANCA IgG kizárólag	ANCA IgA és IgG
<b>Különböző etiológiájú cirrózis</b>	385	281 (73,0%)	201 (52,2%)	140 (36,4%)	141 (36,6%)	80 (20,8%)	60 (15,6%)
<b>Krónikus HCV cirrózis nélkül</b>	119	69 (58,0%)	13 (10,9%)	62 (52,1%)	7 (5,9%)	56 (47,1%)	6 (5,0%)
<b>PBC cirrózis nélkül</b>	102	39 (38,2%)	28 (27,4%)	15 (14,7%)	24 (23,5%)	11 (10,8%)	4 (3,9%)
<b>Egészséges kontroll</b>	100	4 (4,0%)	0 (0,0%)	4 (4,0%)	0 (0,0%)	4 (4,0%)	0 (0,0%)

HCV = hepatitis C vírus, PBC = primer biliáris kolangitisz, HC = egészséges kontroll

\* $p<0,01$  krónikus HCV és májcirrózis vagy PBC között;  $p<0,001$  bármely másik két csoport között az összes ANCA esetén

# $p<0,01$  krónikus HCV és PBC között;  $p<0,001$  bármely másik két csoport között az ANCA IgA vonatkozásában

§ $p=0,014$  PBC és HC között;  $p<0,01$  krónikus HCV és cirrózis között;  $p<0,001$  bármely másik két csoport között az ANCA IgG esetén

Az immunglobulin izotípusokat tekintve az ANCA IgA szignifikánsan gyakrabban fordult elő májcirrózisos betegekben (52,2%) összehasonlítva a krónikus HCV fertőzés (10,9%), illetve PBC (27,4%) esetén találtakhoz képest ( $p<0,001$  mindkét esetben). Az ANCA IgG ezzel

szemben a krónikus HCV fertőzött betegcsoportban fordult elő leggyakrabban (52,1%) (májcirrózis: 36,4%;  $p < 0,01$  és PBC: 14,7%;  $p < 0,001$ ). A HCV fertőzött betegek közül egy sem szenvedett ANCA asszociált vaszkulitiszben.

A májcirrózisban előforduló ANCA antitestek előfordulási gyakoriságát és azok izotípus összetételét saját UC betegeiben ( $n=178$ ) találtakkal is összevetettük [372], ugyanis az ANCA-t a gyulladáscsökkentő bélbetegségek közül az UC jellegzetes szerológiai markereként tartja számon az irodalom [150]. Az ANCA IgA és/vagy IgG pozitívitas UC-ben nem különbözött a májcirrózisban talált előfordulási aránytól (73,6% vs. 73%,  $p=0,919$ ), ugyanakkor UC-ben az ANCA pozitív esetek 95,4%-ban (125/131) az antitest IgG izotípusú volt. Az IgA izotípusú ANCA a pozitív esetek 55%-ban (72/131) volt jelen és az esetek jelentős részében az IgG izotípusú antitesttel együtt fordul elő.

Az ANCA izotípusok fluoreszcens festődési mintázatai is eltérőek voltak a különböző CLD csoportok között. Májcirrózisos betegekben az IgA típusú ANCA dominánsan C-ANCA-nak megfelelő mintázatot mutatott (46,3%), míg az IgG izotípusú ANCA elsősorban atípusos P-ANCA mintázatnak felelt meg leggyakrabban (51,1%). A másik két mintázat megközelítőleg azonos gyakorisággal fordult elő mindkét esetben (IgA izotípusú ANCA esetében atípusos P-ANCA: 22,4% és P-ANCA: 31,3%; IgG típusú ANCA esetében P-ANCA: 27,3% és C-ANCA: 21,6%). Ezzel szemben izotípustól függetlenül (IgA és IgG esetén is) krónikus HCV-ben szenvedők (84,6% és 82,5%), illetve PBC betegek (82,5% és 86,7%) között a leggyakoribb fluoreszcens festődési mintázat az atípusos P-ANCA volt. Májcirrózisban az ANCA pozitív betegek 15,6%-a, krónikus HCV-s betegek 5,0%-a, míg a PBC-s betegek 3,9%-a esetén volt mindkét ANCA izotípusra (IgA és IgG) pozitív. Ezen kettős pozitívítással rendelkező szérumban a különféle immunglobulin izotípusokat összehasonlítva a fluoreszcens festődési mintázat egyezőségében eltérést tapasztaltunk az egyes betegcsoportok között. Krónikus HCV betegekben ANCA mintázat szempontjából teljes volt az egyezés (100%-os konkordancia) anti-IgA és anti-IgG szekunder antitesteket alkalmazva, míg PBC betegek és májcirrózisos betegek esetén csak 50,0% és 35,0%-ban volt azonos a fluoreszcens festődési mintázat. Colitis ulcerosus betegekben az ANCA mintázat kizárólag atípusos P-ANCA volt.

A májcirrózisban képződő IgA izotípusú ANCA antitesteket szemikvantitatív IIF módszerrel karakterizáltuk (szubtipizálás). Egyidejűleg meghatároztuk egyrészt a különféle IgA szubtipusok arányát (IgA1 és IgA2), másrészt a szekretoros komponens (SC) jelenlétét. Az ANCA IgA2 szubtipus aránya jelentősen emelkedett volt ( $46,2 \pm 8,5\%$ ) és csak kevésbé maradt el az ANCA IgA1 szubtipushoz képest ( $53,8 \pm 8,5\%$ ). Az IgA2 arány megoszlása a három különböző ANCA mintázat esetében nagyon hasonló volt (C-ANCA:  $45,8\% \pm 8,1\%$ ; P-

ANCA:  $48,0 \pm 6,8\%$  és atípusos P-ANCA:  $44,9 \pm 8,6\%$ ). Májcirrózisban a SC jelenlétének aránya magas volt. Az ANCA IgA pozitív szérumminták mintegy 86,8%-a volt pozitív SC-re.

Az ANCA IgA antitestek antigén specificitását vizsgálva az anti-PR3 és anti-MPO pozitivitás gyakorisága alacsonynak bizonyult. A P-ANCA pozitív minták 4,9%-a volt pozitív anti-MPO antitestre, míg a C-ANCA pozitív mintáknak 16,5%-a anti-PR3-ra.

### 14.1.2 Anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) és anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> antitestek

#### Előfordulási gyakoriság és jellegzetességek

Az ASCA IgA és IgG, valamint az anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> IgA antitestek előfordulási gyakoriságait májcirrózisban és az egyéb nem-cirrotikus CLD-ben a **20. táblázat** foglalja össze.

Az ASCA IgA és/vagy IgG, valamint az anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> pozitívítások is szignifikánsan gyakoribbnak bizonyultak májcirrózisban az egészséges kontroll csoporthoz ( $OR_{ASCA}$ : 3,28, 95%CI: 1,83-5,89;  $OR_{anti-OMP Plus^{TM}}$ : 6,69, 95%CI: 3,88-11,55) vagy a nem-cirrózisos CLD csoporthoz képest ( $p < 0,001$  mindkettő esetén). A májcirrózisos betegcsoportban az alkoholos és nem-alkohol etiológia szerint azonban nem találtunk különbséget az ASCA és az anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> szeropozitivitásban.

#### 20. táblázat. Anti-mikrobiális antitestek előfordulási gyakorisága krónikus májbetegekben és egészséges kontrollokban

	Esetszám	ASCA IgA és/vagy IgG	Anti-OMP Plus <sup>TM</sup> IgA
<b>Különböző etiológiájú cirrózis</b>	286	110 (38,5%)*	179 (62,6%)*
<b>Krónikus HCV cirrózis nélkül</b>	124	11 (8,9%)#	3 (2,4%)#
<b>Autoimmun májbetegségek cirrózis nélkül</b>	266	59 (22,2%)	44 (16,5%)
<b>Egészséges kontroll</b>	100	16 (16%)	20 (20%)

HCV = hepatitis C vírus; HC = egészséges kontroll

\* $p < 0,001$  májcirrózis és krónikus HCV, autoimmun májbetegségek, valamint HC között

# $p < 0,001$  krónikus HCV és autoimmun májbetegségek, valamint HC között

A májcirrózisban észlelt kvalitatív és kvantitatív anti-mikrobiális választ összevetettük egyéb, krónikus BT-val járó kórképek esetén megfigyelttel. A saját CD (n=271 vagy 557) [373, 374] és kezeletlen cöliákias betegeinkben (n=82) [375] talált különféle antitestek előfordulási gyakoriságait és a titereket a **21. táblázat** foglalja össze. Az anti-mikrobiális antitesteket a gyulladáshoz vezető bélbetegségek közül ugyanis a CD jellegzetes szerológiai markereiként tartja számon az irodalom, de kezeletlen cöliákias betegeinkben is gyakran előfordulnak [150]. Amíg májcirrózisban az anti-mikrobiális antitestek elsősorban IgA dominanciát mutattak, addig CD-ben az IgA és IgG izotípusú antitestek arányát azonosnak

találtak. Az ASCA IgA előfordulási gyakorisága CD-ben összességében magasabb volt, mint májcirrózisban (52,6% vs. 33,9%,  $p < 0,001$ ), azonban annak előrehaladott stádiumában ez a különbség eltűnt (Child C vs. CD: 56,6% vs. 52,6%,  $p = NS$ ). Hasonló eredményt mutatott a kvantitatív ASCA válasz is (medián titerek [IQR], CD: 26,0 [11,2-75,4] U vs. LC: 18,2 [11,0-32,2] U,  $p < 0,001$ , míg Child C: 31,7 [18,4-47,4] U,  $p = NS$ ). Az anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> antitest pozitív aránya és az antitest titerek májcirrózisban voltak a legmagasabbak. Az anti-glikán antitestek előfordulási gyakorisága CD-ben és kezeletlen cöliákias betegekben (Csoport 1, n=82) nem különbözött (59,1% vs. 65,9%,  $p = NS$ ). Cöliákiában ugyanakkor kellően hosszú ideig tartó sikeres gluténmentes diétát (GFD) követően (Csoport 3, n=75) az antitestek előfordulási gyakorisága nem különbözött az egészséges kontrolloktól (gASCA: 13,3% vs. 14%, AMCA IgG: 1,3% vs. 0%, ALCA IgG: 6% vs. 2,1%, ACCA IgA: 4,2% vs. 6%, bármely glikán: 20% vs. 21% és anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> IgA: 30,7% vs. 20%).

Megvizsgáltuk az ASCA kimutatására használt különböző típusú assay-k (konvencionális vs. glikán ELISA) működését és laboratóriumi, illetőleg klinikai összevethetőségét is [374] A gASCA diagnosztikus hatékonysága (Glycominds, AUROC: CD [n=557] vs. UC [n=95]: 0,76; CD vs. HC [n=100]: 0,75) megegyezett a konvencionális ASCA IgG-jével (INOVA, 0,75 és 0,76, vonatkozólag). A gASCA és az ASCA IgG a CD betegek 50,4% és 50,6%-ban fordult elő. A két teszt kombinálásával a szeropozitivitás 58,9%-nak adódott. A szeropozitív betegek 83,5%-ban mindkét teszt egyidejűleg pozitív volt és csak a szeropozitív esetek kis hányadát (gASCA: 8,4% [n=47] és ASCA IgG: 8,3% [n=46]) azonosította csak az egyik teszt pozitívnak. A súlyozott kappa koefficiens is jó egyezést mutatott a két teszt között ( $\kappa = 0,67$ ,  $p < 0,001$ ). A gASCA diagnosztikus pontossága (CD vs. HC és CD vs. UC: szenzitivitás: 51% és 51%; PPV: 78% és 84% és NPV: 63% és 63%, vonatkozólag) szintén nagyon hasonló volt az ASCA IgG-hez képest (CD vs. HC és CD vs. UC: szenzitivitás: 51% és 51%; PPV: 84% és 85% és NPV: 65% és 65%, vonatkozólag). Összevetettük továbbá az ASCA IgG és IgA antitestek kombinációját a teljes glikán panellel (gASCA IgG, AMCA IgG, ALCA IgG és ACCA IgA) és azt találtuk, hogy mindkét diagnosztikus panel esetén a CD betegek 59,4% (N=331) bizonyult pozitívnak.

*Az ANCA és az anti-mikrobiális antitestek jelenlétének összefüggése a betegség súlyossággal és a betegség specifikus szövődmények jelenlétével*

Májcirrózisos betegekben az ANCA IgA pozitívitas (IgA+/IgG- vagy IgA+/IgG+ esetek) előfordulási gyakorisága a betegség súlyosbodásával, melyet a Child-Pugh stádiummal jellemeztünk, fokozatosan nőtt ( $p < 0,001$ ). Az ANCA IgA jelenléte emellett összefüggést mutatott az ascites jelenlétével is (OR<sub>ANCAIgA</sub>: 3,0; 95%CI: 1,90-4,71;  $p < 0,001$ ) (22. táblázat).

**21. táblázat. Kvalitatív és kvantitatív anti-mikrobiális antitest válasz különféle, krónikus bakteriális transzlokációval járó kórképekben és egészséges kontroll csoportokban**

	Májcirrózis		Gyulladásos bélbetegség						Egészséges kontroll			Kezeletlen cöliakia (Csoport 1)		
	N=286		Crohn-betegség N=271			Colitis ulcerosa N=187			N=100			N=82		
Kvalitatív szerológiai válasz														
	%	n	%	n	p- érték	%	n	p- érték	%	n	p- érték	%	n	p- érték
<b>ASCA IgA és/vagy IgG</b>	<b>38,5</b>	<b>110</b>	65,9	178	<0,001	17,7	33	<0,001	16,0	16	<0,001	ND	ND	ND
<b>ASCA IgA</b>	<b>33,9</b>	<b>97</b>	52,6	142	<0,001	11,2	21	<0,001	6,1	6	<0,001	ND	ND	ND
<b>ASCA IgG</b>	<b>17,1</b>	<b>49</b>	55,2	149	<0,001	11,2	21	0,086	9,2	9	0,071	ND	ND	ND
<b>ASCA IgA és IgG</b>	<b>12,6</b>	<b>36</b>	41,9	113	<0,001	4,8	9	0,006	0,0	0	<0,001	ND	ND	ND
<b>gASCA IgG</b> □	ND	ND	71,1/ 51,0 □	69/ 284 □	ref.	9,0	7	<0,001	14,0	14	<0,001	39,0	32	<0,001
<b>Bármely glikán</b> □	ND	ND	73,2/ 59,1 □	71/ 329 □	ref.	14,1	11	<0,001	21,0	21	<0,001	65,9	54	0,328
<b>Anti-OMP Plus™ IgA</b>	<b>62,6</b>	<b>179</b>	45,3	121	<0,001	19,8	36	<0,001	20,0	20	<0,001	26,8	22	<0,001
Kvantitatív szerológiai válasz														
	Medián (IQR), U		Medián (IQR), U		p- érték	Medián (IQR), U		p- érték	Medián (IQR), U		p- érték	Medián (IQR), U		p- érték
<b>ASCA IgA</b>	<b>18,2 (11,0-32,2)</b>		26,0 (11,2-75,4)		<0,001	10,4 (6,6-16,9)		<0,001	11,4 (7,2-15,1)		<0,001	ND		ND
<b>ASCA IgG</b>	<b>11,0 (6,6-19,9)</b>		31,7 (11,1-66,1)		<0,001	9,7 (5,7-18,4)		0,269	8,8 (5,0-13,1)		0,002	ND		ND
<b>gASCA IgG</b> □	ND		104,7/80,6 □ (41,2-250,7)/ (18,0-208,3) ‡		ref.	6,5 (2,8-14,6)		<0,001	6,9 (3,2-19,3)		<0,001	33,1 (9,7-84,1)		<0,001
<b>Anti-OMP Plus™ IgA</b>	<b>32,9 (17,8-54,1)</b>		21,9 (14,2-35,0)		<0,001	15,3 (9,8-22,3)		<0,001	14,1 (9,7-19,6)		<0,001	15,2 (6,0-26,9)		<0,001

ND= nincs elérhető adat; CD: Crohn-betegség; UC: colitis ulcerosa; HC: egészséges kontroll; □ CD keresztmetszeti kohorsz n=557

A p-érték a májcirrózis és az adott kontroll csoport közötti összehasonlításra vonatkozik, amennyiben nem, a ref. csoportokat jelöltük; x: nem alkalmazható

**22. táblázat. ANCA pozitívitas megoszlása májcirrózisos betegekben a betegség súlyosság szerint (Child-Pugh stádium és ascites)**

	Child-Pugh stádium			Ascites	
	A	B	C	Igen	Nem
<b>Összes</b>	144	136	105	204	181
<b>Nem-alkoholos</b>	86	35	18	93	46
<b>Alkoholos</b>	58	101	87	111	135
<b>ANCA IgA és/vagy IgG</b>					
<b>Nem-alkoholos</b>	100 (69,4%)	100 (73,5%)	81 (77,1%)	141 (69,1%)	140 (77,3%)
<b>Alkoholos</b>	60 (69,8%)	24 (68,6%)	10 (55,6%)	64 (68,8%)	30 (65,2%)
<b>Alkoholos</b>	40 (68,9%)	76 (75,2%)	71 (81,6%)	77 (69,4%)	110 (81,5%)
<b>ANCA IgA</b>					
<b>Nem-alkoholos</b>	55 (38,2%)	78 (57,4%)	68 (64,8%)*	86 (42,2%)	115(63,5%)**
<b>Alkoholos</b>	24 (27,9%)§	14 (40,0%) <sup>x</sup>	8 (44,4%) <sup>□</sup>	24 (25,8%) <sup>xx</sup>	22 (47,8%) <sup>§§</sup>
<b>Alkoholos</b>	31 (53,4%)	64 (63,4%)	60 (69,0%)	62 (55,9%)	93 (68,9%)
<b>ANCA IgG</b>					
<b>Nem-alkoholos</b>	45 (31,2%)	22 (16,2%)	13 (12,4%)*	55 (27,0%)	25(13,8%)***
<b>Alkoholos</b>	36 (41,9%) <sup>∅</sup>	10 (28,6%)	2 (11,1%) <sup>□</sup>	40 (43,0%) <sup>□</sup>	8 (17,4%)**
<b>Alkoholos</b>	9 (15,5%)	12 (11,9%)	11 (12,6%)	15 (13,5%)	17 (12,6%)

ANCA IgA = IgA+/IgG- és IgA+/IgG+ esetek; ANCA IgG kizárólag = IgA-/IgG+ esetek

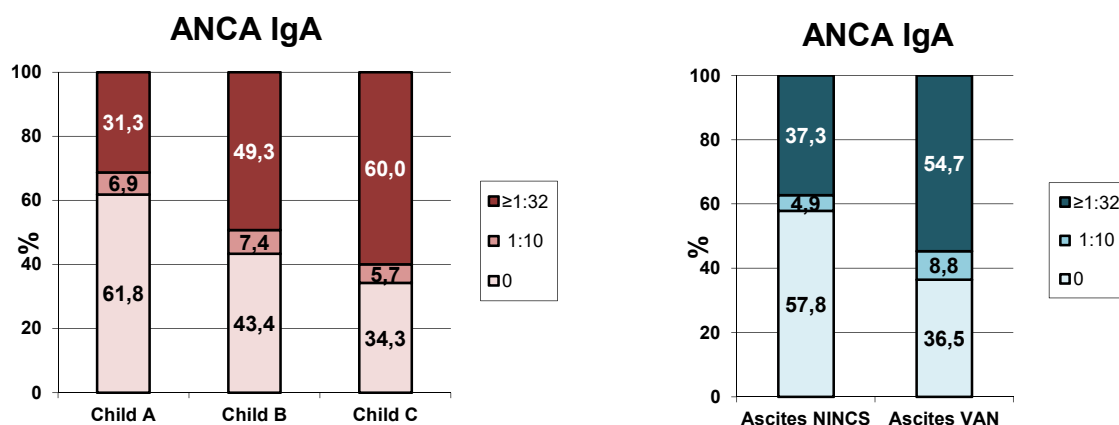
\* $p < 0,001$  és  $□p = 0,031$  a három különböző Child stádium között

§ $p < 0,01$ , <sup>x</sup> $p = 0,016$ , <sup>□</sup> $p = 0,047$  és <sup>∅</sup> $p < 0,001$ , <sup>xx</sup> $p = 0,035$  és <sup>§§</sup> $p < 0,01$  és  $□p < 0,001$  alkoholos vs. nem-alkoholos csoportok

\*\* $p < 0,001$  és \*\*\* $p < 0,01$  ascites jelenléte vs. hiánya esetén

A szeropozitivitáshoz hasonlóan, minél súlyosabbnak bizonyult a betegség, annál magasabb ANCA IgA titerértékeket figyeltünk meg (27. ábra). Az IgA izotípusú ANCA képződésnek a betegség súlyosságával és a portális hipertenzióval való összefüggése mind az alkoholos, mind pedig a nem-alkoholos etiológiájú májcirrózis esetén egyaránt megfigyelhető volt.

**27. ábra. ANCA IgA szintek májcirrózisos betegekben a betegség súlyosság szerint, Child-Pugh stádium (A) vagy ascites jelenléte (B)**



$p < 0,001$  Child csoportok között és ascites jelenléte szerint a két csoportot összehasonlítva

Alkoholos etiológia esetén ugyanakkor fokozottabb ANCA IgA képződést észleltünk a nem-alkoholos etiológiájú csoporttal összevetve. A különböző etiológiai csoportokban az azonos betegsúlyosságú alcsoportokat összevetve az alkoholos csoportban az ANCA IgA pozitív betegek számát szignifikánsan magasabbnak találtuk, mintegy 20%-kal. Az alkoholos csoportban már kevésbé súlyos betegség (Child A stádium vagy ascites hiányában) esetén is emelkedett ANCA IgA pozitivitást észleltünk (53,4% vs. 23,9%;  $p < 0,01$  és 25,8% vs. 55,9%;  $p = 0,035$ ) (**22. táblázat**).

Ezzel szemben nem-alkoholos etiológiájú betegekben az ANCA IgG válasz ellenkezőképpen viselkedett az ANCA IgA válaszhoz viszonyítva. A kizárólag ANCA IgG pozitív betegek jelenléte (IgA-/IgG+ esetek) fokozatosan csökkent a Child-Pugh stádiummal jellemzett betegsúlyossággal párhuzamosan. Negatív összefüggést tapasztaltunk az ascites jelenlétét illetően is ( $OR_{ANCAIgGkizárólag}$ : 0,28; 95%CI: 0,12-0,66). Alkoholos etiológiájú betegekben a kizárólagos ANCA IgG pozitív betegek (IgA-/IgG+ esetek) aránya a betegség súlyosságától, illetve az ascites jelenlététől függetlenül alacsonynak bizonyult. Ezekben a betegekben már kevésbé súlyos betegség esetén is (Child A stádium vagy ascites jelenlétének hiánya esetén) észlelhető volt jelzetten csökkent kizárólagos ANCA IgG pozitív betegek arány (15,5% vagy 13,5%). Ezek az arányok szignifikánsan alacsonyabbak voltak a nem-alkoholos etiológiájú azonos súlyossági fokú alcsoportokhoz viszonyítva (41,9% vagy 43,0%;  $p < 0,001$  mindkét esetben). A különbségek a Child C csoportban megszűntek (**22. táblázat**).

Az ANCA IgA-hoz hasonlóan, az ASCA IgA és az anti-OMP<sup>Plus™</sup> IgA szeropozitivitások előfordulási gyakorisága a betegség Child-Pugh szerinti súlyosbodásával szintén fokozatosan nőtt ( $p < 0,001$ ) (**23. táblázat**). Az ASCA IgG változásairól ugyanez volt elmondható, mely egyértelműen eltért az ANCA IgG esetén tapasztalt csökkenő trendtől. A szeropozitivitás mellett, minél súlyosabbnak bizonyult a betegség, annál magasabb ASCA IgA és anti-OMP<sup>Plus™</sup> IgA titer értékeket figyeltünk meg, míg az ASCA IgG titerek nem különböztek az egyes betegsúlyosságú csoportok között (**28. ábra**). Az ASCA és az anti-OMP<sup>Plus™</sup> jelenléte összefüggést mutatott az ascites jelenlétével is ( $OR_{ASCAeith}$ : 1,93; 95%CI: 1,19-3,14 és  $OR_{anti-OMP}$ : 3,08; 95%CI: 1,86-5,11,  $p < 0,001$  mindkét esetben) (**23. táblázat**). Az antitest titerek közül az ASCA IgA és anti-OMP<sup>Plus™</sup> IgA különbözött szignifikánsan a különböző súlyosságú betegcsoportokban ( $p < 0,001$  mindkét esetben), míg az ASCA IgG nem.

**23. táblázat. ASCA és anti-OMP<sup>Plus™</sup> pozitívitas megoszlása májcirrózisos betegekben a betegség súlyosság szerint (Child-Pugh stádium és ascites)**

	Child-Pugh stádium			Ascites	
	A	B	C	Igen	Nem
	96	107	76	150	136
<b>ANCA IgA és/vagy IgG</b>	23 (24,0%)	42 (39,3%)	45 (59,2%)*	46 (30,7%)	63 (46,3%)#
ASCA IgA	15 (15,6%)	37 (34,6%)	43 (56,6%)*	39 (26,0%)	58 (42,6%)#
ASCA IgG	14 (14,6%)	16 (15,0%)	18 (23,7%)*	25 (16,7%)	24 (17,6%)
<b>Anti-OMP<sup>Plus™</sup> IgA</b>	38 (39,6%)	77 (72,0%)	64 (84,2%)*	75 (50,0%)	103 (75,7%)**
<b>Többszörös szeropozitivitás</b>	18 (17,7%)	38 (35,5%)	44 (57,9%)*	39 (26,0%)	60 (44,1%)#

\* $p < 0,001$  a három különböző Child stádium között

\*\* $p < 0,001$  és #  $p < 0,01$  ascites jelenléte vs. hiánya esetén  
7 beteg esetén a Child stádiumra vonatkozó adat hiányzott

*IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek összefüggése a bakteriális transzlokáció ismert genetikai markereivel*

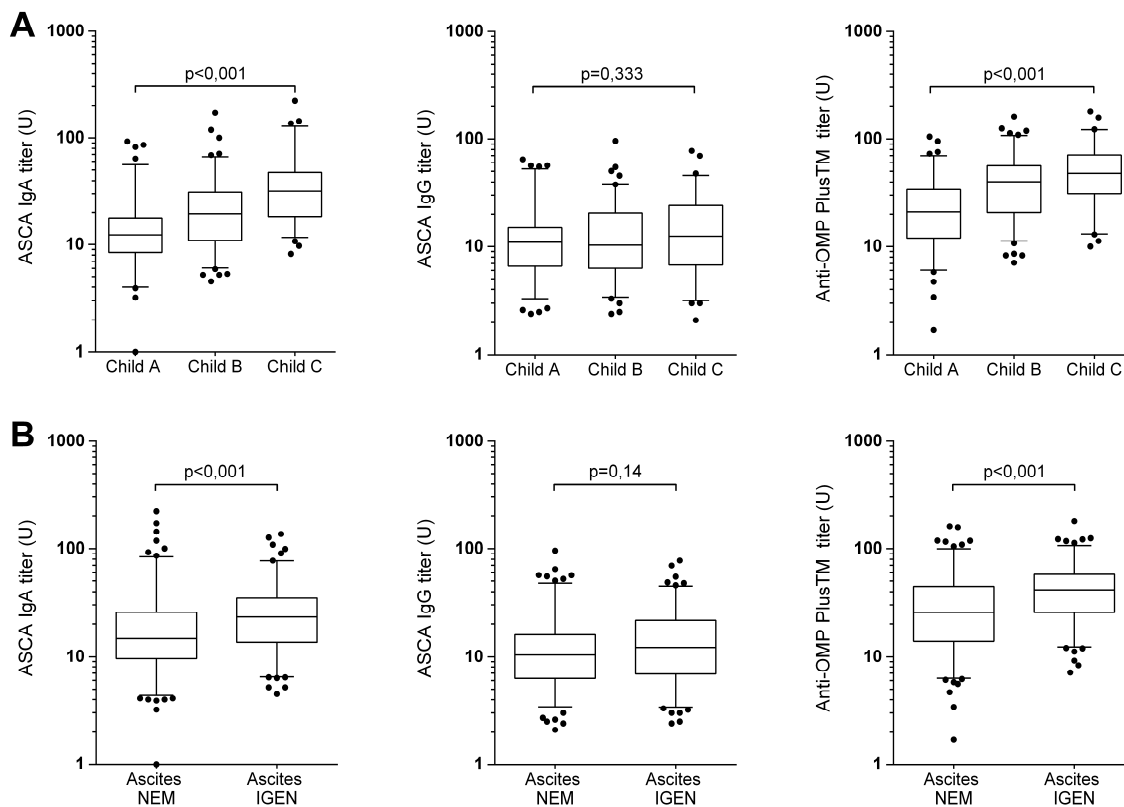
Májcirrózisban sem az IgA, sem pedig az IgG izotípusú anti-mikrobiális antitestképződés sem mutatott összefüggést a NOD2/CARD15 mutációk jelenlétével és ez lényegesen eltért a CD-ben tapasztalathoz képest (**24. táblázat**).

Crohn-betegségben mindkét izotípusú ASCA (**24. táblázat**) és a glikán ellenes antitestek is gyakrabban fordultak elő a NOD2 rizikó alléllal rendelkező betegcsoportban a vad típust hordozó egyénekhez képest (gASCA: 65,2% vs. 41,5%,  $p < 0,001$ , AMCA: 18,8% vs. 9,7%,  $p < 0,01$  és bármely glikán: 72,5% vs. 52,5%,  $p < 0,001$ ). Továbbá szerológiai gén dózis hatás is kimutatható volt, azaz az anti-mikrobiális antitestek előfordulási gyakorisága szignifikánsan nőtt a NOD2/CARD15 mutációk számának növekedésével (NOD2 variáns 0,1 és 2: 41,6%, 64,6% és 67,5% a gASCA, 9,8%, 14,1% és 30% az AMCA, valamint 52,4%, 69,7% és 80% bármely glikánra vonatkozóan;  $p < 0,001$  mindegyik esetén). Cöliákiában a májcirrózishoz hasonlóan nem találtunk összefüggést a glikán ellenes antitest pozitívitas és a NOD2/CARD15 variánsok jelenléte között.



## 28. ábra. Anti-mikrobiális antitest szintek májcirrózisos betegekben a betegség súlyosság szerint, Child-Pugh stádium (A) vagy ascites jelenléte (B)

Az ábrákon lévő vonalak a medián értékeket, a dobozok a 25-75 percentilis tartományokat, a bajuszok pedig az 5-95 percentilis tartományokat mutatják. A pozitív küszöbérték minden antitestre nézve 25 U.



### IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek változása a különféle, bakteriális transzlokációval járó kórképek során

A követés során különböző időpontokban levett szérumminták vizsgálatával mindhárom betegcsoportban (májcirrózis: n=62 és medián követési idő [IQR] 204 [71-245] nap, Crohn-betegség: n=203 és 30,3 [15,3-48,7] hónap, valamint cöliákia n=30 és 49 [10-159] hónap) elemeztük az ASCA és az anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> antitestek jelenlétének időbeli stabilitását. Májcirrózisban és CD-ben a különféle antitestek státusza meglehetősen stabilnak bizonyult. Májcirrózisban a betegek 9,7%-a esetén következett be változás. Crohn-betegségben a nagy esetszám részletesebb elemzést is lehetővé tett: kevesebb mint 10%-ban változott az anti-mikrobiális antitest státusz (negatív – pozitív váltás: 7,5 %, 9,4% és 9% az ASCA IgA és IgG illetőleg az anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> IgA esetén; a pozitív – negatív váltás: 0,8%, 2,9% és 3,0% rendre az egyes antitestek esetén).

**24. táblázat. Az anti-mikrobiális antitestek és a NOD2 polimorfizmusok összefüggése krónikus bakteriális transzlokációval járó kórképekben**

	NOD2 polimorfizmus R702W C>T, rs2066844; G908R G>C, rs2066845 and L1007fsinsC -/C, rs2066847					
	Májcirrózis (n=234*)			Crohn-betegség (n=397)		
	Vad típus	Rizikó allél	p-érték	Vad típus	Rizikó allél	p-érték
ANCA IgA	61 (39,4%)	7 (33,3%)	0,595	N/A	N/A	N/A
ANCA IgG	51 (32,9%)	8 (38,1%)	0,636	N/A	N/A	N/A
ASCA IgA	63 (36,2%)	8 (30,8%)	0,589	99 (35,8%)	66 (58,6%)	0,002
ASCA IgG	31 (17,8%)	3 (11,5%)	0,427	115 (41,7%)	78 (64,5%)	<0,001
gASCA IgG	ND	ND	ND	111 (40,2%)	77 (64,2%)	<0,001
Anti-OMP <sup>Plus</sup> ™ IgA	106 (60,9%)	16 (61,5%)	0,952	68 (24,6%)	43 (35,5%)	0,061

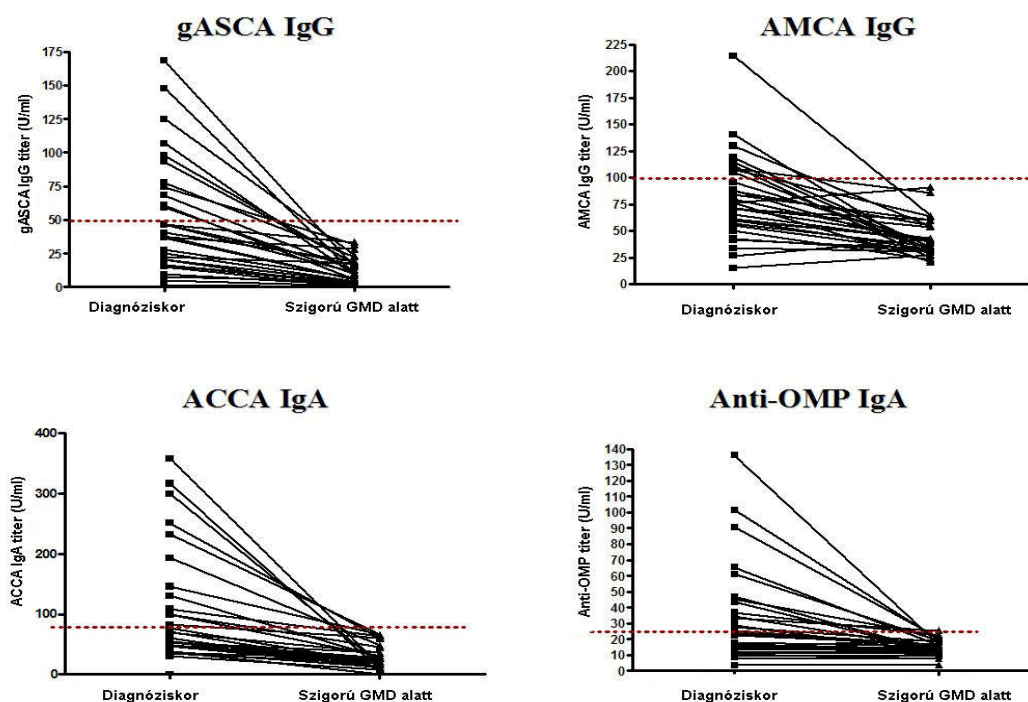
N/A: nem alkalmazható; ND: nincs adat; \* ANCA meghatározás 225 beteg esetén történt

Cöliakiában (n=190) szignifikáns korrelációt találtunk a glikán ellenes antitestek és a TGA IgA szintek között ( $p_{gASCA}<0,001$ ,  $R=0,39$ ;  $p_{AMCA}=0,01$ ,  $R=0,28$ ;  $p_{ALCA}=0,006$ ,  $R=0,23$ ;  $p_{ACCA}<0,001$ ,  $R=0,53$ ;  $p_{anti-OMP^{Plus}TM}=0,001$ ,  $R=0,25$ ). Egy 30 fős betegcsoportban (Csoport 1, n=82 része) vizsgáltuk tovább a GFD hatását a glikán ellenes és anti-OMP<sup>Plus</sup>™ antitestek jelenlétére. A GFD megkezdése előtt levett szérumból kapott eredményeket hasonlítottuk össze a hosszútávú GFD követőkkel (medián követési idő [IQR]: 49 [10-159] hónap és minden betegben a TGA, az EMA IgA és IgG is negatívvá váltak). A glikán ellenes antitest pozitivitás (gASCA 12, AMCA 9 és ACCA 11 betegben) a szigorú, hosszas GFD mellett teljesen eltűnt. Az anti-OMP<sup>Plus</sup>™ ellenanyag a 14 betegből egy esetben maradt pozitív az EMA és TGA negatívvá válása ellenére, de a titer ebben a betegben is jelentősen csökkent (33,2 U/ml-ről 25,4 U/ml-re; pozitív küszöbérték: 25 U/ml). A **29. ábra** mutatja az individuális glikán ellenes és anti-OMP<sup>Plus</sup>™ antitest szinteket a diagnóziskor és változásukat a gluténmentes diéta után.

*IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek előrejelző értéke a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések kialakulásában*

A különféle IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek jelenléte esetén a bakteriális fertőzések kialakulásának kumulatív valószínűsége fokozott volt az adott antitestre negatív esetekkel összehasonlítva (ANCA IgA: 49,7% ± 4,6% vs. 27,7% ± 3,6%; ASCA IgA: 54,6% ± 6,3% vs. 29,1% ± 3,9%,  $p<0,001$  mindkettő esetén; és anti-OMP<sup>Plus</sup>™ IgA: 42,9% ± 4,5% vs. 28,2 ± 5,2,  $p=0,033$ ). Hasonló összefüggést az IgG izotípusú antitest esetén nem észleltünk.

**29. ábra. A glikán ellenes és az anti-OMP<sup>Plus™</sup> ellenanyagok titerének változása coeliakiás betegekben a megfelelő gluténmentes diéta hatására**



A pozitív küszöbértékek az alábbiak voltak: gASCA IgG: 50 U/ml, AMCA IgG: 100 U/ml, ALCA IgA: 60 U/ml, ACCA IgG: 90 U/ml, anti-OMP IgA esetén 25 U.

Az IgA izotípusú antitestek a betegség stádiumától független és azzal additív kockázati tényezőnek bizonyultak. (25. táblázat és 30. ábra). Az ANCA IgA esetén az infekciók előfordulási gyakorisága összefüggést mutatott a szerológiai válasz nagyságával is és a legmagasabb arány az  $\geq 1:100$  titerértékeknél jelentkezett ( $p < 0,001$ ). Az ANCA IgA pozitív betegek 51,1%-a (90/176) tartozott ebbe a csoportba és a teljes betegkohorsz 26,1%-t (90/345) jelentette. A kvantitatív szerológiai válasz mellett az ANCA IgA mintázatok is összefüggést mutattak a bakteriális fertőzések kialakulásával. Az ANCA mintázatok közül a C-ANCA jelenléte esetén volt az infekciók kialakulásának a kockázata a legmagasabb (OR: 2,71; 95% CI: 1,54–4,75;  $p < 0,001$ ). A C-ANCA pozitív esetek mintegy 80,2%-ában volt az ANCA IgA titer  $\geq 100$  szemben a nem C-ANCA mintázatot mutató csoporttal, ahol az csak mintegy 25,8% volt ( $p < 0,001$ ). Kompenzált stádiumú májcirrózisos betegekben, amennyiben jelen volt az ASCA IgA antitest, az újabb fertőzések kialakulásának kumulatív valószínűsége megegyezett a dekompenzált stádiumú ASCA IgA negatív májcirrózisos betegekével ( $42,7\% \pm 9,1\%$  és  $43,1\% \pm 6,9\%$ ). Amennyiben mindkét klinikai kockázati tényező egyidejűleg jelen volt (ascites és IgA pozitivitás) a fertőzések kialakulásának kumulatív valószínűsége még magasabbnak adódott ( $68,5\% \pm 6,0\%$ , HR: 6,03, 95%CI:

3,11-11,68,  $p < 0,001$ ) (**25. táblázat és 30. ábra**). Az emelkedett szérumban totál IgA szintek esetén is hasonló összefüggést találtunk, mint a specifikus IgA antitestek esetén ( $70,7\% \pm 10,1\%$  vs.  $63,4\% \pm 6,0\%$ ; HR: 1,75, 95%CI: 1,06-2,9,  $p = 0,030$ ) (**25. táblázat és 31. ábra**).

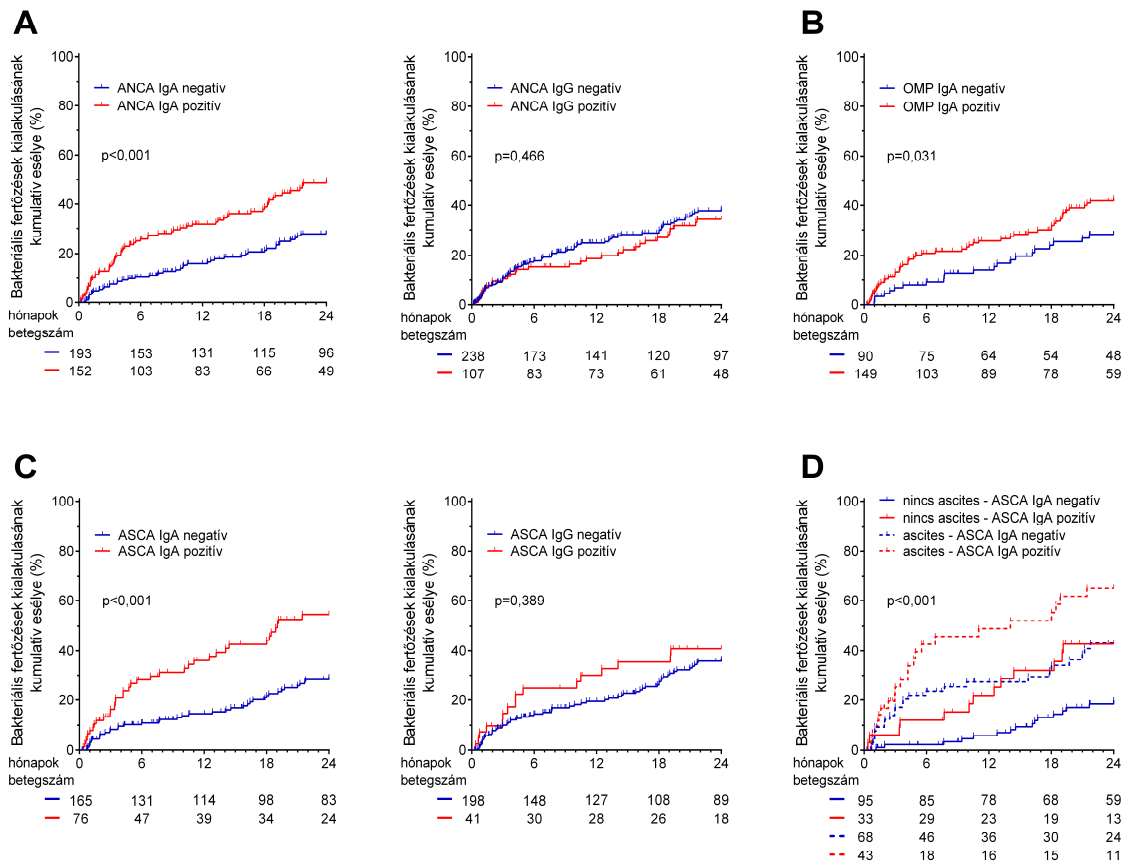
A specifikus IgA izotípusú anti-mikrobiális antitesteknek és a totál IgA szinteknek a bakteriális fertőzések kialakulása között talált összefüggéseit többváltozós Cox regressziós analízisben tovább elemezve, a betegség súlyosság mellett a specifikus IgA antitestek közül csak az ANCA IgA és az ASCA IgA antitestek bizonyultak független kockázati tényezőnek, míg az anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> IgA vagy az emelkedett totál IgA szint nem (**26. táblázat**).

**25. táblázat. Az anti-mikrobiális antitestek és a szérum total IgA szintek jelentősége a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzés kialakulásában**

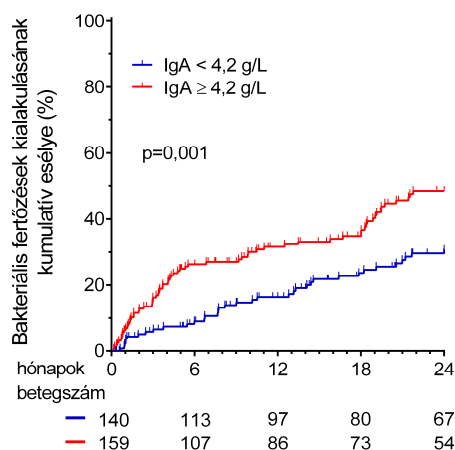
		Esetszám	Esemény szám	Kaplan-Meier analízis		Cox-regressziós analízis Univariációs	
				Kumulatív valószínűség ± SE (%)	p* érték	HR (95%CI)	p-érték
<b>Összes beteg</b>		345	109	37,2 ± 2,9			
<b>ANCA IgA</b>	<b>negatív</b>	193	45	27,7 ± 3,6	<i>ref.</i>		
	<b>pozitív</b>	152	64	49,7 ± 4,6	<0,001	2,15 (1,45-3,15)	<0,001
<b>ANCA IgG</b>	<b>negatív</b>	238	77	38,5 ± 3,5	<i>ref.</i>		
	<b>pozitív</b>	107	32	34,4 ± 5,0	0,466	0,86 (0,57-1,30)	0,466
<b>Total IgA*</b>	<b>normál</b>	141	36	30,6 ± 4,3	<i>ref.</i>		
	<b>emelkedett</b>	159	66	48,5 ± 4,4	<0,001	1,91 (1,27-2,87)	0,002
<b>Összes beteg</b>		239	76	37,2 ± 3,4			
<b>ASCA IgA</b>	<b>negatív</b>	163	40	29,1 ± 3,9	<i>ref.</i>		
	<b>pozitív</b>	76	36	54,6 ± 6,3	<0,001	2,43 (1,55-3,81)	<0,001
<b>ASCA IgG</b>	<b>negatív</b>	198	60	38,5 ± 3,5	<i>ref.</i>		
	<b>pozitív</b>	41	16	34,4 ± 5,0	0,389	1,27 (0,73-2,21)	0,39
<b>Anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> antitest</b>	<b>negatív</b>	90	22	28,2 ± 5,2	<i>ref.</i>		
	<b>pozitív</b>	149	54	42,9 ± 4,5	0,031	1,72 (1,05-2,82)	0,033
<b>ASCA IgA + Ascites</b>	<b>Egyik sem</b>	91	15	19,5 ± 7,9	<i>ref.</i>		
	<b>Valamelyik</b>	86	30	41,4 ± 4,5	=0,001	2,67 (1,45-2,82)	0,002
	<b>Mindkettő</b>	38	22	68,5 ± 6,0	<0,001	6,03 (3,11-11,68)	<0,001

A 345 betegből 300 esetén állt rendelkezésre rutin szérum total IgA mérési eredmény \*pLogRank

**30. ábra. Májcirrózisos betegekben a bakteriális infekciók kialakulása a különféle anti-mikrobiális antitestek jelenlétének és izotípusaiknak megfelelően: anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA) (A) anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> antitest (B) és anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitestek (ASCA) jelenléte (C), valamint az ASCA IgA és a betegség súlyosság kombinációja esetén (D) A pozitív küszöbérték az ASCA és az anti-OMP<sup>Plus</sup><sup>TM</sup> antitesre nézve 25 U, míg az ANCA-ra 1:32 titer.**



**31. ábra. Májcirrózisos betegekben a bakteriális infekciók kialakulása a szérum totál IgA szintek szerint**



**26. táblázat Mutivarációs Cox modell összefoglalója – IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek és a bakteriális fertőzések kialakulásának kapcsolata**

		<i>p</i> -érték	HR	95%CI
Életkor (/év növekedés)		0,07	1,02	1,00-1,04
Alkoholos betegségetiológia		0,294	1,31	0,79-2,15
Társbetegség jelenléte		0,04	1,52	1,02-2,26
Child-Pugh stádium	A	ref.		
	B	0,052	1,65	1,00-2,74
	C	<0,001	3,00	1,75-5,16
Ascites		<0,001	2,40	1,60-3,58
MELD pontszám (/1 pont növekedés)		<0,001	1,08	1,04-1,11
ANCA IgA szeropozitivitás	Model 1	0,013	1,64	1,11-2,43
	Model 2	0,012	1,64	1,11-2,43
	Model 3	0,016	1,63	1,09-2,42
ASCA IgA szeropozitivitás	Model 1	0,014	1,92	1,14-3,24
	Model 2	0,003	2,18	1,31-3,61
	Model 3	0,006	2,10	1,24-3,56
Anti-OMP <sup>Plus</sup> <sup>TM</sup> IgA antitest	Model 1	0,908	0,97	0,53-1,76
	Model 2	0,670	0,88	0,47-1,62
	Model 3	0,348	0,74	0,40-1,39
Emelkedett totál IgA szint	Model 1	0,443	1,19	0,76-1,88
	Model 2	0,204	1,32	0,86-2,04
	Model 3	0,596	1,13	0,72-1,76

A különböző modellek esetén az illesztés a betegség súlyosság jellemzésére használt paraméter változott: *Model 1*: Child-Pugh stádium, *Model 2*: Ascites, *Model 3*: MELD score

### 14.1.3 Akut fázis fehérjék (APP) [93, 254]

#### *Kapcsolatuk a májcirrózis klinikai stádiumával*

Bakteriális infekcióban aktuálisan nem szenvedő májcirrózisos betegekben öt APP szérum/plazma szintjeit vizsgáltuk, melyek közül a CRP, a PCT és a plazma preszepszin szinteket találtuk magasabbnak a betegség előrehaladott klinikai stádiumaiban, függetlenül attól, hogy azt a Child-Pugh pontrendszer szerint, vagy az ascites jelenléte alapján határoztuk meg. Ettől eltérően a szérum LBP és sCD14 szintek nem bizonyultak magasabbnak előrehaladott betegségben (32. ábra).

### *Előrejelző értékük a bakteriális fertőzések kialakulásában*

Vizsgáltuk a különféle APP-k előrejelző értékét a bakteriális fertőzések kialakulásában bakteriális infekcióban aktuálisan nem szenvedő májcirrózisos betegeinkben. Az APP meghatározást követő egy év során a bakteriális fertőzések kumulatív gyakorisága  $20,6 \pm 2,9\%$  volt. Az infekciók kialakulásának valószínűsége szignifikánsan magasabb volt az emelkedett kiindulási CRP szinttel ( $>10$  mg/L) rendelkező betegek esetén a normál CRP szinttel rendelkezőekkel összevetve ( $39,7\%$  vs.  $18,4\%$ ,  $p_{\text{LogRank}}=0,014$ ). Hasonló összefüggést a PCT, LBP, sCD14 vagy preszepszin esetén nem tudtunk kimutatni (**33. ábra**). Az infekciók mintegy 50%-a (19/40) a követési idő első 3 hónapjában fordult elő. Az emelkedett CRP érték az infekciók kialakulásának előrejelzésében rövidtávon hatékonyabbnak bizonyult, mint hosszú távon, az egyváltozós Cox modell eredménye alapján ( $HR_{3 \text{ hó}}: 4,16$ ,  $95\%CI: 1,48-11,7$ ,  $p=0,007$  vs.  $HR_{1 \text{ év}}: 2,68$ ,  $95\%CI: 1,18-6,08$ ,  $p=0,018$ , **27.A táblázat**). A bakteriális fertőzések kialakulásának kockázati tényezőit többváltozós Cox modellben az ismert klinikai hajlamosító tényezőkkel együtt vizsgálva azt találtuk, hogy a kiindulási emelkedett CRP szint csak rövid távon volt független kockázati tényező ( $HR_{3 \text{ hó}}: 3,29$ ,  $95\%CI: 1,09-9,95$ ,  $p=0,035$  vs.  $HR_{1 \text{ év}}: 1,99$ ,  $95\%CI: 0,84-4,70$ ,  $p=0,119$ , **27.B táblázat**)

## **15. MEGBESZÉLÉS (III/1)**

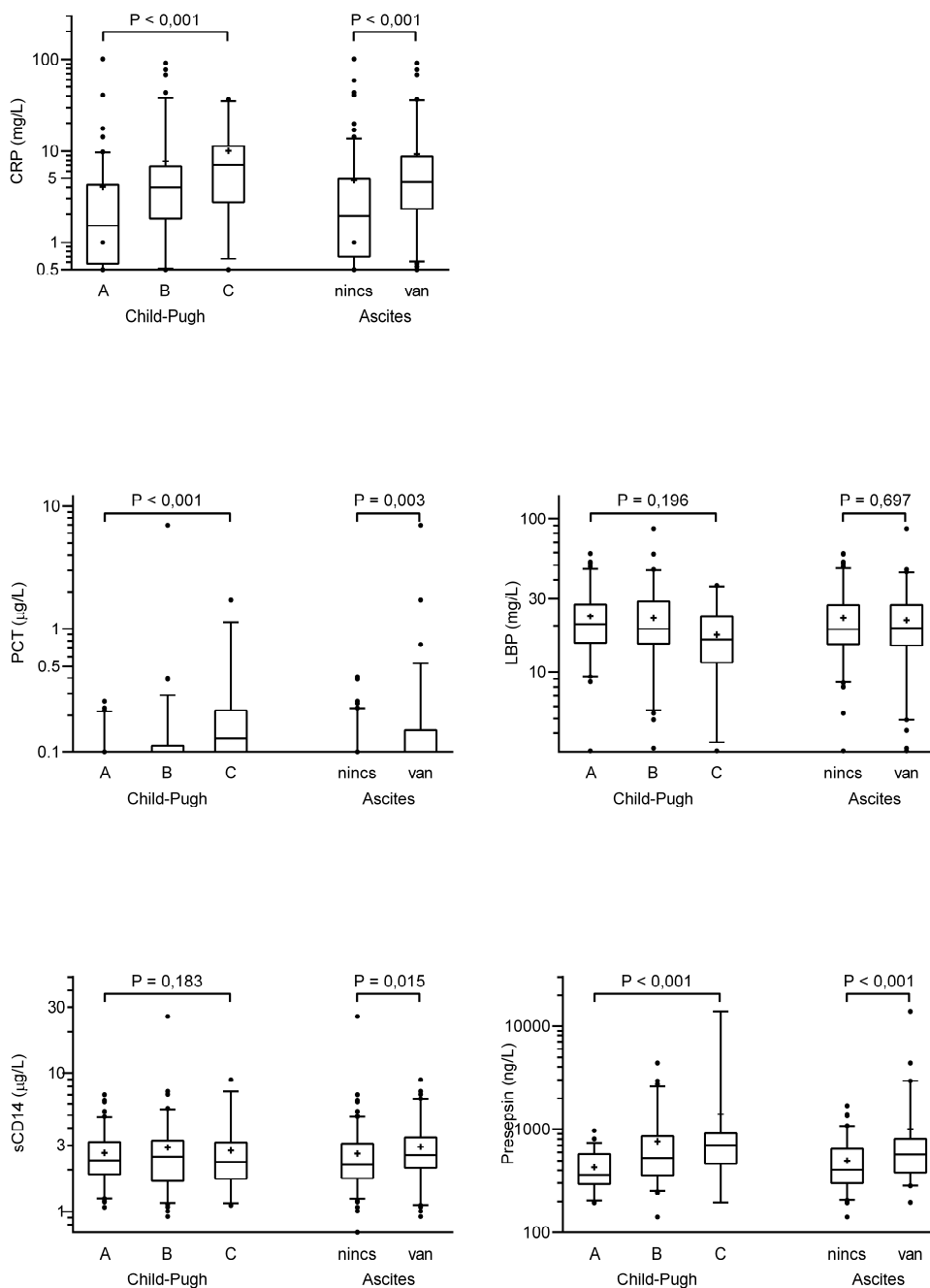
### **15.1 Májcirrózishoz társuló bakteriális transzlokáció előrejelzése**

A májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések hatékony előrejelzésében a kóros BT folyamatát specifikusan jelző szerológiai markerek azonosítása szintén érdeklődésre tarthat számot. Hipotézisünk szerint a PRR-ok által felismert **sejtfelszíni mikrobiális alkotóelemek ellen a szervezetben képződő antitestek** hátterében a krónikus BT áll, az antitestek jelenléte pedig a folyamat szerológiai markerének tekinthető. Az anti-mikrobiális antitestek – elsősorban az ASCA – jelenlétét az irodalomban a szövődményes vékonybél CD szerológiai jellegzetességeként tartják számon. Az anti-mikrobiális antitestek kialakulásában a genetikai fogékonyság szerepét hangsúlyozzák, tekintve hogy fokozott képződésük egyrészt családi halmozódást mutat, másrészt pedig összefügg a PRR-ok bizonyos polimorfizmusainak jelenlétével.

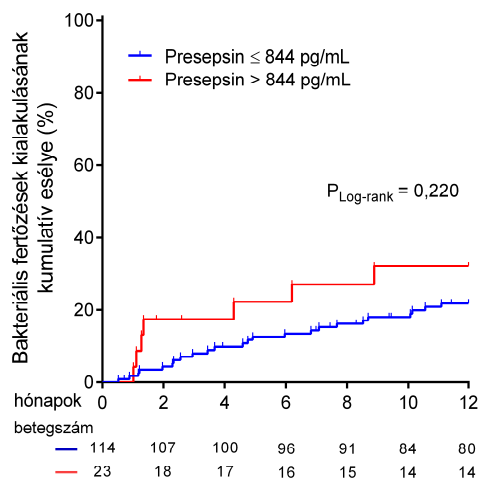
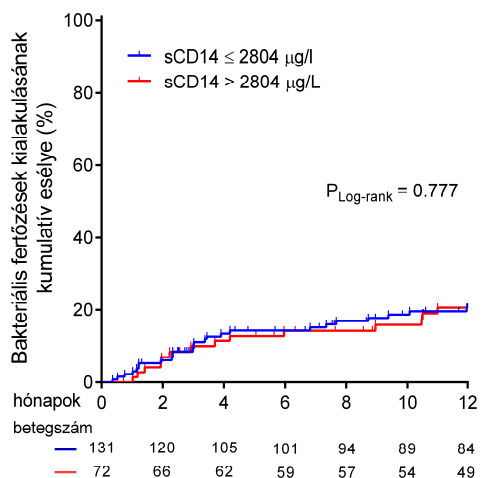
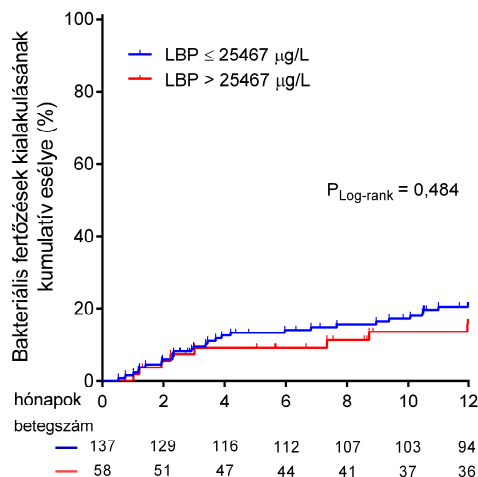
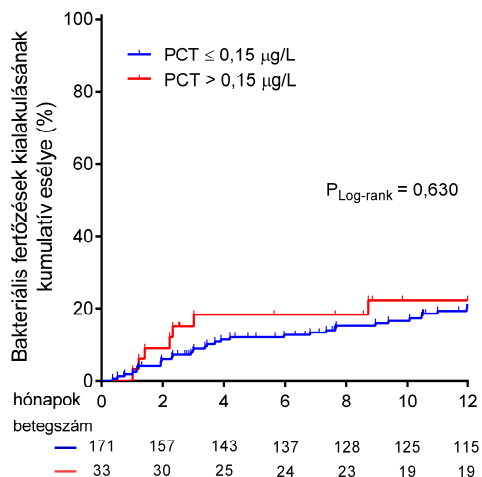
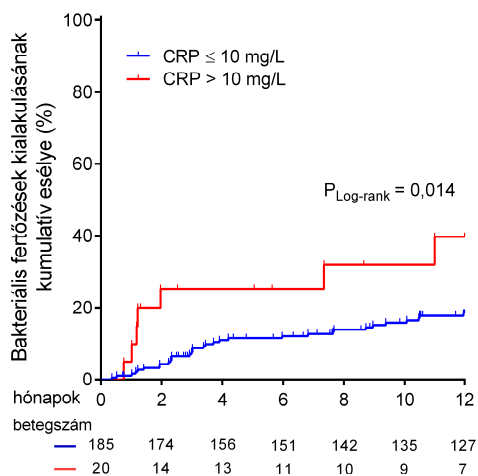


**32. ábra. Különbéféle akut fázis fehérje szérumban szintek májcirrózisban (n= 229, kivéve preszepszin, ahol n=141) az eltérő klinikai súlyosságú stádiumok szerint (Child-Pugh stádiumok és ascites jelenléte szerint) A. C-reaktív protein (CRP), B. prokalcitonin (PCT), C. lipopoliszaharid-kötő fehérje (LBP), D. szolúbilis (s)CD14 és E. preszepszin**

Az ábrákon lévő vonalak a medián értékeket, a dobozok a 25-75 percentilis tartományokat, a bajuszok pedig az 5-95 percentilis tartományokat mutatják. A pozitív küszöbérték minden antitestre nézve 25 U.



### 33. ábra. A különféle akut fázis fehérje szintek jelentősége a bakteriális fertőzés kialakulásában májcirrózisos betegekben



27. táblázat. A különféle akut fázis fehérje szintek jelentősége a bakteriális fertőzés kialakulásában májcirrózisos betegekben

A.

	3 hónapos			Kaplan-Meier analízis					Egyváltozós Cox-modell		Többváltozós Cox-modell (Enter LR)		
		N	Érték	N	N Esemény	<i>p</i> LogRank	CP (%)	SE (1%)	HR (95%CI)	<i>p</i> -érték	HR (95%CI)	<i>P</i> -érték	
<b>Totál</b>		<b>205</b>		<b>205</b>	<b>19</b>								
<b>Akut fázis fehérjék</b>	<b>CRP</b>	<b>mg/L</b>	<b>205</b>	<b>≤ 10</b>	<b>185</b>	<b>13</b>		<b>7,1</b>	<b>1,9</b>	<b>Ref.</b>			
				<b>&gt; 10</b>	<b>20</b>	<b>5</b>	<b>0,003</b>	<b>25,3</b>	<b>9,8</b>	<b>4,16 (1,48-11,69)</b>	<b>0,007</b>	<b>3,29 (1,09-9,95)</b>	<b>0,035</b>
	<b>PCT</b>	<b>µg/L</b>	<b>204</b>	<b>≤ 0,15</b>	<b>171</b>	<b>13</b>		<b>7,7</b>	<b>2,1</b>	<b>Ref.</b>			
				<b>&gt; 0,15</b>	<b>33</b>	<b>5</b>	<b>0,174</b>	<b>15,2</b>	<b>6,2</b>	<b>2,02 (0,72-5,65)</b>	<b>0,183</b>		
	<b>LBP</b>	<b>µg/L</b>	<b>195</b>	<b>≤ 25</b>	<b>137</b>	<b>12</b>		<b>8,8</b>	<b>2,4</b>	<b>Ref.</b>			
				<b>&gt; 25</b>	<b>58</b>	<b>4</b>	<b>0,736</b>	<b>7,2</b>	<b>3,5</b>	<b>0,82 (0,27-2,55)</b>	<b>0,737</b>		
	<b>sCD14</b>	<b>µg/L</b>	<b>203</b>	<b>≤ 2 804</b>	<b>131</b>	<b>11</b>		<b>8,5</b>	<b>2,4</b>	<b>Ref.</b>			
				<b>&gt; 2 804</b>	<b>72</b>	<b>7</b>	<b>0,776</b>	<b>9,9</b>	<b>3,5</b>	<b>1,15 (0,45-2,96)</b>	<b>0,777</b>		
	<b>Preszepszin</b>	<b>pg/mL</b>	<b>141</b>	<b>≤ 844</b>	<b>118</b>	<b>10</b>		<b>9</b>	<b>2,7</b>	<b>Ref.</b>			
			<b>&gt; 844</b>	<b>23</b>	<b>5</b>	<b>0,059</b>	<b>22,3</b>	<b>8,8</b>	<b>2,70 (0,92-7,91)</b>	<b>0,07</b>			
<b>Klinikai tényezők</b>	<b>Életkor(/év)</b>		<b>205</b>							<b>1,04 (1,0-1,09)</b>	<b>0,068</b>	<b>1,05 (1,00-1,10)</b>	<b>0,044</b>
	<b>Női nem</b>		<b>205</b>							<b>1,63 (0,65-4,04)</b>	<b>0,296</b>	<b>1,99 (0,74-5,37)</b>	<b>0,174</b>
	<b>CPS</b>		<b>205</b>							<b>2,24 (1,21-4,15)</b>	<b>0,011</b>	<b>1,88 (0,81-4,37)</b>	<b>0,143</b>
	<b>Aktív VB</b>		<b>205</b>							<b>1,52 (0,51-4,58)</b>	<b>0,456</b>	<b>1,48 (0,42-5,23)</b>	<b>0,54</b>
	<b>Ascites</b>		<b>205</b>							<b>3,77 (1,43-9,91)</b>	<b>0,007</b>	<b>1,96 (0,59-6,53)</b>	<b>0,276</b>

## B.

	1 éves				Kaplan-Meier analízis				Egyváltozós Cox-modell		Többváltozós Cox-modell (Enter LR)	
		N	Érték	N	N Esemény	pLogRank	CP (%)	SE (%)	HR (95%CI)	p-érték	HR (95%CI)	p-érték
<b>Totál</b>		205		205	40		20,6	2,9				
<b>Akut fázis fehérvérjék</b>	<b>CRP</b>	<b>mg/L</b>	205	≤ 10	185	32		18,4	3	Ref.		
				> 10	20	7	<b>0,014</b>	<b>39,7</b>	<b>12,1</b>	<b>2,68 (1,18-6,08)</b>	<b>0,018</b>	1,99 (0,84-4,70) <b>0,119</b>
	<b>PCT</b>	<b>µg/L</b>	204	≤ 0,15	171	32		20	3,2	Ref.		
				> 0,15	33	7	<b>0,63</b>	22,1	7,4	1,22 (0,54-2,77)	<b>0,631</b>	
	<b>LBP</b>	<b>µg/L</b>	195	≤ 25	137	27		51,6	3,5	Ref.		
				> 25	58	8	<b>0,484</b>	20,5	5,2	0,76 (0,34-1,66)	<b>0,486</b>	
	<b>sCD14</b>	<b>µg/L</b>	203	≤ 2 804	131	25		20,5	3,7	Ref.		
				> 2 804	72	13	<b>0,77</b>	19,2	4,8	0,91 (0,46-1,77)	<b>0,777</b>	
<b>Preszepszin</b>	<b>pg/mL</b>	141	≤ 844	116	24		21,8	3,9	Ref.			
			> 844	23	7	<b>0,22</b>	32	10	1,69 (0,73-3,91)	<b>0,225</b>		
<b>Klinikai tényezők</b>	<b>Életkor(/év)</b>		205							<b>1,03 (1,00-1,06)</b>	<b>0,04</b>	<b>1,04 (1,00-1,07)</b> <b>0,035</b>
	<b>Női nem</b>		205							1,19 (0,64-2,21)	<b>0,586</b>	1,52 (0,79-2,93) <b>0,212</b>
	<b>CPS</b>		205							<b>2,56 (1,67-3,93)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>2,37 (1,38-4,07)</b> <b>0,002</b>
	<b>Aktív VB</b>		205							1,73 (0,82-3,64)	<b>0,148</b>	1,61 (0,76-3,44) <b>0,216</b>
	<b>Ascites</b>		205							<b>3,23 (1,70-6,12)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	1,61 (0,73-3,55) <b>0,24</b>

CRP: C-reaktív protein; PCT: prokalcitonin; LBP: lipopoliszacharid-kötő fehérje; CPS: Child-Pugh pontszám, VB: nyelőcső varixruptura; HR: kockázati hányados

Feltételezik, hogy CD-ben a bélflóra alkotóelemeinek nem megfelelő módon történő felismerése a bakteriális antigének fokozott felvételét eredményezi, mely kiváltja és fenntartja a fokozott antitest képződést, függetlenül a betegségállapottól és a bélnyálkahártya gyulladástól [151]. A NOD2/CARD15 mutációk és az ASCA jelenléte közötti pozitív összefüggést saját CD betegcsoportunkban is meg tudtuk erősíteni. Az ASCA előfordulási gyakorisága mintegy 25%-kal volt magasabb a legalább egy NOD2/CARD15 mutációt hordozó CD betegcsoportban összevetve a NOD2/CARD15-re vad típusú betegcsoporttal. Szerológiai gén-dózis hatást is ki tudunk mutatni, azaz az ASCA előfordulási gyakorisága szignifikánsan nőtt a NOD2/CARD15 mutációk számának növekedésével. Az ASCA előfordulási gyakorisága ugyanakkor a NOD2/CARD15-re vad típusú betegcsoportban is magas volt, melyek alapján felmerül, hogy a genetikai alapon létrejövő bélflóra elleni tolerancia vesztés nem az egyetlen és nem is a fő mechanizmus, mely az anti-mikrobiális antitestek kialakulásának hátterében áll. Az anti-mikrobiális antitestek gyakori megjelenése és a betegség klinikai lefolyásával való kapcsolata CD-n kívül feltételezésünk szerint egyéb olyan kórképekben is várható, ahol a BT központi szerepet játszik a kórkép patogenezisében és a szövődményes betegségforma kialakulásában, mint pl. májcirrózis. Hipotézisünk alátámasztására ezért három olyan gasztroenterológiai betegcsoportot választottunk ki és vizsgáltunk egyidejűleg, ahol a betegség patogenezisében és a kórlefordás során a szövődmények kialakulásában jelentős szerepet játszik a veleszületett immunrendszer működészavara és így a bélnyálkahártya csökkent védekezőképessége. További közös jellemzőjük, hogy a vékonybélgyulladás következtében létrejövő strukturális és funkcionális károsodás és a megváltozott bélflóra együttesen krónikus BT-hez vezetnek. A különféle luminális baktériumok és/vagy bakteriális termékek kontrollálatlan felvétele pedig tovább súlyosbítja a már zajló lokális és szisztémás proinflammatorikus folyamatokat elősegítve ezáltal a betegség súlyosbodását és a szövődmények kialakulását.

Az anti-mikrobiális szerológiai válasz és a betegség összefüggését komplex módon vizsgálva CLD-ben igazoltuk, hogy a májcirrózissal szövődött esetben az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek előfordulása gyakori volt, a betegség etiológiájától függetlenül. Májcirrózis hiányában azonban, az antitest prevalenciák megegyeztek a kontroll csoportban észlelttel, mely alól csak a PSC volt kivétel. Primér szklerotizáló cholangitisben a BT már a májcirrózis kialakulása előtt is jelentős fokú, függetlenül az IBD jelenlététől [201]. Az általunk észlelt ASCA pozitivitás PSC-ben megegyezett *Muratori* és *mtsai*. által közöltekkel (30,5% vs. 44%) [376]. Saját májcirrózisos beteganyagunkban az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek szeropozitivitás arányának növekedése pozitív korrelációt mutatott a betegség súlyosságának fokozódásával, a Child-Pugh pontrendszer szerint és a portális hipertenzió jelenlétével. Ez összhangban van azzal, hogy a BT májcirrózisban gyakori, főleg súlyos,

előrehaladott májbetegségben vagy ascites jelenlétekor. A Gram negatív baktériumok azok, amelyek a leggyakrabban transzlokálódnak [69]. Az anti-OMP<sup>Plus</sup>™ IgA, mely tartalmaz Gram negatív baktérium fehérjék elleni frakciót is, a májcirrózisos betegek 62,6%-ban volt jelen. Egy másik antitestről (anti-gal), mely szintén Gram negatív baktériumok sejtfelszíni antigénje ellen termelődik *Mehta és mtsai* igazolták, hogy kapcsolatot mutat az előrehaladott fibrózis jelenlétével ( $\geq$  III. stádium) a CLD etiológiájától függetlenül. Az anti-gal antitest jelenlétében magasabb endotoxin szinteket észleltek, illetőleg egyéb, a bakteriális expozíciót jelző markerek gyakoribb előfordulását is [377]. Saját betegkohorszunkban a májcirrózis előrehaladott stádiumában észlelt ASCA IgA pozitivitás megegyezett a CD-ben észlelthet (56,6% vs. 59,4%). Továbbá még nem kezelt cöliákias betegekben (a diagnózis felállításakor) a különféle anti-glikán antitestek előfordulási gyakoriságát (65,9% vs. 59,4%) és medián titer értékeiket is nagyon hasonlóan találtuk a CD-ben észlelthez (Cöliákia, gASCA: 33,1 U/mL, AMCA 79,3 U/mL, ALCA 21,5 U/mL, ACCA 68,4 U/mL vs CD, gASCA: 48,3 U/mL, AMCA 55,5 U/mL, ALCA 25,4 U/mL, ACCA 46,2 U/mL). Cöliákiában is a legmagasabb antitest prevalenciákat és titereket a legsúlyosabb klinikai formában jelentkező betegség, a malabszorpció, esetén észleltük, ahol a bél károsodása jelentős fokú. Cöliákias betegek egészséges elsőfokú hozzátartozóit vizsgálva (n=66) az anti-mikrobiális antitestek jelenléte családi halmozódást nem mutatott és nem volt gyakoribb az egészséges kontroll csoportban észlelnél (gASCA: 9,1% vs. 14% és anti-OMP<sup>Plus</sup>™ IgA: 12,1% vs. 20%). Májcirrózisban és cöliákiában ráadásul az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek gyakorisága anélkül volt magas, hogy ezen betegcsoportokban gyakoribb lett volna a NOD2/CARD15 variáns allél hordozása a kontroll populációhoz képest. Továbbá sem májcirrózisban, sem pedig cöliákiában nem észleltünk fokozott anti-mikrobiális antitest képződést a NOD2 variánstípust hordozó betegekben vad típusúhoz képest.

Cöliákiában az antitestek megjelenése a glutén által provokált gyulladás és következményes szövetkárosodás miatt kialakuló megnövekedett bélpermeabilitásnak tulajdonítható, míg a glutén étrendből történő eliminálása jelentősen csökkenti vagy normalizálja a fokozott bélpermeabilitást [378, 379]. Feltételezhetően ezek a gliadin által indukált folyamatok (bél barrier károsodás) az okai az anti-mikrobiális antitest képződésének a betegségben. Ezt támasztja alá, hogy vizsgálatunkban a glikán ellenes antitestek és a TGA vagy EMA között összefüggést tudtunk kimutatni, továbbá az, hogy az antitest státusz alapvetően megváltozott a gluténmentes diéta bevezetését követően. A gASCA és egyéb glikán ellenes antitestek teljesen eltűntek a vizsgált cöliákias betegekben a szigorú, hosszú távú GFD mellett. Ezek az eredmények megegyeznek korábbi vizsgálatok eredményeivel [380, 381]. *Mallant-Hent és mtsai*. [382] 111 cöliákias betegből álló vizsgálati csoportjában a GFD mellett jelentősen csökkent az ASCA pozitivitás aránya (28,8%-ról 8,1%-ra), azonban nem szűnt meg teljesen. Ezen különbség magyarázata az lehet, hogy az medián követési

idő GFD a mi tanulmányunkban hosszabb volt (49 [10-159] hónap vs. 33 [3-113] hónap). Az eredmények azt támasztják alá, hogy a hosszabb ideig tartó diétával feltehetőleg sokkal inkább elérhető az antitest-negativitás, miként a nyálkahártya teljes gyógyulásának aránya is. A felnőttekben az ASCA prevalenciája magasabb a gyerekekhez képest, ami a hosszan tartó gyulladás és következményes antigén expozíció fontos szerepét támasztja alá az anti-mikrobiális antitestek képződésében. Jól ismert, hogy a TGA a szöveti sérülés jó markere [383]. Saját tanulmányunkban az összes cöliákiás alcsoport közül a TGA titer azok esetében érte el a legmagasabb értéket, akiknél malabszorpció jelentkezett (115,9 U/mL vs egyéb: 60,9 U/mL,  $p=0,016$ ), mely szintén arra utal, hogy a fokozott intesztinális permeabilitás az antitest képződés valószínűsíthető komponense.

Ugyanakkor a gyógyult bélfal véd a mikrobák, illetve azok komponenseinek inváziójától és ez az anti-mikrobiális antitest képződés megszűnéséhez vezet. Cöliákiában ez a folyamat igazolható annak megfigyelésével, hogy az antitestképződés csak átmeneti jelenség. A gliadin expozíció megszűnése és az ezt követő nyálkahártya gyógyulás eredményeképpen az antitestek teljesen eltűnnek. A feltételezésünk ezen szempontjának megerősítése sokkal bonyolultabb CD-ben. Mindenekelőtt a patogenetikai folyamat nemcsak sokoldalúbb, hanem kevésbé is jellemzett a cöliákiához képest. A kiváltó ágens teljes eliminálása nem lehetséges. Továbbá nem érhető el olyan megbízható szerológiai markerek, amik a bél kiterjedt gyulladását tükrözik, mint cöliákiában a TGA és az AAA. Végül a mikrobiális szeroreaktivitás teljes megszűnése szempontjából a hosszú távú teljes remisszió (nyálkahártyagyulladás nélkül) szükséges, mely azonban ritkán érhető el CD-ben összehasonlítva azon cöliákiás betegekkel, akik szigorú GFD-t tartanak. A biológiai terápia bevezetése CD-ben megválaszolhatja ezt a megoldatlan kérdést. A nyálkahártya teljes gyógyulása ezen kezeléssel ugyanis a betegek nagyobb hányadában érhető el, mint a klasszikus immunszuppresszív gyógyszerekkel. Jelen pillanatban nincsenek elérhető adatok prospektív vizsgálatokból, amik a biológiai terápia hatékonysága és az antitestek stabilitása közötti összefüggést értékelné. A CD-hez hasonlóan májcirrózisban sem érhető el a bélbarrier defektus és a BT rendeződése, csak abban az esetben, ha máj állapota javul. Saját májcirrózisos beteganyagunkban 9,7%-ban következett be mindössze változás az antitest státuszban. Nem ismertek az irodalomból olyan vizsgálatok, melyek az anti-mikrobiális antitestek előfordulási gyakoriságának változását vizsgálták volna májtranszplantáció előtt és után.

Feltételezésünk további alátámasztására, miszerint a lokális immundefektus miatt a baktériumoknak és/vagy antigénjeiknek a szisztémás keringésbe való folyamatos bejutása fontos szerepet játszhat a fokozott, elsősorban IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek képződésében, májcirrózisos betegekben követéses klinikai vizsgálatot végeztünk, melyben elemeztük, hogy az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek jelenléte mutat-e összefüggést a

bakteriális infekciók kialakulásával. Az ASCA IgA jelenléte esetén a infekciók kialakulásának kockázatát fokozottnak találtuk. Ugyanez a tendencia volt megfigyelhető az anti-OMP Plus™ IgA antitest pozitívitás esetén is, a különbség azonban nem bizonyult szignifikánsnak. Az ASCA IgA és az infekciók kialakulása közötti összefüggést tovább elemezve az a betegség súlyosságától és a társbetegségek jelenlététől független tényezőnek bizonyult.

Eredményeink alapján a bélbaktériumok sejtfelszíni glikán komponensei és fehérjéi ellen kialakuló szerológiai válaszról megállapítható, hogy nem egy adott kórképre, hanem a BT kórfolyamatára specifikus. Az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek a kóros BT munkacsoportunk által újonnan azonosított szerológiai markerei. Továbbá az ASCA IgA antitesteket májcirrózisban a bakteriális fertőzések új szerológia kockázati tényezőiként azonosítottuk.

Az **ANCA** különféle auto- és feltehetőleg anti-mikrobiális antigének ellen irányuló antitestcsalád. Perifériás vérből nyert neutrofil granulocita preparátumon IIFT két klasszikus ANCA mintázat különíthető el, melyek antigén specificitás is eltérő: a citoplazmatikus (C-ANCA) és perinukleáris mintázat (P-ANCA). Az előbbi esetén az antigén a proteináz-3 (PR-3), míg az utóbbi esetén a mieloperoxidáz (MPO). A klasszikus ANCA kimutatást elsősorban a primér vaszkulitiszek diagnosztikájában, illetve ezen kórképekben a gyulladáshoz kapcsolódó aktivitás monitorozásában alkalmazzák. Vaszkulitiszekben feltehetőleg az ANCA a kórkép patogenetikai folyamataiban is szerepet játszik [384]. Az ANCA gyakoribb előfordulásáról azonban számos egyéb betegségben is beszámoltak, mint például IBD [149], reumatoid arthritis [385], krónikus autoimmun májbetegségek [386, 387] és különböző szisztémás fertőzések [388]. Ezekben a betegségekben megfigyelt P-ANCA mind antigén specificitásában, mind festődési mintázatában eltér a klasszikus P-ANCA-tól [389]. Elkülönítésképpen atípusos P-ANCA-nak nevezték el, bár számos más néven is szerepel a szakirodalomban, mint például x-ANCA, pANNA vagy DNA-ANCA. Az atípusos P-ANCA különböző, egyelőre még kevésbé jól definiált neutrofil antigén (nukleáris vagy sejtmaghoz kötött citoplazmatikus) ellen képződik.

Az atípusos P-ANCA klinikai és patofiziológiai jelentősége a klasszikus ANCA-hoz képest egyelőre kevésbé meghatározott. Az ANCA képződését illetően számos elképzelés létezik. Egyrészt összefügghet a gyulladáshoz kapcsolódó folyamatokkal. A gyulladáshoz kapcsolódó válaszreakcióban résztvevő neutrofilek pusztulása olyan mértékű lehet, hogy meghaladja a sejttermelés eltávolításának ütemét. A gyulladás helyén lokálisan így olyan citoplazmatikus fehérjék szabadulhatnak fel az elpusztult neutrofilekből, melyek egy autoimmun válaszreakciót indít(hat)nak be a szervezetben [390]. Ez a folyamat az egészségesekben is megtalálható természetes ANCA-k mellett nagy koncentrációjú, nagy affinitású, megváltozott



epitópspecifitású és funkcionálisan is aktív patológiás ANCA-k megjelenését eredményezi. A neutrofil extracelluláris "csapdák" (neutrofil extracellular trap, NET) keletkezése elősegítheti ezt a folyamatot. Az extracelluláris mátrixhoz kötődő hálózatos struktúráról van szó, ami a neutrofilek degradációja során jön létre, nagy mennyiségben tartalmaz kromatin elemeket, hiszton komponenseket és citoplazmatikus fehérjéket, így PR3-at és MPO-t is. Ezek a struktúrák elősegítik a neutrofil eredetű autoantigének bemutatását az immunrendszernek [391, 392, 393, 394]. Az ANCA képződés mechanizmusára egy másik lehetséges magyarázat az egyes bakteriális fehérjék és a szervezet saját antigénjei közötti keresztreakció [395]. Lehetséges, hogy elhúzódó fertőzések a molekuláris mimikri jelensége révén képesek triggerelni az ANCA képződést [388]. Érdekes módon az atípusos P-ANCA jelenléte jelezhet a bélben található mikroorganizmusokra adott egyfajta rendellenes immunválaszt [396, 397]. Autoimmun májbetegségekben az atípusos P-ANCA az 5-ös izotípusú humán  $\beta$ -tubulin (TBB-5) ellen alakul ki és keresztreakciót ad a bakteriális FtsZ fehérjével. Ez annak lehet a következménye, hogy a TBB-5 kifejezetten nagy strukturális homológiát mutat ezzel a mikrobiális sejtosztódásban szerepet játszó fehérjével, mely szinte minden intesztinális flórában előforduló baktériumban megtalálható [153]. Ezt az elképzelést támasztja alá az is, hogy állakísérletes modellekben csíramentes környezetben nevelkedett egyedekben nem mutatható ki P-ANCA képződés [398].

Ezen klinikai és alapkutatósi adatok ismeretében feltételeztük, hogy a különféle ANCA-k előfordulása májcirrózisban gyakoribb és jelenlétük összefüggést mutat a betegség klinikai lefolyásával, valamint a bakteriális fertőzések kialakulásával. Ezzel kapcsolatosan korábban átfogó klinikai tanulmányokat nem végeztek. Az ANCA meghatározás esetén a rutin laboratóriumi eljárástól eltérően nemcsak anti-IgG, hanem anti-IgA szekunder antitestekkel is elvégeztük a vizsgálatokat. Továbbá az ANCA IgA esetén annak szubtypusai is meghatározásra kerültek.

Klinikai tanulmányunkban elsőként sikerült igazolnunk az ANCA IgA fokozott képződését májcirrózisban az egészséges egyénekhez és a nem-cirrótikus CLD-hez képest. A CLD-k közül csak a PSC esetén észlelhető olyan gyakorisággal ANCA IgA képződés (40%), mint a májcirrózis esetén tapasztalható. Az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestekhez hasonlóan májcirrózisban az ANCA IgA jelenléte is egyértelmű összefüggést mutatott a betegség súlyosságával. A szérum totál IgA (nem specifikus IgA) koncentráció jelentős emelkedése alkoholos májcirrózisban régóta ismert [399]. Ezzel egybehangzó módon a cirrótikus csoporton belül az alkoholos etiológiájú alcsoportban magasabb volt az ANCA IgA pozitivitás gyakorisága (63,0% vs. 33,1%,  $p < 0,001$ ) és magasabbak voltak a titerértékek is szemben a nem-alkoholos etiológiájú alcsoporttal.

A fokozott szérum IgA képződés oka májcirrózisban jelenleg nem teljesen tisztázott. A gasztrointesztinális traktus részvétele a folyamatban azonban igen valószínűnek tűnik

[399]. A bél barrier integritásának megbomlása mind mechanikus, mind immunológiai szempontból jól ismert jellemzője a májcirrózisnak és a betegség előrehaladásával egyre kifejezettebbé válik [69]. Továbbá az alkohol intesztinális epitel sejtekre kifejtett direkt toxikus hatása is ismert [400]. A bél barrier integritásának zavara a vékonybél bakteriális túlnövekedésével együtt lehetővé teszi a bakteriális alkotórészeknek a béllumenből való fokozott lokális felvételét (BT), mely stimulálja a szekretoros immunrendszert és részt vesz a betegség-specifikus szövődmények kialakulásának patogenetikai folyamataiban májcirrózisban [83]. Májcirrózisban a béltraktus részvételét az IgA képződésben alátámasztja a bélben megtalálható bakteriális fehérjék ellen termelődő különféle antitestek emelkedett szérumban koncentrációja [401, 402, 403, 404], a szervezet fehérjeinek bakteriális alkotórészekkel keresztreakciót adó epitópjai [399, 405] és az sIgA emelkedett szintje a szérumban [406].

Az IgA régóta jelentős tényezőnek számít a mukozális immunitásban, melyet az alapkutatásokból származó adatok is alátámasztanak. Állatkísérletek alapján az intesztinális IgA képződése és a bakteriális kolonizáció szoros összefüggést mutat: (1) amennyiben csíramentes környezetben lévő egérbe *per os* kommenzális baktériumokat viszunk be, sIgA képződést figyelhetünk meg, mely ismételt dózisokat követően a baktériumok csökkent penetrációját eredményezi a mezenterialis nyirokcsomókba; (2) immundeficiens egérben a szerzett immunitás génjeinek a kommenzális baktériumok általi indukciója csökkent IgA-t szekretáló hibridóma sejtek injekcióját/befecskendezését követően; (3) polimer Ig receptor deficiens állatokban az intesztinális lumenbe való IgA transzport hiányzik, mely alacsony fokú intesztinális gyulladást eredményez; és (4) aktiváció-indukált citidin-deamináz (AID) deficiens egérben, ahol hiányzik a megfelelő IgA képződés, bakteriális túlnövekedés van jelen a vékonybélben. Ezek a kísérletek azt is megmutatták, hogy nagy mennyiségű baktériumra van szükség a mukozális IgA válasz stimulációjához, melynek mértékét az össz-baktérium mennyiség határozza meg; emellett a specifikus IgA válasz elég hosszú ideig tartott, kivéve ha más baktérium is bemutatásra került a bélben [407, 408, 409, 410].

Az IgA és a kommenzális baktériumok kölcsönhatásai különfélék lehetnek. Az IgA molekulák képesek a mikroorganizmusokat befedve meggátolni azok penetrációját a bél epitel sejtjein keresztül. Az sIgA elősegítheti bizonyos bakteriális antigének felvételét és prezentációját az immunrendszernek, és ezáltal a jelátvitelt megváltoztatva (mint például a CD89 révén) elősegítheti a lokális adaptív immunrendszer egy tolerogénebb állapotba kerülését. Az sIgA ezáltal képes résztvenni a bél lumenében lévő bakteriális flóra szabályozásában. Másrészt a bél mikroflórája szintén fontos szerepet játszik a lokális IgA képződés szabályozásában. A B-sejtek IgA szekréciója a Peyer plakkok centrum germinatívumaiban, izolált limfoid folliculusokban és a bél lamina propriájának elszórt limfoid elemeiben zajlik és ehhez a mikrobiális antigének jelenlétére is szükség van. A dendritikus

sejtek folyamatosan bemutatják a bélbaktériumokat az immunrendszernek. Ez a folyamat a Peyer-plakkokat fedő M-sejtek segítségével megy végbe vagy pedig az epitél sejtek közötti szoros kapcsolódások („tight junction”) távolodásának révén, melyek egy speciális citokin mikrokoznyezetet teremtenek a T-sejtek segítségével, és ezáltal stimulálja az IgA izotípus váltást („switch-rekombináció”). A T-sejt független aktiváció pedig a B-sejt aktiváló faktor (BAFF), a proliferációt indukáló ligand (APRIL), a TGF- $\beta$ , IL-6 és a dendritikus, stromális és epiteliális sejtek retinoid sav expressziója/szekrécója révén valósul meg, melyet a target B-sejt receptorok dendritikus sejtek általi keresztökötése kísér [407, 408, 409, 410, 411, 412, 413 ]. Ezen felül a baktériumok konzervált molekuláris struktúrái, mint a CpG oligonukleotidok, képesek közvetlenül aktiválni a B-sejtek IgA termelését a TLR 9 közvetítésével [414]. Az aktivált és IgA izotípus váltáson átesett B-sejtek a nyirokvezető utakon a mezenterialis nyirokcsomókba vándorolnak, majd a mellkasi fő nyirokvezetőn (ductus thoracicus) bejutnak a szisztémás keringésbe, ezt követően pedig speciális „homing” receptorok közreműködése révén visszajutnak a nyálkahártya felszínekre. Ezek az IgA termelő B-sejtek és plazmasejtek fenotípusa ún. „monocitaszerű”: TNF- $\alpha$ -t, indukálható nitrogén-oxid szintetáz (iNOS) és néhány mieloid felszíni markereket expresszálnak, sőt rendelkeznek nem konvencionális mieloid/ dendritikus sejt funkciókkal is [415]. Mivel ezek az aktivált mukozális eredetű B-sejtek bejutnak a szisztémás keringésbe, így a fokozott BT következtében kialakuló fokozott lokális IgA képződés a perifériás vérben is észlelhető és kimutatható.

Tekintve, hogy a bél bakteriális flórájának az összetétele, illetve a bakteriális terheltség mértéke egyértelműen hatással van az IgA képződésre, fokozott BT pedig a májcirrózis jól ismert jellemzője, így feltételeztük, hogy mukozális kompartmentből származó bakteriális antigének és ezek keresztreakciója a granulociták citoszolban lévő vagy granuláris fehérjével központi szerepet játszanak a fokozott az IgA izotípusú ANCA képződésében májcirrózisban. *In vitro* körülmények között részletesen vizsgáltuk az IgA izotípusú ANCA jellemzőit IIFT-vel. Az IgA1 és IgA2 szubtípusok arányának meghatározása, illetve a SC jelenlétének kimutatása az IgA molekulákon a szérumban támpontot adhat azok képződési helyének megállapításához (csontvelő vagy mukozális kompartment eredetű). Korábbi tanulmányokban különféle autoantitestek esetén az IgA2 szubtípus arányának megnövekedését és a SC párhuzamos jelenlétét az IgA szekrécio mukozális eredetére nézve bizonyító erejűnek tekintették [416, 417]. Az IgA2 arányaiban a humán szérumban az össz IgA szintjének 10%-át teszi ki, míg az IgA1 pedig a 90%-át, melynek nagyrésze monomer (m) formában van jelen. Az SC-t tartalmazó IgA antitestek részesezése az össz IgA „pool”-ból kevesebb, mint 1%, mely könnyen érthetővé válik keletkezésének mechanizmusa alapján. Ugyanis az SC a mukozális felszínekre történő transzport során kapcsolódik a di- és polimer IgA-hoz (pIgA) és gyakorlatilag nem más, mint a transzportban résztvevő polimer

Ig receptor (pIgR) kb. 80 kDa méretű extracelluláris proteolitikus fragmense. A polipeptid a nyálkahártya felszínét elérve hasítódik le a receptorról IgA kapcsolt formában. Ez a transzport a béllumen irányába az epitel sejtek közvetítésével valósul meg transzcitózissal [418]. Az általunk vizsgált ANCA IgA pozitív májcirrózisos betegcsoport mintáiban, az IIF ANCA mintázattól függetlenül, az ANCA IgA2 szubtypus aránya jelentősen emelkedett volt (46%) és az SC magas arányú jelenlétét is sikerült kimutatni (87%). Az ANCA IgA szerkezetét ugyan nem állt módunkban vizsgálni, ugyanakkor nagyon valószínű, hogy ezeknek az antitesteknek a nagyrésze az SC jelenlétéből fakadóan di- vagy polimer formában vannak jelen. A vizsgálatunk egyik hiányossága, hogy az ANCA IgA antitestek jelenlétét nem vizsgáltuk közvetlenül a különböző mukózális kompartmentekben, illetve azokban a szervekben ahová baktériumok transzlokációja feltételezhető (májban és ascites). Ennek ellenére az ANCA szubtipizálás során nyert szerológiai eredményeink alátámasztják az ANCA IgA bélkompartmentben történő képződésének gondolatát. Saját még nem publikált IBD beteganyagunkban, a CD esetén az ASCA IgA áramlási citometriás módszerrel történő szubtipizálása során is jelentősen emelkedett IgA2 arányt találtunk (28,9%), a SC komponens előfordulási arány pedig 89,6% volt.

Korábbi tanulmányokban különféle IgA szubtypus meghatározó módszerek segítségével saját munkánkhoz hasonló módon sikerült egyes betegség-specifikus autoantitestek bélnyálkahártya eredetét igazolni (cöliákia [419, 420]), vagy éppen kizárni (Guillain-Barre szindróma [421]), mely szintén alátámasztja saját eredményeinket. Újabb adatok arra utalnak [422], hogy májcirrózisos betegekben az emelkedett IgA/sIgA szinteket részben magyarázhatja a monociták felszínén expresszálandó humán mieloid IgA Fc receptor – CD89 (Fc $\alpha$ RI) –, illetve ennek szolúbilis formájának (sCD89) megváltozott expressziója/koncentrációja, glikozilációja és funkciója. Sőt az sCD89 molekulák nagyobb affinitással kötődnek a pIgA-hoz szemben a monomer formával (mIgA). Így az sCD89 fokozott kötődése az IgA-hoz indirekt bizonyítékkal szolgálhat a molekula polimer formájának nagyobb arányú jelenlétére. Sajnálatos módon az általunk alkalmazott biochip módszer, mely etanol fixált neutrofil szubsztrátot használ, nem volt alkalmas annak az eldöntésére, hogy az sCD89 képez-e komplexet az ANCA IgA-val. A CD89 ugyanis konstitutív módon expresszálandó a neutrofil granulocitákon [423], így ebben a vizsgálati rendszerben interferál az ANCA IgA molekulákhoz potenciálisan kötődő CD89 meghatározásával. A neutrofil szubsztrátok ANCA IgA pozitív vagy negatív szérummal illetőleg pufferrel történt inkubációja során, mindhárom esetben ugyanazt az intenzív és hasonló CD89 expresszióra utaló festődést találtunk az IIF vizsgálat során (ezen adatok nem kerülnek bemutatásra az eredmények részben).

A korábbi tanulmányok egy részében kapott eredmények nem feltétlenül támasztják alá az általunk és mások munkáiban az IgA bélnyálkahártya eredetét illetően vázolt elméletet. Szignifikánsan emelkedett szérum mIgA és pIgA szintek ellenére *Colombel* és

*mtsai*. [424] normál mIgA, pIgA és SC szekréciós rátát detektáltak alkoholos májcirrózisban szenvedő betegek jejunális folyadékában. Szabad dimér IgA sem volt kimutatható a jejunális folyadékból. A szerzők feltételezése szerint a jejunális szinten észlelt rendellenes szintézis és transzport nem játszik szerepet abban a folyamatban, mely alkoholos májcirrózisban a keringő pIgA emelkedett szintjéhez vezet. Érdeemes megjegyezni ezzel kapcsolatban, hogy *Colombel és mtsai*. által közölt tanulmányban az intesztinális traktus más részei a jejunumon kívül nem lettek vizsgálva, és feltételezhető, hogy ezek a nyálkahártya régiók másként viselkedhetnek ebben a tekintetben. Egy másik szempont, hogy kizárólag az össz mIgA és pIgA szinteket mérték, mely nem zárja ki, hogy az össz IgA egyes kisebb, antigénspecifikus szubfrakciói (mint például az ANCA IgA) máshogy viselkednek, mint a teljes IgA tömeg.

A bakteriális antigének szerepe az ANCA képződés kiváltásában néhány betegségben és állatkísérletes modellben is jól ismert [388], mely bizonyos bakteriális alkotórészek és a szervezet fehérjéi közötti szekvenciális vagy szerkezeti hasonlóságon alapuló keresztreakciók következménye [425]. Felmerült továbbá az is, hogy IBD-ben és autoimmun májbetegségben a klasszikus és atípusos P-ANCA jelenléte tükrözhet egyfajta, az intesztinális mikroorganizmusokra adott rendellenes immunválaszt [153, 395, 396]. Ezen kívül az ANCA-t kimutatták más krónikus gyulladással járó szisztémás fertőzésekben is [380, 426]. A *Staphylococcus aureus* genetikai szekvenciája komplementer a C-ANCA egyik fő target antigénjének, a PR-3-nak a kritikus szekvenciáival [427]. Kísérleti körülmények között patkányok *Escherichia coli* és *Staphylococcus* eredetű pasztörizált fehérjékkel történt immunizációját követően keringő ANCA megjelenését észlelték [428]. A B-sejtek stimulációja bakteriális nem metilált CpG oligodeoxinukleotidokkal a TLR 9 receptorokon keresztül szintén ANCA képződést váltott ki [429]. Tanulmányunk klinikai eredményei szintén alátámasztják a bakteriális fertőzések és az ANCA képződés indukciója közötti összefüggéseket. Az ANCA IgA pozitivitás szignifikánsan gyakoribb volt azon betegek körében, akiknek a kórelőzményében szerepelt korábban bakteriális fertőzés, szemben azokkal akik nem estek át bakteriális fertőzésen a tanulmányba való bevonást megelőzően (45,8% vs. 30,4%;  $p < 0,01$ ). Ezeket az adatokat retrospektív módon gyűjtöttük össze. Emellett a prospektív módon történő utánkövetéses vizsgálatban az ASCA IgA-hoz hasonlóan az IgA izotípusú ANCA jelenléte is független kockázati tényezőnek bizonyult egy következő bakteriális fertőzéses epizód kialakulása szempontjából, míg az emelkedett szérum totál IgA szint nem ( $> 4,2$  g/L) (ANCA IgA: HR: 1,63,  $p = 0,016$ ; ASCA IgA: HR: 2,10,  $p = 0,006$  és emelkedett totál IgA: HR: 1,13,  $p = 0,596$ ). Ugyanebben a modellben a betegség súlyosság (MELD pontszám/1 pont növekedés) és a társbetegség jelenléte esetén a kockázati hányadosok az alábbiak szerint alakultak: 1,08 és 1,52 ( $p < 0,001$  és  $= 0,04$ , rendre).

Az ANCA patogenetikai szerepe a vaszkulitiszektől különböző betegségekben ellentmondásos. Májcirrózisban az ANCA-nak nagy valószínűség szerint nincs patogenetikai szerepe a betegség progressziójában (károsodás, fibrogenézis) és a bakteriális fertőzések kialakulásában, azonban fokozott képződésük a háttérben zajló olyan patogenetikai folyamatot jelez, ami a BT, mely végsősoron is a progressziót idéz elő. Az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek jelenléte nem csak a krónikus gyulladás kísérőjelensége, hanem egyben kórjelző is ezáltal.

Az ANCA IgA antitestek antigén specificitásának meghatározása májcirrózisban fontos lenne, ugyanakkor ezt mi nem vizsgáltuk. Feltehetőleg azonban nem azok a klasszikus neutrofil granulocita fehérjék, melyek ellen vaszkulitisben az IgG típusú ANCA-k kialakulnak. Ezt támasztja alá, hogy betegkohorszunkban az anti-PR3 és anti-MPO pozitivitás igen alacsonynak bizonyult ELISA módszerrel vizsgálva. Hasonló módon *Schwarze és mtsai.* [190] autoimmun májbetegségekben ELISA módszerrel vizsgálva szintén nem észleltek IgA típusú ANCA reaktivitását egyik ismert citoplazmatikus és granuláris neutrofil fehérje ellen sem. Sőt, teljes neutrofil sejt lizátumot alkalmazva Western blot analízisben azt találták, hogy az ANCA IgA reaktivitás heterogén fehérjékkel szemben alakul ki. Májcirrózisos betegekben az IgA izotípusú ANCA esetén mindhárom klasszikus ANCA mintázat előfordult, mely szintén arra utal inkább, hogy a képződés háttérében számos különböző antigén jelenléte állhat.

Korábban csak néhány tanulmányban [386, 430, 431] vizsgálták az IgG izotípusú ANCA előfordulását májcirrózisban és annak esetleges összefüggését a betegség súlyossággal. Az ezzel kapcsolatos eredmények meglehetősen ellentmondásosak. Saját betegkohorszunkban az ANCA IgG válasz és ennek változása nem mutatott párhuzamot az ANCA IgA válasszal. Alkoholos májcirrózisban az ANCA IgG előfordulása alacsonyabb volt, nagyjából az IgA-nak mintegy fele, még a legkevésbé súlyos betegségstádium esetében is. Nem-alkoholos májcirrózis esetén az ANCA IgG pozitivitás gyakorisága fokozatosan csökkent a betegség súlyosságával párhuzamosan és jelentősen csökkent szintet ért el. A kétféle izotípusú ANCA válaszban észlelt eltérések nagyon hasonló tendenciát mutatnak, a májcirrózisban észlelt vakcinációs vizsgálatok eredményeivel. Feltételezhetően egyrészt tükrözik az adaptív immunrendszer zavarát, mely elsősorban az előrehaladott betegségstádiumban kifejezett, másrészt az alkohol direkt gátló hatását is a T-sejt mediált immunitásra [44]. *Pneumococcus* vakcinációt követően az anti-PPS (*pneumococcus* poliszaharid) IgA antitest szintek májcirrózisban szignifikánsan magasabbak voltak a kontroll csoporthoz képest, míg az IgG szintek alacsonyabbak [432]. Májcirrózisban hepatitis B vakcinációt követően továbbá jelentősen csökkent immunogenitást észleltek és a specifikus, protektív IgG válasz gyors hanyatlását – különösképpen alkoholos etiológia esetén – a CLD-hez viszonyítva [433]. Kompenzált májcirrózisos betegek hepatitis A vakcina

hatásra ötször nagyobb valószínűséggel alakul ki protektív immunválasz, mint a dekompenzált májcirrózisban [434].

Egyes **akut fázis fehérjék (APP)** emelkedett szintje, mint például az LBP, nyílt bakteriális infekció hiányában fokozott BT-t jelezhet. *Albillos és mtsai.* [435] utánkötéses vizsgálatban beszámoltak arról, hogy ascitesszel szövődött májcirrózisos betegekben amennyiben emelkedett LBP-szintet ( $>9,6$  mg/L) észleltek úgy, hogy a betegek bakteriális fertőzésben aktuálisan nem szenvedtek, egy soronkövetkező szisztémás bakteriális infekció kialakulásának valószínűsége jelentősen fokozott volt, mintegy négyszeres a normál LBP szinttel rendelkező betegekhez képest. Tanulmányunkban öt különféle APP egyidejű vizsgálatával, csak az emelkedett CRP szint ( $>10$  mg/L) esetén tudtunk beszámolni hasonló eredményről. A bakteriális fertőzések előfordulásának kockázatát 3 hónapon belül háromszorosnak találtuk. Hasonló összefüggést a többi vizsgált APP (PCT, sCD14, preszepszin) esetén, beleértve az LBP-t is, nem tudtunk igazolni. Bakteriális fertőzésben bizonyítottan nem szenvedő májcirrózisos betegekben az emelkedett CRP szint hátterében a BT-t, mint okot az is erősítheti, hogy a bazális CRP szint a májbetegség súlyosságával párhuzamosan emelkedett. Eredményeink alapján májcirrózisos betegekben javasolható a CRP szint meghatározás rutinszerű alkalmazásának bevezetése a gondozása során. Emelkedett CRP-szint esetén a beteg szorosabb kontrollja és a jelenlegi klinikai gyakorlatnál gyakoribb utánkötése indokoltnak látszik.

Májcirrózisban talált eredményeinkhez hasonlóan remisszióban lévő CD betegekben is [436] hasznosnak találtuk az APP szintek meghatározást a BT előrejelzésére. A szigorúan értelmezett (CDAI  $>150$ ,  $\Delta$ CDAI  $>100$  és a gyógyszeres kezelés módosítása) klinikai relapszus előrejelzésében a legjobb individuális marker azonban az emelkedett LBP szint volt ( $> 22\ 650$  ng/mL, OR: 6,5, 95%CI: 2,2-19,5,  $p=0,001$ ). A CRP-vel kapcsolatosan egy későbbi vizsgálatunkban igazoltuk [437], hogy annak aktuálisan emelkedett értéke ( $>10$  mg/L) a betegek azon alcsoportjában jelmezte előre megfelelő pontossággal a relapszust, akikben a diagnóziskor emelkedett CRP érték volt jelen. A diagnóziskor normál CRP értékkel rendelkező betegek alcsoportjában azonban annak prediktív értéke korlátozott volt. Crohn-betegségben a markerek kombinációjának alkalmazásával (LBP, sCD14 és CRP) [436] még nagyobb valószínűséggel volt előrejelezhető a klinikai relapszus. Bármely két marker pozitivitása esetén az elkövetkezendő 12 hónapban bekövetkező klinikai relapszus esélye 11,8-szoros volt (95%CI: 3,4-41,2). Az APP szint emelkedések mechanizmusa CD-ben nem pontosan ismert. Feltételezhető, hogy a mezenterialis zsírszövet – mely az IL-6 és a TNF- $\alpha$  termelésének fontos helye – felszaporodása az egyik ok. További elképzelhető magyarázat az lehet, hogy a betegség fellángolás során a bélfal teljes vastagságára kiterjedő gyulladása miatt jelentős BT alakul ki. A következményes bakterémia, mint az APP-k erős stimulátora, pedig azok fokozott szintézisét eredményezi. A CD betegekben

nem volt kimutatható aktív infekció vagy akut szövődmény (perforáció, tályog), így ezen eredmények alátámasztják, hogy a bél krónikus gyulladással kapcsolódóan annak strukturális és funkcionális zavara és a következményes BT, legalábbis részben kiváltó oka a CD-ben megfigyelhető endotoxémiának és az APP szintek emelkedésnek. Tovább erősíti ezt, hogy penetráló betegségben a szérumban LBP szintet még klinikailag inaktív betegekben is magasabbnak találtuk, azaz ilyen betegség fenotípus esetén a fokozott BT valószínűleg folyamatosan jelen van, még klinikailag észlelhető aktivitás hiányában is.

## **16. EREDMÉNYEK (III/2)**

### **16.1 Progresszív betegség lefolyás előrejelzése primér szklerotizáló kolangitiszben**

#### **16.1.1 Klinikai tényezők**

A teljes PSC kohorszból a követési időszak alatt hét beteg esett át májtranszplantáción (OLTx). Az indikáció minden esetben a végstádiumú májbetegség kialakulása volt. Hat beteget veszítettünk el májbetegséghez kapcsolódó szövődmények miatt, melyből három haláleset az OLTx után következett be. Az összetett végpontot (OLTx és/vagy májbetegséggel összefüggő halálozás) összesen 10 beteg érte el. A beválasztástól számított medián követési idő a PSC betegcsoportban 2632 (IQR: 286-3022) nap volt.

Kaplan-Meier analízisben az OLTx és/vagy májbetegséghez kötődő halálozás bekövetkeztéig eltelt medián idő 490 (IQR: 49-1033) nap volt. A Mayo kockázati pontszám és a cirrózis jelenléte ( $p\text{LogRank} < 0,001$  és  $= 0,007$ ) szignifikáns kapcsolatot mutatott a gyorsabb betegség progresszióval, azonban nem találtunk ilyen összefüggést a nem ( $p\text{LogRank} = 0,441$ ), a betegség felfedezéskori életkor ( $p\text{LogRank} = 0,884$ ), a betegség lokalizációja ( $p\text{LogRank} = 0,722$ ) és a társuló IBD jelenlétével ( $p\text{LogRank} = 0,432$ ) (**28. táblázat és 34. ábra**).



**28. táblázat. A primér szklerotizáló kolangitiszes betegek transzplantációmentes túlélésében szerepet játszó klinikai és szerológiai tényezők, egyváltozós Cox-regressziós analízis.**

	HR	95% CI	p-érték
Nem (nő)	0,55	0,12 - 2,59	0,448
Betegség kezdetekori életkor (felnőtt)	1,11	0,29 - 4,28	0,884
Cirrózis jelenléte	4,7	1,36 - 16,29	0,015
IBD jelenléte	0,59	0,15 - 2,27	0,437
Betegség lokalizáció (nagy epeúti)	0,69	0,09 - 5,44	0,723
Mayo kockázati pontszám	5,52	2,61 - 11,65	<0,001
Anti-CUZD1 IgA pozitivitás	1,93	0,5 - 7,47	0,343
Anti-CUZD1 IgG pozitivitás	1	0,21 - 4,73	0,998
Anti-GP2 IgA pozitivitás	5,15	1,33 - 19,97	0,018

p-érték: szignifikancia szint; HR: kockázati hányados; CI: megbízhatósági tartomány

### 16.1.2 Szerológiai antitestek

#### 16.1.2.1 A veleszületett immunrendszer fehérjéi ellen irányuló autoantitestek

*Target specifikus pankreász ellenes antitestek (PABs) – anti-glikoprotein 2 (GP2) és anti-CUB zona pellucida-szerű domain 1 (CUZD1) antitestek [372, 438, 439], valamint anti-β2-glikoprotein I [β2-GPI] antitest [440])*

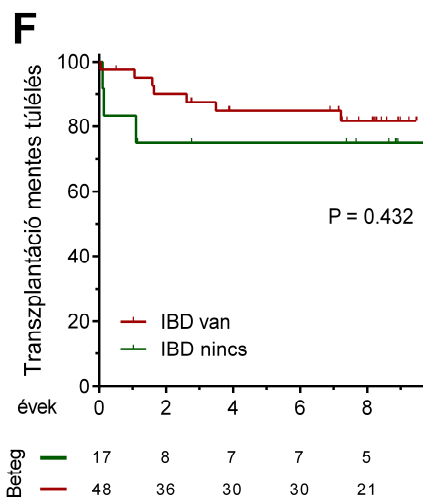
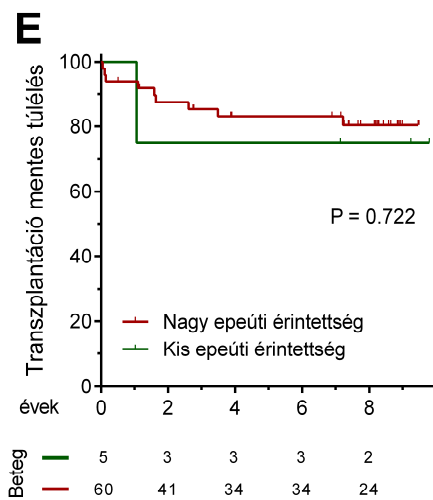
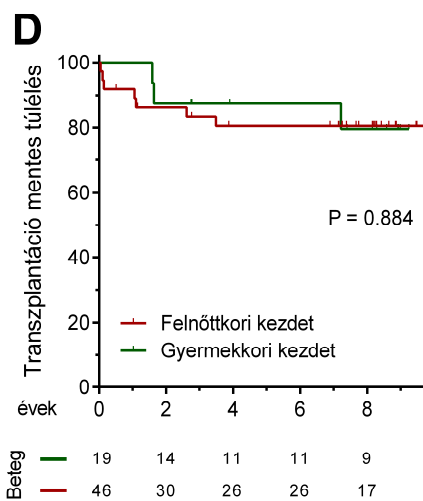
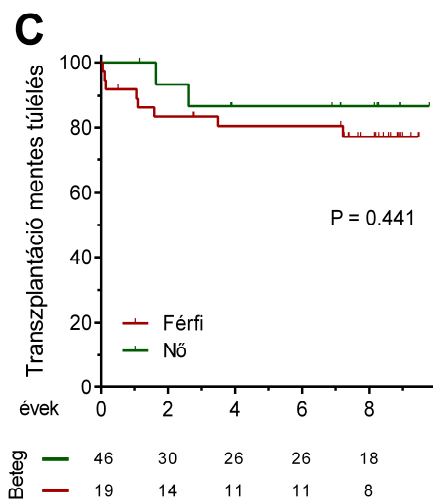
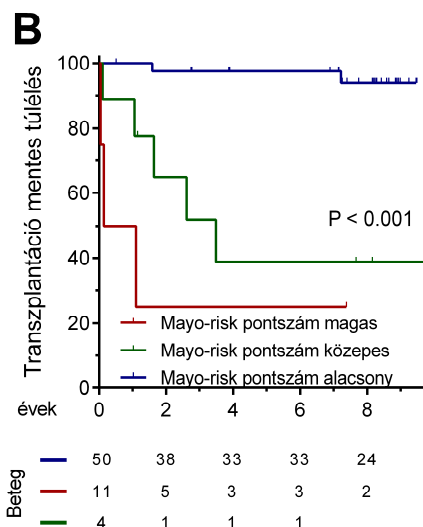
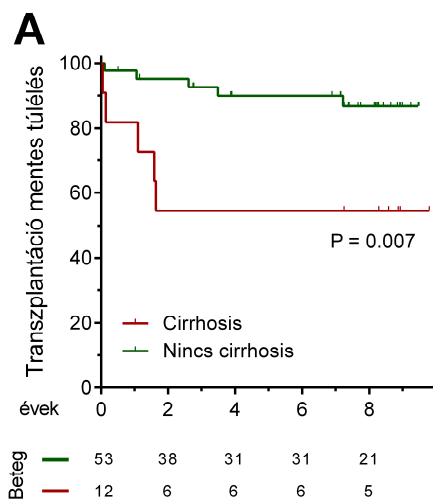
#### *Előfordulási gyakoriságaik és jellegzetességeik PSC-ben és gyulladós bélbetegségekben*

Az IgA és IgG izotípusú PABs előfordulási gyakoriságát PSC-ben, IBD-ben illetve az egészséges, valamint a krónikus májbeteg kontroll csoportokban a **29. táblázatban** foglaltuk össze. A PSC betegek 46,2%-ban (30/65) volt jelen legalább az egyik target specifikus PABs (anti-CUZD1 és anti-GP2) és az antitestek előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb volt mind az IBD (CD: 26,8% és UC: 7,6%,  $p < 0,001$  mindkét csoportra nézve), mind a CLD kontroll csoportok (aLC: 6,7%, chrHCV: 4,2% és PBC: 4,9%,  $p < 0,001$  az összes CLD csoportra nézve), mind pedig az egészséges egyénekéhez (0,0%,  $p < 0,001$ ) képest.

PSC-ben mindkét target specifikus PABs azonos előfordulást mutatott 30,8%-30,8% (20/65). Az antitest pozitív esetek mintegy harmada (10/30) mutatott dupla pozitivitást (anti-CUZD1 és anti-GP2 is). Az anti-GP2 antitestek kizárólag IgA izotípusúak, míg az anti-CUZD1 antitestek között mindkét Ig izotípus (IgA és IgG) előfordult, közel azonos arányban.

Az IBD betegcsoportot tekintve, CD-ben szignifikánsan gyakoribb volt a különféle IgA/IgG típusú PAB-ok előfordulása, mint az UC betegek vagy a különféle CLD csoportok és az egészséges kontrollok esetén ( $p < 0,01$  mindegyikre vonatkozóan).

**34. ábra Progresszív betegségfolyás primér szklerotizáló kolangitisben a különböző klinikai tényezők szerint. A Mayo kockázati pontszám küszöbértékei az alábbiak szerint alakultak: alacsony ( $\leq 0$ ), közepes ( $>0$  és  $\leq 2$ ) és magas kockázat ( $>2$ ).**



Ezzel szemben az UC betegek és a különféle CLD csoportok és az egészséges kontroll csoportok között nem volt szignifikáns különbség a PAb-ok előfordulási gyakoriságában. IBD betegekben még egy további veleszületett immunitás fehérje, a  $\beta$ 2-GPI, ellen kialakuló autoantitest képződés vizsgálatát is elvégeztük az anti-GP2 és az anti-CUZD1 mellett. Az anti- $\beta$ 2-GPI előfordulási gyakorisága azonban nem volt gyakoribb az egészséges kontrollokhoz viszonyítva (CD: 7,2%, UC: 9,7% és HC: 7,8%,  $p=NS$ ).

A PSC betegek beválasztáskori klinikai és laboratóriumi jellemzőit a target specifikus PAbs státusza alapján a **30. táblázat**ban foglaltuk össze. A PAbs jelenléte nem mutatott összefüggést a nemmel és a diagnóziskori életkorral. Számos olyan klinikai és laboratóriumi paraméter, mely súlyosabb betegségforma fennállására utalt, jelentősen emelkedett volt az anti-GP2 IgA antitesttel bíró betegekben. Az anti-GP2 IgA pozitív esetekben az anti-GP2 negatívokhoz képest a betegség fennállásának időtartama rövidebb (medián [IQR] 4 [2-7] vs. 7 [3-10] év,  $p=0,009$ ), a Mayo kockázati pontszáma pedig magasabb volt. Ezenfelül minden májenzim is jelentősen magasabb volt, az albumin szint pedig alacsonyabb. A májcirrózis előfordulása gyakoribb volt az anti-GP2 IgA pozitív betegekben (35% vs. 11,1%;  $p=0,022$ ). A CUZD1 IgA pozitívitás a rövidebb betegségfennállással és a magasabb ALP szintekkel mutatott összefüggést, míg a CUZD1 IgG pozitívitás az alacsonyabb albumin szinttel. Az anti-CUZD1 antitest státusz alapján a Mayo kockázati pontszám nem különbözött. A társuló IBD előfordulása és típusa a PAb státusztól függetlenül hasonló volt.

Crohn-betegségben ileális érintettség esetén az anti-GP2 IgA/IgG antitestek prevalenciája szignifikánsan magasabb volt a kizárólag vastagbél érintettséggel rendelkező csoporthoz képest (L1/3 vs. L2: 13,2% vs. 4,5%;  $p=0,032$ ). Ezzel szemben az anti-CUZD1 IgA/IgG pozitívitás a vastagbél érintettséggel (L2/L3 vs. L1: 23,7% vs. 10,5%;  $p=0,041$ ) és a perianális betegséggel (P1 vs. P0: 32,6% vs. 15,0%;  $p=0,001$ ) mutatott összefüggést. Colitis ulcerosában a target specifikus PAb-ok jelenléte és a betegség fenotípusa között nem volt összefüggés.

**29. táblázat. A target specifikus pankreász ellenes antitestek (PAb) előfordulási gyakorisága primér szklerotizáló kolangitiszben, gyulladásoos bélbetegségekben és a különböző krónikus májbeteg és egészséges kontroll csoportokban**

			Gyulladásoos bélbetegség (N=427)						Egészséges kontroll			Krónikus májbetegség (N=488)								
	PSC (N=65)		CD (N=257)			UC (N=170)			HC (N=100)			aLC (N=267)			chr HCV (N=119)			PBC (N=102)		
	%	n	%	n	p-érték	%	n	p-érték	%	n	p-érték	%	n	p-érték	%	n	p-érték	%	n	p-érték
<b>Anti-GP2 IgA</b>	<b>30,8</b>	<b>20</b>	6,2	16	<0,001	0	0	<0,001	0	0	<0,001	4,9	13	<0,001	4,2	5	<0,001	3,9	4	<0,001
<b>Anti-GP2 IgG</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	7	18	0,030	0	0	x	0	0	x	0	0	x	0	0	x	0	0	x
<b>Anti-CUZD1 IgA</b>	<b>18,5</b>	<b>12</b>	12,1	31	0,175	4,7	8	0,001	0	0	<0,001	1,9	5	<0,001	0	0	<0,001	1	1	<0,001
<b>Anti-CUZD1 IgG</b>	<b>20</b>	<b>13</b>	16,3	42	0,484	5,9	10	0,001	0	0	<0,001	0,4	1	<0,001	0	0	<0,001	0	0	<0,001
<b>Anti-CUZD1 (IgA vagy IgG)</b>	<b>30,8</b>	<b>20</b>	21	54	0,095	7,6	13	<0,001	0	0	<0,001	2,2	6	<0,001	0	0	<0,001	1	1	<0,001
<b>Anti-CUZD1 és Anti-GP2</b>	<b>15,4</b>	<b>10</b>	3,5	9	<0,001	0	0	<0,001	0	0	<0,001	0	0	<0,001	0	0	<0,001	0	0	<0,001
<b>Anti-CUZD1 vagy Anti-GP2</b>	<b>46,2</b>	<b>30</b>	26,8	69	<0,001	7,6	13	<0,001	0	0	<0,001	6,7	18	<0,001	4,2	5	<0,001	4,9	5	<0,001

CD: Crohn-betegség, UC: colitis ulcerosa, HC: egészséges kontroll, aLC: alkoholos májcirrózis, chr HCV: krónikus hepatitis C vírus, PBC: primer biliáris kolangitisz, PSC: primer szklerotizáló kolangitisz

PAb: pankreász ellenes autoantitestek, GP2: glikoprotein 2, CUZD1: CUB és zona pellucida-szerű domaint tartalmazó protein 1

A p-érték a PSC az adott kontroll csoport közötti összehasonlításra vonatkozik, x: nem alkalmazható

30. táblázat. A target specifikus pankreász ellenes antitestek kapcsolata a PSC klinikai és laboratóriumi jellemzőivel

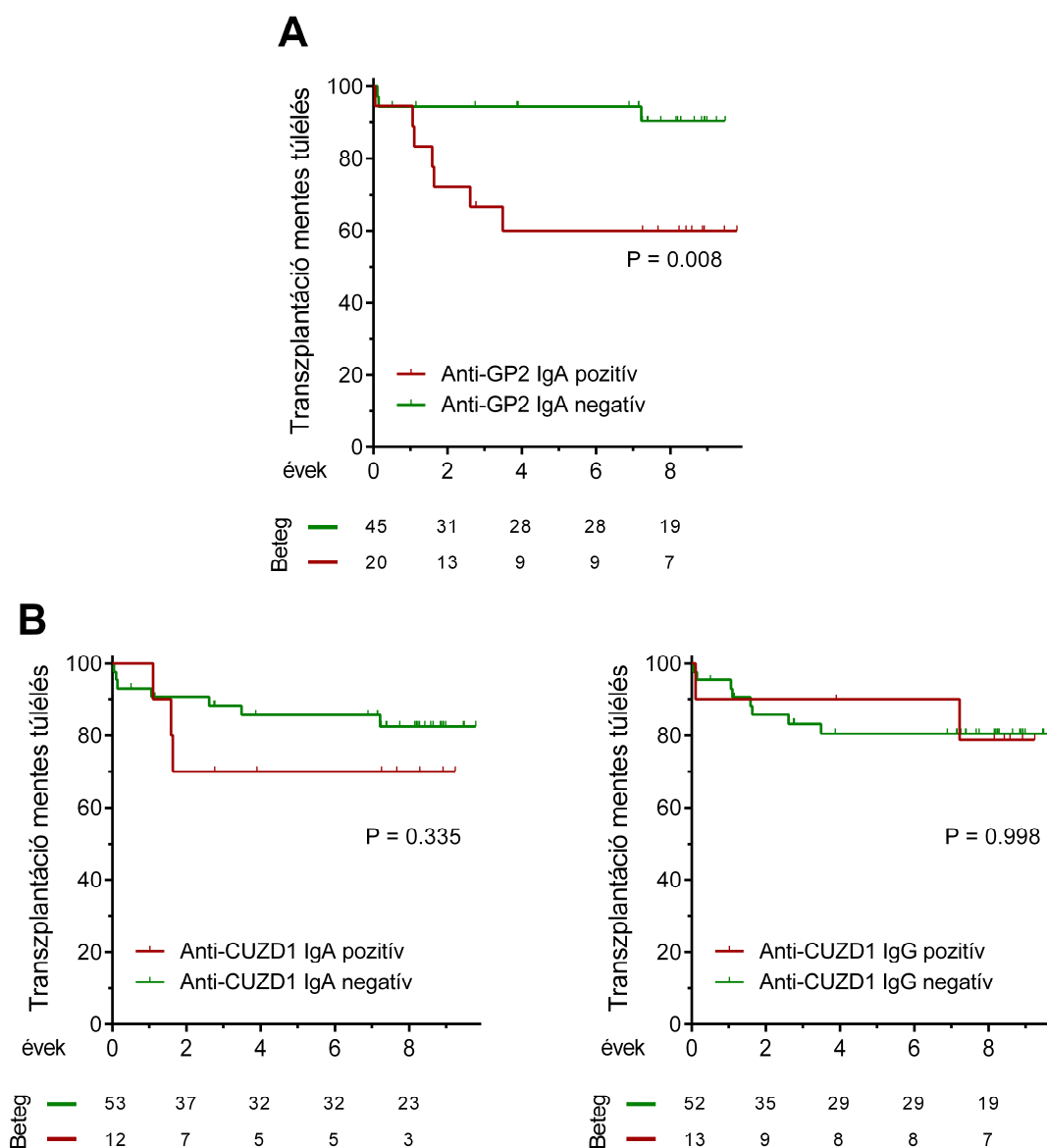
N (%) vagy medián (25-75 percentil)	Anti-GP2 IgA			Anti-CUZD1 IgA			Anti-CUZD1 IgG		
	Negatív (n=45)	Pozitív (n=20)	p- érték	Negatív (n=53)	Pozitív (n=12)	p- érték	Negatív (n=52)	Pozitív (n=13)	p- érték
Férfi nem	68,9% (31)	75% (15)	0,617	71,7% (38)	66,7% (8)	0,729	71,2% (37)	69,2% (9)	0,892
Cirrózis jelenléte	11,1% (5)	35% (7)	0,022	15,1% (8)	33,3% (4)	0,141	21,2% (11)	7,7% (1)	0,263
IBD jelenléte	77,6% (38)	70% (14)	0,638	73,6% (39)	75% (9)	0,92	69,2% (36)	92,3% (12)	0,09
Colitis Ulcerosa	46,9% (23)	60% (12)	0,138	43,4% (23)	66,7% (8)	0,234	44,2% (23)	61,5% (8)	0,234
Crohn-betegség	30,6% (15)	10% (2)		30,2% (16)	8,3% (1)		25% (13)	30,8% (4)	
Diagnóziskori életkor (év)	23 (17 - 37)	23,5 (18 - 33)	0,764	25 (18 - 37)	18 (15 - 27)	0,098	25 (17 - 37)	19 (16 - 27)	0,118
Betegség fennállása (év)	7 (3 - 10)	4 (2 - 7)	0,027	6 (4 - 10)	2 (1 - 5)	0,002	6 (3 - 10)	3,5 (2 - 6,5)	0,183
Albumin (g/L)	45 (42 - 47)	40 (39 - 43)	0,001	44 (40 - 47)	40 (37 - 43)	0,116	44 (40 - 47)	40 (37 - 41)	0,019
Bilirubin (µmol/L)	15 (11 - 20)	17 (11 - 34)	0,383	15 (10 - 21)	17 (12 - 37)	0,188	15 (11 - 22)	20 (15 - 24)	0,355
GOT (U/L)	32 (25 - 43)	69 (50 - 96)	<0,001	37 (28 - 61)	51 (36 - 80)	0,168	42 (28 - 70)	41 (36 - 56)	0,672
GPT (U/L)	38 (21 - 64)	90 (56 - 165)	0,002	47 (24 - 100)	85 (40 - 165)	0,207	50 (27 - 104)	64 (40 - 100)	0,670
GGT(U/L)	97 (44 - 208)	298 (141 - 499)	0,001	147 (63 - 310)	193 (60 - 478)	0,430	160 (82 - 332)	142 (53 - 305)	0,758
ALP (U/L)	420 (246 - 595)	898 (637 - 1532)	<0,001	516 (326 - 688)	902 (260 - 1800)	0,030	552 (367 - 765)	901 (260 - 1068)	0,653
Mayo kockázati pontszám	-0,859 (-1,447 - - 0,131)	-0,072 (-0,6 - 0,658)	0,010	-0,6 (-1,378 - 0,174)	-0,321 (-0,834 - 0,292)	0,369	-0,579 (-1,286 - 0,203)	-0,564 (-0,775 - -0,073)	0,636

PSC: primér szklerotizáló kolangitisz; ALP: alkalikus foszfatáz; GPT: glutamát-piruvát- transzamináz; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; CUZD1: CUB és zona pellucida-szerű domainet tartalmazó protein 1, GGT: gamma-glutamil-transzferáz, GP2: glikoprotein 2, PABs: pankreász ellenes autoantitestek, IQR: interkvartilis tartomány

*A target specifikus pankreasz ellenes antitestek jelentősége a progresszív betegségfolyás előrejelzésében PSC-ben*

A Kaplan-Meier analízis során kizárólag az IgA izotípusú anti-GP2 antitest jelenléte mutatott összefüggést a betegség gyorsabb progressziójával, azaz az OLTx szükségességével és/vagy a májeredetű halálózással ( $p\text{LogRank}=0,008$ ), míg az IgA vagy IgG izotípusú anti-CUZD1 antitestek ( $p\text{LogRank}=0,335$  and  $0,998$ ) jelenléte nem (**35. ábra**).

**35. ábra. Progresszív betegségfolyás primer szklerotizáló kolangitiszben a különböző target-specifikus pankreasz ellenes antitestek jelenléte szerint.** GP2: glikoprotein 2, CUZD1: CUB és zona pellucida-szerű domaint tartalmazó protein 1



Az egyváltozós Cox-regressziós analízis során (**28. táblázat**) a Kaplan-Meier analízis eredményének megfelelően is az anti-GP2 IgA pozitívitás jelenléte volt a kedvezőtlen betegségkimenetel kockázati tényezője (HR: 5,15 [1,33-19,97],  $p=0,018$ ). A betegségprogresszió szempontjából ismert jelentős klinikai tényezőkkel (Mayo kockázati pontszám) történő illesztést követően az anti-GP2 IgA továbbra is a kedvezőtlen betegségkimenetel független kockázati tényezője maradt (HR: 4,69 [1,05-21,04]  $p=0,043$ ). Hasonló tendencia volt kimutatható, amennyiben az illesztést a májcirrózis fennállását figyelembevéve végeztük (3,67 [0,88-15,30],  $p=0,074$ ).

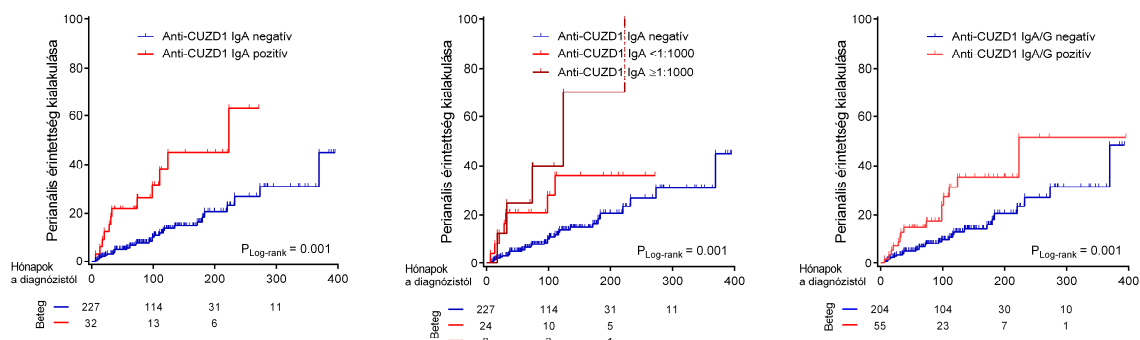
Alcsoport analízis során azt találtuk, hogy az anti-GP2 IgA pozitívitás a felnőttkorban kezdődő PSC betegek alcsoportjában ( $p\text{LogRank}=0,034$ ), illetve társuló IBD jelenlétében ( $p\text{LogRank}<0,001$ ) összefüggést mutatott a kedvezőtlen kimenetekkel. Ez az összefüggés azonban nem volt kimutatható a gyermekkori kezdetű PSC betegek ( $p\text{LogRank}=0,098$ ) vagy társuló IBD nélküli PSC ( $p\text{LogRank}=0,666$ ) alcsoportokban.

*A target specifikus pankreász ellenes antitestek (PAbs) jelentősége a progresszív betegségfolyás előrejelzésében gyulladásoos bélbetegségekben [372, 439]*

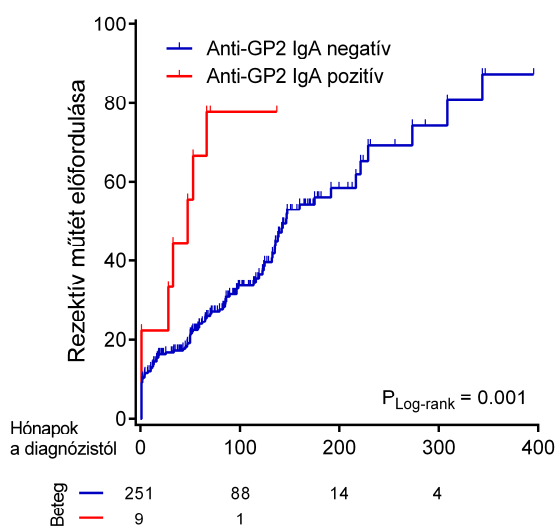
A Kaplan-Meier analízis során az anti-CUZD1 IgA/IgG pozitív CD betegekben nagyobb valószínűséggel alakult ki perianális komplikáció szemben az antitest negatív betegcsoporttal ( $p\text{LogRank}=0,008$ ). Az összefüggés egyrészt erősebbnek bizonyult az IgA izotípusú antitest esetében ( $p\text{LogRank}<0,001$ ), másrészt kvantitatív összefüggést is találtunk az IgA antitest titere szerint ( $p\text{LogRank}<0,001$ ) (**36. ábra**). A belső penetráló és/vagy strikturizáló szövődményes betegségformával rendelkező betegeket (B2/3-p fenotípus) kizárva a teljes P0 csoportból ( $n=216$ ), és az alcsoport analízist a gyulladásoos fenotípusú betegekben elvégezve (B1-p,  $n=169$ ), a fentiekhez hasonló eredményt kaptunk ( $p\text{LogRank}<0,001$  az anti-CUZD1 IgA esetén). A klinikai tényezők közül a fiatalkori betegségkezdés ( $p\text{LogRank}=0,008$ ), a vastagbél érintettség ( $p\text{LogRank}=0,006$ ) és a súlyosabb betegségforma esetén ( $p\text{LogRank}<0,001$  a gyakori relapszusok esetén) alakult ki nagyobb valószínűséggel perianális komplikáció a követés során.

A rezekciós műtét szempontjából naív betegcsoportban ( $n=234$ ) az IgA izotípusú anti-GP2 antitest jelenléte pedig a későbbi sebészeti beavatkozás szükségessége szempontjából bizonyult kockázati tényezőnek ( $p\text{LogRank}=0,002$ ) (**37. ábra**). A korábban már rezekciós műtéten átesett betegcsoportban ( $n=109$ ) azonban anti-GP2 IgA antitest nem jelezte előre a következő rezekciós műtétet. A klinikai tényezők közül a vékonybél érintettség ( $p\text{LogRank}=0,001$ ) és a szövődményes betegségforma jelenléte ( $p\text{LogRank}<0,001$  B2/3 fenotípus esetén) mutatott szignifikáns összefüggést a sebészeti beavatkozás szükségességével a betegségfolyás során.

**36. ábra. Progresszív betegségfolyás (perianális érintettség) kialakulása Crohn-betegségben a target-specifikus pankreász ellenes antitestek jelenléte szerint. CUZD1: CUB és zona pellucida-szerű domaint tartalmazó protein 1**



**37. ábra. Progresszív betegségfolyás kialakulása Crohn-betegségben (rezektív műtétet igénylő szövödmények) a target-specifikus pankreász ellenes antitestek jelenléte szerint. GP2: glikoprotein 2**



Crohn-betegségben a PAb markerek előrejelző értékét a különféle típusú szövödmények kialakulásában az ismert releváns klinikai tényezőket is tartalmazó többváltozós Cox-regressziós analízisben vizsgáltuk tovább. Az anti-CUZD1 IgA pozitívitas a perianális betegség kialakulása szempontjából független kockázati tényezőként azonosítottuk, míg az anti-GP2 IgA pozitívitas a rezektív műtétet igénylő szövödmények kialakulásában az ismert releváns klinikai tényezőket is tartalmazó többváltozós Cox-regressziós analízisben vizsgáltuk tovább. Az anti-CUZD1 IgA pozitívitas a perianális betegség kialakulása szempontjából független kockázati tényezőként azonosítottuk, míg az anti-GP2 IgA pozitívitas a rezektív műtétet igénylő szövödmények kialakulásában az ismert releváns klinikai tényezőket is tartalmazó többváltozós Cox-regressziós analízisben vizsgáltuk tovább. Az anti-CUZD1 esetén a kvantitatív szerológiai válasz is kapcsolatot mutatott a klinikai kimenetellel, minél magasabb volt az antitest títtere, annál nagyobb volt a perianális betegség kialakulásának kockázata (**31. táblázat**).



**31. táblázat. Többváltozós Cox-regressziós modell összefoglalója: (A) a perianális érintettség kialakulását (B) a rezektív műtét szükségességét befolyásoló tényezők Crohn-betegségben.**

**A.**

	<b>p-érték</b>	<b>HR</b>	<b>95%CI</b>
Női nem	0,275	0,70	0,36-1,33
Életkor (diagnóziskor)		0,13	
> 40 év		<b>Referencia</b>	
17-40 év	0,088	5,84	0,77-44,36
≤ 16 év	0,049	8,42	1,01-70,39
Gyakori relapszus	< 0,001	3,50	1,78-6,89
Vastagbél érintettség	0,044	4,41	1,04-18,73
Klinikai viselkedés		0,267	
Gyulladásos		<b>Referencia</b>	
Strikturizáló	0,368	1,58	0,58-4,30
Penetráló	0,137	2,65	0,73-9,59
Anti-CUZD1 IgA pozitivitás	< 0,001	3,67	1,77-7,62

**B**

	<b>P-érték</b>	<b>HR</b>	<b>95%CI</b>
Női nem	0,970	0,99	0,66-1,49
Életkor (diagnóziskor)		0,813	
> 40 év		<b>Referencia</b>	
17-40 év	0,540	0,84	0,47-1,48
≤ 16 év	0,821	0,91	0,40-2,05
Ileális érintettség	0,129	1,44	0,90-2,32
Klinikai viselkedés		< 0,001	
Gyulladásos		<b>Referencia</b>	
Strikturizáló	< 0,001	5,45	3,27-9,10
Penetráló	< 0,001	12,48	6,69-23,28
Anti-GP2 IgA pozitivitás	0,225	1,65	0,73-3,73

p-érték: szignifikancia szint; HR: kockázati hányados; CI: megbízhatósági tartomány

Colitis ulcerosában a PAb markerek előrejelző értékét vizsgálva a kedvezőtlen betegségkimenetel szempontjából azt találtuk, hogy a betegségaktivitás miatti hospitalizációs igény és a tartós immunszuppresszív kezelés szükségessége (azatioprin) is gyakoribb volt az anti-CUZD1 IgA antitest jelenlétében (63,6% vs. 29,7%,  $p\text{LogRank}=0,068$  és 84,1% vs. 36,8%,  $p\text{LogRank}=0,005$ ), hasonló összefüggést találtunk az anti-CUZD1 IgG pozitivitás esetén is (78,6% vs. 28,8%,  $p\text{LogRank}=0,031$  és 78,1% vs. 36,2%,  $p\text{LogRank}=0,008$ ). Az egyváltozós analízisben szignifikánsnak adódó összefüggéseket a kedvezőtlen betegségkimenetel szempontjából releváns klinikai tényezőket (életkor, férfi nem, maximális betegségkiterjedés) is tartalmazó többváltozós Cox-regressziós modellben értékelve az antitest pozitivitás nem bizonyult független kockázati tényezőnek. Az extenzív betegségforma kialakulása (E3 forma) sem mutatott összefüggést az anti-CUZD1

szserológiai státusszal. A kolektómia szükségességének értékelését az antitest pozitivitás függvényében az alacsony esetszám és antitest előfordulási gyakoriság nem tette lehetővé. Az IgA és IgG izotípusú anti-GP2 antitestek jelenléte nem mutatott összefüggést egyik kedvezőtlen betegségkimenetellel sem.

*Az anti-GP2 IgA antitest jelenlétének összefüggése az emelkedett szekretoros (s)IgA koncentrációval*

A szérum totál sIgA szintek PSC-ben szignifikánsan magasabbak voltak, mint az egészséges kontroll csoportban (medián [IQR], 96 [73-180] vs. 30 [21-42] µg/ml,  $p < 0,001$ ). Az anti-GP2 IgA pozitív esetekben magasabb sIgA szinteket detektáltunk az anti-GP2 IgA negatív esetekhez képest (149 [86-246] vs. 89 [71-118] µg/ml,  $p = 0,021$ ). Nem észleltünk különbséget az sIgA szintekben más szerológiai antitestek szerinti csoportosításkor (**32. táblázat**).

**32. táblázat. A totál szekretoros (s)IgA (mg/L) szérum szintje a különböző szerológiai antitest státuszok szerint.**

ANTITESTEK	A szekretoros IgA szérum szintje (median (IQR), mg/L)		p-érték
	negatív	pozitív	
Anti-GP2 IgA	<b>89 (71 - 118)</b>	<b>149 (86 - 246)</b>	<b>0,021</b>
Anti-CUZD1 IgA	93 (71 - 160)	149 (85 - 293)	0,108
Anti-CUZD1 IgG	95 (74 - 187)	97 (60 - 126)	0,376
Atípusos P-ANCA IgA	100 (71 - 183)	89 (74 - 143)	0,810
Atípusos P-ANCA IgG	100 (71 - 115)	95 (74 - 185)	0,7
ASCA IgA	98 (74 - 185)	91 (71 - 143)	0,782
ASCA IgG	96 (73 - 181)	99 (72 - 217)	0,783
Anti-OMP <sup>Plus</sup> ™ IgA	95 (71 - 176)	111 (77 - 196)	0,449
EndoCab IgA	94 (73 - 183)	130 (71 - 156)	0,836

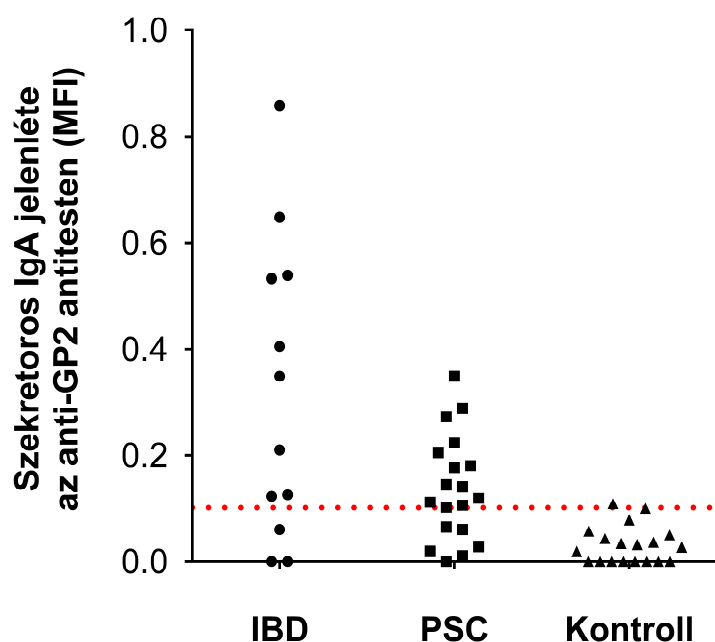
ASCA: anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitest, CUZD1: CUB és zona pellucida-szerű domain-tartalmazó protein 1, EndoCab: endotoxin core antitest, GP2: glikoprotein 2, P-ANCA: perinukleáris anti-neutrofil citoplazmatikus antitest, IQR: interkvartilis tartomány

### Az anti-GP2 antitestek jellemzése

Primér szklerotizáló kolangitiszben és CD-ben előforduló anti-GP2 IgA antitesteket áramlási citometriás módszerrel jellemeztük. A szekretoros komponens (SC) előfordulása az anti-GP2 IgA antitestek felszínén PSC esetén 68,4% (13/19), míg PSC-vel nem szövődött CD betegeknél (75%, 9/12) észleltekhez (37. ábra).

#### 37. ábra. A szekretoros komponens jelenléte a GP2 IgA antitesteken.

A pozitív küszöbérték (0,101) a negatív kontrollcsoport (egészséges egyének) átlag+2 SD medián MFI (átlagos fluoreszcencia intenzitás) értéke alapján lett meghatározva.



Crohn-betegségben (n=203) a követés során különböző időpontokban levett szérumminták vizsgálatával (medián idő [IQR]: 30,3 [15,3-48,7] hónap) elemeztük az anti-GP2 és az anti-CUZD1 antitestek jelenlétének időbeli stabilitását. A különféle PAb-ok státusza, mind az IgA és IgG szubtypusok esetében meglehetősen stabilnak bizonyult. A CD betegek kevesebb mint 5%-ban változott a PAb státusz (negatív – pozitív váltás: 0,4%, 1%, 3% és 1,5% az anti-GP2 IgA és IgG illetőleg az anti-CUZD1 IgA és IgG esetén; a pozitív – negatív váltás: 2%, 0,5%, 3,9% és 4,9% rendre az egyes antitestek esetén).

Crohn-betegségben és colitis ulcerosában (n=458) az anti-GP2 antitestek IIF módszerrel történő meghatározását két, szintén kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA módszerrel is összevetettük. A három különböző teszt közötti egyezése mindkét izotípusú anti-GP2 antitest esetén 90% feletti volt és a konkordancia együtttható értékek is jó egyezést mutattak (33. táblázat).

**33. táblázat. Laboratóriumi egyezés (konkordancia) a három különböző anti-GP2 teszt között (A) az IgA és (B) IgG antitest szubtypusoknak megfelelően gyulladásoos bélbetegségekben (n=458).**

<b>A.</b>			
Tesztek	Konkordancia <sup>a</sup> az alábbi tesztek esetében:		
	INOVA	Generic Assay	Euroimmun
INOVA	1		
Generic Assay	0,492	1	
Euroimmun	0,444	0,625	1

<b>B.</b>			
Tesztek	Konkordancia <sup>a</sup> az alábbi tesztek esetében:		
	INOVA	Generic Assay	Euroimmun
INOVA	1		
Generic Assay	0,686	1	
Euroimmun	0,703	0,685	1

<sup>a</sup> A laboratóriumi egyezést (konkordancia) a  $\kappa$  együtthatókkal jellemeztük.

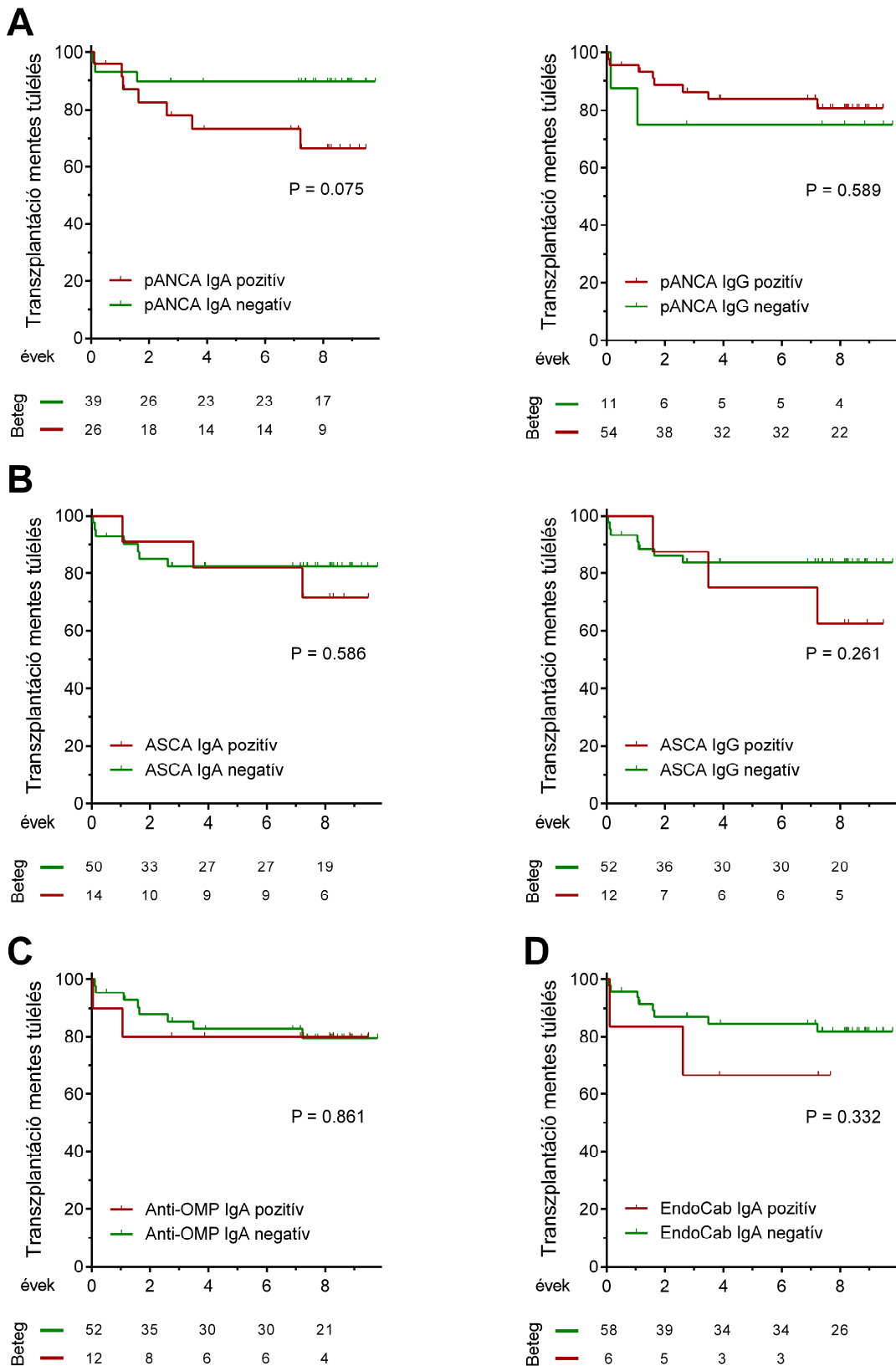
### **16.1.2.2 Klasszikus szerológiai antitestek [438]**

#### *Előfordulásuk és jelentőségük a progresszív betegség lefolyás előrejelzésében PSC-ben*

Primér szklerotizáló kolangitisben az atípusos P-ANCA előfordulási gyakorisága 83,1% (54/65), míg az ASCA előfordulási gyakorisága 28,1% (18/64) volt, melyek jelentősen magasabbak voltak az egészséges kontroll csoportban észlelt arányokhoz képest (4%,  $p < 0,001$  és 16%,  $p = 0,04$ ). Az atípusos P-ANCA elsősorban IgG izotípusú volt (83,1% vs. 40%), míg az ASCA esetén az IgG és az IgA antitest izotípusok azonos arányban fordultak elő (18,8% vs. 21,9%). Az anti-OMP Plus<sup>TM</sup> és az EndoCab esetén csak IgA izotípusú antitestek jelenlétét vizsgáltuk, melyek a betegek 18,8 és 9,4%-ban voltak. Ezen szerológiai antitestek előfordulási gyakorisága azonban nem különbözött az egészséges kontrollokban találtaktól (20% és 4,7%).

Az anti-CUZD1 antiteshez hasonlóan sem az IgA, sem pedig az IgG izotípusú klasszikus szerológiai antitestek sem mutatták összefüggést a progresszív betegség lefolyás kockázatával PSC-ben (**38. ábra**).

**38. ábra. Progresszív betegségfolyás primér szklerotizáló kolangitiszben a különféle klasszikus szerológiai antitestek jelenléte szerint.** ASCA: anti-*Saccharomyces cerevisiae* antitestek, P-ANCA: perinukleáris anti-neutrofil citoplazmatikus antitest, EndoCab: endotoxin-core antitest



### 16.1.2.3 A bélbarrier károsodást jelző markerek [441]

#### Az anti-F-aktin (AAA) és anti-gliadin (AGA) antitestek

##### Előfordulási gyakoriságok és jellemzőik

Az IgA és IgG izotípusú AAA és AGA előfordulási gyakoriságát PSC-ben illetve a kontroll csoportokban a **34. táblázat** foglalja össze. A PSC betegek 40,3%-ában (27/67) volt jelen IgA vagy IgG izotípusú AAA, míg 22,4%-ában (15/67) IgA vagy IgG izotípusú AGA. Az antitestek előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb volt, mind az UC betegekhez (14,7% [25/170],  $p < 0,001$  az AAA és 11,6% [20/172],  $p = 0,042$  az AGA esetében), mind pedig az egészséges kontrollokhoz képest (6,2% [7/113],  $p < 0,001$  az AAA és 7,2% [11/153],  $p = 0,003$  az AGA esetén). A PSC betegekben az AGA pozitívitás főleg IgG izotípusú volt (20,9% vs. 9%), míg az AAA esetén IgG és az IgA izotípus egyaránt előfordult (25,4% vs. 28,4%) és nem volt jelentősebb átfedés az adott típusú antitest IgA és IgG izotípusai között. Hasonlóan, az AAA és AGA között sem volt megfigyelhető jelentősebb átfedés. Ezen antitestek bármelyik típusára pozitív PSC betegek csupán 10,4%-a (7/67) rendelkezett mind AAA (IgA vagy IgG), mind AGA (IgA vagy IgG) antitestekkel is egyidejűleg.

#### 34. táblázat. A bélbarrier károsodás szerológiai markerei primér szklerotizáló kolangitiszben és a különböző kontroll csoportokban

	Primér szklerotizáló kolangitisz (N=67)		Colitis ulcerosa (N=172)			Egészséges kontrollok (N=153)		
	%	n	%	n	p-érték*	%	n	p-érték*
<b>AAA</b>								
<b>IgA</b>	28,4%	19	11,2%	19	0,003	4,4%	5	<0,001
<b>IgG</b>	25,4%	17	4,1%	7	<0,001	2,7%	3	<0,001
<b>IgA vagy IgG</b>	40,3%	27	14,7%	25	<0,001	6,2%	7	<0,001
<b>IgA és IgG</b>	13,4%	9	0,6%	1	<0,001	0,9%	1	0,001
<b>AGA</b>								
<b>IgA</b>	9,0%	6	3,5%	6	0,101	2,6%	4	0,071
<b>IgG</b>	20,9%	14	8,7%	15	0,014	5,9%	9	0,002
<b>IgA vagy IgG</b>	22,4%	15	11,6%	20	0,042	7,2%	11	0,003
<b>IgA és IgG</b>	7,5%	5	0,6%	1	0,007	1,3%	2	0,029

<sup>a</sup>medián, IQR (25-75% percentilis); AAA: anti-F-aktin antitest, AGA: anti-gliadin antitest  
AAA IgA/G 170 UC-s betegnél és 113 egészséges kontroll egyénnél került lemérésre

\* A p-értékek a PSC és az adott kontroll csoport közötti összehasonlításra vonatkoznak.

A PSC betegek klinikai és laboratóriumi jellemzőit a különféle antitestek státusza alapján a **35. táblázat** foglalja össze.

**35. táblázat. A bélbarrier károsodás szerológiai markereinek kapcsolata a primér szklerotizáló kolangitisz klinikai és laboratóriumi jellemzőivel**

**A.**

	Anti-F-Aktin IgA			Anti-F-Aktin IgG		
	Negatív (n=48)	Pozitív (n=19)	<i>p</i> - érték	Negatív (n=50)	Pozitív (n=17)	<i>p</i> - érték
% (n)						
Férfi nem	72,9% (35)	68,4% (13)	0,713	76,0% (38)	58,8% (10)	0,175
Cirrózis fennállása	16,7% (8)	26,3% (5)	0,368	18,0% (9)	23,5% (4)	0,618
IBD fennállása	75% (36)	78,9% (15)	0,733	80,0% (40)	64,7% (11)	0,201
Medián, IQR						
Életkor a diagnóziskor (évek)	23 (17-33)	26 (18-37)	0,713	25 (17-37)	20 (11-31)	0,220
Betegség élettartam (évek)	6 (3-8)	7 (2-12)	0,240	6 (4-10)	6 (1-9)	0,219
Albumin (g/L)	44 (42-46)	39 (38-47)	0,020	44 (40-46)	43 (39-47)	0,442
Bilirubin (µmol/L)	15 (11-20)	14 (11-37)	0,704	15 (11-20)	13 (10-22)	0,705
GOT (U/L)	35 (25-56)	55 (37-94)	0,006	36 (27-56)	44 (34-85)	0,182
GPT (U/L)	46 (21-92)	65 (45-165)	0,030	50 (25-97)	55 (32-165)	0,532
GGT (U/L)	142 (45-269)	193 (112-478)	0,041	153 (63-305)	153 (60-420)	0,748
ALP (U/L)	406 (253-643)	1198 (595-1766)	<0,001	469 (268-734)	715 (507-1496)	0,040
Trombocita (G/L)	238 (181-292)	315 (162-494)	0,212	235 (175-274)	320 (162-466)	0,066
Mayo kockázati pontszám	-0,834 (-1,378- -0,131)	0,021 (-0,554- 1,248)	0,016	-0,62 (-1,142 – 0,102)	-0,226 (-1,578 – 0,292)	0,623

ALP: alkalikus foszfatáz; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; CUZD1: CUB és zona pellucida-szerű domaint tartalmazó protein 1, GGT: gamma-glutamil-transzferáz, IQR: interkvartilis tartomány

**35. táblázat (folytatás). A bélbarrier károsodás szerológiai markereinek kapcsolata a primér szklerotizáló kolangitisz klinikai és laboratóriumi jellemzőivel**

**B.**

	Anti-Gliadin IgA			Anti-Gliadin IgG		
	Negatív (n=61)	Pozitív (n=6)	<i>p</i> - érték	Negatív (n=53)	Pozitív (n=14)	<i>p</i> - érték
% (n)						
Férfi nem	72,1% (44)	66,7% (4)	0,777	69,8% (37)	78,6% (11)	0,518
Cirrózis fennállása	18% (11)	33,3% (2)	0,366	18,9% (10)	21,4% (3)	0,829
IBD fennállása	77% (47)	66,7% (4)	0,569	75,5% (40)	78,6% (11)	0,809
Medián, IQR						
Életkor a diagnóziskor (évek)	23 (17-35)	23 (18-29)	0,925	23 (17-37)	22 (17-29)	0,502
Betegség élettartam (évek)	6 (3-9)	9 (1-12)	0,76	6 (3-8)	6 (2-17)	0,506
Albumin (g/L)	44 (40-47)	39 (39-42)	0,21	44 (40-46)	43 (39-47)	0,726
Bilirubin (µmol/L)	14 (10-22)	17 (16-21)	0,216	15 (11-23)	17 (12-20)	0,813
GOT (U/L)	39 (28-61)	41 (34-48)	0,861	42 (28-61)	35 (25-55)	0,524
GPT (U/L)	52 (25- 100)	44 (37-52)	0,294	54 (32-111)	42 (24-65)	0,188
GGT (U/L)	154 (60-310)	140 (93-305)	0,943	160 (54- 310)	126 (88- 305)	0,895
ALP (U/L)	524 (312-784)	1204 (307- 1299)	0,336	507 (326-746)	652 (268-1204)	0,394
Trombocita(G/L)	248 (165-316)	274 (232-494)	0,292	253 (165-316)	241 (18-356)	0,751
Mayo kockázati pontszám	-0,595 (-1,194- 0,102)	0,021 (-0,843- 1,327)	0,429	-0,579 (-1,102- 0,174)	-0,651 (-1,194- 0,021)	0,762

ALP: alkalikus foszfatáz; GPT: glutamát-piruvát-transzamináz; GOT: glutamát-oxálacetát-transzamináz; CUZD1: CUB és zona pellucida-szerű domain tartalmazó protein 1, GGT: gamma-glutamil-transzferáz, IQR: interkvartilis tartomány

Az immunoglobulin izotípusok szerinti AAA antitest státusz nem függött össze a nemmel, a fiatal életkorban diagnosztizált betegséggel, a cirrózis jelenlétével, vagy az egyidejűleg fennálló IBD-vel. A súlyosabb betegségformát jelző biokémiai laboratóriumi paraméterek és Mayo kockázati pontszám szignifikáns összefüggést mutatott az IgA izotípusú AAA jelenlétével. Az IgG izotípusú AAA esetében mindössze egy összefüggést találtunk, mégpedig az alkalikus foszfatáz (ALP) medián szérum szintje az antitest pozitív esetekben szignifikánsan magasabb volt az antitest negatív esetekhez képest (715 vs. 493 U/L,  $p=0,048$ ). Sem az AGA IgA, sem pedig az AGA IgG antitestek jelenléte nem mutatott összefüggést a súlyosabb betegségfenotípust jelző klinikai vagy laboratóriumi jellemzőkkel.

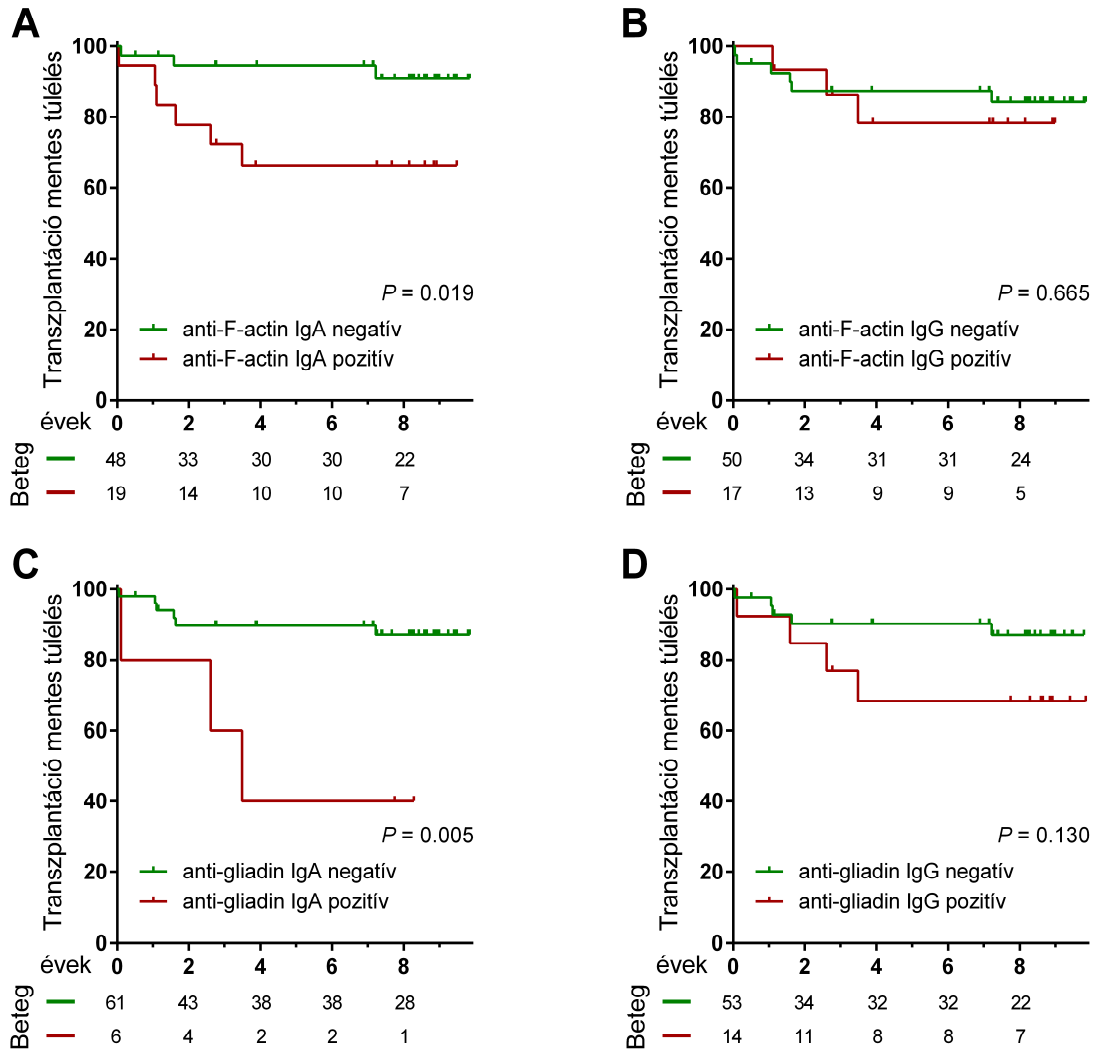


Az AAA IgG jelenléte magasabb volt átfedő szindróma esetén, amennyiben a PSC AIH-vel társult (55,6% [5/9] vs. 20,7% [12/58],  $p=0,040$ ). Ezzel szemben, az AAA IgA gyakorisága nem különbözött a két csoportban (33,3% [3/9] vs. 27,6% [16/58],  $p=0,706$ ).

### *Az anti-F-aktin és anti-gliadin antitestek jelentősége a progresszív betegséglefolyás előrejelezésében PSC-ben*

A Kaplan-Meier analízis során kizárólag az IgA izotípusú antitestek jelenléte mutatott összefüggést a betegség gyorsabb progressziójával, azaz a májátültetés szükségességével és/vagy a májeredetű halálozással ( $p\text{LogRank}=0,019$  az IgA-AAA és  $0,005$  az IgA-AGA), míg az IgG izotípusú AAA és AGA nem ( $p\text{LogRank}=0,665$  és  $0,130$ ) (**39. ábra**). Ennek megfelelően, az egyváltozós Cox regressziós analízis során is az IgA-AAA és az IgA-AGA pozitívitás jelenléte volt a kedvezőtlen betegségkimenetel kockázati tényezője (HR: 4,54 [1,14-18,18],  $p=0,032$  és 5,83 [1,45-23,41],  $p=0,013$ ). A betegségprogresszió szempontjából jelentős klinikai tényezőkkel történő illesztést követően (májcirrózis fennállása vagy Mayo kockázati pontszám) az IgA-AAA továbbra is a kedvezőtlen betegségkimenetel független rizikótényezője maradt (HR: 5,15 [1,27-20,86],  $p=0,022$  és HR: 4,24 [0,99-18,21],  $p=0,052$ ). Hasonló eredményt kaptunk az IgA-AGA esetén is, amennyiben az illesztést a májcirrózis fennállásával végeztük (5,07 [1,25-20,54],  $p=0,023$ ). A Mayo kockázati pontszámmal történő illesztést követően azonban IgA-AGA már nem bizonyult a kedvezőtlen betegségkimenetel független kockázati tényezőjének (3,67 [0,88-15,30],  $p=0,074$ ).

**39. ábra. Progresszív betegségfolyás primér szklerotizáló kolangitiszben a bélbarrier károsodást jelző szerológiai antitestek jelenlétének függvényében**



*A bakteriális transzlokáció és az enterocita károsodás markereinek szérumban szintje a különböző szerológiai antitestek jelenlétének függvényében*

A BT és az enterocita károsodás különféle szerológiai markereit az AAA és AGA szerológiai státusz szerint vizsgálva azt találtuk, hogy azon betegek esetén, akiknél IgA-AAA pozitívítás volt kimutatható szignifikánsan magasabb EndoCab IgA titer (medián [IQR]: 123 [93-215] vs. 58 [40-92] U,  $p < 0,001$ ), gyakoribb anti-OMP Plus IgA antitest előfordulást (36,8% vs. 10,6%,  $p = 0,012$ ), valamint szignifikánsan magasabb I-FABP szinteket találtunk (medián [IQR]: 365 [203-1079] vs. 166 [90-365] pg/mL,  $p = 0,011$ ). A szérumban LBP szintek azonban nem különböztek az IgA-AAA pozitív és negatív betegekben. Az IgG-AAA illetve az AGA bármely izotípusa esetén az adott antitestre pozitív és negatív betegek esetén nem találtunk különbséget a BT markerek és az enterocita károsodást jelző I-FABP szintjei között (36. táblázat).

36. táblázat. A bakteriális transzlokáció és az enterocita károsodás markereinek szérum szintje a különböző szerológiai antitestek jelenlétének függvényében

A.

	Anti-F-Aktin IgA		p- érték	Anti-F-Aktin IgG		p- érték
	Negatív (n=48)	Pozitív (n=19)		Negatív (n=50)	Pozitív (n=17)	
<b>Medián, IQR</b>						
<b>LBP (µg/L)</b>	7132 (5150-9806)	7374 (4348-12100)	0,931	7377 (5795-9880)	6847 (3828-13300)	0,852
<b>EndoCab IgA (U)</b>	58 (40-92)	123 (93-215)	<0,001	68 (49-97)	113 (52-150)	0,195
<b>OMP Plus IgA (U)</b>	10,6% (5)	36,8% (7)	0,012	22% (11)	6,3% (1)	0,155
<b>I-FABP (pg/mL)</b>	166 (90-365)	365 (203-1079)	0,011	199 (143-513)	300 (90-365)	0,794

B.

	Anti-Gliadin IgA		p- érték	Anti-Gliadin IgG		p- érték
	Negatív (n=61)	Pozitív (n=6)		Negatív (n=53)	Pozitív (n=14)	
<b>Median, IQR</b>						
<b>LBP (µg/L)</b>	6959 (5044-9806)	11450 (5836-15200)	0,239	6959 (4951-9806)	8090 (6077-12700)	0,274
<b>EndoCab IgA (U)</b>	70 (43-106)	134 (66-241)	0,079	70 (43-112)	94 (52-150)	0,301
<b>OMP Plus IgA (U)</b>	20% (12)	0% (0)	0,226	21,2% (11)	7,1% (1)	0,228
<b>I-FABP (pg/mL)</b>	216 (99-443)	342 (143-942)	0,642	195 (99-379)	342 (179-1020)	0,092

LBP: lipopoliszacharid [LPS]-kötő fehérje, EndoCab: endotoxin core antitest, I-FABP: intesztinális zsírsav-kötő fehérje, IQR: interkvartilis tartomány

## 17. MEGBESZÉLÉS (III/2)

### 17.1 Primér szklerotizáló kolangitiszben a progresszív betegségelfolyás előrejelzése

Primér szklerotizáló kolangitiszben a progresszív epeúti gyulladás és fibrózis kialakulása miatt a betegek jelentős részénél idővel májtranszplantáció válik szükségessé a végstádiumú májbetegség és annak szövődményei miatt. Nem került azonosításra ezidáig olyan szerológia marker, mely betegség-specifikus lenne és így segítené az egyébként nehéz diagnosztikát. Nincs a betegségaktivitást, illetőleg a progresszív betegségelfolyást

hatékonyan előrejelző szerológiai marker sem. A pontos kockázatbecslés, a betegség stratifikáció és az utánkövetési stratégia éppen ezért PSC-ben szintén nem megoldottak. A betegség patogenezisében fontos szerep jut a bél-máj kölcsönhatásnak, melyet számos klinikai tanulmány és kísérletes adat támaszt alá [201]. A biliáris traktus és a bél párbeszédét jellemző biomarkerek kutatásával PSC-ben a klinikailag releváns alcsoportok kijelölésén túl a patogenezis szempontjából jelentős összefüggések feltárására is lehetőség nyílik, ami új kezelési módok felfedezését segítheti elő. Primér szklerotizáló kolangitiszben nincs ugyanis olyan elérhető gyógyszeres terápia, mely kuratív lenne, vagy akárcsak képes lenne lassítani/ megakadályozni a betegség progresszióját.

Egy németországi munkacsoporttal egyidőben, az irodalomban elsőként, számoltunk be arról, hogy PSC-ben fokozott IgA izotípusú anti-GP2 antitest képződés észlelhető [442, 443]. Mindketten ugyanazt a sejt alapú IIF teszt rendszert alkalmaztuk, amelyben az anti-GP2 jelenlétének kimutatása a HEK239 sejtek felszínén glikozilfoszfatidilinozitol (GPI)-hoz horgonyzott GP2-vel történt [161] és a detektálás pozitív küszöbértéke is azonos volt. Ez a kapcsolat egy egyedi GP2 epitóp struktúra megjelenését eredményezi, mely különböző lehet a szilárd fázisú ELISA lemezhez kötött GP2-től. Saját klinikai eredményeinknek a *Jendrek és mtsai.* által nemrégiben közölt eredményekkel [444] való összehasonlítása során több különbség is megfigyelhető volt. Saját beteganyagunkban az IgA izotípusú anti-GP2 előfordulása alacsonyabb volt (30,8% vs. 48,7%), míg az anti-CUZD1 antitesteké magasabb (IgA: 18,5% vs. 9,4% és IgG: 20% vs. 6,3%). A különbség oka nem teljesen tisztázott, azonban nagy valószínűség szerint, a vizsgált beteg populáció összetételében észlelhető különbség állhat a háttérben: (1) a betegség súlyosságát tükröző Mayo pontszám az ő kohorszukban induláskor magasabb volt; (2) és az epeúti karcinóma előfordulás is (12,3% vs. 0%); (3) továbbá az ő tanulmányukban a beteg-kontroll csoportok adatai alapján anti-GP2 IgA pozitivitás jelenlétét nem kizárólagosan a PSC, hanem sokkal inkább a nagy epeúti betegségek biomarkereként értékelték, tekintet nélkül azok malignus vagy benignus voltára. Saját tanulmányunkban nagyetszámú, a német munkacsoporttól jelentősen eltérő beteg-kontroll csoportot vizsgáltunk. A különböző etiológiájú CLD-ben nem találtuk gyakoribbnak a target specifikus PAb-ok előfordulást sem a kis epeutakat érintő autoimmun betegségben (primér biliáris kolangitisz, PBC n=102), sem a krónikus HCV-ben (n=119), sem pedig az alkoholos májcirrózisban (n=267). Ezen utóbbi eredmény különösen érdekes, mivel májcirrózisban bizonyos, elsősorban IgA izotípusú szerológiai antitestek gyakoribb előfordulásáról számoltunk be (ASCA: 38,5% [371] és ANCA: 52,2% [370]), melyek szintén gyakoriak PSC-ben.

Primer szklerotizáló kolangitiszben az anti-GP2 IgA jelenléte összefüggést mutatott a bevásztáskori súlyosabb betegségforma jelenlétével. Ezzel összhangban anti-GP2 IgA pozitivitás gyorsabb betegség progressziót jelzett a prospektív követési időszak alatt, a

Mayo kockázati pontszámmal vagy a cirrózis fennállásával, mint ismert kockázati tényezőkkel való illesztést követően is. Mind a máj eredetű halálozást, mind pedig a májátültetést azonos végpontnak tekintettük, mivel azok a progresszív fibrózis eredményeképpen kialakuló végstádiumú májbetegséget mutatják. *Jendrek és mtsai.* párhuzamos tanulmányában, az anti-GP2 IgA pozitívitás szintén egy magas halálozású betegség alcsoportot azonosított. Az ő betegcsoportjukban azonban az alacsony túlélés elsősorban a kolangiokarcinóma jelenlétéhez volt köthető, nem pedig a végstádiumú májbetegség kialakulásához. Saját betegcsoportunkban mindössze egy betegben (1,5%) alakult ki malignus epeúti betegség a követési időszak alatt, így a PAb-ok szerepének felmérése a kolangiokarcinóma kialakulásának vonatkozásában nem volt lehetőségünk. A magyar PSC betegcsoportban észlelt kolangiokarcinóma előfordulási gyakoriság azonos az Izraelből (2,1%) és Hollandiából közölt adatokkal [445, 446], azonban alacsonyabb, mint más területeken (8-13,2%) [447, 448]. Az IgA izotípusú anti-GP2 – fibrózis kapcsolatát támogató további klinikai bizonyíték lehet az a megfigyelés, miszerint az antitest előfordulását mások megfigyeléséhez [449, 450] hasonlóan mi is gyakoribbnak találtuk CD-ben sztenotizáló betegségforma esetén.

Az anti-GP2 antitestképződés, a GP2 fehérjével szembeni tolerancia elvesztését jelenti. A GP2 a veleszületett immunitáshoz tartozó fehérje, mely az exokrin pankreászból választódik ki a bélumenbe, de szintén jelen van az M-sejtek apikális membránjának felszínén. A fehérje a bélben hozzákapcsolódik a FimH-val (fimbriális-adhezin H) rendelkező bélbaktérium mozgását segítő 1-es típusú pilusaihoz. A GP2-mediált transzcitózis szükséges az antigén specifikus nyálkahártya immunválasz kialakításához ezen baktérium antigén típus ellen [155]. Érdekes módon PSC-ben fokozott immunválasz jelenlétét tudtuk bizonyítani további bélbaktérium antigének széles spektrumával szemben is, melyek a következők voltak: mannóz tartalmú foszfopeptid sejtfal molekula (ASCA), különböző endotoxinok (EndoCab) és több egyéb Gram-negatív és Gram-pozitív fehérje (OMP). Ugyanakkor sem ezen baktériális antigének, sem pedig az FtsZ/ TTB-5 (P-ANCA) ellen kialakuló szerológiai válasz nem mutattak összefüggést a progresszív betegségforma kialakulásával PSC-ben.

A mukózális immunitás és a súlyos fenotípusú PSC kialakulása közötti lehetséges kapcsolat vizsgálatára meghatároztuk a totál sIgA szérumszinteket. Tanulmányunk egyik új felfedezése, hogy PSC-ben a totál sIgA szintek jelentősen emelkedtek, egész pontosan háromszor magasabbak, mint az egészséges kontrollokban. Ez arra utal, hogy PSC-ben a bél mukózális felszínéről fokozott retrográd sIgA transzport zajlik. Tovább vizsgálva ezt a kérdést, azt találtuk, hogy a retrográd transzport jellegzetesen az anti-GP2 IgA-pozitív esetekre jellemző. A sIgA szint emelkedés kétszerese volt az anti-GP2 IgA-pozitív esetekben az antitestre negatív esetekhez képest, míg hasonló összefüggést nem tudtunk

kimutatni más anti-mikrobiális antitest vagy ANCA jelenléte esetén. Az anti-GP2 pozitív minták áramlási citometriás karakterizálása megmutatta, hogy a SC az esetek 68,4%-ában jelen volt a molekulákon. A SC ilyen nagy arányú előfordulása arra enged következtetni, hogy az anti-GP2 antitest bélbe való szekréciója után az szintén visszazívódik a mukózális felszínről. Az sIgA molekulák azonban rendszerint antigénkapcsolt formában fordulnak elő: az anti-GP2 IgA antitestek GP2-fedett FimH-pozitív baktériumokat kötnek meg. Az sIgA, amennyiben antigént köt meg magas affinitással kapcsolódik az epiteliális receptorokhoz [451]. Az anti-GP2 IgA fokozott retrográd transzportja hozzájárulhat a mukózális kompartment mikrobiális túlterheléséhez, mely folyamatosan fenntartja az antigén indukálta jelátvitelt. A gyulladt bélben aktiválódott és rendellenes módon expresszált adhéziós molekulák segítségével az epeutakba bevándorló memória T-sejtek meghatározó szerepet játszanak a bélnyálkahártya gyulladásának a biliáris rendszerre való áttéréseiben [452]. A FimH egy TLR4 ligand [453], míg a hosszantartó TLR4 aktiváció, a TGF- $\beta$  jelátviteli útvonalon keresztül a fibrózis fokozódásához vezet [454]. Ezzel egyidejűleg a FimH elősegíti az 1-es típusú interferon fokozott termelődését is, amelynek egyértelmű szerepe van az autoimmun folyamatok felerősödésében [455]. Ezek a mechanizmusok magyarázatként szolgálhatnak arra, hogy a GP2 elleni toleranciavesztése a bélben hogyan kapcsolódik össze a fokozott fibrózis kialakulásával, és így a betegség progressziójával a májban. A GP2 – FimH tengely további kutatása a PSC patogenezisének vonatkozásában mindenképpen figyelemre méltó, ugyanakkor érdeklődésre tarthat számot terápiás szempontból is. A bélben előforduló GP2 szerkezete és funkciója nagy hasonlóságot mutat a húgyúti traktusban előforduló uromodullinnal (Tamm-Horsfall fehérje) [456]. A FimH adhéziós fehérje elleni rekombináns vakcina fejlesztés alatt áll a visszatérő húgyúti fertőzések megelőzésére. A mannóz típusú FimH antagonisták szintén ígéretes új jelölteknek mutatkoznak a húgyúti fertőzések és a CD kezelésében [457, 458, 459].

A citoskeletális F-aktin az AIH szerológiai markereként azonosított simaizomsejt elleni antitest (SMA) target fehérjéje [460], és az IgG izotípusú AAA meghatározás – IIFT vagy ELISA – a betegség szerológiai diagnosztikájának fontos része [461]. Ezen antitest gyakoribb előfordulását más autoimmun betegségben is megfigyelték (pl. cöliákia vagy kötőszöveti betegség) [462]. Primér szklerotizáló kolangitiszben az AAA előfordulási gyakoriságát és izotípus megoszlását azonban eddig nem vizsgálták.

Elsőként számoltunk be az irodalomban arról, hogy a fokozott AAA képződés a PSC betegekre jellegzetes folyamat, akkor is ha nem AIH-vel átfedő betegségformáról van szó. Betegeink mintegy 40%-a esetén találtunk AAA pozitivitást, ami jelentősen magasabb volt az UC betegekhez és az egészséges kontroll egyénekhez képest. A rutin laboratóriumi gyakorlattól eltérően, az AAA kimutatás során nemcsak anti-IgG, hanem anti-IgA másodlagos antitestet is használtunk, lehetővé téve mindkét izotípusú AAA előfordulási

gyakoriságának meghatározását. Ezen megközelítés tette lehetővé az AAA izotípus függő kapcsolatának feltárását a betegség klinikai jellemzőivel. Az IgA-AAA jelenléte a Mayo kockázati pontszám és a különböző biokémiai paraméterek alapján súlyosabb betegséget jelzett, az IgG-AAA jelenléte azonban nem. Eredményeink összhangban vannak azzal a korábbi cöliákias betegekben végzett klinikai tanulmány eredményével, mely erről számolt be, hogy az IgA-AAA jelenléte szorosan összefüggött a bélnyálkahártya aktív szöveti károsodásának mértékével. A GFD bevezetését követően azonban, az IgA-AAA pozitívitás a nyálkahártya gyógyulással párhuzamosan eltűnt. Azon esetekben, ahol a GFD ellenére is perzisztált a bélnyálkahártya sérülés, az IgA-AAA pozitívitás is megmaradt [463].

Tanulmányunk további új megállapítása, hogy az IgA-AAA pozitívitás jelenléte előrejelezi a progresszív betegséglefolyást, a cirrózis fennállásával vagy a Mayo kockázati pontszámmal való illesztést követően is.

Az F-aktinnal szemben kialakuló immuntolerancia vesztés mechanizmusa és annak összefüggése a fokozott fibrogenezissel, és ezáltal a májbetegség progressziójával, egyelőre nem ismert. Érdekes módon, tanulmányunkban, az IgA-AAA pozitívitást mutató betegek fokozott nyálkahártya immunválaszt mutattak a különféle mikrobiális antigénekre. Az immunválasz feltehetőleg a bélnyálkahártyára korlátozódik, anélkül, hogy szisztémás reakcióhoz vezetne. Ugyanis a szérumban LBP koncentráció, mely a szisztémás LPS expozíció szerológiai jelzője, megegyezett az IgA-AAA pozitív és negatív esetekben. Ez az eredményünk összhangban van a korábbi tanulmányok megállapításaival. Primér szklerotizáló kolangitisben csak ritkán észlelhető bakterémia a portális vénás rendszerben. Az intesztinális és a biliáris epiteliális sejtek endotoxin expozíciója az enterociták és kolangiociták ún. szoros kapcsolódásainak ("tight junction") felbomlásához vezet TLR4 mediálta jelátvitellel, mely állatmodellben a PSC patogenezisének egyik fontos lépése [464, 465]. Ezt támogató adatként megfigyeltük, hogy az I-FABP szérumszintje szignifikánsan magasabbnak adódott az IgA-AAA pozitív betegek csoportjában az antitestre negatívakéhoz képest. Az I-FABP az enterocita károsodás markere. Az enterociták termelik és a gyulladásos folyamatok során, amennyiben az sejtkárosodással jár, az I-FABP a sejtekből kikerülve a szisztémás keringésbe jut.

Az autoantitestek PSC-ben általában nem patogének és a biliáris sérülés súlyosságát nem elsősorban a humorális faktorok irányítják. Az AAA jelenléte azonban tükrözheti a limfociták környező szövet- és/vagy sejttermelésekre adott fokozott immunválaszt. Megemlítendő, hogy az AAA nem szervspecifikus, ugyanis a PSC-n kívül számos egyéb, korábban említett immunmediált betegségben is jelen van. Az IgG-AAA autoimmun hepatitiszben összefüggést mutatott a betegségaktivitással és a kedvezőtlen betegség kimenetellel [466, 467]. A *Czaja és mtsai.* által végzett tanulmányban, az AAA-ra szeropozitív betegek általában HLA-DR3 pozitívak, míg a szeronegatív betegek inkább HLA-

DR4 pozitívak voltak az egészséges egyénekhez képest. Ugyanezen tanulmányban az AAA pozitivitás HLA-B8 pozitivitással is társult [468]. Érdekes módon, PSC-ben *Boberg és mtsai.* szintén bizonyították, hogy a HLA-DR3 és B8 progresszív betegséglefolyással társul. A HLA-DR4 pozitív betegeknél viszont nem tapasztalható felgyorsult betegségprogresszió, továbbá a betegség visszatérésének is kisebb az esélye májátültetést követően [469, 470]. Ezen korábbi eredményeket alapul véve, azt feltételezzük, hogy PSC-ben az IgA-AAA képződés egy olyan fenotípust tükrözhet, mely jellegzetes immunológiai funkcióval és súlyosabb gyulladásos folyamatokra való genetikai fogékonysággal bír, hasonlóan, mint autoimmun hepatitiszben. Egy közelmúltbeli beszámoló az autoantitestek, mint például az atípusos P-ANCA és a HLA státusz összefüggéséről PSC-ben, tovább támogatja ezt a feltevést [471]. A feltételezett szero-genotípus kapcsolat az IgA-AAA pozitivitás és a betegséglefolyás szempontjából agresszívabb HLA genotípus között további kutatást tesz indokolttá.

Jelen tanulmányban, az AGA előfordulása is szignifikánsan magasabb volt a PSC-ben szenvedő betegekben az UC-s betegekhez, illetve az egészséges kontroll egyénekhez képest. Az AGA IgA/IgG gyakorisága megfelelt a *Sjöberg és mtsai.* által közölt eredményeknek (22,4% vs. 24%) [472]. Az izotípusmegoszlásban azonban eltérő eredményt találtunk. Jelen vizsgálatunkban csak az IgG-AGA előfordulása volt gyakoribb, míg az IgA-AGA nem. Az AGA gyakoribb előfordulása különféle betegségekben ismert, mint például cöliákia, neurodegeneratív betegségek, szisztémás lupusz eritematózus és autoimmun májbetegségek [473, 474, 475]. Az AGA képződésében a bél lumenéből a nyálkahártyába történő fokozott peptid felvételnek tulajdonítanak szerepet, és az AGA-t magát pedig egy, a táplálékban előforduló peptiddel szemben kialakult, nem specifikus immunreakció markerének tartják. *Reiberger és mtsai.* az AGA magas gyakoriságáról (~60%) számoltak be döntően alkoholos eredetű májcirrózisos betegekben [136]. Az AGA pozitív betegekben magasabb volt a portális vénás nyomás és emelkedett a szukróz-laktulóz-mannitol teszttel mért béláteresztőképesség. Mindazonáltal, egy 22 beteget vizsgáló svéd tanulmányban nem sikerült megváltozott bélpermeabilitást kimutatni PSC-ben [476]. A PSC-ben észlelhető béláteresztőképességet inkább immunológiai barrierműködési zavarnak lehet tekinteni [153, 206]. Saját betegkohorszunkban összefüggést találtunk az IgA-AGA és a felgyorsult betegségprogresszió között, azonban a pozitív esetek alacsony száma miatt ezen eredményeket körültekintéssel kell értelmezni. A jelen tanulmány korlátaként kell említenünk, hogy a pozitív esetek alacsony száma miatt nagyobb a fals pozitív eredmény esélye. Egy francia kutatócsoport korábbi vizsgálati eredményei lehetséges magyarázatként szolgálhatnak. Kimutatták, hogy az IgA-AGA a CD71-en keresztül elősegítette a gliadin peptidek fokozott transzportját a bél lumenéből a bélnyálkahártyába. Ezen emésztetlen, toxikus peptid a szubepiteliális térben intesztinális gyulladást képes fenntartani [477]. Saját



tanulmányunk exploratív jellegű voltak és nem tartalmazott olyan kísérleti módszereket, melyek pontos magyarázatot adhatnának arra, hogy a felgyorsult betegségprogresszió kockázata hogyan is alakul ki egyes targetspecifikus antitestek jelenlétében.

## 18. MELLÉKLET

### Kiegészítő 1. táblázat. Akut dekompenzáció (AD) miatt hospitalizált májbetegekre kidolgozott CLIF-C Szervégtelenség Score [23, 255]

Szerv – Paraméter	1	2	3
Máj – Bilirubin ( $\mu\text{mol/L}$ )	<103	103-204	$\geq 205$
Agy – HE <sup>a</sup>	0	Gr 1-2gr	Gr 3-4
Véralvadás – INR	<2,0	2,0-2,5	>2,5
Tüdő – PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>300	300-201	$\leq 200$
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	>357	357-215	$\leq 214$
Vese – Kreatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	<177	177-309	$\geq 310$
Keringés – MAP <sup>b</sup> (Hgmm)	$\geq 70$	<70	Vazopresszor igény

A CLIF-C Szervégtelenség Score klinikusok számára könnyen használható. Hat szervrendszer működését összegzi: máj, vese, agy, véralvadás, keringés és tüdő. A 3 pont minden szervrendszer esetén szervégtelenséget jelent, a vesekivételével, ahol már a 2 pont is.

<sup>a</sup>Hepatitis encefalopátia mértéke a West-Haven klasszifikáció szerint, Gr: gradus

<sup>b</sup> MAP: artériás középnyomás

HE: hepatitis encefalopátia, INR: nemzetközi normalizált ráta, paO<sub>2</sub>: parciális oxigénnyomás, FiO<sub>2</sub>: belélegzett levegő oxigénfrakciója, spO<sub>2</sub>: pulzoximetriával mért artériás oxigén szaturáció

### Kiegészítő 2. táblázat. A krónikus májbetegségekre rakódott akut májelégtelenség szindróma (ACLF) meghatározása és súlyossága [478]

ACLF stádium	Definíció	28-napos halálozás
ACLF – 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>nincs szervi elégtelenség</li> <li>1 szerv elégtelensége + kreat &lt;133 <math>\mu\text{mol/L}</math></li> </ul>	4,7 %
ACLF – 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veseelégtelenség (kreat <math>\geq 177 \mu\text{mol/L}</math>)</li> <li>1 szerv elégtelensége (máj, véralvadás, keringés, tüdő)</li> <li>+ Kreat 133-176 <math>\mu\text{mol/L}</math> +/- HE Gr 1-2</li> <li>HE Gr 3-4 + kreat 133-176 <math>\mu\text{mol/L}</math></li> </ul>	22,7%
ACLF – 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 szerv elégtelensége</li> </ul>	32%
ACLF – 3	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 3</math> szerv elégtelensége</li> </ul>	78,6%

kreat: kreatinin, HE: hepatitis encefalopátia, Gr: gradus

A pontrendszer alapján a betegek egy részében az ACLF megléte vagy hiánya a szervégtelenségek számán alapul, amennyiben az 0, 2, 3 vagy több. Ha nincs szervégtelenség (ACLF 0), 2 szerv elégtelensége esetén (ACLF 2), 3 vagy több szerv elégtelensége esetén (ACLF 3). Az 1 szerv elégtelenség nem jelent automatikusan ACLF 1-t. Az izolált veseelégtelenség ACLF 1-nek tekintendő, azonban a máj, alvadási rendszer, a keringés és a tüdő működésének izolált zavara esetén csak abban az esetben, ha ahhoz veseműködési zavar és/vagy alacsonyabb súlyosságú hepatitis encefalopátia társul, egyébként ACLF 0-nak tartandó.

## 19. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

### Bakteriális fertőzések diagnosztikája és prognosztikája májcirrózisban

- 1) Májcirrózisban igazoltam, hogy a bakteriális fertőzések szerológiai diagnosztikájában a preszepszin, mint új pro-inflammatórikus akut fázis fehérje javítja a C-reaktív protein (CRP) diagnosztikus hatékonyságát. Előrehaladott betegségstádiumban azonban a preszepszin diagnosztikus hatékonysága csökken. Ennek oka egyrészt a patológiás bakteriális transzlokáció és a tartósan fennálló gyulladással járó állapot, másrészt pedig bizonyos betegségspecifikus szövődmények – mint például veseelégtelenség – jelenléte.
- 2) A preszepszinről bizonyítottam továbbá, hogy önmagában a súlyos, szervelégtelenséggel szövődött bakteriális infekciók azonosításában hatékony májcirrózisban és diagnosztikus pontossága ebben a vonatkozásban megegyezik a prokalcitoninével (PCT) és egyértelműen jobb mint a CRP.
- 3) Prospektív klinikai tanulmányban igazoltam, hogy a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések során a makrofág eredetű, szolúbilis (s)CD163 molekula akutan kialakuló, jelentős megemelkedése (>7000 ng/mL) túlzott mértékű anti-inflammatórikus állapotot jelez és kedvezőtlenül befolyásolja a túlélést. A magas sCD163 szintről bizonyítottam továbbá, hogy a betegség súlyosság és az extenzív pro-inflammatórikus válasz mellett a rövidtávú halálozás független kockázat tényezője.
- 4) A bakteriális fertőzés jelenlétének hiányában fennálló emelkedett CRP szint (>10 mg/L) májcirrózisban prospektív klinikai vizsgálatban igazoltam, hogy a patológiás bakteriális transzlokáció jelenlétét reprezentálja és a fertőzőes epizódok kialakulásának rövidtávú előrejelzésére alkalmas új, a betegség súlyosságától független szerológiai markere.

### Bakteriális fertőzések előrejelzése májcirrózisban

- 5) Májcirrózisban a bakteriális fertőzések kialakulása szempontjából a beteg kórtörténetében szereplő megelőző fertőzőes epizód tényét új, a betegség súlyosságától független, és azzal megegyező fajsúlyú klinikai kockázati tényezőként azonosítottam. A korábbi fertőzés és a betegség súlyosság hatásukat tekintve additívak.

- 6) Megállapítottam, hogy a májcirrózishoz társuló immundiszfunkciós szindróma (CAID) szerzett hajlamosító tényezői mind a kezdeti, mind pedig az előrehaladott betegségstádiumok esetén nagyobb jelentőséggel bírnak a bakteriális fertőzések kialakulásában, mint a veleszületett fogékonyságot reprezentáló celluláris mintázatfelismerő receptor (PRR) gének funkcionális polimorfizmusai.
- 7) Májcirrózisban prospektív klinikai vizsgálatban bizonyítottam, hogy a kóros bakteriális transzlokáció folyamatához az ismert *NOD2* rizikó variánsok [L1007fsinsC -/C, R702W C>T vagy G908R G>C] és a *TLR2* [-16934T>A] vagy *TLR4* [D299G] polimorfizmusok nem járulnak hozzá jelentős mértékben. Ez tükröződik egyrészt a PRR génpolimorfizmusok és a bakteriális transzlokáció ismert szerológiai markerei, másrészt pedig annak klinikai megnyilvánulásai, mint a dekompenzált betegségstádium kialakulása vagy a májbetegséghez kapcsolódó halálozás, közötti kapcsolat hiányában.
- 8) Májcirrózisban a szolúbilis PRR-k közül a komplement rendszer lektin molekuláinak csökkent szintjeit a CAID szindróma új alkotóelemeiként azonosítottam. A mannóz-kötő lektin (MBL) és a fikolin molekulák (FCN-2 és FCN-3) szérum szintjei előrehaladott májcirrózisban jelentősen csökkennek, mely állapotról igazoltam, hogy bakteriális fertőzések kialakulására hajlamosít. Májcirrózisban az infekciók kialakulásának kockázata szempontjából a FCN-2 és FCN-3 deficienciák szinergista hatásúak. A lektin molekulák csökkent szintjei pedig a májsejtek szintetikus kapacitás-károsodásának következményei.
- 9) Májcirrózisban az abszolút mannóz-kötő lektin hiányról (< 100 ng/mL) és a haptoglobin 1-1 fenotípusról – melyekről ismert, hogy genetikailag meghatározottak – prospektív klinikai tanulmányban bebizonyítottam, hogy a bakteriális fertőzések új szerológia kockázati tényezői.

### **Bakteriális transzlokáció előrejelzése és szerepe a progresszív betegségforma kialakulásában**

- 10) Különböző, krónikus vékony- és vastagbélgyulladásal járó kórképek (májcirrózis, primér szkerotizáló kolangitisz, gyulladósos bélbetegségek és cöliákia) egyidejű vizsgálatával igazoltam, hogy a bélbaktériumok sejtfelszíni glikán komponensei és fehérjéi ellen kialakuló szerológiai válasz nem egy adott kórképre, hanem a bakteriális

transzlokáció kórfolyamatára specifikus. Az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek a kóros bakteriális transzlokáció általam újonnan azonosított szerológiai markerei.

- 11) Az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestképződésben a bélhez kapcsolt limfoid szövet (GALT) részvételét és a kóros mukózális transzlokáció szerepét a szekretoros komponens jelenlétével bizonyítottam.
- 12) Igazoltam továbbá, hogy az IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek, mint az anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), az anti-OMP Plus™ és az anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek [ANCA], előfordulása májcirrózisban gyakori és kapcsolatot mutat az előrehaladott betegségstádiummal, valamint a portális hipertenzió jelenlétével. Májcirrózis hiányában az antitestek előfordulási gyakorisága krónikus májbetegségekben, a primér szklerotizáló kolangitist kivéve, nem különbözik az egészségesekben észleltektől.
- 13) Prospektív klinikai vizsgálatban az IgA izotípusú ASCA és ANCA antitestek jelenlétét a májcirrózishoz társuló bakteriális fertőzések új szerológiai kockázati tényezőiként azonosítottam.
- 14) Igazoltam, hogy primér szklerotizáló kolangitiszben (PSC) a bél veleszületett immunrendszeréhez tartozó glikoprotein 2 (GP2) és a citoszkeletális filamentózus (F) aktin fehérjék ellen fokozott IgA izotípusú antitestképződés észlelhető. Az anti-GP2 IgA kialakulásában a GALT és a kóros mukózális transzlokáció szerepét a szekretoros komponens jelenlétével bizonyítottam.
- 15) Az anti-GP2 IgA-t ról igazoltam továbbá azt is, hogy a krónikus májbetegségek differenciál diagnosztikájában a PSC betegség-specifikus markere.
- 16) Prospektív klinikai vizsgálatban az IgA izotípusú anti-GP2 és anti-F-aktin antitestek jelenlétét a progresszív betegségfolyás új szerológiai kockázati tényezőiként azonosítottam, mely a betegség súlyosságtól független és a kórkép patogenezisében kulcsfontosságú bél-máj kölcsönhatás új aspektusait tárja fel.

## 20. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI JELENTŐSÉGE

Májcirrózisban a bakteriális fertőzések gyakoriak és kulcsfontosságúak a betegség kórlefolyása során. Egyrészt különféle akut szövődmények kialakulásához vezetnek, másrészt elősegítik a betegség krónikus progresszióját. A bakteriális fertőzések ezért a májcirrózis okozta halálozás jelentős kockázati tényezői. Az infekciós epizódok korai és hatékony diagnosztikája elengedhetetlenül fontos. A megváltozott anti-inflammatórikus válasz helyreállítása pedig ígéretes jövőbeni terápiás célpont lehet.

- A plazma preszepszin szint meghatározása javítja az infekciók szerológiai diagnosztikáját. A preszepszin és a szolúbilis (s)CD163 szérumszint meghatározása pedig már a diagnózis fellállításának időpontjában hatékonyan azonosítja a súlyos eseteket, amelyeknél jelentősen magasabb halálozás várható. Májcirrózisban ezen biomarkereknek az infekciók szerológiai labor diagnosztikájába való beépítése számottevően javíthatja a betegellátást, lehetővé téve azon betegcsoport korai azonosítását, melynek intenzív osztályos elhelyezése és ellátása indokolt.
- A makrofág eredetű sCD163 molekula akut kialakuló jelentős megemelkedésének és a kedvezőtlen túlélésnek a betegség súlyosságától és az extenzív pro-inflammatórikus választól független kapcsolata prognosztikai jelentősége mellett kórélettani szempontból is fontos. A túlzott mértékű anti-inflammatórikus válasz helyreállítása a monocita-makrofág sejtpopuláció befolyásolásán keresztül jövőbeni terápiás lehetőséget hordoz magában.

Májcirrózisban a bakteriális fertőzések kialakulásában a kórképhez társuló immundiszfunkciós (CAID) szindróma fontos szerepet játszik. A CAID kórformáinak pontosabb megismerése betekintést enged a bakteriális infekciókkal szembeni megváltozott védekező folyamatok részleteibe, lehetővé téve az egyes részfolyamatok klinikai jelentőségének felmérését. Ez egyrészt elősegítheti nem-antibiotikum alapú új szupportív kezelési módok tervezését. Előrehaladott betegségstádium esetén ugyanis, amikor a májműködés javulása májtranszplantáció nélkül már nem lehetséges, a CAID komponenseinek korrekciója csökkentheti a kialakuló, és döntően halálhoz vezető infekciók gyakoriságát és így hozzájárulhat a várólistán a túlélés javulásához. Másrészt lehetővé teszi a mindennapi klinikai gyakorlat számára olyan új biomarkerek bevezetését, melyekkel a fertőzések epizódok megbízható előrejelzése lehetővé válik. Ezáltal kiválasztható lesz az

infekciók szempontjából leginkább veszélyeztetett betegcsoport, melynek szorosabb követése, illetőleg szupportív kezelésben és/vagy profilaktikus antibiotikum terápiában történő részesítése leginkább indokolt. Az antibiotikum profilaxis hatékonyabb tervezésének fontosságát májcirrózisban az egyre növekvő bakteriális rezisztencia problémája támasztja alá.

- A komplement rendszer lektin molekuláinak (mannóz-kötő lektin [MBL] és a fikolin molekulák [FCN-2 és FCN-3]) csökkent szintjei májcirrózisban a májsejtek szintetikus kapacitás-károsodásának következményei és bakteriális fertőzések kialakulására hajlamosítanak, mely miatt a CAID szindróma szerzett módon kialakuló alkotóelemeinek tekintendők. A csökkent lektin szintek szupplementációjának lehetőségét klinikai tanulmányok igazolják, így májcirrózisban a nem-antibiotikum alapú infekció profilaxis jövőbeni terápiás célpontjai lehetnek.
- Az általunk azonosított klinikai és szerológiai kockázati tényezők alkalmasak a májcirrózishoz társuló bakteriális infekciók előrejelzésére szolgáló kozkázatbecslő mátrix modellbe való bevonásra. Ezek a májcirrózisban új biomarkerek egyrészt a veleszületett immunrendszernek a kórokozók elleni, genetikai módon meghatározott, csökkent működését reprezentálják (abszolút mannóz-kötő lektin hiány és haptoglobin1-1 polimorfizmus), másrészt a kóros bakteriális transzlokáció folyamatát szerzett módon kialakuló tényezők segítségével azonosítják (IgA izotípusú anti-mikrobiális antitestek [anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) és anti-neutrofil citoplazmatikus antitestek (ANCA)], valamint emelkedett C-reaktív protein szint).

Primér szklerotizáló kolangitiszben (PSC) a progresszív epeúti gyulladás következtében fibrózis alakul ki és a betegek jelentős részénél idővel májtranszplantáció válik szükségessé a végstádiumú májbetegség és annak szövődményei miatt. Nem került azonosításra ezidáig olyan szerológia marker, mely betegségsspecifikus lenne és így segítené az egyébként nehéz diagnosztikát. Nincs a betegségaktivitást, illetőleg a progresszív betegséglefolyást hatékonyan előrejelző szerológiai marker sem. A pontos kockázatbecslés, a betegség stratifikáció és az utánkövetési stratégia éppen ezért PSC-ben szintén nem megoldottak. A biliáris traktus és a bél párbeszédét jellemző biomarkerek kutatásával PSC-ben a klinikailag releváns alcsoportok kijelölésén túl a patogenezis szempontjából jelentős összefüggések feltárására is lehetőség nyílik, ami új kezelési módok felfedezését segítheti elő. Primér szklerotizáló kolangitiszben nincs

ugyanis olyan elérhető gyógyszeres terápia, mely kuratív lenne, vagy akárcsak képes lenne lassítani/ megakadályozni a betegség progresszióját.

- Primér szklerotizáló kolangitiszben a bél veleszületett immunrendszeréhez tartozó glikoprotein 2 (GP2) és a citoskeletális filamentózus (F) aktin fehérjék ellen fokozott IgA izotípusú antitestképződés észlelhető, melyek a progresszív betegségfolyás új szerológia kockázati tényezői. Az antitestek képződésének mechanizmusai a kórkép patogenezisében kulcsfontosságú bél-máj kölcsönhatás újabb aspektusait tárják fel. A GP2-vel szemben kialakuló fokozott IgA válasz PSC-re nézve specifikusabb. Egyrészt a krónikus májbetegségek differenciál diagnosztikájában a betegség specifikus markerének tartható. Másrészt a fimbriális-adhezin H-val rendelkező bélbaktériumok fokozott, GP2-mediálta mukozális retrográd transzportjának lehetséges szerepét veti fel a fibrogenézisben, mely a TLR4 jelátviteli útvonalon keresztül valósul meg. Az F-aktinnal szemben kialakuló fokozott IgA termelődés ugyanakkor a szervezet részéről sokkal inkább egyetemesebb válaszreakciónak tartható, mely nagy valószínűség szerint felfokozott veszély kapcsolt molekuláris mintázat (DAMP) jelenlétére utal, melyben fontos szerepe van a bélbarrier károsodásnak és a béltraktus felől fokozottan érkező kórokozó-asszociált molekuláris mintázatnak (PAMP).



## 21. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Nagyon hálás vagyok a sorsnak és mindazoknak, akik a PhD fokozat megszerzést követő időszakban társként, barátként, mentorként vagy tanítványként mellettem állva támogattak, hogy a folyamatos klinikai gyógyító munka nehéz, de gyönyörű hivatását gyakorolva részese lehessen annak a leírhatatlan élménynek, amit a kutatómunka jelent. És ezt nem lehet szebben megfogalmazni, mint ahogyan azt Freund Tamás Akadémikus Úr tette, akinek próbálom most szavait visszaidézni.

„...A tudomány szerelem, csak teljes szívből lehet és érdemes csinálni, a tudomány szerelmeseként nem tudom szebben megfogalmazni azt az érzést, amely a kutatáshoz fűz. A tudomány művelését, az ismeretlen felfedezését csak teljes odaadással érdemes csinálni. Állandó tanulással, folyamatos döntési helyzetekkel, sokszor kudarcokkal járó hivatás ez. A minket érdeklő tudományos kérdés nem mindennapi izgalmakat kínál. A megoldása érdekében kifejtett szellemi erőfeszítés, intenzív érzelmi reakciókra is ragadtatják az embert és olykor egy se veled, se nélküled helyzet vagy akár krízis is kialakul. A tudomány igazi szerelem, amiben kedvenc kutatási témáink nélkül nem tudunk és nem is érdemes élni...”

A viszontagságos, nehézségekkel teli, de sok örömet is hozó egy évtizede, amit kutatócsoportommal közösen a „tudomány-szerellemmel” töltöttünk számos értékes eredményt és jelentős fejlődést hozott számunkra. Nem ment könnyen, de mindennél jobban szerettük volna, dolgoztunk rendíthetetlenül és így megadatott. Régi utak értek véget és új perspektívák nyíltak meg. Mi pedig közben gyarapodtunk, erősödtünk, hitben, tudásban, kitartásban és összetartozásban. A tudománnyal szemben alázatot tanultunk. És megtanultuk azt is, hogyha nem állítunk magunk elé korlátokat, akkor azok valójában nem is léteznek. A legizgalmasabb dolgok pedig még csak most kezdődnek....

Ezúton szeretnék köszönetet mondani jelenlegi és volt kutatótársaimnak, valamint Családomnak: Édesanyámnak, Tamás férjemnek és gyermekeinknek Tomikának, Gegőkének és Lucácskának.

Zakera Shums Prof. Dr. Veres Gábor  
Dinya Tamás Dániel Prof. Dr. Hegyi Péter  
Dr. Dinya Tamás Ákos Kai Fechner  
Gasztroenterológiai Tanszék  
Laboratóriumi Medicina Intézet Dr. Földi Ildikó  
Belgyógyászati Intézet Balogh Boglárka  
Tornai Dávid Prof. Dr. Altorjay István  
Prof. Dr. Antal-Szalmás Péter  
Suga Boglárka Dinya Gergely Dr. Sipeki Nóra  
Dr. Tumpek Judit  
Prof. Dr. Tordai Attila Fábián Marika  
Prof. Dr. Dirk Roggenbuck Gary L. Norman Dinya Laura Luca  
Dr. Lakatos Péter László Prof. Dr. Udvardy Miklós  
Prof. Dr. Hársfalvi Jolán Dr. Tornai Tamás  
Dr. Tornai István Dr. Vitális Zsuzsanna  
Dr. Firtkó Zsuzsanna és Simon György  
Édesanyám Tömöriné Évike

## 22. A DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

### Májcirrózis

Sipeki, N., Antal-Szalmás, P., Lakatos, P., **Papp, M.**: Immune dysfunction in cirrhosis. *World J. Gastroenterol* 20 (10), 2564-2577., 2014. **IF: 2,369**

**Papp, M.**: Response to Low L-Ficolin associated with disease severity during sepsis in adult ICU patients. *Liver Int* 37 (9), 1410., 2017. **IF: -**

Dinya, T., Tornai, T., Vitális, Z., Tornai, I., Balogh, B., Tornai, D., Antal-Szalmás, P., Sümegi, A., Andrikovics, H., Bors, A., Tordai, A., **Papp, M.**: Functional polymorphisms of innate immunity receptors are not risk factors for the non-SBP type bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int* 38 (7), 1242-1252., 2018. **IF: 4,116 (2016)**

Földi, I., Tornai, T., Tornai, D., Sipeki, N., Vitális, Z., Tornai, I., Dinya, T., Antal-Szalmás, P., **Papp, M.**: Lectin-complement pathway molecules are decreased in patients with cirrhosis and constitute the risk of bacterial infections. *Liver Int* 37 (7), 1023-1031., 2017. **IF: 4,116 (2016)**

**Papp, M.**, Tornai, T., Vitális, Z., Tornai, I., Tornai, D., Dinya, T., Sümegi, A., Antal-Szalmás, P.: Presepsin teardown: Pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. *World J. Gastroenterol* 22 (41), 1-14., 2016. **IF: 3,365**

Tornai, T., Vitális, Z., Sipeki, N., Dinya, T., Tornai, D., Antal-Szalmás, P., Karányi, Z., Tornai, I., **Papp, M.**: Macrophage activation marker, soluble CD163 is an independent predictor of short-term mortality in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Liver Int* 36 (11), 1628-1638., 2016. **IF: 4,116**

**Papp, M.**, Sipeki, N., Vitális, Z., Tornai, T., Altorjay, I., Tornai, I., Udvardy, M., Fechner, K., Jacobsen, S., Teegen, B., Sümegi, A., Veres, G., Lakatos, P., Kappelmayer, J., Antal-Szalmás, P.: High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis. *J. Hepatol* 59 (3), 457-466., 2013. **IF: 10,401**

**Papp, M.**, Vitális, Z., Altorjay, I., Tornai, I., Udvardy, M., Hársfalvi, J., Vida, A., Kappelmayer, J., Lakatos, P., Antal-Szalmás, P.: Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int* 32 (4), 603-611., 2012. **IF: 3,87**

Vitális, Z., Altorjay, I., Tornai, I., Palatka, K., Kacska, S., Pályu, E., Tornai, D., Udvardy, M., Hársfalvi, J., Dinya, T., Veres, G., Lakatos, P., **Papp, M.**: Phenotypic polymorphism of haptoglobin: A novel risk factor for the development of infection in liver cirrhosis. *Hum. Immunol* 72 (4), 348-354., 2011. **IF: 2,837**

Altorjay, I., Vitális, Z., Tornai, I., Palatka, K., Kacska, S., Farkas, G., Udvardy, M., Hársfalvi, J., Dinya, T., Orosz, P., Lombay, B., Pár, G., Pár, A., Csak, T., Osztoivits, J., Szalay, F., Csepregi, A., Lakatos, P., **Papp, M.**: Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis.

*J. Hepatol* 53 (3), 484-491., 2010.

**IF: 9,334**

**Papp, M.**, Norman, G., Vitális, Z., Tornai, I., Altorjay, I., Földi, I., Udvardy, M., Shums, Z., Dinya, T., Orosz, P., Lombay, B., Pár, G., Pár, A., Veres, G., Csak, T., Osztoivits, J., Szalay, F., Lakatos, P.: Presence of Anti-Microbial Antibodies in Liver Cirrhosis: A Tell-Tale Sign of Compromised Immunity?.

*PLoS One* 5 (9), e12957-1-e12957-9., 2010.

**IF: 4,411**

### **Primér szklerotizáló kolangitisz**

Tornai, T., Pályu, E., Vitális, Z., Tornai, I., Tornai, D., Antal-Szalmás, P., Norman, G., Shums, Z., Veres, G., Dezsőfi, A., Pár, G., Pár, A., Orosz, P., Szalay, F., Lakatos, P., **Papp, M.**: Gut barrier failure biomarkers are associated with poor disease outcome in patients with primary sclerosing cholangitis.

*World J. Gastroenterol* 23 (29), 5412-5421., 2017.

**IF: 3,365 (2016)**

Tornai, T., Tornai, D., Sipeki, N., Tornai, I., Alsulaimani, R., Fechner, K., Roggenbuck, D., Norman, G., Veres, G., Pár, G., Pár, A., Szalay, F., Lakatos, P., Antal-Szalmás, P., **Papp, M.**: Loss of tolerance to gut immunity protein, glycoprotein 2 (GP2) is associated with progressive disease course in primary sclerosing cholangitis.

*Sci. Rep* 8 (1), 1-11., 2018.

**IF: 4,259 (2016)**

### **Gyulladásos bélbetegségek**

**Papp, M.**, Lakatos, P.: Serological studies in inflammatory bowel disease: how important are they?.

*Curr. Opin. Gastroenterol* 30 (4), 359-364., 2014.

**IF: 4,289**

Kovács, G., Sipeki, N., Suga, B., Tornai, T., Fechner, K., Norman, G., Shums, Z., Antal-Szalmás, P., **Papp, M.**: Significance of serological markers in the disease course of ulcerative colitis in a prospective clinical cohort of patients.

*PLoS One* 13 (3), 1-18., 2018.

**IF: 2,806 (2016)**

Lakatos, P., Sipeki, N., Kovács, G., Pályu, E., Norman, G., Shums, Z., Golovics, P., Lovász, B., Antal-Szalmás, P., **Papp, M.**: Risk matrix for prediction of disease progression in a referral cohort of patients with Crohn's disease.

*J. Crohns. Colitis* 9 (10), 891-898., 2015.

**IF: 6,585**

Sipeki, N., Dávida, L., Pályu, E., Altorjay, I., Hársfalvi, J., Antal-Szalmás, P., Szabó, Z., Veres, G., Shums, Z., Norman, G., Lakatos, P., **Papp, M.**: Prevalence, significance and predictive value of antiphospholipid antibodies in Crohn's disease.

*World J. Gastroenterol* 21 (22), 6952-6964., 2015.

**IF: 2,787**

**Papp, M.**, Sipeki, N., Tornai, T., Altorjay, I., Norman, G., Shums, Z., Roggenbuck, D., Fechner, K., Stocker, W., Antal-Szalmás, P., Veres, G., Lakatos, P.: Rediscovery of the anti-pancreatic antibodies and evaluation of their prognostic value in a prospective clinical cohort of Crohn's patients: The importance of specific target antigens (GP2 and CUZD1). *J. Crohns Colitis* 9 (8), 659-668., 2015. **IF: 6,585**

Kiss, L., **Papp, M.**, Lovász, B., Végh, Z., Golovics, P., Janka, E., Varga, É., Szathmári, M., Lakatos, P.: High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: A marker for patient classification?. *Inflamm. Bowel Dis* 18 (9), 1647-1654., 2012. **IF: 5,119**

Lakatos, P., Kiss, L., Palatka, K., Altorjay, I., Antal-Szalmás, P., Pályu, E., Udvardy, M., Molnár, T., Farkas, K., Veres, G., Hársfalvi, J., Papp, J., **Papp, M.**: Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis* 17 (3), 767-777., 2011. **IF: 4,855**

**Papp, M.**, Lakatos, P., Hársfalvi, J., Farkas, G., Palatka, K., Udvardy, M., Molnár, T., Farkas, K., Nagy, F., Veres, G., Lakatos, L., Kovács, Á., Dinya, T., Kocsis, K., Papp, J., The Hungarian IBD Study Group, Altorjay, I.: Mannose-binding lectin level and deficiency is not associated with inflammatory bowel diseases, disease phenotype, serology profile, and NOD2/CARD15 genotype in a large Hungarian cohort. *Hum. Immunol* 71 (4), 407-413., 2010. **IF: 2,872**

Lakatos, P., Altorjay, I., Szamosi, T., Palatka, K., Vitális, Z., Tumpek, J., Sipka, S., Udvardy, M., Dinya, T., Lakatos, L., Kovács, Á., Molnár, T., Tulassay, Z., Miheller, P., Barta, Z., Stocker, W., Papp, J., Veres, G., **Papp, M.**, The Hungarian IBD Study Group: Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behaviour, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm. Bowel Dis* 15 (3), 365-374., 2009. **IF: 4,643**

**Papp, M.**, Altorjay, I., Dotan, N., Palatka, K., Földi, I., Tumpek, J., Sipka, S., Udvardy, M., Dinya, T., Lakatos, L., Kovács, Á., Molnár, T., Tulassay, Z., Miheller, P., Norman, G., Szamosi, T., Papp, J., The Hungarian IBD Study Group, Lakatos, P.: New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Am. J. Gastroenterol* 103 665-681., 2008. **IF: 6,444**

## Cöliakia

**Papp, M.**, Földi, I., Altorjay, I., Pályu, E., Udvardy, M., Tumpek, J., Sipka, S., Korponay-Szabó, I., Nemes, É., Veres, G., Dinya, T., Tordai, A., Andrikovics, H., Norman, G., Lakatos, P.: Anti-microbial antibodies in celiac disease: Trick or treat?. *World J. Gastroenterol* 15 (31), 3891-3900., 2009. **IF: 2,092**

## 23. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

### 1., A Ph.D fokozat megszerzése óta lektorált tudományos folyóiratban megjelent közlemények

Pályu, E., Hársfalvi, J., Tornai, T., **Papp, M.**, Udvardy, M., Szekeres-Csiki, K., Pataki, L., Vanhoorelbeke K., Feys, H., Deckmyn, H., Tornai, I.: Major changes of von Willebrand factor multimer distribution in cirrhotic patients with stable disease or acute decompensation. *Thromb. Haemost* 2018 Jul 4 doi: 10.1055/s-0038-1661393. [Epub ahead of print] **IF: 5,627** (2016)

Márta, K., Szabó, A., Pécsi, D., Varjú, P., Bajor, J., Gódi, S., Sarlós, P., Mikó, A., Szemes, K., **Papp, M.**, Tornai, T., Vincze, Á., Márton, Z., Vincze, P., Lankó, E., Szentesi, A., Molnár Tímea, Hágendorn, R., Faluhelyi, N., Battyáni, I., Kelemen, D., Papp, R., Miseta, A., Verzár, Z., Lerch, M., Neoptolemos, J., Sain-Tóth, M., Petersen, O., Hegyi, P.: High versus low energy administration in the early phase of acute pancreatitis (GOULASH trial): Protocol of a multicentre randomized double-blind clinical trial. *BMJ Open* 7 (9), 1-9., 2017. **IF: 2,369** (2016)

Gönczi, L., Gecse, K., Végh, Z., Kürti, Z., Rutka, M., Farkas, K., Golovics, P., Lovász, B., Banai, J., Bene, L., Gasztonyi, B., Kristóf, T., Lakatos, L., Miheller, P., Nagy, F., Palatka, K., **Papp, M.**, Patai, Á., Salamon, Á., Szamosi, T., Szepes, Z., Tóth, G., Vincze, Á., Szalay, B., Molnár, T., Lakatos, P.: Long term efficacy, safety and immunogenicity of biosimilar infliximab after one year in a prospective nationwide cohort. *Inflamm. Bowel Dis* 23 (11), 1908-1915., 2017. **IF: 4,525** (2016)

Gönczi, L., Végh, Z., Golovics, P., Rutka, M., Gecse, K., Bor, R., Farkas, K., Szamosi, T., Bene, L., Gasztonyi, B., Kristóf, T., Lakatos, L., Miheller, P., Palatka, K., **Papp, M.**, Patai, Á., Salamon, Á., Tóth, G., Vincze, Á., Bíró, E., Lovász, B., Kürti, Z., Szepes, Z., Molnár, T., Lakatos, P.: Prediction of short- and medium-term efficacy of biosimilar infliximab therapy. Do trough levels/antidrug antibody levels or clinical/biochemical markers play a more important role?. *J. Crohns Colitis* 11 (6), 697-705., 2017. **IF: 5,813** (2016)

Radnay, Z., Udvardy, M., **Papp, M.**, Hársfalvi, J., Rejtő, L., Pál, I., Illés, Á., Kiss, A.: Evaluation of Mannose-Binding Lectin is a Useful Approach to Predict the Risk of Infectious Complications Following Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transplant. Proc* 48 3397-3405., 2016. **IF: 0,908**

Papp, R., **Papp, M.**, Tornai, I., Vitális, Z.: A hepatocellularis carcinoma előfordulása és kezelésének tanulságai az észak-kelet magyarországi régióban. *Orvosi Hetilap* 157 (45), 1793-1801., 2016. **IF: 0,349**

Gecse, K., Lovász, B., Farkas, K., Banai, J., Bene, L., Gasztonyi, B., Golovics, P., Kristóf, T., Lakatos, L., Csontos, Á., Juhász, M., Nagy, F., Palatka, K., **Papp, M.**, Patai, Á., Lakner, L., Salamon, Á., Szamosi, T., Szepes, Z., Tóth, G., Vincze, Á., Szalay, B., Molnár, T., Lakatos, L.: Efficacy And Safety Of The Biosimilar Infliximab CT-P13 Treatment In Inflammatory Bowel Diseases: A Prospective, Multicentre, Nationwide Cohort. *J. Crohns Colitis* 10 (2), 133-140., 2016. **IF: 5,813**

Kocsis, D., **Papp, M.**, Tornai, T., Tulassay, Z., Herszényi, L., Tóth, M., Juhász, M.: Intestinalis zsírsavkötő fehérje: Az enterocytakárosodás markere akut és krónikus gasztroenterológiai kórképekben. *Orv. Hetil* 157 (2), 59-64., 2016. **IF: 0,349**

Müller, K., Lakatos, P., Kovács, J., Arató, A., Várkonyi, Á., Nemes, É., Tárnok, A., Tóth, G., **Papp, M.**, Sólyom, E., Horváth, Á., Guthy, I., Kovács, M., Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres, G.: Baseline Characteristics and Disease Phenotype In Inflammatory Bowel Disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 62 (1), 50-55., 2016. **IF: 2,799**

Káplár, M., Sweni, S., Kulcsár, J., Cogoi, B., Esze, R., Somodi, S., **Papp, M.**, Oláh, L., Magyar, M., Szabó, K., Czuriga-Kovács, K., Hársfalvi, J., Paragh, G.: Mannose-binding lectin levels and carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J. Diabetes Res* 2016 (8132925), 1-8., 2016. **IF: 2,717**

Szabó, D., Hosszú, É., Arató, A., Müller, K., Béres, N., Lakatos, P., **Papp, M.**, Dezsőfi, A., Szabó, A., Szűcs, D., Veres, G.: Seasonal variability of vitamin D and bone metabolism in infliximab-treated paediatric Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 47 (5), 652-657., 2015. **IF: 2,719**

Pavlidis, P., Shums, Z., Koutsoumpas, A., Milo, J., **Papp, M.**, Uemurea, T., Lakatos, P., Smyk, D., Bogdanos, D., Forbes, A., Norman, G.: Diagnostic and clinical significance of Crohn's disease-specific anti-MZGP2 pancreatic antibodies by a novel ELISA. *Clin. Chim. Acta* 441 176-181., 2015. **IF: 2,799**

Páll, A., Czifra, Á., Vitális, Z., **Papp, M.**, Paragh, G., Szabó, Z.: Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy. *J. Gastrointestin. Liver Dis* 23 (3), 1-10., 2014. **IF: 2,202**

Kovács, M., Müller, K., **Papp, M.**, Lakatos, P., Csöndes, M., Veres, G.: New serological markers in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol* 20 (17), 4873-4882., 2014. **IF: 2,369**

Müller, K., Lakatos, P., **Papp, M.**, Veres, G.: Incidence and Paris Classification of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol. Res. Pract* 2014 10, 2014. **IF: 1,749**

Szabó, D., Kökönyei, G., Arató, A., Dezsőfi, A., Molnár, K., Müller, K., Lakatos, P., **Papp, M.**, Lovász, B., Golovics, P., Cseh, Á., Veres, G.: Autoregressive cross-lagged models of IMPACT-III and Pediatric Crohn's Disease Activity indexes during one year infliximab therapy in pediatric patients with Crohn's disease.

*J. Crohns Colitis* 8 (8), 747-755., 2014.

**IF: 6,234**

Farkas, K., Lakatos, P., Nagy, F., Szepes, Z., Miheller, P., **Papp, M.**, Palatka, K., Bálint, A., Bor, R., Wittmann, T., Molnár, T.: Predictors of relapse in patients with ulcerative colitis in remission after one-year of infliximab therapy.

*Scand. J. Gastroenterol* 48 (12), 1394-1398., 2013.

**IF: 2,329**

Kiss, L., Lovász, B., Golovics, P., Végh, Z., Farkas, K., Molnár, T., Palatka, K., **Papp, M.**, Mohás, A., Szilágyi, B., Fekete, S., Mandel, M., Lakatos, P.: Levels of anti-double-stranded DNA but not antinuclear antibodies are associated with treatment efficacy and adverse outcomes in Crohn's disease patients treated with anti-TNF $\alpha$ .

*J. Gastrointestin. Liver Dis* 22 (2), 135-40., 2013.

**IF: 1,849**

Müller, K., Lakatos, P., Arató, A., Kovács, J., Várkonyi, Á., Szűcs, D., Szakos, E., Sólyom, E., Kovács, M., Polgár, M., Nemes, É., Guthy, I., Tokodi, I., Tóth, G., Horváth, Á., Tárnok, A., Csoszánzsky, N., Balogh, M., Vass, N., Bodi, P., Dezsőfi, A., Gardos, L., Micskey, É., **Papp, M.**, Cseh, Á., Szabó, D., Vörös, P., Hungarian IBD Registry Group (HUPIR), Veres, G.: Incidence, paris classification and follow-up in a nationwide, incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease.

*J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 57 (5), 576-582., 2013.

**IF: 2,873**

Müller, K., Arató, A., Lakatos, P., **Papp, M.**, Veres, G.: Foreign body impaction in the sigmoid colon: A twenty euro bet.

*World J. Gastroenterol* 19 (25), 1-3., 2013.

**IF: 2,433**

Molnár, T., Lakatos, P., Farkas, K., Nagy, F., Szepes, Z., Miheller, P., Horváth, G., **Papp, M.**, Palatka, K., Nyári, T., Bálint, A., Lőrinczy, K., Wittmann, T.: Predictors of relapse in patients with Crohn's disease in remission after 1 year of biological therapy.

*Aliment. Pharmacol. Ther* 37 (2), 225-233., 2013.

**IF: 5,478**

Horváth, G., Farkas, K., Hollósi, R., Nagy, F., Szepes, Z., **Papp, M.**, Palatka, K., Miheller, P., Lakatos, L., Szamosi, T., Nyári, T., Wittmann, T., Molnár, T.: Is there any association between impaired health-related quality of life and non-adherence to medical therapy in inflammatory bowel disease?

*Scand. J. Gastroenterol* 47 (11), 1298-1303., 2012.

**IF: 2,156**

Kovács, M., Lakatos, P., **Papp, M.**, Jacobsen, S., Nemes, É., Polgár, M., Sólyom, E., Bodi, P., Horváth, Á., Müller, K., Molnár, K., Szabó, D., Cseh, Á., Dezsőfi, A., Arató, A., Veres, G.: Pancreatic autoantibodies and autoantibodies against goblet cells in pediatric patients with inflammatory bowel disease (IBD).

*J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr* 55 (4), 429-435., 2012.

**IF: 2,196**



Molnár, K., Vannay, Á., Szebeni, B., Bánki, N., Sziksz, E., Cseh, Á., Györffy, H., Lakatos, P., **Papp, M.**, Arató, A., Veres, G.: Intestinal Alkaline Phosphatase in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol* 18 (25), 3254-3259., 2012. **IF: 2,547**

Kovács, M., Müller, K., Arató, A., Lakatos, P., B. Kovács, J., Várkonyi, Á., Sólyom, E., Polgár, M., Nemes, É., Guthy, I., Tokodi, I., Tóth, G., Horváth, Á., Tárnok, A., Tomsits, E., Csozszánszky, N., Balogh, M., Vass, N., Bodi, P., Dezsőfi, A., Gardos, L., Micskey, É., **Papp, M.**, Szűcs, D., Cseh, Á., Molnár, K., Szabó, D., Veres, G., the Hungarian IBD Registry Group: Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's 10 disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J. Crohn. Col* 6 (1), 88-94., 2012. **IF: 3,385**

Póliska, S., Penyige, A., Lakatos, P., **Papp, M.**, Palatka, K., Lakatos, L., Molnár, T., Nagy, L.: Association of peroxisome proliferator-activated receptor gamma polymorphisms with inflammatory bowel disease in a hungarian cohort. *Inflamm. Bowel Dis* 18 (3), 472-479., 2012. **IF: 5,119**

Vaiopoulos, G., Lakatos, P., **Papp, M.**, Kaklamanis, F., Economou, E., Zevgolis, V., Sourdis, J., Konstantopoulos, K.: Serum anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in Greek patients with Behcet's disease. *Yonsei Med. J* 52 (2), 347-350., 2011. **IF: 1,137**

Lakatos, P., **Papp, M.**, Rieder, F.: Serologic Antiglycan Antibodies in Inflammatory Bowel Disease. *Am. J. Gastroenterol* 106 (3), 406-412., 2011. **IF: 7,282**

Kiss, L., Szamosi, T., Molnár, T., Miheller, P., Lakatos, L., Vincze, A., Palatka, K., Barta, Z., Gasztonyi, B., Salamon, A., Horváth, G., Tóth, G., Farkas, K., Banai, J., Tulassay, Z., Nagy, F., Szenes, M., Veres, G., Lovász, B., Végh, Z., Golovics, P., Szathmári, M., **Papp, M.**, Lakatos, P.: Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment. Pharmacol. Ther* 34 (8), 911-922., 2011. **IF: 3,769**

Veres, G., Korponay-Szabó, I., Maka, E., Glasz, T., Mamula, P., **Papp, M.**, Dezsőfi, A., Arató, A.: Duodenal ulceration in a patient with celiac disease and plasminogen I deficiency: Coincidence or cofactors?. *Pediatrics* 128 (5), e1301-1307., 2011. **IF: 5,437**

Csongrádi, É., Nagy, B., Fülöp, T., Varga, Z., Karányi, Z., Magyar, M., Oláh, L., **Papp, M.**, Facskó, A., Kappelmayer, J., Paragh, G., Káplár, M.: Increased levels of platelet activation markers are positively associated with carotid wall thickness and other atherosclerotic risk factors in obese patients. *Thromb. Haemost* 106 (4), 683-692., 2011. **IF: 5,044**

Meskó, B., Póliska, S., Szegedi, A., Szekanecz, Z., Palatka, K., **Papp, M.**, Nagy, L.: Peripheral blood gene expression patterns discriminate among chronic inflammatory diseases and healthy controls and identify novel targets.  
*BMC Med. Genomics* 3 (1), 15., 2010. **IF: 3,766**

Meggyesi, N., Kiss, L., Koszarska, M., Bortlik, M., Duricova, D., Lakatos, L., Molnár, T., Leniček, M., Vitek, L., Altorjay, I., **Papp, M.**, Tulassay, Z., Miheller, P., Papp, J., Tordai, A., Andrikovics, H., Lukas, M., Lakatos, P.: NKX2-3 and IRGM variants are associated with disease susceptibility to IBD in Eastern European patients.  
*World J. Gastroenterol* 16 (41), 5233-5240., 2010. **IF: 2,24**

Lakatos, P., Czeglédi, Z., Dávid, G., Kispál, Z., Kiss, L., Palatka, K., Kristóf, T., Nagy, F., Salamon, Á., Demeter, P., Miheller, P., Szamosi, T., Banai, J., **Papp, M.**, Bene, L., Kovács, Á., Rácz, I., Lakatos, L.: Association of adherence to therapy and complementary and alternative medicine use with demographic factors and disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease.  
*J. Crohns Colitis* 4 (3), 283-290., 2010. **IF: 2,628**

Nagy Szakál, D., Györffy, H., Arató, A., Cseh, Á., Molnár, K., **Papp, M.**, Dezsőfi, A., Veres, G.: Mucosal expression of claudins 2, 3 and 4 in proximal and distal part of duodenum in children with coeliac disease.  
*Virchows Arch* 456 (3), 245-250., 2010. **IF: 2,336**

Szamosi, T., Banai, J., Lakatos, L., Czeglédi, Z., Dávid, G., Zsigmond, F., Pandúr, T., Erdélyi, Z., Gemela, O., **Papp, M.**, Papp, J., Lakatos, P.: Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis.  
*Eur. J. Gastroenterol. Hepatol* 22 (7), 872-879., 2010. **IF: 1,598**

Szamosi, T., Lakatos, P., The Hungarian IBD Study Group, Szilvási, A., Lakatos, L., Kovács, Á., Molnár, T., Altorjay, I., **Papp, M.**, Szabó, O., Sántori, A., Tulassay, Z., Miheller, P., Horváth, H., Papp, J., Tordai, A., Andrikovics, H.: The 3'UTR NFKBIA variant is associated with extensive colitis in Hungarian IBD patients.  
*Dig. Dis. Sci* 54 (2), 351-359., 2009. **IF: 1,838**

Miheller, P., Lakatos, L., Horváth, G., Molnár, T., Szamosi, T., Czeglédi, Z., Salamon, Á., Czimmer, J., Rumi, G., Palatka, K., **Papp, M.**, Jakab, Z., Szabó, A., Gellei, A., Lakatos, P., Barta, Z., Balázs, C., Rácz, I., Zeher, M., Döbrönte, Z., Altorjay, I., Hunyady, B., Simon, L., Papp, J., Banai, J., Nagy, F., Lonovics, J., Újszászy, L., Múzes, G., Herszényi, L., Tulassay, Z.: Efficacy and safety of infliximab induction therapy in Crohn's disease in Central Europe: A Hungarian nationwide observational study.  
*BMC Gastroenterol* 9 (6), 66-73., 2009. **IF: 1,886**

Lakatos, P., Altorjay, I., Mándi, Y., Lakatos, L., Tumpek, J., Kovács, Á., Molnár, T., Tulassay, Z., Miheller, P., Palatka, K., Szamosi, T., Fischer, S., Papp, J., The Hungarian IBD Study Group, **Papp, M.**: Interaction between seroreactivity to microbial antigens and genetics in Crohn's disease: Is there a role for defensins?  
*Tissue Antigens* 71 (6), 552-559., 2008. **IF: 2,076**

Lakatos, P., Szamosi, T., Szilvási, A., Molnár, E., Lakatos, L., Kovács, Á., Molnár, T., Altorjay, I., **Papp, M.**, Tulassay, Z., Miheller, P., Papp, J., Tordai, A., Andrikovics, H., The Hungarian IBD Study Group: ATG16L1 and IL23 receptor (IL23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients.

*Dig. Liver Dis* 40 (11), 867-873., 2008.

IF: 2,577

## **2., Egyéb, tudományos folyóiratban megjelent közlemények**

Tornai, T., **Papp, M.**: A bél működésének változása és annak jelentősége májcirrhosisban. *Magyar Belorv. Arch* Megjelenés alatt 2017.

**Papp, M.**, Tornai, T., Vitális, Z., Tornai, I., Sipeki, N., Balogh, B., Antal-Szalmás, P., Trebica, J.: PREDICT (Predicting Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis) multicentrikus európai prospektív obszervációs tanulmány: EASL-CLIF Consortium, 2017-2018.

*CEU-JGH* 3 (2), 151-154., 2017.

Palatka, K., Kacska, S., **Papp, M.**, Dávida, L., Altorjay, I.: Kettős ballon enteroszkópia helye, szerepe, hazai realitásban.

*CEU-JGH* 2 (1), 22-26., 2016.

Tornai, T., **Papp, M.**: Krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség: Egy újraértelmezett klinikai entitás a hepatológiában.

*CEU-JGH* 2 (3), 404-409., 2016.

Tornai, T., **Papp, M.**: A krónikus májbetegségre rakódott akut májelégtelenség. *Med. Tribune* 14 (1), 11-12., 2016.

Tornai, I., Tornai, T., Vitális, Z., **Papp, M.**: Bakteriális infekciók májcirrhosisban. *Gasztroenterol. Hepatol. Szle.* 1 (1), 19-23., 2015.

Pár, A., Pár, G., Tornai, I., Szalay, F., Várszegi, D., Fráter, E., **Papp, M.**, Lengyel, G., Fehér, J., Varga, M., Gervain, J., Schuller, J., Nemes, Z., Péterfi, Z., Tusnádi, A., Hunyady, B., Haragh, A., Szinku, Z., Vincze, Á., Szereday, L., Kisfali, P., Melegh, B.: IL28B and IL10R-1087 polymorphisms are protective for chronic genotype 1 HCV infection and predictors of response to interferon-based therapy in an East-Central European cohort.

*BMC Res Notes* 7 (1), 7, 2014.

Müller, K., Lakatos, P., **Papp, M.**, Veres, G.: Granulomák előfordulási gyakorisága és szerepe 368 Crohn-beteg gyermekben.

*Orvosi Hetilap* 154 (43), 1702-1708., 2013.

Pár, A., Pár, G., Tornai, I., Szalay, F., Várszegi, D., Fráter, E., **Papp, M.**, Lengyel, G., Fehér, J., Varga, M., Gervain, J., Schuller, J., Nemes, Z., Péterfi, Z., Tusnádi, A., Hunyady, B., Haragh, A., Szinku, Z., Pálkás, L., Berki, T., Vincze, Á., Kisfali, P., Melegh, B.: IL28B CC genotípus: Védő tényező és az interferonválasz prediktora krónikus hepatitis C-vírus-infekcióban.

*Orv. Hetil* 154 (32), 1261-1268., 2013.

Radnay, Z., Kiss, A., **Papp, M.**, Rejtő, L., Hársfalvi, J., Udvardy, M.: Mannose-binding lectin ELISA is a new approach to predict the chance of infectious complications during autologous haematopoietic stem cell transplantation.

*Bone Marrow Transplant* 46 (Suppl. 1), S213-S214., 2011.

Pár, A., Kisfali, P., Meleg, B., Tornai, I., Gervain, J., Szalay, F., Varga, M., **Papp, M.**, Schuller, J., Tusnádi, A., Fehér, J., Lengyel, G., Nemes, Z., Péterfi, Z., Hunyady, B., Vincze, Á., Pár, G.: Cytokine (IL-10, IL-28B and LT-A) gene polymorphisms in chronic hepatitis C virus infection.

*Clinical and Experimental Medical Journal* 5 (1), 9-19., 2011.

**Papp, M.**: Adalimumab sikeres alkalmazása gyermekkori Crohn-betegség kezelésében infliximab hatásvesztésétt követően.

*Praxis* 20 (9), 33-35., 2011.

Molnár, K., Vannay, Á., Szebeni, B., Gyórfy, H., Sziksz, E., Cseh, Á., Bánki, N., Dezsőfi, A., Lakatos, P., **Papp, M.**, Arató, A., Tulassay, T., Veres, G.: Intesztinális alkalikus foszfatáz vizsgálata krónikus bélgyulladásban (IBD) szenvedő gyermekek bélnyálkahártyájában.

*Gyermekgyógyászat* 62 (3), 125-129., 2011.

Kiss, L., Szamosi, T., Molnár, T., Miheller, P., Lakatos, L., Vincze, Á., Palatka, K., Barta, Z., Gasztonyi, B., Salamon, Á., Horváth, G., Tóth, G., Farkas, K., Banai, J., Tulassay, Z., Nagy, F., Szenes, M., Veres, G., Lovász, B., Végh, Z., Golovics, P., Szathmári, M., **Papp, M.**, Lakatos, P.: A klinikai hatékonyság, a nyálkahártya-gyógyulás és a dózisemelé prediktorai az adalimumabkezelés első évében Crohn-betegségben szenvedő betegekben Magyarországon.

*Orv. Hetil* 152 (36), 1433-1442., 2011.

Lakatos, L., Czeglédi, Z., Dávid, G., Kispál, Z., Kiss, L., Palatka, K., Kristóf, T., Molnár, T., Salamon, Á., Demeter, P., Miheller, P., Szamosi, T., Banai, J., **Papp, M.**, Bene, L., Kovács, Á., Rácz, I., Lakatos, P.: A terápiás adherencia, valamint a komplementer és alternatív gyógymódok használata gyulladásos bélbetegékek kezelésében.

*Orv. Hetil* 151 (7), 250-258., 2010.

Farkas, K., **Papp, M.**, Nyári, T., Nagy, F., Szepes, Z., Wittmann, T., Molnár, T.: Red Blood Cell Distribution Width in Combination with Serological Markers can Help in the Differentiation between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.

*Open Gastroent. J* 4 1-4., 2010.

Molnár, K., **Papp, M.**, Szőnyi, L., Lakatos, P., Tornai, I., Földi, I., Arató, A., Dezsőfi, A., Veres, G.: Haptoglobin polimorfizmus vizsgálata gyermekkori és felnőttkori primer szklerotizáló cholangitisben.

*Gyermekgyógyászat* 59 (5), 277-281., 2008.

**Papp, M.**, Nemes, É., Földi, I., Udvardy, M., Hársfalvi, J., Altorjay, I., Máté, I., Dinya, T., Várvolgyi, C., Barta, Z., Veres, G., Lakatos, P., Tumpek, J., Tóth, L., Szathmári, E., Kapitány, A., Gyetvai, Á., Korponay-Szabó, I.: Haptoglobin-polimorfizmus: Új genetikai kockázati tényező a coeliakia kialakulásában és klinikai megjelenési formáiban.

*Gyermekgyógyászat* 59 (5), 264-270., 2008.

**Papp, M.**: Vascularis, immunológiai és genetikai tényezők lehetséges patogenetikai szerepe néhány gasztroenterológiai kórképben.

*Orv. Hetil* 149 (48), 2269-2276., 2008.

### **3., Könyvfejezet**

Vitális, Z., **Papp, M.**: Bacterial Infections in Cirrhosis. In: Cirrhosis : Causes, Treatment Options and Potential Complications / eds. Ryan M. Blackwell, Arthur P. Tyson, Nova Science Publishers Inc., New York, 1-26, 2013.

Veres, G., Nagy-Szakál, D., Gyórfy, H., Molnár, K., Müller, K., **Papp, M.**, Arató, A.: Mucosal expression of claudins in children with celiac disease. In: Pathophysiology to Advanced Therapies / eds. Peter Kruzliak, Govind Bhagat, In Tech, [s.l.], 3-16, 2012.

**Papp, M.**, Norman, G., Altorjay, I., Lakatos, P.: The utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic?. In: Crohn's Disease: Etiology, Pathogenesis and Intervention / ed. Jack N. Cadwallar, Nova Science Publishers Inc., New York, 171-193, 2008.

## 24. SZCIENTOMETRIAI ADATOK

Papp Mária tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása MTA V. Orvostudományi Osztály (2018.06.14.)

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	87	---	---	---
szakcikk, nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	43	622	740
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, magyar nyelvű	---	7	1	2
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként <sup>3</sup>	---	21	512	638
összefoglaló közlemény	---	13	183	216
rövid közlemény	---	3	9	12
<b>II. Könyv</b>	0	---	---	---
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
<b>b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	3	---	---	---
idegen nyelvű	---	3	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>4</sup></b>	0	---	0	0
<b>Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Tudományos közlemények összesen (I.-IV.)</b>	---	<b>90</b>	<b>1327</b>	<b>1608</b>
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)</b>	90	---	1327	1608

<b>V. További tudományos művek</b>	10	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	9	3	4
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	1	0	0

<b>VI. Idézett absztraktok<sup>5</sup></b>	10	---	14	23
--	----	-----	----	----

<b>Idézettség száma<sup>1</sup></b>	---	---	1344	1635
<b>Hirsch index<sup>6</sup></b>	26	---	---	---
<b>g index<sup>6</sup></b>	39	---	---	---

<b>Speciális tudományometriai adatok</b>	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős folyóiratcikkek száma <sup>2*</sup>	20	485
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma <sup>2*</sup>	13	118
Az utolsó tudományos fokozat (Habilitált doktor) elnyerése utáni (2012 - ) teljes tudományos folyóiratcikkek	38	400
Az utolsó 10 év (2008-2018) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	75	1327
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	110	6,73%
További, az MTMT-ben nyilvántartott idézetek száma, amelyek nem szerepelnek a WOS és/vagy Scopus rendszerben	124	
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő <sup>7</sup>	0	0

\*Az MTMT nem tudja szolgáltatni a megosztott első és megosztott utolsó szerzőség adatokat. Ezeket a kérelmezőnek a doktori eljárás folyamán a 3. sz. adatlapon kell feltüntetnie.

Megjegyzések:

<sup>1</sup> kizárólag a WOS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott idézetek száma az egyéb adatbázisokból, egyéb típusú idézőkből, valamint disszertációkból az MTMT-be feltöltött, azonosítószámmal rendelkező idézők nélkül

<sup>2</sup> lektorált, tudományos folyóiratban

<sup>3</sup> a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

<sup>4</sup> konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

<sup>5</sup> nem idézett absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

<sup>6</sup> a disszertáció és egyéb típusú idéző nélküli összes idézővel számolva

<sup>7</sup> közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények idézettsége külön értékelendő, és nem számítható be az összesített idézetek közé

## 25. IRODALOMJEGYZÉK

- [1] Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla DC, Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol*. 2013 Mar;58(3):593-608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005. Review. PubMed PMID: 23419824.
- [2] Zatoński WA, Sulkowska U, Mańczuk M, Rehm J, Boffetta P, Lowenfels AB, La Vecchia C. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe. *Eur Addict Res*. 2010;16(4):193-201. doi: 10.1159/000317248. Epub 2010 Jul 2. PubMed PMID: 20606444.
- [3] Központi Statisztikai Hivatal. Halálózások a gyakoribb halálokok szerint (1990–2012) [Internet]. 2013 [cited 2016 Dec 17]; at <[http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat\\_aves/i\\_wnh001.html](http://www.ksh.hu/docs/hun/xstadat/xstadat_aves/i_wnh001.html)>
- [4] Hazeldine S, Hydes T, Sheron N. Alcoholic liver disease - the extent of the problem and what you can do about it. *Clin Med (Lond)*. 2015 Apr;15(2):179-85. doi: 10.7861/clinmedicine.15-2-179. Review. PubMed PMID: 25824072.
- [5] Poynard T, Lebray P, Ingiliz P, Varaut A, Varsat B, Ngo Y, Norha P, Munteanu M, Drane F, Messous D, Bismut FI, Carrau JP, Massard J, Ratziu V, Giordanella JP. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest). *BMC Gastroenterol*. 2010 Apr 22;10:40. doi: 10.1186/1471-230X-10-40. PubMed PMID: 20412588; PubMed Central PMCID: PMC2864202.
- [6] Gunnarsdottir SA, Olsson R, Olafsson S, Cariglia N, Westin J, Thjódleifsson B, Björnsson E. Liver cirrhosis in Iceland and Sweden: incidence, aetiology and outcomes. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(8):984-93. doi: 10.1080/00365520902912571. PubMed PMID: 19437344.
- [7] Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *J Hepatol*. 2008 Nov;49(5):732-8. doi: 10.1016/j.jhep.2008.05.023. Epub 2008 Jun 25. PubMed PMID: 18667256.
- [8] World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. *Glob. status Rep. alcohol* [Internet]. 2014; :1–392. doi:/entity/substance\_abuse/publications/global\_alcohol\_report/en/index.html
- [9] Mackenbach JP, Kulhánová I, Bopp M, Borrell C, Deboosere P, Kovács K, et al. Inequalities in Alcohol-Related Mortality in 17 European Countries: A Retrospective Analysis of Mortality Registers. *PLOS Med*. [Internet]. 2015 [cited 2016 Dec 17]; 12:e1001909.
- [10] Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):547-55. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039. Epub 2014 Nov 25. PubMed PMID: 25461851.
- [11] Poynard T, Munteanu M, Morra R, Ngo Y, Imbert-Bismut F, Thabut D, Messous D, Massard J, Lebray P, Moussalli J, Benhamou Y, Ratziu V. Methodological aspects of the interpretation of non-invasive biomarkers of liver fibrosis: a 2008 update. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Sep;32(6 Suppl 1):8-21. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73990-3. Review. PubMed PMID: 18973843.
- [12] Ferraioli G, Parekh P, Levitov AB, Filice C. Shear wave elastography for evaluation of liver fibrosis. *J Ultrasound Med*. 2014 Feb;33(2):197-203. doi: 10.7863/ultra.33.2.197. Review. PubMed PMID: 24449721.
- [13] Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orłowska J, Nowacki MP, Butruk E. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006 Nov 2;355(18):1863-72. PubMed PMID: 17079760.
- [14] Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, Hall R, Harrower U, Hudson M, Langford A, Mackie A, Mitchell-Thain R, Sennett K, Sheron NC, Verne J, Walmsley M, Yeoman A. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut*. 2018 Jan;67(1):6-19. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314924. Epub 2017 Nov 9. PubMed PMID: 29122851; PubMed Central PMCID: PMC5754852.
- [15] Tsochatzis EA, Newsome PN. NAFLD and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018 (Under publication)
- [16] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014 May 17;383(9930):1749-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60121-5. Epub 2014 Jan 28. Review. PubMed PMID: 24480518.
- [17] D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006 Jan;44(1):217-31. Epub 2005 Nov 9. Review. PubMed PMID: 16298014.
- [18] Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, Washington MK, Germanidis G, Flaherty JF, Aguilar Schall R, Bornstein JD, Kitrinou KM, Subramanian GM, McHutchison JG,



- Heathcote EJ. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet*. 2013 Feb 9;381(9865):468-75. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61425-1. Epub 2012 Dec 10. PubMed PMID: 23234725.
- [19] Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, Lee WM, Di Bisceglie AM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Morishima C, Lindsay KL, Lok AS; HALT-C Trial Group. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2010 Sep;52(3):833-44. doi: 10.1002/hep.23744. PubMed PMID: 20564351; PubMed Central PMCID: PMC2932862.
- [20] Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1445-9. doi: 10.1002/hep.23478. Review. PubMed PMID: 20077563; PubMed Central PMCID: PMC2882065.
- [21] Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008 May;134(6):1655-69. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.003. Review. PubMed PMID: 18471545; PubMed Central PMCID: PMC2888539.
- [22] Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426-37. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042. Epub 2013 Mar 6. PubMed PMID: 23474284.
- [23] Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet*. 2015 Oct 17;386(10003):1576-87. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00309-8. Epub 2015 Sep 27. Review. PubMed PMID: 26423181.
- [24] Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017 Mar;66(3):541-553. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312670. Epub 2017 Jan 4. Review. PubMed PMID: 28053053; PubMed Central PMCID: PMC5534763.
- [25] Sarin SK, Kedarietty CK, Abbas Z, Amarapurkar D, Bihari C, Chan AC, Chawla YK, Dokmeci AK, Garg H, Ghazinyan H, Hamid S, Kim DJ, Komolmit P, Lata S, Lee GH, Lesmana LA, Mahtab M, Maiwall R, Moreau R, Ning Q, Pamecha V, Payawal DA, Rastogi A, Rahman S, Rela M, Saraya A, Samuel D, Saraswat V, Shah S, Shiha G, Sharma BC, Sharma MK, Sharma K, Butt AS, Tan SS, Vashishtha C, Wani ZA, Yuen MF, Yokosuka O; APASL ACLF Working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int*. 2014 Oct;8(4):453-71. doi: 10.1007/s12072-014-9580-2. Epub 2014 Sep 26. PubMed PMID: 26202751.
- [26] Gustot T, Fernandez J, Garcia E, Morando F, Caraceni P, Alessandria C, Laleman W, Trebicka J, Elkrief L, Hopf C, Solís-Munoz P, Saliba F, Zeuzem S, Albillos A, Benten D, Montero-Alvarez JL, Chivas MT, Concepción M, Córdoba J, McCormick A, Stauber R, Vogel W, de Gottardi A, Welzel TM, Domenicali M, Risso A, Wendon J, Deulofeu C, Angeli P, Durand F, Pavesi M, Gerbes A, Jalan R, Moreau R, Ginés P, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):243-52. doi: 10.1002/hep.27849. Epub 2015 May 29. PubMed PMID: 25877702.
- [27] Bajaj JS, O'Leary JG, Reddy KR, Wong F, Biggins SW, Patton H, Fallon MB, Garcia-Tsao G, Maliakkal B, Malik R, Subramanian RM, Thacker LR, Kamath PS; North American Consortium For The Study Of End-Stage Liver Disease (NACSELD). Survival in infection-related acute-on-chronic liver failure is defined by extrahepatic organ failures. *Hepatology*. 2014 Jul;60(1):250-6. doi: 10.1002/hep.27077. Epub 2014 May 29. PubMed PMID: 24677131; PubMed Central PMCID: PMC4077926.
- [28] Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, Talwalkar JA, Kim WR, Kamath PS. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Apr;132(4):1261-9. Epub 2007 Jan 25. PubMed PMID: 17408652.
- [29] Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amorós A, Deulofeu C, Reverter E, Martínez J, Saliba F, Jalan R, Welzel T, Pavesi M, Hernández-Tejero M, Ginés P, Arroyo V; European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure. Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut*. 2017 Aug 28. pii: gutjnl-2017-314240. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314240. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28847867.
- [30] Mücke MM, Rumyantseva T, Mücke VT, Schwarzkopf K, Joshi S, Kempf VAJ, Welsch C, Zeuzem S, Lange CM. Bacterial infection-triggered acute-on-chronic liver failure is associated with increased

mortality. *Liver Int.* 2017 Aug 29. doi: 10.1111/liv.13568. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28853199.

[31] Shi Y, Yang Y, Hu Y, Wu W, Yang Q, Zheng M, Zhang S, Xu Z, Wu Y, Yan H, Chen Z. Acute-on-chronic liver failure precipitated by hepatic injury is distinct from that precipitated by extrahepatic insults. *Hepatology.* 2015 Jul;62(1):232-42. doi: 10.1002/hep.27795. Epub 2015 Apr 25. PubMed PMID: 25800029.

[32] Jalan R, Yurdaydin C, Bajaj JS, Acharya SK, Arroyo V, Lin HC, Gines P, Kim WR, Kamath PS; World Gastroenterology Organization Working Party. Toward an improved definition of acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* 2014 Jul;147(1):4-10. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.005. Epub 2014 May 20. PubMed PMID: 24853409.

[ 33 ] Vitális Z, Papp M. Bacterial Infections in Cirrhosis. In: *Cirrhosis : Causes, Treatment Options and Potential Complications / eds. Ryan M. Blackwell, Arthur P. Tyson, Nova Science Publishers Inc., New York, 1-26, 2013.*

[34] Foreman MG, Mannino DM, Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: Analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest.* 2003; 124:1016–1020.

[35] Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014 Jun;60(6):1310-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024. Epub 2014 Feb 12. PubMed PMID: 24530646.

[36] Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1246-56, 1256.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.019. Epub 2010 Jun 14. PubMed PMID: 20558165.

[37] Garcia-Tsao G, Bosch J. Varices and Variceal Hemorrhage in Cirrhosis: A New View of an Old Problem. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;13(12):2109-17. doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.012. Epub 2015 Jul 17. Review. PubMed PMID: 26192141; PubMed Central PMCID: PMC4851858.

[38] Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999 Jun;29(6):1655-61. PubMed PMID: 10347104.

[39] Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, Uribe M. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Sep;34(5):509-18. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04746.x. Epub 2011 Jun 27. PubMed PMID: 21707680.

[40] Dionigi E, Garcovich M, Borzio M, Leandro G, Majumdar A, Tsami A, Arvaniti V, Roccarina D, Pinzani M, Burroughs AK, O'Beirne J, Tsochatzis EA. Bacterial Infections Change Natural History of Cirrhosis Irrespective of Liver Disease Severity. *Am J Gastroenterol.* 2017 Apr;112(4):588-596. doi: 10.1038/ajg.2017.19. Epub 2017 Feb 21. PubMed PMID: 28220780.

[41] Nahon P, Lescat M, Layese R, Bourcier V, Talmat N, Allam S, Marcellin P, Guyader D, Pol S, Larrey D, De Lédinghen V, Ouzan D, Zoulim F, Roulot D, Tran A, Bronowicki JP, Zarski JP, Goria O, Calès P, Péron JM, Alric L, Bourlière M, Mathurin P, Blanc JF, Abergel A, Serfaty L, Mallat A, Grangé JD, Attali P, Bacq Y, Wartelle C, Dao T, Benhamou Y, Pilette C, Silvain C, Christidis C, Capron D, Bernard-Chabert B, Hillaire S, Di Martino V, Trinchet JC, Moreau R, Roudot-Thoraval F; ANRS CO12 CirVir and Microcir Groups. Bacterial infection in compensated viral cirrhosis impairs 5-year survival (ANRS CO12 CirVir prospective cohort). *Gut.* 2017 Feb;66(2):330-341. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310275. Epub 2015 Oct 28. PubMed PMID: 26511797.

[42] Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. New therapeutic paradigm for patients with cirrhosis. *Hepatology* 2012;56:1983–92.

[43] Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011 Sep;9(9):727-38. doi: 10.1016/j.cgh.2011.02.031. Epub 2011 Mar 11. Review. PubMed PMID: 21397731.

[44] Leber B, Mayrhauser U, Rybczynski M, Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. *Wien Klin Wochenschr.* 2009;121(23-24):732-44. doi: 10.1007/s00508-009-1288-2. Review. PubMed PMID: 20047110.

[45] Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014 Dec;61(6):1385-96. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010. Epub 2014 Aug 15. Review. PubMed PMID: 25135860.

- [46] Moreau R. The Pathogenesis of ACLF: The Inflammatory Response and Immune Function. *Semin Liver Dis.* 2016 May;36(2):133-40. doi: 10.1055/s-0036-1583199. Epub 2016 May 12. PubMed PMID: 27172355.
- [47] Clària J, Arroyo V, Moreau R. The Acute-on-Chronic Liver Failure Syndrome, or When the Innate Immune System Goes Astray. *J Immunol.* 2016 Nov 15;197(10):3755-3761. Review. PubMed PMID: 27815438.
- [48] Bernsmeier C, Triantafyllou E, Brenig R, Lebosse FJ, Singanayagam A, Patel VC, Pop OT, Khamri W, Nathwani R, Tidswell R, Weston CJ, Adams DH, Thursz MR, Wendon JA, Antoniadou CG. CD14(+)CD15(-)HLA-DR(-) myeloid-derived suppressor cells impair antimicrobial responses in patients with acute-on-chronic liver failure. *Gut.* 2017 Jun 7. pii: gutjnl-2017-314184. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314184. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28592438.
- [49] Manifold IH, Triger DR, Underwood JC. Kupffer-cell depletion in chronic liver disease: implications for hepatic carcinogenesis. *Lancet.* 1983 Aug 20;2(8347):431-3. PubMed PMID: 6135915.
- [50] Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial system phagocytic activity in cirrhosis and its relation to bacterial infections and prognosis. *Hepatology.* 1984 Jan-Feb;4(1):53-8. PubMed PMID: 6693068.
- [51] Homann C, Varming K, Høgåsen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen AC, Garred P. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut.* 1997 Apr;40(4):544-9. PubMed PMID: 9176087; PubMed Central PMCID: PMC1027133.
- [52] Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology.* 2008 Feb;47(2):729-36. doi: 10.1002/hep.22034. Review. PubMed PMID: 18167066.
- [53] Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014 Dec;61(6):1385-96. doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.010. Epub 2014 Aug 15. Review. PubMed PMID: 25135860.
- [54] Crispe IN. The liver as a lymphoid organ. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:147-63. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132629. Review. PubMed PMID: 19302037.
- [55] Kusaba N, Kumashiro R, Ogata H, Sata M, Tanikawa K. In vitro study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Intern Med.* 1998 Jan;37(1):11-7. PubMed PMID: 9510393.
- [56] Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med.* 1994 Oct 27;331(17):1122-8. PubMed PMID: 7935636.
- [57] Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2564-77. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2564. Review. PubMed PMID: 24627592; PubMed Central PMCID: PMC3949265.
- [58] Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, Kaplan DE. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology.* 2012 Mar;55(3):709-19. doi: 10.1002/hep.24689. Epub 2012 Jan 19. PubMed PMID: 21932384; PubMed Central PMCID: PMC3245804.
- [59] Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, Kaplan DE. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology.* 2012 Mar;55(3):709-19. doi: 10.1002/hep.24689. Epub 2012 Jan 19. PubMed PMID: 21932384; PubMed Central PMCID: PMC3245804.
- [60] Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. *Hepatology.* 2013 Apr;57(4):1654-62. doi: 10.1002/hep.26115. Review. PubMed PMID: 23111952; PubMed Central PMCID: PMC3573257.
- [61] Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology.* 2017 Mar;65(3):1044-1057. doi: 10.1002/hep.29003. Epub 2017 Feb 6. Review. PubMed PMID: 28027577.
- [62] Gustot T, Fernandez J, Szabo G, Albillos A, Louvet A, Jalan R, Moreau R, Moreno C. Sepsis in alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2017 Nov;67(5):1031-1050. doi: 10.1016/j.jhep.2017.06.013. Epub 2017 Jun 22. Review. PubMed PMID: 28647569.
- [63] Sedman PC, Macfie J, Sagar P, Mitchell CJ, May J, Mancey-Jones B, Johnstone D. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology.* 1994 Sep;107(3):643-9. PubMed PMID: 8076751.
- [64] Rosero O, Kovács T, Onody P, Harsányi L, Szijártó A. [Bacterial translocation: gap in the shield]. *Orv Hetil.* 2014 Feb 23;155(8):304-12. doi: 10.1556/OH.2014.29836. Review. Hungarian. PubMed PMID: 24534878.

- [65] Steffen EK, Berg RD, Deitch EA. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis.* 1988 May;157(5):1032-8. PubMed PMID: 3283254.
- [66] Wells CL. Colonization and translocation of intestinal bacterial flora. *Transplant Proc.* 1996 Oct;28(5):2653-6. Review. PubMed PMID: 8907995.
- [67] Thulstrup AM, Sørensen HT, Schönheyder HC, Møller JK, Tage-Jensen U. Population-based study of the risk and short-term prognosis for bacteremia in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2000 Dec;31(6):1357-61. Epub 2000 Nov 29. PubMed PMID: 11096002.
- [68] Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, Fuster J, García-Valdecasas JC, Lacy A, Suárez MJ, Rimola A, Rodés J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001 Jan;34(1):32-7. PubMed PMID: 11211904.
- [69] Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005 Mar;41(3):422-33. Review. PubMed PMID: 15723320.
- [70] Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology.* 1995 Jun;108(6):1835-41. PubMed PMID: 7768390.
- [71] Norman K, Pirlich M. Gastrointestinal tract in liver disease: which organ is sick? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Sep;11(5):613-9. doi: 10.1097/MCO.0b013e32830a70bc. Review. PubMed PMID: 18685458.
- [72] Saitoh O, Sugi K, Lojima K, Matsumoto H, Nakagawa K, Kayazawa M, Tanaka S, Teranishi T, Hirata I, Katsu Ki KI. Increased prevalence of intestinal inflammation in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 1999 Oct;5(5):391-396. PubMed PMID: 11819475; PubMed Central PMCID: PMC4688607.
- [73] De Palma GD, Rega M, Masone S, Persico F, Siciliano S, Patrone F, Matantuono L, Persico G. Mucosal abnormalities of the small bowel in patients with cirrhosis and portal hypertension: a capsule endoscopy study. *Gastrointest Endosc.* 2005 Oct;62(4):529-34. PubMed PMID: 16185966.
- [74] Bhonchal S, Nain CK, Prasad KK, Nada R, Sharma AK, Sinha SK, Singh K. Functional and morphological alterations in small intestine mucosa of chronic alcoholics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008 Jul;23(7 Pt 2):e43-8. Epub 2007 Aug 6. PubMed PMID: 17683494.
- [75] Balzan S, de Almeida Quadros C, de Cleve R, Zilberstein B, Ceconello I. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007 Apr;22(4):464-71. Review. PubMed PMID: 17376034.
- [76] Du Plessis J, Vanheel H, Janssen CE, Roos L, Slavik T, Stivaktas PI, Nieuwoudt M, van Wyk SG, Vieira W, Pretorius E, Beukes M, Farré R, Tack J, Laleman W, Fevery J, Nevens F, Roskams T, Van der Merwe SW. Activated intestinal macrophages in patients with cirrhosis release NO and IL-6 that may disrupt intestinal barrier function. *J Hepatol.* 2013 Jun;58(6):1125-32. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.038. Epub 2013 Feb 9. PubMed PMID: 23402745.
- [77] Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1993 May;17(5):828-32. PubMed PMID: 8491451.
- [78] Gunnarsdottir SA, Sadik R, Shev S, Simrén M, Sjövall H, Stotzer PO, Abrahamsson H, Olsson R, Björnsson ES. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Gastroenterol.* 2003 Jun;98(6):1362-70. PubMed PMID: 12818282.
- [79] Tilg H, Cani PD, Mayer EA. Gut microbiome and liver diseases. *Gut.* 2016 Dec;65(12):2035-2044. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312729. Epub 2016 Oct 8. Review. PubMed PMID: 27802157.
- [80] Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature.* 2014 Sep 4;513(7516):59-64. doi: 10.1038/nature13568. Epub 2014 Jul 23. PubMed PMID: 25079328.
- [81] Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007 Jul;102(7):1510-7. Epub 2007 May 17. Review. PubMed PMID: 17509025.
- [82] Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet.* 2004 May 15;363(9421):1608-10. PubMed PMID: 15145636.
- [83] Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014 Jan;60(1):197-209. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.044. Epub 2013 Aug 28. Review. PubMed PMID: 23993913.

- [84] Francés R, Benlloch S, Zapater P, González JM, Lozano B, Muñoz C, Pascual S, Casellas JA, Uceda F, Palazón JM, Carnicer F, Pérez-Mateo M, Such J. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology*. 2004 Feb;39(2):484-91. Erratum in: *Hepatology*. 2004 May;39(5):1464. PubMed PMID: 14768002.
- [85] Francés R, Muñoz C, Zapater P, Uceda F, Gascón I, Pascual S, Pérez-Mateo M, Such J. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2004 Jun;53(6):860-4. PubMed PMID: 15138214; PubMed Central PMCID: PMC1774083.
- [86] Tornai T, Papp M: A bél működésének változása és annak jelentősége májcirrhosisban. *Magyar Belrov. Arch* 2017; 70: 198-207.
- [87] Wong F, Bernardi M, Balk R, Christman B, Moreau R, Garcia-Tsao G, Patch D, Soriano G, Hoefs J, Navasa M; International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut*. 2005 May;54(5):718-25. Review. PubMed PMID: 15831923; PubMed Central PMCID: PMC1774473.
- [88] Pieri G, Agarwal B, Burroughs AK. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2014;27(2):113-120. Review. PubMed PMID: 24733601; PubMed Central PMCID: PMC3982625.
- [89] Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol*. 2009 Sep;51(3):475-82. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.017. Epub 2009 May 26. PubMed PMID: 19560225.
- [90] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992 Jun;101(6):1644-55. Review. PubMed PMID: 1303622.
- [91] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54. Review. Erratum in: *N Engl J Med* 1999 Apr 29;340(17):1376. PubMed PMID: 9971870.
- [92] Vijayan AL, Vanimaya, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, G M. Procalcitonin: a promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care*. 2017 Aug 3;5:51. doi: 10.1186/s40560-017-0246-8. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28794881; PubMed Central PMCID: PMC5543591.
- [93] Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, Vida A, Kappelmayer J, Lakatos PL, Antal-Szalmas P. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int*. 2012 Apr;32(4):603-11. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02689.x. Epub 2011 Dec 6. PubMed PMID: 22145664.
- [94] Park WB, Lee KD, Lee CS, Jang HC, Kim HB, Lee HS, Oh MD, Choe KW. Production of C-reactive protein in *Escherichia coli*-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2005 Apr;51(4):227-30. PubMed PMID: 15808312.
- [95] Angeli P, Tonon M, Pilutti C, Morando F, Piano S. Sepsis-induced acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Hepatal Int*. 2016 Jan;10(1):115-23. doi: 10.1007/s12072-015-9641-1. Epub 2015 Jul 4. Review. PubMed PMID: 26141259.
- [96] Westhuyzen J, Healy H. Review: Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci*. 2000 Apr;30(2):133-43. Review. PubMed PMID: 10807156.
- [97] Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest*. 1993 Apr;91(4):1351-7. PubMed PMID: 8473487; PubMed Central PMCID: PMC288106.
- [98] Lu XL, Xiao ZH, Yang MY, Zhu YM. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):122-9. doi: 10.1093/ndt/gfs339. Epub 2012 Oct 8. Review. PubMed PMID: 23045429.
- [99] Lee WS, Kang DW, Back JH, Kim HL, Chung JH, Shin BC. Cutoff value of serum procalcitonin as a diagnostic biomarker of infection in end-stage renal disease patients. *Korean J Intern Med*. 2015 Mar;30(2):198-204. doi: 10.3904/kjim.2015.30.2.198. Epub 2015 Feb 27. PubMed PMID: 25750561; PubMed Central PMCID: PMC4351326.
- [100] El-Sayed D, Grotts J, Golgert WA, Sugar AM. Sensitivity and specificity of procalcitonin in predicting bacterial infections in patients with renal impairment. *Open Forum Infect Dis*. 2014 Aug 21;1(2):ofu068. doi: 10.1093/ofid/ofu068. eCollection 2014 Sep. PubMed PMID: 25734138; PubMed Central PMCID: PMC4281808.

- [101] Caldini A, Chelazzi C, Terreni A, Biagioli T, Giannoni C, Villa G, Messeri G, De Gaudio AR. Is procalcitonin a reliable marker of sepsis in critically ill septic patients undergoing continuous veno-venous hemodiafiltration with "high cut-off" membranes (HCO-CVVHDF)? *Clin Chem Lab Med*. 2013 Jun 21;51(11):e261-3. doi: 10.1515/ccim-2013-0257. PubMed PMID: 23787472.
- [102] Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, Nogueira CL, Bazzo ML, Narciso-Schiavon JL, de Lucca Schiavon L, Dantas-Corrêa EB. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2013 Jul-Aug;12(4):599-607. PubMed PMID: 23813138.
- [103] Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, Monnet E, Di Martino V. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1299-304. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.030. Epub 2012 Feb 5. PubMed PMID: 22314431.
- [104] Li CH, Yang RB, Pang JH, Chang SS, Lin CC, Chen CH, Chen HY, Chiu TF. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2011 Feb;18(2):121-6. doi: 10.1111/j.1553-2712.2010.00991.x. Epub 2011 Jan 28. PubMed PMID: 21276124.
- [105] Bota DP, Van Nuffelen M, Zakariah AN, Vincent JL. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med*. 2005 Dec;146(6):347-51. PubMed PMID: 16310518.
- [106] Viallon A, Zeni F, Pouzet V, Lambert C, Quenet S, Aubert G, Guyomarch S, Tardy B, Bertrand JC. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to pro-inflammatory cytokines. *Intensive Care Med*. 2000 Aug;26(8):1082-8. PubMed PMID: 11030164.
- [107] Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, Lasocki S, Charles PE, Chalumeau M, Claessens YE, Quenet JP, Guen CG, Ruiz S, Luyt CE, Roche N, Stahl JP, Bedos JP, Pugin J, Gauzit R, Misset B, Brun-Buisson C; Maurice Rapin Institute Biomarkers Group. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I - currently available biomarkers for clinical use in acute infections. *Ann Intensive Care*. 2013 Jul 9;3(1):22. doi: 10.1186/2110-5820-3-22. PubMed PMID: 23837559; PubMed Central PMCID: PMC3708786.
- [108] Tong X, Cao Y, Yu M, Han C. Presepsin as a diagnostic marker for sepsis: evidence from a bivariate meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 Jul 2;11:1027-33. doi: 10.2147/TCRM.S84811. eCollection 2015. PubMed PMID: 26170681; PubMed Central PMCID: PMC4494627.
- [109] Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jul 20;10(7):e0133057. doi: 10.1371/journal.pone.0133057. eCollection 2015. Review. PubMed PMID: 26192602; PubMed Central PMCID: PMC4507991.
- [110] Etzerodt A, Maniecki MB, Møller K, Møller HJ, Moestrup SK. Tumor necrosis factor  $\alpha$ -converting enzyme (TACE/ADAM17) mediates ectodomain shedding of the scavenger receptor CD163. *J Leukoc Biol*. 2010 Dec;88(6):1201-5. doi: 10.1189/jlb.0410235. Epub 2010 Aug 31. PubMed PMID: 20807704.
- [111] Møller HJ. Soluble CD163. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012 Feb;72(1):1-13. doi: 10.3109/00365513.2011.626868. Epub 2011 Nov 7. Review. PubMed PMID: 22060747.
- [112] Fabrik BO, Dijkstra CD, van den Berg TK. The macrophage scavenger receptor CD163. *Immunobiology*. 2005;210(2-4):153-60. Review. PubMed PMID: 16164022.
- [113] Possamai LA, Thursz MR, Wendon JA, Antoniades CG. Modulation of monocyte/macrophage function: a therapeutic strategy in the treatment of acute liver failure. *J Hepatol*. 2014 Aug;61(2):439-45. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.031. Epub 2014 Apr 2. Review. PubMed PMID: 24703954.
- [114] Berry PA, Antoniades CG, Carey I, McPhail MJ, Hussain MJ, Davies ET, Wendon JA, Vergani D. Severity of the compensatory anti-inflammatory response determined by monocyte HLA-DR expression may assist outcome prediction in cirrhosis. *Intensive Care Med*. 2011 Mar;37(3):453-60. doi: 10.1007/s00134-010-2099-7. Epub 2010 Dec 16. PubMed PMID: 21161643.
- [115] Bernsmeier C, Pop OT, Singanayagam A, Triantafyllou E, Patel VC, Weston CJ, Curbishley S, Sadiq F, Vergis N, Khamri W, Bernal W, Auzinger G, Heneghan M, Ma Y, Jassem W, Heaton ND, Adams DH, Quaglia A, Thursz MR, Wendon J, Antoniades CG. Patients with acute-on-chronic liver failure have increased numbers of regulatory immune cells expressing the receptor tyrosine kinase MERTK. *Gastroenterology*. 2015 Mar;148(3):603-615.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.045. Epub 2014 Dec 3. PubMed PMID: 25479139.
- [116] Møller HJ, Moestrup SK, Weis N, Wejse C, Nielsen H, Pedersen SS, Attermann J, Nexø E, Kronborg G. Macrophage serum markers in pneumococcal bacteremia: Prediction of survival by soluble CD163. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2561-6. PubMed PMID: 16915112.

- [117] Kjærsgaard AG, Rødgaard-Hansen S, Dige A, Krog J, Møller HJ, Tønnesen E. Monocyte expression and soluble levels of the haemoglobin receptor (CD163/sCD163) and the mannose receptor (MR/sMR) in septic and critically ill non-septic ICU patients. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3):e92331. doi: 10.1371/journal.pone.0092331. eCollection 2014. PubMed PMID: 24637679; PubMed Central PMCID: PMC3956910.
- [118] Gaïni S, Pedersen SS, Koldkaer OG, Pedersen C, Moestrup SK, Møller HJ. New immunological serum markers in bacteraemia: anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory high mobility group-box 1 protein, is related to prognosis. *Clin Exp Immunol*. 2008 Mar;151(3):423-31. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03586.x. Epub 2008 Jan 8. PubMed PMID: 18190604; PubMed Central PMCID: PMC2276958.
- [119] Ingels C, Møller HJ, Hansen TK, Wouters PJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Circulating levels of the shed scavenger receptor sCD163 and association with outcome of critically ill patients. *J Clin Immunol*. 2013 Apr;33(3):619-29. doi: 10.1007/s10875-012-9830-9. Epub 2012 Nov 13. PubMed PMID: 23150181.
- [120] Grønbaek H, Sandahl TD, Mortensen C, Vilstrup H, Møller HJ, Møller S. Soluble CD163, a marker of Kupffer cell activation, is related to portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012 Jul;36(2):173-80. doi: 10.1111/j.1365-2036.2012.05134.x. Epub 2012 May 16. PubMed PMID: 22591184.
- [121] Holland-Fischer P, Grønbaek H, Sandahl TD, Moestrup SK, Riggio O, Ridola L, Aagaard NK, Møller HJ, Vilstrup H. Kupffer cells are activated in cirrhotic portal hypertension and not normalised by TIPS. *Gut*. 2011 Oct;60(10):1389-93. doi: 10.1136/gut.2010.234542. Epub 2011 May 14. PubMed PMID: 21572121.
- [122] Sandahl TD, Grønbaek H, Møller HJ, Støy S, Thomsen KL, Dige AK, Agnholt J, Hamilton-Dutoit S, Thiel S, Vilstrup H. Hepatic macrophage activation and the LPS pathway in patients with alcoholic hepatitis: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2014 Nov;109(11):1749-56. doi: 10.1038/ajg.2014.262. Epub 2014 Aug 26. PubMed PMID: 25155228.
- [123] Waidmann O, Brunner F, Herrmann E, Zeuzem S, Piiper A, Kronenberger B. Macrophage activation is a prognostic parameter for variceal bleeding and overall survival in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):956-61. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.005. Epub 2013 Jan 16. PubMed PMID: 23333526.
- [124] Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 1993 Jul;18(3):353-8. PubMed PMID: 8228129.
- [125] Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology*. 1999 Jun;29(6):1655-61. PubMed PMID: 10347104.
- [126] Elkrief L, Chouinard P, Bendersky N, Hajage D, Larroque B, Babany G, Kutala B, Francoz C, Boyer N, Moreau R, Durand F, Marcellin P, Rautou PE, Valla D. Diabetes mellitus is an independent prognostic factor for major liver-related outcomes in patients with cirrhosis and chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2014 Sep;60(3):823-31. doi: 10.1002/hep.27228. Epub 2014 Jul 29. PubMed PMID: 24841704.
- [127] Trail KC, Stratta RJ, Larsen JL, Ruby EI, Patil KD, Langnas AN, Donovan JP, Sorrell MF, Zetterman RK, Piller TJ, et al. Results of liver transplantation in diabetic recipients. *Surgery*. 1993 Oct;114(4):650-6; discussion 656-8. PubMed PMID: 8211678.
- [128] Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, Thyssen L, Sauerbruch T, Lammert F. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1327-33. doi: 10.1002/hep.23440. PubMed PMID: 20087966.
- [129] Guarner-Argente C, Sánchez E, Vidal S, Román E, Concepción M, Poca M, Sánchez D, Juárez C, Soriano G, Guarner C. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Jun;31(11):1192-9. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04291.x. Epub 2010 Mar 8. PubMed PMID: 20222908.
- [130] Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grünhage F, Lammert F, Nattermann J, Sauerbruch T, Spengler U, Appenrodt B. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1010-6. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.022. Epub 2011 Feb 26. PubMed PMID: 21356257.
- [131] Senkerikova R, de Mare-Bredemeijer E, Frankova S, Roelen D, Visseren T, Trunecka P, Spicak J, Metselaar H, Jirsa M, Kwekkeboom J, Sperl J. Genetic variation in TNFA predicts protection from severe bacterial infections in patients with end-stage liver disease awaiting liver transplantation. *J*

- Hepatology. 2014 Apr;60(4):773-81. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.011. Epub 2013 Dec 18. PubMed PMID: 24361409.
- [132] Lakatos PL, Kiss LS, Palatka K, Altorjay I, Antal-Szalmas P, Palyu E, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Veres G, Harsfalvi J, Papp J, Papp M. Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Mar;17(3):767-77. doi: 10.1002/ibd.21402. Epub 2010 Sep 23. PubMed PMID: 20865702.
- [133] Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, Lakatos PL. High-sensitivity C-reactive protein for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Sep;18(9):1647-54. doi: 10.1002/ibd.21933. Epub 2011 Nov 13. PubMed PMID: 22081542.
- [134] Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003 Jan;37(1):208-17. PubMed PMID: 12500206.
- [135] Agiasotelli D, Alexopoulou A, Vasilieva L, Hadziyannis E, Goukos D, Daikos GL, Dourakis SP. High serum lipopolysaccharide binding protein is associated with increased mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2017 Apr;37(4):576-582. doi: 10.1111/liv.13264. Epub 2016 Oct 31. PubMed PMID: 27712029.
- [136] Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, Lammert F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogelsang H; Vienna Hepatic Hemodynamic Lab. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 May;58(5):911-21. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.011. Epub 2012 Dec 20. PubMed PMID: 23262249.
- [137] Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(5):486-497. doi: 10.20524/aog.2017.0178. Epub 2017 Jul 25. Review. PubMed PMID: 28845103; PubMed Central PMCID: PMC5566768.
- [138] Sartini A, Verga MC, Marzi L, De Maria N, Villa E. BactDNA as an Independent Risk Factor for Short-Term Crohn's Disease Recurrence. *Am J Gastroenterol*. 2016 Oct;111(10):1500-1501. doi: 10.1038/ajg.2016.333. PubMed PMID: 27694860.
- [139] Castellano G, Stasi A, Intini A, Gigante M, Di Palma AM, Divella C, Netti GS, Prattichizzo C, Pontrelli P, Crovace A, Staffieri F, Fiaccadori E, Brienza N, Grandaliano G, Pertosa G, Gesualdo L. Endothelial dysfunction and renal fibrosis in endotoxemia-induced oliguric kidney injury: possible role of LPS-binding protein. *Crit Care*. 2014 Sep 27;18(5):520. doi: 10.1186/s13054-014-0520-2. PubMed PMID: 25261195; PubMed Central PMCID: PMC4205288.
- [140] Piton G, Capellier G. Biomarkers of gut barrier failure in the ICU. *Curr Opin Crit Care*. 2016 Apr;22(2):152-60. doi: 10.1097/MCC.0000000000000283. Review. PubMed PMID: 26808138.
- [141] Schirru E, Danjou F, Cicotto L, Rossino R, Macis MD, Lampis R, Jores RD, Congia M. Anti-actin IgA antibodies identify celiac disease patients with a Marsh 3 intestinal damage among subjects with moderate anti-TG2 levels. *Biomed Res Int*. 2013;2013:630463. doi: 10.1155/2013/630463. Epub 2013 Sep 5. PubMed PMID: 24083232; PubMed Central PMCID: PMC3780512.
- [142] Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016 Jan 28;9:21-9. doi: 10.2147/CEG.S1902. eCollection 2016. Review. PubMed PMID: 26869808; PubMed Central PMCID: PMC4734737.
- [143] Yagmur E, Schnyder B, Scholten D, Schirin-Sokhan R, Koch A, Winograd R, Gressner AM, Trautwein C, Wasmuth HE. [Elevated concentrations of fecal calprotectin in patients with liver cirrhosis]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2006 Sep 8;131(36):1930-4. German. PubMed PMID: 16967390.
- [144] Gundling F, Schmidtler F, Hapfelmeier A, Schulte B, Schmidt T, Pehl C, Schepp W, Seidl H. Fecal calprotectin is a useful screening parameter for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *Liver Int*. 2011 Oct;31(9):1406-15. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02577.x. PubMed PMID: 22093455.
- [145] Alempijević T, Štulić M, Popovic D, Culafić D, Dragasević S, Milosavljević T. The role of fecal calprotectin in assessment of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2014 Sep;77(3):302-5. PubMed PMID: 25509200.
- [146] Homann C, Garred P, Graudal N, Hasselqvist P, Christiansen M, Fagerhol MK, Thomsen AC. Plasma calprotectin: a new prognostic marker of survival in alcohol-induced cirrhosis. *Hepatology*. 1995 Apr;21(4):979-85. PubMed PMID: 7705809.
- [147] Homann C, Christensen E, Schlichting P, Philipsen EK, Graudal NA, Garred P. Ascites fluid and plasma calprotectin concentrations in liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003 Apr;38(4):415-20. PubMed PMID: 12739714.



- [148] Lakatos PL, Papp M, Rieder F. Serologic antiglycan antibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011 Mar;106(3):406-12. doi: 10.1038/ajg.2010.505. Epub 2011 Jan 18. Review. PubMed PMID: 21245832.
- [149] Papp M, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Palatka K, Vitalis Z, Foldi I, Lakos G, Tumpek J, Udvardy ML, Harsfalvi J, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Bene L, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Veres G, Papp J; Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL. Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, noninflammatory disease behavior and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Aug;13(8):984-92. PubMed PMID: 17417801.
- [150] Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL. Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: gadget or magic? *World J Gastroenterol*. 2007 Apr 14;13(14):2028-36. Review. PubMed PMID: 17465443; PubMed Central PMCID: PMC4319120.
- [151] Papp M, Lakatos PL. Serological studies in inflammatory bowel disease: how important are they? *Curr Opin Gastroenterol*. 2014 Jul;30(4):359-64. doi: 10.1097/MOG.0000000000000076. Review. PubMed PMID: 24811052.
- [152] Mantis NJ, Rol N, Corthésy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol*. 2011 Nov;4(6):603-11. doi: 10.1038/mi.2011.41. Epub 2011 Oct 5. Review. PubMed PMID: 21975936; PubMed Central PMCID: PMC3774538.
- [153] Terjung B, Söhne J, Lechtenberg B, Gottwein J, Muennich M, Herzog V, Mähler M, Sauerbruch T, Spengler U. p-ANCA's in autoimmune liver disorders recognise human beta-tubulin isotype 5 and cross-react with microbial protein FtsZ. *Gut*. 2010 Jun;59(6):808-16. doi: 10.1136/gut.2008.157818. Epub 2009 Dec 1. PubMed PMID: 19951907.
- [154] Hov JR, Boberg KM, Taraldsrud E, Vesterhus M, Boyadzhieva M, Solberg IC, Schrumpf E, Vatn MH, Lie BA, Molberg Ø, Karlsen TH. Antineutrophil antibodies define clinical and genetic subgroups in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*. 2017 Mar;37(3):458-465. doi: 10.1111/liv.13238. Epub 2016 Sep 13. PubMed PMID: 27558072.
- [155] Hase K, Kawano K, Nochi T, Pontes GS, Fukuda S, Ebisawa M, Kadokura K, Tobe T, Fujimura Y, Kawano S, Yabashi A, Waguri S, Nakato G, Kimura S, Murakami T, Iimura M, Hamura K, Fukuoka S, Lowe AW, Itoh K, Kiyono H, Ohno H. Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature*. 2009 Nov 12;462(7270):226-30. doi: 10.1038/nature08529. PubMed PMID: 19907495.
- [156] Yu S, Lowe AW. The pancreatic zymogen granule membrane protein, GP2, binds Escherichia coli Type 1 fimbriae. *BMC Gastroenterol*. 2009 Jul 23;9:58. doi: 10.1186/1471-230X-9-58. PubMed PMID: 19627615; PubMed Central PMCID: PMC2726147.
- [157] Ohno H, Hase K. Glycoprotein 2 (GP2): grabbing the FimH bacteria into M cells for mucosal immunity. *Gut Microbes*. 2010 Nov-Dec;1(6):407-10. doi: 10.4161/gmic.1.6.14078. Review. PubMed PMID: 21468225; PubMed Central PMCID: PMC3056108.
- [158] Schierack P, Rödiger S, Kolenda R, Hiemann R, Berger E, Grzymajło K, Swidsinski A, Juretzek T, Meissner D, Mydlak K, Reinhold D, Nolan LK, Roggenbuck D. Species-specific and pathotype-specific binding of bacteria to zymogen granule membrane glycoprotein 2 (GP2). *Gut*. 2015 Mar;64(3):517-9. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307854. Epub 2014 Jul 29. PubMed PMID: 25073658.
- [159] Terahara K, Yoshida M, Igarashi O, Nochi T, Pontes GS, Hase K, Ohno H, Kurokawa S, Mejima M, Takayama N, Yuki Y, Lowe AW, Kiyono H. Comprehensive gene expression profiling of Peyer's patch M cells, villous M-like cells, and intestinal epithelial cells. *J Immunol*. 2008 Jun 15;180(12):7840-6. PubMed PMID: 18523247.
- [160] Roggenbuck D, Hausdorf G, Martinez-Gamboa L, Reinhold D, Büttner T, Jungblut PR, Porstmann T, Laass MW, Henker J, Büning C, Feist E, Conrad K. Identification of GP2, the major zymogen granule membrane glycoprotein, as the autoantigen of pancreatic antibodies in Crohn's disease. *Gut*. 2009 Dec;58(12):1620-8. doi: 10.1136/gut.2008.162495. Epub 2009 Jun 22. PubMed PMID: 19549613.
- [161] Komorowski L, Teegen B, Probst C, Aulinger-Stöcker K, Sina C, Fellermann K, Stöcker W. Autoantibodies against exocrine pancreas in Crohn's disease are directed against two antigens: the glycoproteins CUZD1 and GP2. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov;7(10):780-90. doi: 10.1016/j.crohns.2012.10.011. Epub 2012 Nov 7. PubMed PMID: 23140841.
- [162] Stocker W, Otte M, Ulrich S, et al. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;139:41-52.
- [163] Lakatos PL, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp

- M; Hungarian IBD Study Group. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease, and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Mar;15(3):365-74. doi: 10.1002/ibd.20778. PubMed PMID: 18972554.
- [164] Krause I, Blank M, Cervera R, Font J, Matthias T, Pfeiffer S, Wies I, Fraser A, Shoenfeld Y. Cross-reactive epitopes on beta2-glycoprotein-I and *Saccharomyces cerevisiae* in patients with the antiphospholipid syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1108:481-8. PubMed PMID: 17894013.
- [165] Horstman LL, Jy W, Bidot CJ, Ahn YS, Kelley RE, Zivadinov R, Maghzi AH, Etemadifar M, Mousavi SA, Minagar A. Antiphospholipid antibodies: paradigm in transition. *J Neuroinflammation*. 2009 Jan 20;6:3. doi: 10.1186/1742-2094-6-3. Review. PubMed PMID: 19154576; PubMed Central PMCID: PMC2640381.
- [166] de Groot PG, Meijers JC.  $\beta(2)$ -Glycoprotein I: evolution, structure and function. *J Thromb Haemost*. 2011 Jul;9(7):1275-84. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04327.x. Review. PubMed PMID: 21535391.
- [167] Laplante P, Amireault P, Subang R, et al. Interaction of beta2-glycoprotein I with lipopolysaccharide leads to Toll-like receptor 4 (TLR4)-dependent activation of macrophages. *J Biol Chem* 2011;286:42494-503.
- [168] Agar C, de Groot PG, Mörgelin M, Monk SD, van Os G, Levels JH, de Laat B, Urbanus RT, Herwald H, van der Poll T, Meijers JC.  $\beta$ -glycoprotein I: a novel component of innate immunity. *Blood*. 2011 Jun 23;117(25):6939-47. doi: 10.1182/blood-2010-12-325951. Epub 2011 Mar 31. PubMed PMID: 21454452.
- [169] Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017 Dec;67(6):1298-1323. doi: 10.1016/j.jhep.2017.07.022. Epub 2017 Aug 10. Review. PubMed PMID: 28802875.
- [170] Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. 2013 Sep;145(3):521-36. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.052. Epub 2013 Jul 1. Review. PubMed PMID: 23827861; PubMed Central PMCID: PMC3815445.
- [171] Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Drenth JP, Witteman BJ, Tuynman HA, Naber AH, Kingma PJ, van Buuren HR, van Hoek B, Vleggaar FP, van Geloven N, Beuers U, Ponsioen CY; EpiPSCPC Study Group. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2045-55. doi: 10.1002/hep.26565. Epub 2013 Oct 17. PubMed PMID: 23775876.
- [172] Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet*. 2018 Feb 13. pii: S0140-6736(18)30300-3. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30300-3. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 29452711.
- [173] Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME; American College of Gastroenterology. ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2015 May;110(5):646-59; quiz 660. doi: 10.1038/ajg.2015.112. Epub 2015 Apr 14. PubMed PMID: 25869391.
- [174] Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, LaRusso NF, Lindor KD, Dickson ER. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc*. 2000 Jul;75(7):688-94. PubMed PMID: 10907383.
- [175] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, Harnois D, Jorgensen R, Petz J, Keach J, Mooney J, Sargeant C, Braaten J, Bernard T, King D, Miceli E, Schmoll J, Hoskin T, Thapa P, Enders F. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2009 Sep;50(3):808-14. doi: 10.1002/hep.23082. PubMed PMID: 19585548; PubMed Central PMCID: PMC2758780.
- [176] de Vries EM, Wang J, Williamson KD, Leeflang MM, Boonstra K, Weersma RK, Beuers U, Chapman RW, Geskus RB, Ponsioen CY. A novel prognostic model for transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2017 Jul 24. pii: gutjnl-2016-313681. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313681. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28739581.
- [177] de Vries EMG, Färkkilä M, Milkiewicz P, Hov JR, Eksteen B, Thorburn D, Chazouillères O, Pares A, Nygård S, Gilja OH, Wunsch E, Invernizzi P, Carbone M, Bernuzzi F, Boberg KM, Røsjø H, Rosenberg W, Beuers UH, Ponsioen CY, Karlsen TH, Vesterhus M. Enhanced liver fibrosis test predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis, a multi-centre study. *Liver Int*. 2017 Oct;37(10):1554-1561. doi: 10.1111/liv.13402. Epub 2017 Apr 13. PubMed PMID: 28267887.
- [178] Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrupf E, Nygård S, Godang K, Andersen IM, Naess S, Thorburn D, Saffioti F, Vatn M, Gilja OH, Lund-Johansen F, Syversveen T, Brabrand K, Parés A, Ponsioen CY, Pinzani M, Färkkilä M, Moum B, Ueland T, Røsjø H, Rosenberg W, Boberg KM,

---

Karlsen TH. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2015 Jul;62(1):188-97. doi: 10.1002/hep.27825. Epub 2015 Apr 28. PubMed PMID: 25833813.

[179] Corpechot C, Gaouar F, El Naggar A, Kemgang A, Wendum D, Poupon R, Carrat F, Chazouillères O. Baseline values and changes in liver stiffness measured by transient elastography are associated with severity of fibrosis and outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2014 Apr;146(4):970-9; quiz e15-6. doi: 10.1053/j.gastro.2013.12.030. Epub 2013 Dec 31. PubMed PMID: 24389304.

[180] Mendes FD, Jorgensen R, Keach J, Katzmann JA, Smyrk T, Donlinger J, Chari S, Lindor KD. Elevated serum IgG4 concentration in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2006 Sep;101(9):2070-5. Epub 2006 Jul 27. PubMed PMID: 16879434.

[181] Björnsson E, Chari S, Silveira M, Gossard A, Takahashi N, Smyrk T, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis associated with elevated immunoglobulin G4: clinical characteristics and response to therapy. *Am J Ther*. 2011 May;18(3):198-205. doi: 10.1097/MJT.0b013e3181c9dac6. PubMed PMID: 20228674.

[182] Vesterhus M, Holm A, Hov JR, Nygård S, Schrumpf E, Melum E, Thorbjørnsen LW, Paulsen V, Lundin K, Dale I, Gilja OH, Zweers SJLB, Vatn M, Schaap FG, Jansen PLM, Ueland T, Røsjø H, Moum B, Ponsioen CY, Boberg KM, Färkkilä M, Karlsen TH, Lund-Johansen F. Novel serum and bile protein markers predict primary sclerosing cholangitis disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2017 Jun;66(6):1214-1222. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.019. Epub 2017 Feb 2. PubMed PMID: 28161472.

[183] Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol*. 2008 Jun 28;14(24):3781-91. Review. PubMed PMID: 18609700; PubMed Central PMCID: PMC2721433.

[184] Hov JR, Boberg KM, Taraldsrud E, Vesterhus M, Boyadzhieva M, Solberg IC, Schrumpf E, Vatn MH, Lie BA, Molberg Ø, Karlsen TH. Antineutrophil antibodies define clinical and genetic subgroups in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*. 2017 Mar;37(3):458-465. doi: 10.1111/liv.13238. Epub 2016 Sep 13. PubMed PMID: 27558072.

[185] Lenzen H, Weismüller TJ, Negm AA, Wlecke J, Loges S, Strassburg CP, Manns MP, Lankisch TO. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in bile are associated with disease activity in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Oct;48(10):1205-12. doi: 10.3109/00365521.2013.825313. Epub 2013 Aug 19. PubMed PMID: 23957616.

[186] Gauss A, Sauer P, Stiehl A, Rupp C, Krisam J, Leopold Y, Kloeters-Plachky P, Stremmel W, Gotthardt D. Evaluation of Biliary Calprotectin as a Biomarker in Primary Sclerosing Cholangitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Apr;95(17):e3510. doi: 10.1097/MD.0000000000003510. PubMed PMID: 27124059; PubMed Central PMCID: PMC4998722.

[187] Voigtländer T, Wlecke J, Negm AA, Lenzen H, Manns MP, Lankisch TO. Calprotectin in bile: a disease severity marker in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol*. 2014 Nov-Dec;48(10):866-9. doi: 10.1097/MCG.0000000000000042. PubMed PMID: 24440929.

[188] Reinhard L, Rupp C, Riedel HD, Ruppert T, Giese T, Flechtenmacher C, Weiss KH, Kloeters-Plachky P, Stremmel W, Schirmacher P, Sauer P, Gotthardt DN. S100A9 is a biliary protein marker of disease activity in primary sclerosing cholangitis. *PLoS One*. 2012;7(1):e29821. doi: 10.1371/journal.pone.0029821. Epub 2012 Jan 11. PubMed PMID: 22253789; PubMed Central PMCID: PMC3256182.

[189] Berglin L, Björkström NK, Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis is associated with autoreactive IgA antibodies against biliary epithelial cells. *Scand J Gastroenterol*. 2013 Jun;48(6):719-28. doi: 10.3109/00365521.2013.786131. PubMed PMID: 23713804.

[190] Schwarze C, Terjung B, Lilienweiss P, Beuers U, Herzog V, Sauerbruch T, Spengler U. IgA class antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. *Clin Exp Immunol*. 2003 Aug;133(2):283-9. PubMed PMID: 12869036; PubMed Central PMCID: PMC1808764.

[191] Kvale D, Schrumpf E, Brandtzaeg P, Solberg HE, Fausa O, Elgjo K. Circulating secretory immunoglobulins of the A and M isotypes in chronic liver disease. *J Hepatol*. 1987 Apr;4(2):229-35. PubMed PMID: 3584932.

[192] McPherson S, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Serum immunoglobulin levels predict fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):1055-62. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.010. Epub 2014 Jan 18. PubMed PMID: 24445215.

[193] Woof JM, Russell MW. Structure and function relationships in IgA. *Mucosal Immunol*. 2011 Nov;4(6):590-7. doi: 10.1038/mi.2011.39. Epub 2011 Sep 21. Review. PubMed PMID: 21937984.

- [194] Monteiro RC. Role of IgA and IgA fc receptors in inflammation. *J Clin Immunol*. 2010 Jan;30(1):1-9. doi: 10.1007/s10875-009-9338-0. Epub 2009 Oct 16. Review. PubMed PMID: 19834792; PubMed Central PMCID: PMC2883096.
- [195] Chen XM, O'Hara SP, LaRusso NF. The immunobiology of cholangiocytes. *Immunol Cell Biol*. 2008 Aug-Sep;86(6):497-505. doi: 10.1038/icb.2008.37. Epub 2008 May 27. Review. PubMed PMID: 18504452; PubMed Central PMCID: PMC2652127.
- [196] Trivedi PJ, Tickle J, Vesterhus MN, Eddowes PJ, Bruns T, Vainio J, Parker R, Smith D, Liaskou E, Thorbjørnsen LW, Hirschfield GM, Auvinen K, Hubscher SG, Salmi M, Adams DH, Weston CJ. Vascular adhesion protein-1 is elevated in primary sclerosing cholangitis, is predictive of clinical outcome and facilitates recruitment of gut-tropic lymphocytes to liver in a substrate-dependent manner. *Gut*. 2017 Apr 20. pii: gutjnl-2016-312354. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312354. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28428344.
- [197] Quraish MN, Sergeant M, Kay G, Iqbal T, Chan J, Constantinidou C, Trivedi P, Ferguson J, Adams DH, Pallen M, Hirschfield GM. The gut-adherent microbiota of PSC-IBD is distinct to that of IBD. *Gut*. 2017 Feb;66(2):386-388. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311915. Epub 2016 Apr 19. PubMed PMID: 27196590.
- [198] O'Hara SP, Karlsen TH, LaRusso NF. Cholangiocytes and the environment in primary sclerosing cholangitis: where is the link? *Gut*. 2017 Nov;66(11):1873-1877. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314249. Epub 2017 Jul 21. PubMed PMID: 28733279; PubMed Central PMCID: PMC5739855.
- [199] Liu JZ, Hov JR, Folseraas T, Ellinghaus E, Rushbrook SM, Doncheva NT, Andreassen OA, Weersma RK, Weismüller TJ, Eksteen B, Invernizzi P, Hirschfield GM, Gotthardt DN, Pares A, Ellinghaus D, Shah T, Juran BD, Milkiewicz P, Rust C, Schramm C, Müller T, Srivastava B, Dalekos G, Nöthen MM, Herms S, Winkelmann J, Mitrovic M, Braun F, Ponsioen CY, Croucher PJ, Sterneck M, Teufel A, Mason AL, Saarela J, Leppä V, Dorfman R, Alvaro D, Floreani A, Onengut-Gumuscu S, Rich SS, Thompson WK, Schork AJ, Næss S, Thomsen I, Mayr G, König IR, Hveem K, Cleynen I, Gutierrez-Achury J, Ricaño-Ponce I, van Heel D, Björnsson E, Sandford RN, Durie PR, Melum E, Vatn MH, Silverberg MS, Duerr RH, Padyukov L, Brand S, Sans M, Annese V, Achkar JP, Boberg KM, Marschall HU, Chazouillères O, Bowlus CL, Wijmenga C, Schruppf E, Vermeire S, Albrecht M; UK-PSCSC Consortium, Rioux JD, Alexander G, Bergquist A, Cho J, Schreiber S, Manns MP, Färkkilä M, Dale AM, Chapman RW, Lazaridis KN; International PSC Study Group, Franke A, Anderson CA, Karlsen TH; International IBD Genetics Consortium. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat Genet*. 2013 Jun;45(6):670-5. doi: 10.1038/ng.2616. Epub 2013 Apr 21. PubMed PMID: 23603763; PubMed Central PMCID: PMC3667736.
- [200] Alberts R, de Vries EMG, Goode EC, Jiang X, Sampaziotis F, Rombouts K, Böttcher K, Folseraas T, Weismüller TJ, Mason AL, Wang W, Alexander G, Alvaro D, Bergquist A, Björkström NK, Beuers U, Björnsson E, Boberg KM, Bowlus CL, Bragazzi MC, Carbone M, Chazouillères O, Cheung A, Dalekos G, Eaton J, Eksteen B, Ellinghaus D, Färkkilä M, Festen EAM, Floreani A, Franceschet I, Gotthardt DN, Hirschfield GM, Hoek BV, Holm K, Hohenester S, Hov JR, Imhann F, Invernizzi P, Juran BD, Lenzen H, Lieb W, Liu JZ, Marschall HU, Marziani M, Melum E, Milkiewicz P, Müller T, Pares A, Rupp C, Rust C, Sandford RN, Schramm C, Schreiber S, Schruppf E, Silverberg MS, Srivastava B, Sterneck M, Teufel A, Vallier L, Verheij J, Vila AV, Vries B, Zachou K; International PSC Study Group, The UK PSC Consortium, Chapman RW, Manns MP, Pinzani M, Rushbrook SM, Lazaridis KN, Franke A, Anderson CA, Karlsen TH, Ponsioen CY, Weersma RK. Genetic association analysis identifies variants associated with disease progression in primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 2017 Aug 4. pii: gutjnl-2016-313598. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313598. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28779025; PubMed Central PMCID: PMC5797498.
- [201] Eksteen B. The Gut-Liver Axis in Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin Liver Dis*. 2016 Feb;20(1):1-14. doi: 10.1016/j.cld.2015.08.012. Epub 2015 Sep 26. Review. PubMed PMID: 26593287.
- [202] Joshi D, Bjarnason I, Belgaumkar A, O'Grady J, Suddle A, Heneghan MA, Aluvihare V, Rela M, Heaton N, Agarwal K. The impact of inflammatory bowel disease post-liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Liver Int*. 2013 Jan;33(1):53-61. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02677.x. Epub 2011 Nov 22. PubMed PMID: 22103794.
- [203] Alabraba E, Nightingale P, Gunson B, Hubscher S, Olliff S, Mirza D, Neuberger J. A re-evaluation of the risk factors for the recurrence of primary sclerosing cholangitis in liver allografts. *Liver Transpl*. 2009 Mar;15(3):330-40. doi: 10.1002/lt.21679. PubMed PMID: 19243003.

- [204] Lichtman SN, Keku J, Schwab JH, Sartor RB. Hepatic injury associated with small bowel bacterial overgrowth in rats is prevented by metronidazole and tetracycline. *Gastroenterology*. 1991 Feb;100(2):513-9. PubMed PMID: 1985047.
- [205] Yamada S, Ishii M, Liang LS, Yamamoto T, Toyota T. Small duct cholangitis induced by N-formyl L-methionine L-leucine L-tyrosine in rats. *J Gastroenterol*. 1994 Oct;29(5):631-6. PubMed PMID: 8000512.
- [206] Mueller T, Beutler C, Picó AH, Shibolet O, Pratt DS, Pascher A, Neuhaus P, Wiedenmann B, Berg T, Podolsky DK. Enhanced innate immune responsiveness and intolerance to intestinal endotoxins in human biliary epithelial cells contributes to chronic cholangitis. *Liver Int*. 2011 Nov;31(10):1574-88. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02635.x. Epub 2011 Sep 15. PubMed PMID: 22093333.
- [207] Medvedev AE, Sabroe I, Hasday JD, Vogel SN. Tolerance to microbial TLR ligands: molecular mechanisms and relevance to disease. *J Endotoxin Res*. 2006;12(3):133-50. Review. PubMed PMID: 16719986.
- [208] Fickert P, Fuchsbichler A, Marschall HU, Wagner M, Zollner G, Krause R, Zatloukal K, Jaeschke H, Denk H, Trauner M. Lithocholic acid feeding induces segmental bile duct obstruction and destructive cholangitis in mice. *Am J Pathol*. 2006 Feb;168(2):410-22. PubMed PMID: 16436656; PubMed Central PMCID: PMC1606500.
- [209] Fickert P, Fuchsbichler A, Wagner M, Zollner G, Kaser A, Tilg H, Krause R, Lammert F, Langner C, Zatloukal K, Marschall HU, Denk H, Trauner M. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology*. 2004 Jul;127(1):261-74. PubMed PMID: 15236191.
- [210] Trivedi PJ, Adams DH. Mucosal immunity in liver autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2013 Oct;46:97-111. doi: 10.1016/j.jaut.2013.06.013. Epub 2013 Jul. Review. PubMed PMID: 23891169.
- [211] Dutta AK, Khimji AK, Kresge C, Bugde A, Dougherty M, Esser V, Ueno Y, Glaser SS, Alpini G, Rockey DC, Feranchak AP. Identification and functional characterization of TMEM16A, a Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> channel activated by extracellular nucleotides, in biliary epithelium. *J Biol Chem*. 2011 Jan 7;286(1):766-76. doi: 10.1074/jbc.M110.164970. Epub 2010 Nov 1. PubMed PMID: 21041307; PubMed Central PMCID: PMC3013035.
- [212] Reich M, Deutschmann K, Sommerfeld A, Klindt C, Kluge S, Kubitz R, Ullmer C, Knoefel WT, Herebian D, Mayatepek E, Häussinger D, Keitel V. TGR5 is essential for bile acid-dependent cholangiocyte proliferation in vivo and in vitro. *Gut*. 2016 Mar;65(3):487-501. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309458. Epub 2015 Sep 29. PubMed PMID: 26420419.
- [213] Maroni L, van de Graaf SF, Hohenester SD, Oude Elferink RP, Beuers U. Fucosyltransferase 2: a genetic risk factor for primary sclerosing cholangitis and Crohn's disease--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Jun;48(2-3):182-91. doi: 10.1007/s12016-014-8423-1. Review. PubMed PMID: 24828903.
- [214] Pinzani M, Luong TV. Pathogenesis of biliary fibrosis. *Biochim Biophys Acta*. 2018 Apr;1864(4 Pt B):1279-1283. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.07.026. Epub 2017 Jul 25. Review. PubMed PMID: 28754450.
- [215] Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010 Aug;77(8):519-27. doi: 10.3949/ccjm.77a.09138. Review. PubMed PMID: 20682514.
- [216] Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 Aug;60(8):646-9. PubMed PMID: 4541913.
- [217] Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805. Review. PubMed PMID: 17326206.
- [218] Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):258-66. Review. PubMed PMID: 12830009.
- [219] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology*. 2002 Mar;35(3):716-21. PubMed PMID: 11870389.
- [220] Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, Bosch J, Stiegmann GV, Henderson JM, de Franchis R, Wagner JL, Conn HO, Rodes J. Portal hypertension

and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):868-80. PubMed PMID: 9731585.

[221] Cadranel JF, Denis J, Pauwels A, Barbare JC, Eugène C, di Martino V, Poquet E, Medini A, Coutarel P, Latrive JP, Lemaître P, Devergie B. Prevalence and risk factors of bacteriuria in cirrhotic patients: a prospective case-control multicenter study in 244 patients. *J Hepatol*. 1999 Sep;31(3):464-8. PubMed PMID: 10488705.

[222] Fernández J, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, Rodés J. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology*. 2002 Jan;35(1):140-8. PubMed PMID: 11786970.

[223] European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004. Epub 2010 Jun 1. Review. PubMed PMID: 20633946.

[224] Mohan P, Ramu B, Bhaskar E, Venkataraman J. Prevalence and risk factors for bacterial skin infection and mortality in cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2011 Jan-Mar;10(1):15-20. PubMed PMID: 21301004.

[225] Jalan R, Saliba F, Pavesi M, Amoros A, Moreau R, Ginès P, Levesque E, Durand F, Angeli P, Caraceni P, Hopf C, Alessandria C, Rodriguez E, Solis-Muñoz P, Laleman W, Trebicka J, Zeuzem S, Gustot T, Mookerjee R, Elkrief L, Soriano G, Cordoba J, Morando F, Gerbes A, Agarwal B, Samuel D, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2014 Nov;61(5):1038-47. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.012. Epub 2014 Jun 17. PubMed PMID: 24950482.

[ 226 ] Martins EB, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001 Sep;17(5):458-62. PubMed PMID: 17031201.

[227] Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, LaRusso NF, Lindor KD, Dickson ER. A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc*. 2000 Jul;75(7):688-94. PubMed PMID: 10907383.

[228] Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:1261-1273.

[229] Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Büschenfelde KH, Zeniya M, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):929-38. PubMed PMID: 10580593.

[230] Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;170:2-6; discussion 16-9. PubMed PMID: 2617184.

[231] Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus EV Jr, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhardt AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A-36A. PubMed PMID: 16151544.

232 Stange EF, Travis SP, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, Barakauskiene A, Villanacci V, Von Herbay A, Warren BF, Gasche C, Tilg H, Schreiber SW, Schölmerich J, Reinisch W; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006 Mar;55 Suppl 1:i1-15. PubMed PMID: 16481628; PubMed Central PMCID: PMC1859998.

[233] Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;8(4):357-63. doi: 10.1016/j.cgh.2010.01.001. Epub 2010 Jan 21. PubMed PMID: 20096379.

[234] Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Dec;14(12):1660-6. doi: 10.1002/ibd.20520. PubMed PMID: 18623174; PubMed Central PMCID: PMC2597552.

[235] Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, Ochsenkühn T, Orchard T, Rogler G, Louis E, Kupcinkas L, Mantzaris G, Travis S, Stange E; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis

- and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):7-27. doi: 10.1016/j.crohns.2009.12.003. Epub 2010 Jan 15. PubMed PMID: 21122488.
- [236] Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, Sostegni R, Rocca R, Pera A, Gevers A, Mary JY, Colombel JF, Rutgeerts P. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc*. 2004 Oct;60(4):505-12. PubMed PMID: 15472670.
- [237] Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987 Dec 24;317(26):1625-9. PubMed PMID: 3317057.
- [238] Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology*. 1992 Jan;102(1):330-54. Review. PubMed PMID: 1727768.
- [239] Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannan-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol*. 2002 Dec;56(6):630-41. PubMed PMID: 12472676.
- [240] Schaffer T, Flogerzi B, Schoepfer AM, Seibold F, Müller S. Increased titers of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in Crohn's disease patients with reduced H-ficolin levels but normal MASP-2 activity. *J Crohns Colitis*. 2013 Feb;7(1):e1-10. doi: 10.1016/j.crohns.2012.02.013. Epub 2012 Mar 23. PubMed PMID: 22445443.
- [241] Sallenbach S, Thiel S, Aebi C, Otth M, Bigler S, Jensenius JC, Schlapbach LJ, Ammann RA. Serum concentrations of lectin-pathway components in healthy neonates, children and adults: mannan-binding lectin (MBL), M-, L-, and H-ficolin, and MBL-associated serine protease-2 (MASP-2). *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Jun;22(4):424-30. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01104.x. Epub 2011 Jan 13. PubMed PMID: 21226765.
- [242] Ishii M, Ohsawa I, Inoshita H, Kusaba G, Onda K, Wakabayashi M, Ohi H, Horikoshi S, Matsushita M, Tomino Y. Serum concentration of complement components of the lectin pathway in maintenance hemodialysis patients, and relatively higher levels of L-Ficolin and MASP-2 in Mannose-binding lectin deficiency. *Ther Apher Dial*. 2011 Oct;15(5):441-7. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00936.x. Epub 2011 May 25. PubMed PMID: 21974696.
- [243] Thiel S, Møller-Kristensen M, Jensen L, Jensenius JC. Assays for the functional activity of the mannan-binding lectin pathway of complement activation. *Immunobiology*. 2002 Sep;205(4-5):446-54. PubMed PMID: 12396006.
- [244] Messias-Reason I, Bosco DG, Nisihara RM, Jakobsen LH, Petzl-Erler ML, Jensenius JC. Circulating levels of mannan-binding lectin (MBL) and MBL-associated serine protease 2 in endemic pemphigus foliaceus. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Jul;33(4):495-7. doi: 10.1111/j.1365-2230.2008.02743.x. Epub 2008 May 21. PubMed PMID: 18498410.
- [245] Yang SE, Min WK, Park H, Chun S, Nah J, Kim JQ. Distribution of haptoglobin phenotypes in a Korean population, using the semi-automated PhastSystem. *Ann Clin Biochem*. 2000 Mar;37 ( Pt 2):205-9. PubMed PMID: 10735365.
- [246] Papp M, Lakatos PL; Hungarian IBD Study Group, Palatka K, Földi I, Udvardy M, Hársfalvi J, Tornai I, Vitális Z, Dinya T, Kovács A, Molnár T, Demeter P, Papp J, Lakatos L, Altorjay I. [Haptoglobin polymorphism in patients with inflammatory bowel diseases]. *Orv Hetil*. 2006 Sep 10;147(36):1745-50. Hungarian. PubMed PMID: 17087019.
- [247] Koch W, Latz W, Eichinger M, Roguin A, Levy AP, Schömig A, Kastrati A. Genotyping of the common haptoglobin Hp 1/2 polymorphism based on PCR. *Clin Chem*. 2002 Sep;48(9):1377-82. PubMed PMID: 12194911.
- [248] Papp M, Altorjay I, Lakos G, Tumpek J, Sipka S, Dinya T, Palatka K, Veres G, Udvardy M, Lakatos PL. Evaluation of the combined application of ethanol-fixed and formaldehyde-fixed neutrophil substrates for identifying atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2009 Apr;16(4):464-70. doi: 10.1128/CVI.00002-09. Epub 2009 Feb 4. PubMed PMID: 19193830; PubMed Central PMCID: PMC2668288.
- [249] Ferreiros-Vidal I, Garcia-Mejide J, Carreira P, Barros F, Carracedo A, Gomez-Reino JJ, Gonzalez A. The three most common CARD15 mutations associated with Crohn's disease and the chromosome 16 susceptibility locus for systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Apr;42(4):570-4. PubMed PMID: 12649405.
- [250] Oh DY, Schumann RR, Hamann L, Neumann K, Worm M, Heine G. Association of the toll-like receptor 2 A-16934T promoter polymorphism with severe atopic dermatitis. *Allergy*. 2009 Nov;64(11):1608-15. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.02066.x. Epub 2009 Jul 21. PubMed PMID: 19627277.

- [251] Hamann L, Hamprecht A, Gomma A, Schumann RR. Rapid and inexpensive real-time PCR for genotyping functional polymorphisms within the Toll-like receptor -2, -4, and -9 genes. *J Immunol Methods*. 2004 Feb 15;285(2):281-91. PubMed PMID: 14980441.
- [252] DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988 Sep;44(3):837-45. PubMed PMID: 3203132.
- [253] Liu L, Forman S, Barton B. Fitting Cox Model Using PROC PHREG and Beyond in SAS. In: *SAS Global Forum 2009 Statistics and Data Analysis*. 2009. p. 1–10.
- [254] Papp M, Tornai T, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Dinya T, Sumegi A, Antal-Szalmas P. Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2016 Nov 7;22(41):9172-9185. PubMed PMID: 27895404; PubMed Central PMCID: PMC5107598.
- [255] Tornai T, Vitalis Z, Sipeki N, Dinya T, Tornai D, Antal-Szalmas P, Karanyi Z, Tornai I, Papp M. Macrophage activation marker, soluble CD163, is an independent predictor of short-term mortality in patients with cirrhosis and bacterial infection. *Liver Int*. 2016 Nov;36(11):1628-1638. doi: 10.1111/liv.13133. Epub 2016 May 5. PubMed PMID: 27031405.
- [256] Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother*. 2011 Dec;17(6):764-9. doi: 10.1007/s10156-011-0254-x. Epub 2011 May 12. PubMed PMID: 21560033.
- [257] Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M, Loiacono M, Soardo F, Forno D, Morello F, Lupia E, Moiraghi C, Mengozzi G, Battista S. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care*. 2013 Jul 30;17(4):R168. doi: 10.1186/cc12847. PubMed PMID: 23899120; PubMed Central PMCID: PMC4056762.
- [258] Zheng Z, Jiang L, Ye L, Gao Y, Tang L, Zhang M. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care*. 2015 Dec;5(1):48. doi: 10.1186/s13613-015-0089-1. Epub 2015 Dec 8. PubMed PMID: 26642970; PubMed Central PMCID: PMC4671989.
- [259] Angeletti S, Spoto S, Fogolari M, Cortigiani M, Fioravanti M, De Florio L, Curcio B, Cavalieri D, Costantino S, Dicuonzo G. Diagnostic and prognostic role of procalcitonin (PCT) and MR-pro-Adrenomedullin (MR-proADM) in bacterial infections. *APMIS*. 2015 Sep;123(9):740-8. doi: 10.1111/apm.12406. Epub 2015 Jun 8. PubMed PMID: 26058482.
- [260] Leli C, Ferranti M, Moretti A, Al Dhahab ZS, Cenci E, Mencacci A. Procalcitonin levels in gram-positive, gram-negative, and fungal bloodstream infections. *Dis Markers*. 2015;2015:701480. doi: 10.1155/2015/701480. Epub 2015 Mar 17. PubMed PMID: 25852221; PubMed Central PMCID: PMC4380090.
- [261] Brodská H, Malíčková K, Adámková V, Benáková H, Šťastná MM, Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med*. 2013 Aug;13(3):165-70. doi: 10.1007/s10238-012-0191-8. Epub 2012 May 27. PubMed PMID: 22644264.
- [262] Charles PE, Ladoire S, Aho S, Quenot JP, Doise JM, Prin S, Olsson NO, Blettery B. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. *BMC Infect Dis*. 2008 Mar 26;8:38. doi: 10.1186/1471-2334-8-38. PubMed PMID: 18366777; PubMed Central PMCID: PMC2289831.
- [263] Xu XJ, Tang YM, Liao C, Song H, Yang SL, Xu WQ, Shi SW, Zhao N. Inflammatory cytokine measurement quickly discriminates gram-negative from gram-positive bacteremia in pediatric hematology/oncology patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):319-26. doi: 10.1007/s00134-012-2752-4. Epub 2012 Nov 21. PubMed PMID: 23179333.
- [264] Huttunen R, Syrjänen J, Vuento R, Hurme M, Huhtala H, Laine J, Pessi T, Aittoniemi J. Plasma level of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a predictor of disease severity and case fatality in patients with bacteraemia: a prospective cohort study. *J Intern Med*. 2011 Jul;270(1):32-40. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02363.x. Epub 2011 Mar 21. PubMed PMID: 21332843.
- [265] Gañi S, Pedersen SS, Koldkaer OG, Pedersen C, Moestrup SK, Møller HJ. New immunological serum markers in bacteraemia: anti-inflammatory soluble CD163, but not proinflammatory high mobility group-box 1 protein, is related to prognosis. *Clin Exp Immunol*. 2008 Mar;151(3):423-31. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03586.x. Epub 2008 Jan 8. PubMed PMID: 18190604; PubMed Central PMCID: PMC2276958.



- [266] Burgmann H, Winkler S, Locker GJ, Presterl E, Laczika K, Staudinger T, Knapp S, Thalhammer F, Wenisch C, Zedwitz-Liebenstein K, Frass M, Graninger W. Increased serum concentration of soluble CD14 is a prognostic marker in gram-positive sepsis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996 Sep;80(3 Pt 1):307-10. PubMed PMID: 8811052.
- [267]
- [268] Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H, Fukui Y, Tanaka K, Nojima T, Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2012 Dec;18(6):891-7. doi: 10.1007/s10156-012-0435-2. Epub 2012 Jun 13. PubMed PMID: 22692596.
- [269] Enguix-Armada A, Escobar-Conesa R, García-De La Torre A, De La Torre-Prados MV. Usefulness of several biomarkers in the management of septic patients: C-reactive protein, procalcitonin, presepsin and mid-regional pro-adrenomedullin. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Jan;54(1):163-8. doi: 10.1515/cclm-2015-0243. PubMed PMID: 26083268.
- [270] Plesko M, Suvada J, Makohusova M, Waczulikova I, Behulova D, Vasilenkova A, Vargova M, Stecova A, Kaiserova E, Kolenova A. The role of CRP, PCT, IL-6 and presepsin in early diagnosis of bacterial infectious complications in paediatric haemato-oncological patients. *Neoplasma.* 2016;63(5):752-60. doi: 10.4149/neo\_2016\_512. PubMed PMID: 27468879.
- [271] Márquez M, Fernández-Gutiérrez C, Montes-de-Oca M, Blanco MJ, Brun F, Rodríguez-Ramos C, Girón-González JA. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 2009 Nov;158(2):219-29. doi: 10.1111/j.1365-2249.2009.04005.x. Epub 2009 Jul 23. PubMed PMID: 19737142; PubMed Central PMCID: PMC2768811.
- [272] Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, Fuster J, García-Valdecasas JC, Lacy A, Suárez MJ, Rimola A, Rodés J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001 Jan;34(1):32-7. PubMed PMID: 11211904.
- [273] Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology.* 1995 Jun;108(6):1835-41. PubMed PMID: 7768390.
- [274] Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta.* 2011 Nov 20;412(23-24):2157-61. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.024. Epub 2011 Aug 3. PubMed PMID: 21839732.
- [275] Regner KR, Singbartl K. Kidney Injury in Liver Disease. *Crit Care Clin.* 2016 Jul;32(3):343-55. doi: 10.1016/j.ccc.2016.03.005. Review. PubMed PMID: 27339675.
- [276] Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, Borderie D, Claessens YE. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta.* 2014 Jan 1;427:34-6. doi: 10.1016/j.cca.2013.09.019. Epub 2013 Sep 27. PubMed PMID: 24076253.
- [277] Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One.* 2015 Jun 1;10(6):e0129159. doi: 10.1371/journal.pone.0129159. eCollection 2015. PubMed PMID: 26030716; PubMed Central PMCID: PMC4451771.
- [278] Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T, Kawano Y, Yuge R, Ichiki R, Murai A. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol.* 2014 Oct 4;14:88. doi: 10.1186/1471-2253-14-88. eCollection 2014. PubMed PMID: 25309126; PubMed Central PMCID: PMC4192273.
- [279] Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, Monnet E, Di Martino V. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1299-304. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.030. Epub 2012 Feb 5. PubMed PMID: 22314431.
- [280] Cervoni JP, Amorós À, Bañares R, Luis Montero J, Soriano G, Weil D, Moreau R, Pavesi M, Thévenot T, Di Martino V; EASL-CLIF Consortium. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep;28(9):1028-34. doi: 10.1097/MEG.0000000000000676. PubMed PMID: 27271159.
- [281] Di Martino V, Coutris C, Cervoni JP, Dritsas S, Weil D, Richou C, Vanlemmens C, Thevenot T. Prognostic value of C-reactive protein levels in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2015 Jun;21(6):753-60. doi: 10.1002/lt.24088. Epub 2015 Apr 18. PubMed PMID: 25677965.
- [282] Ha YE, Kang CI, Joo EJ, Joung MK, Chung DR, Peck KR, Lee NY, Song JH. Usefulness of C-reactive protein for evaluating clinical outcomes in cirrhotic patients with bacteremia. *Korean J Intern Med.* 2011 Jun;26(2):195-200. doi: 10.3904/kjim.2011.26.2.195. Epub 2011 Jun 1. PubMed PMID: 21716910; PubMed Central PMCID: PMC3110852.

- [283] Kronenberger B, Rudloff I, Bachmann M, Brunner F, Kapper L, Filmann N, Waidmann O, Herrmann E, Pfeilschifter J, Zeuzem S, Piiper A, Mühl H. Interleukin-22 predicts severity and death in advanced liver cirrhosis: a prospective cohort study. *BMC Med.* 2012 Sep 11;10:102. doi: 10.1186/1741-7015-10-102. PubMed PMID: 22967278; PubMed Central PMCID: PMC3519550.
- [284] Kwon JH, Jang JW, Kim YW, Lee SW, Nam SW, Jaegal D, Lee S, Bae SH. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2015 Oct 23;15:146. doi: 10.1186/s12876-015-0378-z. PubMed PMID: 26498833; PubMed Central PMCID: PMC4619077.
- [285] Lim TS, Kim BK, Lee JW, Lee YK, Chang S, Kim SU, Kim DY, Ahn SH, Han KH, Chon CY, Park JY. Use of the delta neutrophil index as a prognostic factor of mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: implications of a simple and useful marker. *PLoS One.* 2014 Jan 23;9(1):e86884. doi: 10.1371/journal.pone.0086884. eCollection 2014. PubMed PMID: 24466280; PubMed Central PMCID: PMC3900662.
- [286] Moreno JP, Grandclement E, Monnet E, Clerc B, Agin A, Cervoni JP, Richou C, Vanlemmens C, Dritsas S, Dumoulin G, Di Martino V, Thevenot T. Plasma copeptin, a possible prognostic marker in cirrhosis. *Liver Int.* 2013 Jul;33(6):843-51. doi: 10.1111/liv.12175. Epub 2013 Apr 7. PubMed PMID: 23560938.
- [287] Mortensen C, Andersen O, Krag A, Bendtsen F, Møller S. High-sensitivity C-reactive protein levels predict survival and are related to haemodynamics in alcoholic cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun;24(6):619-26. doi: 10.1097/MEG.0b013e328351db6e. PubMed PMID: 22441510.
- [288] Park JK, Lee CH, Kim IH, Kim SM, Jang JW, Kim SH, Kim SW, Lee SO, Lee ST, Kim DG. Clinical characteristics and prognostic impact of bacterial infection in hospitalized patients with alcoholic liver disease. *J Korean Med Sci.* 2015 May;30(5):598-605. doi: 10.3346/jkms.2015.30.5.598. Epub 2015 Apr 15. PubMed PMID: 25931791; PubMed Central PMCID: PMC4414644.
- [289] Reuken PA, Stallmach A, Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis - Relevance of acute kidney injury and comorbidities. *Liver Int.* 2013 Feb;33(2):220-30. doi: 10.1111/liv.12029. PubMed PMID: 23295053.
- [290] Schwabl P, Bucsecs T, Soucek K, Mandorfer M, Bota S, Blacky A, Hirschl AM, Ferlitsch A, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Reiberger T. Risk factors for development of spontaneous bacterial peritonitis and subsequent mortality in cirrhotic patients with ascites. *Liver Int.* 2015 Sep;35(9):2121-8. doi: 10.1111/liv.12795. Epub 2015 Feb 18. PubMed PMID: 25644943.
- [291] Wiese S, Mortensen C, Gøtze JP, Christensen E, Andersen O, Bendtsen F, Møller S. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2014 Jul;34(6):e19-30. doi: 10.1111/liv.12428. Epub 2014 Jan 7. PubMed PMID: 24313898.
- [292] Ximenes RO, Farias AQ, Scalabrini Neto A, Diniz MA, Kubota GT, Ivo MM, Colacique CG, D'Albuquerque LA, Daglius Dias R. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality. *Am J Emerg Med.* 2016 Jan;34(1):25-9. doi: 10.1016/j.ajem.2015.09.004. Epub 2015 Sep 10. PubMed PMID: 26423777.
- [293] Al-Dorzi HM, Rishu AH, Tamim HM, Aljumah A, Al-Tamimi W, Baharoon S, Al Dabbagh T, Arabi YM. Serum procalcitonin in cirrhotic patients with septic shock: relationship with adrenal insufficiency and clinical outcomes. *Clin Lab.* 2014;60(7):1105-14. PubMed PMID: 25134378.
- [294] Berres ML, Schnyder B, Yagmur E, Inglis B, Stanzel S, Tischendorf JJ, Koch A, Winograd R, Trautwein C, Wasmuth HE. Longitudinal monocyte human leukocyte antigen-DR expression is a prognostic marker in critically ill patients with decompensated liver cirrhosis. *Liver Int.* 2009 Apr;29(4):536-43. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01870.x. Epub 2008 Sep 15. PubMed PMID: 18795898.
- [295] Connert S, Stremmel W, Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol.* 2003 Feb;41(2):165-70. PubMed PMID: 12592597.
- [296] Kotecha HL, Arora A, Chawlani R, Toshniwal J, Bansal N, Tyagi P, Sharma P, Kumar M, Kumar A. Low eosinophil count predicts in-hospital mortality in cirrhosis with systemic inflammatory response syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jun;25(6):676-82. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835eb8f7. PubMed PMID: 23411865.
- [297] Lin S, Huang Z, Wang M, Weng Z, Zeng D, Zhang Y, Zhu Y, Jiang J. Interleukin-6 as an early diagnostic marker for bacterial sepsis in patients with liver cirrhosis. *J Crit Care.* 2015 Aug;30(4):732-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.03.031. Epub 2015 Apr 8. PubMed PMID: 25891645.
- [298] Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-receptor-like receptor 1 gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan;86(1):396-404. PubMed PMID: 11232031.

- [299] Matwiyoff GN, Prael JD, Miller RJ, Carmichael JJ, Amundson DE, Seda G, Daheshia M. Immune regulation of procalcitonin: a biomarker and mediator of infection. *Inflamm Res*. 2012 May;61(5):401-9. doi: 10.1007/s00011-012-0439-5. Epub 2012 Feb 22. Review. PubMed PMID: 22354317.
- [300] Nylen ES, Whang KT, Snider RH Jr, Steinwald PM, White JC, Becker KL. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 1998 Jun;26(6):1001-6. PubMed PMID: 9635646.
- [301] Andersen ES, Rødgaard-Hansen S, Moessner B, Christensen PB, Møller HJ, Weis N. Macrophage-related serum biomarkers soluble CD163 (sCD163) and soluble mannose receptor (sMR) to differentiate mild liver fibrosis from cirrhosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014 Jan;33(1):117-22. doi: 10.1007/s10096-013-1936-3. Epub 2013 Aug 10. PubMed PMID: 24424890.
- [302] Rødgaard-Hansen S, Rafique A, Weis N, Wejse C, Nielsen H, Pedersen SS, Møller HJ, Kronborg G. Increased concentrations of the soluble mannose receptor in serum from patients with pneumococcal bacteraemia, and prediction of survival. *Infect Dis (Lond)*. 2015 Apr;47(4):203-8. doi: 10.3109/00365548.2014.984321. Epub 2015 Feb 4. PubMed PMID: 25650730.
- [303] Balagopal A, Barin B, Quinn J, Rogers R, Sulkowski MS, Stock PG. Immunologic Predictors of Liver Transplantation Outcomes in HIV-HCV Co-Infected Persons. *PLoS One*. 2015 Aug 27;10(8):e0135882. doi: 10.1371/journal.pone.0135882. eCollection 2015. PubMed PMID: 26313939; PubMed Central PMCID: PMC4551738.
- [304] Zimmermann HW, Reuken PA, Koch A, Bartneck M, Adams DH, Trautwein C, Stallmach A, Tacke F, Bruns T. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is compartmentally regulated in decompensated cirrhosis and indicates immune activation and short-term mortality. *J Intern Med*. 2013 Jul;274(1):86-100. doi: 10.1111/joim.12054. Epub 2013 Mar 17. PubMed PMID: 23432143.
- [305] Berry PA, Antoniadou CG, Hussain MJ, McPhail MJ, Bernal W, Vergani D, Wendon JA. Admission levels and early changes in serum interleukin-10 are predictive of poor outcome in acute liver failure and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2010 May;30(5):733-40. doi: 10.1111/j.1478-3231.2010.02219.x. PubMed PMID: 20456041.
- [306] Grünhage F, Rezori B, Neef M, Lammert F, Sauerbruch T, Spengler U, Reichel C. Elevated soluble tumor necrosis factor receptor 75 concentrations identify patients with liver cirrhosis at risk of death. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008 Nov;6(11):1255-62. doi: 10.1016/j.cgh.2008.06.018. PubMed PMID: 18995216.
- [307] Jalan R, Pavesi M, Saliba F, Amorós A, Fernandez J, Holland-Fischer P, Sawhney R, Mookerjee R, Caraceni P, Moreau R, Ginès P, Durand F, Angeli P, Alessandria C, Laleman W, Trebicka J, Samuel D, Zeuzem S, Gustot T, Gerbes AL, Wendon J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators; EASL-CLIF Consortium. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(4):831-40. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.012. Epub 2014 Nov 22. Erratum in: *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):291. PubMed PMID: 25463539.
- [308] Foldi I, Tornai T, Tornai D, Sipeki N, Vitalis Z, Tornai I, Dinya T, Antal-Szalmas P, Papp M. Lectin-complement pathway molecules are decreased in patients with cirrhosis and constitute the risk of bacterial infections. *Liver Int*. 2017 Jul;37(7):1023-1031. doi: 10.1111/liv.13368. Epub 2017 Feb 28. PubMed PMID: 28109038.
- [309] Altorjay I, Vitalis Z, Tornai I, Palatka K, Kacska S, Farkas G, Udvardy M, Harsfalvi J, Dinya T, Orosz P, Lombay B Jr, Par G, Par A, Csak T, Osztovits J, Szalay F, Csepregi A, Lakatos PL, Papp M. Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2010 Sep;53(3):484-91. doi: 10.1016/j.jhep.2010.03.028. Epub 2010 Jun 2. PubMed PMID: 20605050.
- [310] Dinya T, Tornai T, Vitalis Z, Tornai I, Balogh B, Tornai D, Antal-Szalmas P, Sumegi A, Andrikovics H, Bors A, Tordai A, Papp M. Functional polymorphisms of innate immunity receptors are not risk factors for the non-SBP type bacterial infections in cirrhosis. *Liver Int*. 2017 Dec 13. doi: 10.1111/liv.13664. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29235260.
- [311] Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Palatka K, Kacska S, Palyu E, Tornai D, Udvardy M, Harsfalvi J, Dinya T, Veres G, Lakatos PL, Papp M. Phenotypic polymorphism of haptoglobin: a novel risk factor for the development of infection in liver cirrhosis. *Hum Immunol*. 2011 Apr;72(4):348-54. doi: 10.1016/j.humimm.2011.01.008. Epub 2011 Jan 21. PubMed PMID: 21262313.
- [312] Papp M, Lakatos PL, Harsfalvi J, Farkas G, Palatka K, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Nagy F, Veres G, Lakatos L, Kovacs A, Dinya T, Kocsis AK, Papp J; Hungarian IBD Study Group, Altorjay I. Mannose-binding lectin level and deficiency is not associated with inflammatory bowel diseases,

---

disease phenotype, serology profile, and NOD2/CARD15 genotype in a large Hungarian cohort. *Hum Immunol.* 2010 Apr;71(4):407-13. doi: 10.1016/j.humimm.2010.01.012. Epub 2010 Jan 26. PubMed PMID: 20079790.

[313] Dommett RM, Klein N, Turner MW. Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future. *Tissue Antigens.* 2006 Sep;68(3):193-209. Review. PubMed PMID: 16948640.

[314] Yongqing T, Drentin N, Duncan RC, Wijeyewickrema LC, Pike RN. Mannose-binding lectin serine proteases and associated proteins of the lectin pathway of complement: two genes, five proteins and many functions? *Biochim Biophys Acta.* 2012 Jan;1824(1):253-62. doi: 10.1016/j.bbapap.2011.05.021. Epub 2011 Jun 6. Review. PubMed PMID: 21664989.

[315] Garred P, Genster N, Pilely K, Bayarri-Olmos R, Rosbjerg A, Ma YJ, Skjoedt MO. A journey through the lectin pathway of complement-MBL and beyond. *Immunol Rev.* 2016 Nov;274(1):74-97. doi: 10.1111/immr.12468. Review. PubMed PMID: 27782323.

[316] Minchinton RM, Dean MM, Clark TR, Heatley S, Mullighan CG. Analysis of the relationship between mannose-binding lectin (MBL) genotype, MBL levels and function in an Australian blood donor population. *Scand J Immunol.* 2002 Dec;56(6):630-41. PubMed PMID: 12472676.

[317] Swierzko AS, Szala A, Cedzynski M, Domzalska-Popadiuk I, Borkowska-Klos M, Jopek A, Szczapa J, Szmraj J, Atkinson AP, MacDonald SL, Turner ML, Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin genotypes and genotype-phenotype relationships in a large cohort of Polish neonates. *Hum Immunol.* 2009 Jan;70(1):68-72. doi: 10.1016/j.humimm.2008.10.004. Epub 2008 Oct 26. PubMed PMID: 18957309.

[318] Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *Intern Med J.* 2005 Sep;35(9):548-55. Review. PubMed PMID: 16105157.

[319] Kilpatrick DC, Chalmers JD. Human L-ficolin (ficolin-2) and its clinical significance. *J Biomed Biotechnol.* 2012;2012:138797. doi: 10.1155/2012/138797. Epub 2012 Feb 28. Review. PubMed PMID: 22500076; PubMed Central PMCID: PMC3303570.

[320] Garred P, Honoré C, Ma YJ, Rørvig S, Cowland J, Borregaard N, Hummelshøj T. The genetics of ficolins. *J Innate Immun.* 2010;2(1):3-16. doi: 10.1159/000242419. Epub 2009 Sep 24. Review. PubMed PMID: 20375618.

[321] Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2003 Dec 1;37(11):1496-505. Epub 2003 Nov 6. Review. PubMed PMID: 14614673.

[322] Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, Fidler KJ, Gordon AC, Kronborg G, Kun JF, Lau YL, Payeras A, Valdimarsson H, Brett SJ, Ip WK, Mila J, Peters MJ, Saevarsdottir S, van Till JW, Hinds CJ, McBryde ES. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin Infect Dis.* 2008 Aug 15;47(4):510-6. doi: 10.1086/590006. PubMed PMID: 18611155.

[323] Beltrame MH, Boldt AB, Catarino SJ, Mendes HC, Boschmann SE, Goeldner I, Messias-Reason I. MBL-associated serine proteases (MASPs) and infectious diseases. *Mol Immunol.* 2015 Sep;67(1):85-100. doi: 10.1016/j.molimm.2015.03.245. Epub 2015 Apr 8. Review. PubMed PMID: 25862418.

[324] Endo Y, Matsushita M, Fujita T. New insights into the role of ficolins in the lectin pathway of innate immunity. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2015;316:49-110. doi: 10.1016/bs.ircmb.2015.01.003. Epub 2015 Feb 20. Review. PubMed PMID: 25805122.

[325] Chen J, Xu Z, Ou X, Wang M, Yang X, Li Q. Mannose-binding lectin polymorphisms and recurrent respiratory tract infection in Chinese children. *Eur J Pediatr.* 2009 Nov;168(11):1305-13. doi: 10.1007/s00431-009-0924-1. Epub 2009 Jan 24. PubMed PMID: 19169708.

[326] Vekemans M, Robinson J, Georgala A, Heymans C, Muanza F, Paesmans M, Klustersky J, Barette M, Meuleman N, Huet F, Calandra T, Costantini S, Ferrant A, Mathissen F, Axelsen M, Marchetti O, Aoun M. Low mannose-binding lectin concentration is associated with severe infection in patients with hematological cancer who are undergoing chemotherapy. *Clin Infect Dis.* 2007 Jun 15;44(12):1593-601. Epub 2007 May 10. PubMed PMID: 17516403.

[327] Laursen TL, Sandahl TD, Støy S, Schiødt FV, Lee WM, Vilstrup H, Thiel S, Grønbaek H; US Acute Liver Failure Study Group. Circulating mannan-binding lectin, M-, L-, H-ficolin and collectin-liver-1 levels in patients with acute liver failure. *Liver Int.* 2015 Mar;35(3):756-63. doi: 10.1111/liv.12682. Epub 2014 Sep 30. PubMed PMID: 25203057; PubMed Central PMCID: PMC4329085.

[328] Hoang TV, Toan NL, Song le H, Ouf EA, Bock CT, Kreamsner PG, Kun JF, Velavan TP. Ficolin-2 levels and FCN2 haplotypes influence hepatitis B infection outcome in Vietnamese patients. *PLoS*

- One. 2011;6(11):e28113. doi: 10.1371/journal.pone.0028113. Epub 2011 Nov 22. PubMed PMID: 22140517; PubMed Central PMCID: PMC3222672.
- [329] Liu J, Ali MA, Shi Y, Zhao Y, Luo F, Yu J, Xiang T, Tang J, Li D, Hu Q, Ho W, Zhang X. Specifically binding of L-ficolin to N-glycans of HCV envelope glycoproteins E1 and E2 leads to complement activation. *Cell Mol Immunol*. 2009 Aug;6(4):235-44. doi: 10.1038/cmi.2009.32. PubMed PMID: 19728924; PubMed Central PMCID: PMC4002714.
- [330] Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, de Knijff P, van Hoek B, Verspaget HW, Berger SP, Daha MR, Frölich M, van der Slik AR, Doxiadis II, Roep BO, Schaapherder AF. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2005 Aug;129(2):408-14. PubMed PMID: 16083697.
- [331] Worthley DL, Johnson DF, Eisen DP, Dean MM, Heatley SL, Tung JP, Scott J, Padbury RT, Harley HA, Bardy PG, Angus PW, Mullighan CG. Donor mannose-binding lectin deficiency increases the likelihood of clinically significant infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis*. 2009 Feb 15;48(4):410-7. doi: 10.1086/596313. PubMed PMID: 19143554.
- [332] Cervera C, Balderramo D, Suárez B, Prieto J, Fuster F, Linares L, Fuster J, Moreno A, Lozano F, Navasa M. Donor mannose-binding lectin gene polymorphisms influence the outcome of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009 Oct;15(10):1217-24. doi: 10.1002/lt.21834. Erratum in: *Liver Transpl*. 2009 Dec;15(12):1905. PubMed PMID: 19790141.
- [333] Kelly P, Jack DL, Naeem A, Mandanda B, Pollok RC, Klein NJ, Turner MW, Farthing MJ. Mannose-binding lectin is a component of innate mucosal defense against *Cryptosporidium parvum* in AIDS. *Gastroenterology*. 2000 Nov;119(5):1236-42. PubMed PMID: 11054381.
- [334] Seyfarth J, Garred P, Madsen HO. Extra-hepatic transcription of the human mannose-binding lectin gene (*mbi2*) and the MBL-associated serine protease 1-3 genes. *Mol Immunol*. 2006 Mar;43(7):962-71. Epub 2005 Aug 19. PubMed PMID: 16112196.
- [335] Milanese M, Segat L, Marziliano N, Crovella S. The expression of innate immunity genes in Italian Crohn disease patients. *Eur J Histochem*. 2007 Jul-Sep;51(3):199-202. PubMed PMID: 17921115.
- [336] Downing I, Koch C, Kilpatrick DC. Immature dendritic cells possess a sugar-sensitive receptor for human mannan-binding lectin. *Immunology*. 2003 Jul;109(3):360-4. PubMed PMID: 12807481; PubMed Central PMCID: PMC1782979.
- [337] Chong WP, To YF, Ip WK, Yuen MF, Poon TP, Wong WH, Lai CL, Lau YL. Mannose-binding lectin in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2005 Nov;42(5):1037-45. Erratum in: *Hepatology*. 2006 Jan;43(1):199. PubMed PMID: 16231358.
- [338] Keizer MP, Wouters D, Schlapbach LJ, Kuijpers TW. Restoration of MBL-deficiency: redefining the safety, efficacy and viability of MBL-substitution therapy. *Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):174-84. doi: 10.1016/j.molimm.2014.06.005. Epub 2014 Jul 16. Review. PubMed PMID: 25044097.
- [339] Brouwer N, Frakking FN, van de Wetering MD, van Houdt M, Hart M, Budde IK, Strengers PF, Laursen I, Houen G, Roos D, Jensenius JC, Caron HN, Dolman KM, Kuijpers TW. Mannose-binding lectin (MBL) substitution: recovery of opsonic function in vivo lags behind MBL serum levels. *J Immunol*. 2009 Sep 1;183(5):3496-504. doi: 10.4049/jimmunol.0900445. Epub 2009 Aug 5. PubMed PMID: 19657091.
- [340] Frakking FN, Brouwer N, van de Wetering MD, Budde IK, Strengers PF, Huitema AD, Laursen I, Houen G, Caron HN, Dolman KM, Kuijpers TW. Safety and pharmacokinetics of plasma-derived mannose-binding lectin (MBL) substitution in children with chemotherapy-induced neutropenia. *Eur J Cancer*. 2009 Mar;45(4):505-12. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.036. Epub 2008 Dec 31. PubMed PMID: 19121580.
- [341] Langlois MR, Delanghe JR. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans. *Clin Chem*. 1996 Oct;42(10):1589-600. Review. PubMed PMID: 8855140.
- [342] Asleh R, Guetta J, Kalet-Litman S, Miller-Lotan R, Levy AP. Haptoglobin genotype- and diabetes-dependent differences in iron-mediated oxidative stress in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2005 Mar 4;96(4):435-41. Epub 2005 Jan 20. PubMed PMID: 15662028.
- [343] Kristiansen M, Graversen JH, Jacobsen C, Sonne O, Hoffman HJ, Law SK, Moestrup SK. Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*. 2001 Jan 11;409(6817):198-201. PubMed PMID: 11196644.
- [344] Arredouani M, Matthijs P, Van Hoeyveld E, Kasran A, Baumann H, Ceuppens JL, Stevens E. Haptoglobin directly affects T cells and suppresses T helper cell type 2 cytokine release. *Immunology*. 2003 Feb;108(2):144-51. PubMed PMID: 12562322; PubMed Central PMCID: PMC1782886.

- [345] Arredouani M, Matthys P, Kasran A, Baumann H, Ceuppen JL. Haptoglobin and the Th1/Th2 balance: hints from in vitro and in vivo studies. *Redox Rep.* 2001;6(6):369-71. PubMed PMID: 11865978.
- [346] Guetta J, Strauss M, Levy NS, Fahoum L, Levy AP. Haptoglobin genotype modulates the balance of Th1/Th2 cytokines produced by macrophages exposed to free hemoglobin. *Atherosclerosis.* 2007 Mar;191(1):48-53. Epub 2006 Jul 3. PubMed PMID: 16820150.
- [347] Carter K, Worwood M. Haptoglobin: a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases. *Int J Lab Hematol.* 2007 Apr;29(2):92-110. Review. PubMed PMID: 17474882.
- [348] Bowman BH, Kurosky A. Haptoglobin: the evolutionary product of duplication, unequal crossing over, and point mutation. *Adv Hum Genet.* 1982;12:189-261, 453-4. Review. PubMed PMID: 6751044.
- [349] Wasserzug O, Blum S, Klement E, Lejbkowitz F, Miller-Lotan R, Levy AP. Haptoglobin 1-1 genotype and the risk of life-threatening Streptococcus infection: evolutionary implications. *J Infect.* 2007 Apr;54(4):410. Epub 2006 Jun 30. PubMed PMID: 16815553.
- [350] Langlois M, Delanghe J, Philippé J, Ouyang J, Bernard D, De Buyzere M, Van Nooten G, Leroux-Roels G. Distribution of lymphocyte subsets in bone marrow and peripheral blood is associated with haptoglobin type. Binding of haptoglobin to the B-cell lectin CD22. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1997 Mar;35(3):199-205. PubMed PMID: 9127741.
- [351] Saeed SA, Ahmad N, Ahmed S. Dual inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase by human haptoglobin: its polymorphism and relation to hemoglobin binding. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007 Feb 23;353(4):915-20. Epub 2006 Dec 21. PubMed PMID: 17198677.
- [352] Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol.* 2008 May 1;180(9):5771-7. Review. PubMed PMID: 18424693.
- [353] Abdullah M, Kähler D, Vock C, Reiling N, Kugler C, Drömann D, Rupp J, Hauber HP, Fehrenbach H, Zabel P, Vollmer E, Dalhoff K, Goldmann T. Pulmonary haptoglobin and CD163 are functional immunoregulatory elements in the human lung. *Respiration.* 2012;83(1):61-73. doi: 10.1159/000329868. Epub 2011 Aug 22. PubMed PMID: 21860221.
- [354] Elg SA, Carson LF, Fowler JM, Twiggs LB, Moradi MM, Ramakrishnan S. Ascites levels of haptoglobin in patients with ovarian cancer. *Cancer.* 1993 Jun 15;71(12):3938-41. PubMed PMID: 8389656.
- [355] Huntoon KM, Wang Y, Eppolito CA, Barbour KW, Berger FG, Shrikant PA, Baumann H. The acute phase protein haptoglobin regulates host immunity. *J Leukoc Biol.* 2008 Jul;84(1):170-81. doi: 10.1189/jlb.0208100. Epub 2008 Apr 24. PubMed PMID: 18436583; PubMed Central PMCID: PMC3178501.
- [356] Bruns T, Peter J, Reuken PA, Grabe DH, Schuldes SR, Brenmoehl J, Schölmerich J, Wiest R, Stallmach A. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int.* 2012 Feb;32(2):223-30. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02561.x. Epub 2011 Jun 13. PubMed PMID: 21745302.
- [357] Bruns T, Reuken PA, Fischer J, Berg T, Stallmach A. Further evidence for the relevance of TLR2 gene variants in spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 2012 May;56(5):1207-8; author reply 1208-9. doi: 10.1016/j.jhep.2011.09.010. Epub 2011 Oct 20. PubMed PMID: 22019578.
- [358] Mai M, Stengel S, Al-Herwi E, Peter J, Schmidt C, Rubio I, Stallmach A, Bruns T. Genetic variants of TRAF6 modulate peritoneal immunity and the risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: A combined prospective-retrospective study. *Sci Rep.* 2017 Jul 7;7(1):4914. doi: 10.1038/s41598-017-04895-z. PubMed PMID: 28687809; PubMed Central PMCID: PMC5501819.
- [359] Lutz P, Krämer B, Kaczmarek DJ, Hübner MP, Langhans B, Appenrodt B, Lammert F, Nattermann J, Hoerauf A, Strassburg CP, Spengler U, Nischalke HD. A variant in the nuclear dot protein 52kDa gene increases the risk for spontaneous bacterial peritonitis in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Dig Liver Dis.* 2016 Jan;48(1):62-8. doi: 10.1016/j.dld.2015.09.011. Epub 2015 Sep 28. PubMed PMID: 26493630.
- [360] Jaskula E, Lange A, Kyrzcz-Krzemien S, Markiewicz M, Dzierzak-Mietla M, Jedrzejczak WW, Czajka P, Mordak-Domagala M, Lange J, Gronkowska A, Nowak J, Warzocha K, Hellmann A, Kowalczyk J, Drabko K, Gozdzik J, Mizia S; Polish Donor-Recipient Matching Group. NOD2/CARD15 single nucleotide polymorphism 13 (3020insC) is associated with risk of sepsis and single nucleotide polymorphism 8 (2104C>T) with herpes viruses reactivation in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 Mar;20(3):409-14. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.12.558. Epub 2013 Dec 15. PubMed PMID: 24345423.

- [361] Schnetzke U, Spies-Weisshart B, Yomade O, Fischer M, Rachow T, Schrenk K, Glaser A, von Lilienfeld-Toal M, Hochhaus A, Scholl S. Polymorphisms of Toll-like receptors (TLR2 and TLR4) are associated with the risk of infectious complications in acute myeloid leukemia. *Genes Immun.* 2015 Jan-Feb;16(1):83-8. doi: 10.1038/gene.2014.67. Epub 2014 Nov 27. PubMed PMID: 25427560.
- [362] Henckaerts L, Nielsen KR, Steffensen R, Van Steen K, Mathieu C, Giulietti A, Wouters PJ, Milants I, Vanhorebeek I, Langouche L, Vermeire S, Rutgeerts P, Thiel S, Wilmer A, Hansen TK, Van den Berghe G. Polymorphisms in innate immunity genes predispose to bacteremia and death in the medical intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009 Jan;37(1):192-201, e1-3. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819263d8. PubMed PMID: 19050632.
- [363] Foley NM, Wang J, Redmond HP, Wang JH. Current knowledge and future directions of TLR and NOD signaling in sepsis. *Mil Med Res.* 2015 Jan 7;2:1. doi: 10.1186/s40779-014-0029-7. eCollection 2015. PubMed PMID: 25722880; PubMed Central PMCID: PMC4340879.
- [364] Maeda S, Hsu LC, Liu H, Bankston LA, Iimura M, Kagnoff MF, Eckmann L, Karin M. Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF-kappaB activity and IL-1beta processing. *Science.* 2005 Feb 4;307(5710):734-8. Erratum in: *Science.* 2011 Jul 15;333(6040):288. *Science.* 2005 Apr 29;308(5722):633. PubMed PMID: 15692052.
- [365] Kosovac K, Brenmoehl J, Holler E, Falk W, Schoelmerich J, Hausmann M, Rogler G. Association of the NOD2 genotype with bacterial translocation via altered cell-cell contacts in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Aug;16(8):1311-21. doi: 10.1002/ibd.21223. PubMed PMID: 20232407.
- [366] Harputluoglu MM, Dertli R, Otlu B, Demirel U, Yener O, Bilgic Y, Erdogan MA, Atayan Y, Cagin YF. Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Containing Protein 2 Variants in Patients with Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Dig Dis Sci.* 2016 Jun;61(6):1545-52. doi: 10.1007/s10620-015-4024-y. Epub 2016 Jan 2. PubMed PMID: 26725065.
- [367] Bruns T, Reuken PA, Stengel S, Gerber L, Appenrodt B, Schade JH, Lammert F, Zeuzem S, Stallmach A. NOD2 Risk Variants and Pathological Bacterial Translocation in Decompensated Cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2016 Jul;61(7):2142-4. doi: 10.1007/s10620-016-4151-0. Epub 2016 Apr 6. PubMed PMID: 27052012.
- [368] Bruns T, Reuken PA, Stengel S, Gerber L, Appenrodt B, Schade JH, Lammert F, Zeuzem S, Stallmach A. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection. *Liver Int.* 2016 Aug;36(8):1133-42. doi: 10.1111/liv.13095. Epub 2016 Mar 23. PubMed PMID: 26901072.
- [369] Piñero P, Juanola O, Caparrós E, Zapater P, Giménez P, González-Navajas JM, Such J, Francés R. Toll-like receptor polymorphisms compromise the inflammatory response against bacterial antigen translocation in cirrhosis. *Sci Rep.* 2017 Apr 18;7:46425. doi: 10.1038/srep46425. PubMed PMID: 28418003; PubMed Central PMCID: PMC5394473.
- [370] Papp M, Sipeki N, Vitalis Z, Tornai T, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Fechner K, Jacobsen S, Teegen B, Sumegi A, Veres G, Lakatos PL, Kappelmayer J, Antal-Szalmas P. High prevalence of IgA class anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) is associated with increased risk of bacterial infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2013 Sep;59(3):457-66. doi: 10.1016/j.jhep.2013.04.018. Epub 2013 Apr 29. PubMed PMID: 23639483.
- [371] Papp M, Norman GL, Vitalis Z, Tornai I, Altorjay I, Foldi I, Udvardy M, Shums Z, Dinya T, Orosz P, Lombay B Jr, Par G, Par A, Veres G, Csak T, Osztoivits J, Szalay F, Lakatos PL. Presence of anti-microbial antibodies in liver cirrhosis--a tell-tale sign of compromised immunity? *PLoS One.* 2010 Sep 23;5(9):e12957. doi: 10.1371/journal.pone.0012957. PubMed PMID: 20886039; PubMed Central PMCID: PMC2944893.
- [372] Kovacs G, Sipeki N, Suga B, Tornai T, Fechner K, Norman GL, Shums Z, Antal-Szalmas P, Papp M. Significance of serological markers in the disease course of ulcerative colitis in a prospective clinical cohort of patients. *PLoS One.* 2018 Mar 28;13(3):e0194166. doi: 10.1371/journal.pone.0194166. eCollection 2018. PubMed PMID: 29590158; PubMed Central PMCID: PMC5874003.
- [373] Lakatos PL, Sipeki N, Kovacs G, Palyu E, Norman GL, Shums Z, Golovics PA, Lovasz BD, Antal-Szalmas P, Papp M. Risk Matrix for Prediction of Disease Progression in a Referral Cohort of Patients with Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2015 Oct;9(10):891-8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv127. Epub 2015 Jul 18. PubMed PMID: 26188353.
- [374] Papp M, Altorjay I, Dotan N, Palatka K, Foldi I, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Norman GL, Szamosi T, Papp J; Hungarian IBD Study Group, Lakatos PL. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and

- NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. *Am J Gastroenterol*. 2008 Mar;103(3):665-81. Epub 2007 Nov 28. PubMed PMID: 18047543.
- [375] Papp M, Foldi I, Altorjay I, Palyu E, Udvardy M, Tumpek J, Sipka S, Korponay-Szabo IR, Nemes E, Veres G, Dinya T, Tordai A, Andrikovics H, Norman GL, Lakatos PL. Anti-microbial antibodies in celiac disease: trick or treat? *World J Gastroenterol*. 2009 Aug 21;15(31):3891-900. PubMed PMID: 19701969; PubMed Central PMCID: PMC2731251.
- [376] Muratori P, Muratori L, Guidi M, Maccariello S, Pappas G, Ferrari R, Gionchetti P, Campieri M, Bianchi FB. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and autoimmune liver diseases. *Clin Exp Immunol*. 2003 Jun;132(3):473-6. PubMed PMID: 12780695; PubMed Central PMCID: PMC1808737.
- [377] Mehta A, Loarca L, Long RE, Comunale M, Block TM. Discovery of an antibody in patients with liver disease that promotes bacterial growth and is associated with markers of endotoxin exposure. *AASLD MON-A*. 1089 p, 2009.
- [378] Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut*. 2006 Oct;55(10):1512-20. Review. PubMed PMID: 16966705; PubMed Central PMCID: PMC1856434.
- [379] Meddings J. The significance of the gut barrier in disease. *Gut*. 2008 Apr;57(4):438-40. doi: 10.1136/gut.2007.143172. Review. PubMed PMID: 18334657.
- [380] Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2007 Jul 26;448(7152):427-34. Review. PubMed PMID: 17653185.
- [381] Granito A, Muratori L, Muratori P, Guidi M, Lenzi M, Bianchi FB, Volta U. Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) in coeliac disease. *Gut*. 2006 Feb;55(2):296. PubMed PMID: 16407392; PubMed Central PMCID: PMC1856514.
- [382] Mallant-Hent RCh, Mary B, von Blomberg E, Yüksel Z, Wahab PJ, Gundy C, Meyer GA, Mulder CJ. Disappearance of anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in coeliac disease during a gluten-free diet. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006 Jan;18(1):75-8. PubMed PMID: 16357623.
- [383] Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 Apr 1;27(7):572-7. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03609.x. Epub 2008 Jan 11. PubMed PMID: 18194500.
- [384] Kallenberg CG, Mulder AH, Tervaert JW. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: a still-growing class of autoantibodies in inflammatory disorders. *Am J Med*. 1992 Dec;93(6):675-82. Review. PubMed PMID: 1466365.
- [385] Mulder AH, Horst G, van Leeuwen MA, Limburg PC, Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in rheumatoid arthritis. Characterization and clinical correlations. *Arthritis Rheum*. 1993 Aug;36(8):1054-60. PubMed PMID: 8343182.
- [386] Mulder AH, Horst G, Haagsma EB, Limburg PC, Kleibeuker JH, Kallenberg CG. Prevalence and characterization of neutrophil cytoplasmic antibodies in autoimmune liver diseases. *Hepatology*. 1993 Mar;17(3):411-7. PubMed PMID: 8444414.
- [387] Bansi D, Chapman R, Fleming K. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver diseases: prevalence, titre, specificity and IgG subclass. *J Hepatol*. 1996 May;24(5):581-6. PubMed PMID: 8773914.
- [388] Csernok E, Lamprecht P, Gross WL. Clinical and immunological features of drug-induced and infection-induced proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies and myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Jan;22(1):43-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283323538. Review. PubMed PMID: 19770659.
- [389] Terjung B, Worman HJ, Herzog V, Sauerbruch T, Spengler U. Differentiation of antineutrophil nuclear antibodies in inflammatory bowel and autoimmune liver diseases from antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) using immunofluorescence microscopy. *Clin Exp Immunol*. 2001 Oct;126(1):37-46. PubMed PMID: 11678897; PubMed Central PMCID: PMC1906166.
- [390] Fulcher DA. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in hepatobiliary disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Apr;15(4):344-5. Review. PubMed PMID: 10824875.
- [391] Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1532-5. PubMed PMID: 15001782.
- [392] Kessenbrock K, Krumbholz M, Schönemarker U, Back W, Gross WL, Werb Z, Gröne HJ, Brinkmann V, Jenne DE. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis. *Nat Med*. 2009 Jun;15(6):623-5. doi: 10.1038/nm.1959. PubMed PMID: 19448636; PubMed Central PMCID: PMC2760083.
- [393] Xu PC, Cui Z, Chen M, Hellmark T, Zhao MH. Comparison of characteristics of natural autoantibodies against myeloperoxidase and anti-myeloperoxidase autoantibodies from patients with



- microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Jul;50(7):1236-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker085. Epub 2011 Mar 3. PubMed PMID: 21372002.
- [394] Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest* 2013;123:1773-83.
- [395] Falk RJ, Jennette JC. ANCA disease: where is this field heading? *J Am Soc Nephrol*. 2010 May;21(5):745-52. doi: 10.1681/ASN.2009121238. Epub 2010 Apr 15. Review. PubMed PMID: 20395376.
- [396] Yang P, Danielsson D, Järnerot G. *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* inhibit the perinuclear but not the circulating antineutrophil cytoplasmic antibody reaction. *Scand J Gastroenterol*. 1998 May;33(5):529-34. PubMed PMID: 9648994.
- [397] Seibold F, Brandwein S, Simpson S, Terhorst C, Elson CO. pANCA represents a cross-reactivity to enteric bacterial antigens. *J Clin Immunol*. 1998 Mar;18(2):153-60. PubMed PMID: 9533659.
- [398] Selmi C, Gershwin ME. Autoantibodies in autoimmune liver disease: biomarkers versus epiphenomena. *Gut*. 2010 Jun;59(6):712-3. doi: 10.1136/gut.2009.203091. PubMed PMID: 20551453.
- [399] van de Wiel A, Schuurman HJ, Kater L. Alcoholic liver disease: an IgA-associated disorder. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Nov;22(9):1025-30. Review. PubMed PMID: 3321392.
- [400] Szabo G. Gut-liver axis in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 2015 Jan;148(1):30-6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.10.042. Epub 2014 Nov 11. Review. PubMed PMID: 25447847; PubMed Central PMCID: PMC4274189.
- [401] Staun-Olsen P, Bjørneboe M, Prytz H, Thomsen AC, Orskov F. *Escherichia coli* antibodies in alcoholic liver disease. Correlation to alcohol consumption, alcoholic hepatitis, and serum IgA. *Scand J Gastroenterol*. 1983 Oct;18(7):889-96. PubMed PMID: 6203166.
- [402] Bjørneboe M, Prytz H, Orskov F. Antibodies to intestinal microbes in serum of patients with cirrhosis of the liver. *Lancet*. 1972 Jan 8;1(7741):58-60. PubMed PMID: 4108943.
- [403] Protell RL, Soloway RD, Martin WJ, Schoenfield LJ, Summerskill WH. Anti-Salmonella agglutinins in chronic active liver disease. *Lancet*. 1971 Aug 14;2(7720):330-2. PubMed PMID: 4105043.
- [404] Nolan JP, DeLissio MG, Camara DS, Feind DM, Gagliardi NC. IgA antibody to lipid A in alcoholic liver disease. *Lancet*. 1986 Jan 25;1(8474):176-9. PubMed PMID: 2868205.
- [405] Kreisel W, Siegel A, Bahler A, Spamer C, Schiltz E, Kist M, Seilnacht G, Klein R, Berg PA, Heilmann C. High prevalence of antibodies to calreticulin of the IgA class in primary biliary cirrhosis: a possible role of gut-derived bacterial antigens in its aetiology? *Scand J Gastroenterol*. 1999 Jun;34(6):623-8. PubMed PMID: 10440614.
- [406] Pelletier G, Briantais MJ, Buffet C, Pillot J, Etienne JP. Serum and intestinal secretory IgA in alcoholic cirrhosis of the liver. *Gut*. 1982 Jun;23(6):475-80. PubMed PMID: 7076021; PubMed Central PMCID: PMC1419709.
- [407] Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol*. 2012 Apr;33(4):160-7. doi: 10.1016/j.it.2012.02.002. Epub 2012 Mar 10. Review. PubMed PMID: 22410243.
- [408] Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*. 2010 Mar;10(3):159-69. doi: 10.1038/nri2710. Review. PubMed PMID: 20182457.
- [409] Slack E, Balmer ML, Fritz JH, Hapfelmeier S. Functional flexibility of intestinal IgA - broadening the fine line. *Front Immunol*. 2012 May 3;3:100. doi: 10.3389/fimmu.2012.00100. eCollection 2012. PubMed PMID: 22563329; PubMed Central PMCID: PMC3342566.
- [410] Macpherson AJ, Geuking MB, Slack E, Hapfelmeier S, McCoy KD. The habitat, double life, citizenship, and forgetfulness of IgA. *Immunol Rev*. 2012 Jan;245(1):132-46. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01072.x. Review. PubMed PMID: 22168417.
- [411] Suzuki K, Fagarasan S. How host-bacterial interactions lead to IgA synthesis in the gut. *Trends Immunol*. 2008 Nov;29(11):523-31. doi: 10.1016/j.it.2008.08.001. Review. PubMed PMID: 18838301.
- [412] Corthésy B. Secretory immunoglobulin A: well beyond immune exclusion at mucosal surfaces. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2009 Jun;31(2):174-9. doi: 10.1080/08923970802438441. Review. PubMed PMID: 19514992.
- [413] Fagarasan S. Evolution, development, mechanism and function of IgA in the gut. *Curr Opin Immunol*. 2008 Apr;20(2):170-7. doi: 10.1016/j.coi.2008.04.002. Epub 2008 May 2. Review. PubMed PMID: 18456485.
- [414] Blaas SH, Stieber-Gunckel M, Falk W, Obermeier F, Rogler G. CpG-oligodeoxynucleotides stimulate immunoglobulin A secretion in intestinal mucosal B cells. *Clin Exp Immunol*. 2009

---

Mar;155(3):534-40. doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03855.x. PubMed PMID: 19220839; PubMed Central PMCID: PMC2669530.

[415] Fritz JH, Rojas OL, Simard N, McCarthy DD, Hapfelmeier S, Rubino S, Robertson SJ, Larijani M, Gosselin J, Ivanov II, Martin A, Casellas R, Philpott DJ, Girardin SE, McCoy KD, Macpherson AJ, Paige CJ, Gommerman JL. Acquisition of a multifunctional IgA<sup>+</sup> plasma cell phenotype in the gut. *Nature*. 2011 Dec 11;481(7380):199-203. doi: 10.1038/nature10698. PubMed PMID: 22158124; PubMed Central PMCID: PMC3487691.

[416] Pabst O. New concepts in the generation and functions of IgA. *Nat Rev Immunol*. 2012 Dec;12(12):821-32. doi: 10.1038/nri3322. Epub 2012 Oct 29. Review. PubMed PMID: 23103985.

[417] Brandtzaeg P. Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov;26(6):554-63. doi: 10.1097/MOG.0b013e32833dccc8. Review. PubMed PMID: 20693891.

[418] Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol*. 2006 Jan;208(2):270-82. Review. PubMed PMID: 16362985.

[419] Osman AA, Richter T, Stern M, Mothes T. The IgA subclass distributions of endomysium and gliadin antibodies in human sera are different. *Clin Chim Acta*. 1996 Nov 29;255(2):145-52. PubMed PMID: 8937757.

[420] Colombel JF, Mascart-Lemone F, Nemeth J, Vaerman JP, Dive C, Rambaud JC. Jejunal immunoglobulin and antigliadin antibody secretion in adult coeliac disease. *Gut*. 1990 Dec;31(12):1345-9. PubMed PMID: 2265776; PubMed Central PMCID: PMC1378754.

[421] Koga M, Yuki N, Hirata K. Subclass distribution and the secretory component of serum IgA anti-ganglioside antibodies in Guillain-Barré syndrome after *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neuroimmunol*. 1999 May 3;96(2):245-50. PubMed PMID: 10337924.

[422] Tissandié E, Morelle W, Berthelot L, Vrtovsni F, Daugas E, Walker F, Lebrec D, Trawalé JM, Francoz C, Durand F, Moura IC, Paradis V, Moreau R, Monteiro RC. Both IgA nephropathy and alcoholic cirrhosis feature abnormally glycosylated IgA1 and soluble CD89-IgA and IgG-IgA complexes: common mechanisms for distinct diseases. *Kidney Int*. 2011 Dec;80(12):1352-63. doi: 10.1038/ki.2011.276. Epub 2011 Aug 24. PubMed PMID: 21866091.

[423] Hamre R, Farstad IN, Brandtzaeg P, Morton HC. Expression and modulation of the human immunoglobulin A Fc receptor (CD89) and the FcR gamma chain on myeloid cells in blood and tissue. *Scand J Immunol*. 2003 Jun;57(6):506-16. PubMed PMID: 12791088.

[424] Colombel JF, Vaerman JP, Mesnard B, Dehennin JP, Dive C, Rambaud JC. Jejunal immunoglobulin secretion in alcoholic patients with and without cirrhosis. *J Hepatol*. 1991 Mar;12(2):145-9. PubMed PMID: 2050993.

[425] Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ, Smith KG. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(1):202. doi: 10.1186/ar2928. Epub 2010 Feb 15. Review. PubMed PMID: 20236493; PubMed Central PMCID: PMC2875655.

[426] Bonaci-Nikolic B, Andrejevic S, Pavlovic M, Dimcic Z, Ivanovic B, Nikolic M. Prolonged infections associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies specific to proteinase 3 and myeloperoxidase: diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Rheumatol*. 2010 Aug;29(8):893-904. doi: 10.1007/s10067-010-1424-4. Epub 2010 Mar 20. PubMed PMID: 20306213.

[427] Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW Jr, Jennette JC, Falk RJ. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med*. 2004 Jan;10(1):72-9. Epub 2003 Dec 7. PubMed PMID: 14661018.

[428] Savige J, Nassis L, Cooper T, Paspaliaris B, Martinello P, MacGregor D. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis after immunisation with bacterial proteins. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6):783-9. PubMed PMID: 12508769.

[429] Hurtado PR, Jeffs L, Nitschke J, Patel M, Sarvestani G, Cassidy J, Hissaria P, Gillis D, Peh CA. CpG oligodeoxynucleotide stimulates production of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ANCA associated vasculitis. *BMC Immunol*. 2008 Jul 14;9:34. doi: 10.1186/1471-2172-9-34. PubMed PMID: 18625057; PubMed Central PMCID: PMC2483256.

[430] Roozendaal C, de Jong MA, van den Berg AP, van Wijk RT, Limburg PC, Kallenberg CG. Clinical significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in autoimmune liver diseases. *J Hepatol*. 2000 May;32(5):734-41. PubMed PMID: 10845659.

[431] De Riva V, Celadin M, Pittoni M, Plebani M, Angeli P. What is behind the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver disease? *Liver Int*. 2009 Jul;29(6):865-70. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.01989.x. Epub 2009 May 6. PubMed PMID: 19453948.

- [432] McCashland TM, Preheim LC, Gentry MJ. Pneumococcal vaccine response in cirrhosis and liver transplantation. *J Infect Dis.* 2000 Feb;181(2):757-60. PubMed PMID: 10669371.
- [433] De Maria N, Idilman R, Colantoni A, Van Thiel DH. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2001 Sep;8(5):372-6. PubMed PMID: 11555195.
- [434] Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology.* 2001 Jul;34(1):28-31. PubMed PMID: 11431730.
- [435] Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet.* 2004 May 15;363(9421):1608-10. PubMed PMID: 15145636.
- [436] Lakatos PL, Kiss LS, Palatka K, Altorjay I, Antal-Szalmas P, Palyu E, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Veres G, Harsfalvi J, Papp J, Papp M. Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Mar;17(3):767-77. doi: 10.1002/ibd.21402. Epub 2010 Sep 23. PubMed PMID: 20865702.
- [437] Lakatos PL, Kiss LS, Palatka K, Altorjay I, Antal-Szalmas P, Palyu E, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Veres G, Harsfalvi J, Papp J, Papp M. Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Mar;17(3):767-77. doi: 10.1002/ibd.21402. Epub 2010 Sep 23. PubMed PMID: 20865702.
- [438] Tornai T, Tornai D, Sipeki N, Tornai I, Alsulaimani R, Fechner K, Roggenbuck D, Norman GL, Veres G, Par G, Par A, Szalay F, Lakatos PL, Antal-Szalmas P, Papp M. Loss of tolerance to gut immunity protein, glycoprotein 2 (GP2) is associated with progressive disease course in primary sclerosing cholangitis. *Sci Rep.* 2018 Jan 10;8(1):399. doi: 10.1038/s41598-017-18622-1. PubMed PMID: 29321484; PubMed Central PMCID: PMC5762861.
- [439] Papp M, Sipeki N, Tornai T, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Roggenbuck D, Fechner K, Stöcker W, Antal-Szalmas P, Veres G, Lakatos PL. Rediscovery of the Anti-Pancreatic Antibodies and Evaluation of their Prognostic Value in a Prospective Clinical Cohort of Crohn's Patients: The Importance of Specific Target Antigens [GP2 and CUZD1]. *J Crohns Colitis.* 2015 Aug;9(8):659-68. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv087. Epub 2015 May 12. PubMed PMID: 25968583.
- [440] Sipeki N, Davida L, Palyu E, Altorjay I, Harsfalvi J, Szalmas PA, Szabo Z, Veres G, Shums Z, Norman GL, Lakatos PL, Papp M. Prevalence, significance and predictive value of antiphospholipid antibodies in Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 2015 Jun 14;21(22):6952-64. doi: 10.3748/wjg.v21.i22.6952. PubMed PMID: 26078573; PubMed Central PMCID: PMC4462737.
- [441] Tornai T, Palyu E, Vitalis Z, Tornai I, Tornai D, Antal-Szalmas P, Norman GL, Shums Z, Veres G, Dezsöfi A, Par G, Par A, Orosz P, Szalay F, Lakatos PL, Papp M. Gut barrier failure biomarkers are associated with poor disease outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2017 Aug 7;23(29):5412-5421. doi: 10.3748/wjg.v23.i29.5412. PubMed PMID: 28839442; PubMed Central PMCID: PMC5550791.
- [442] Jendrek ST. SAT-387 - Autoreactive IgA Antibodies against the Pancreatic Major Glycoprotein 2 are Associated with Primary Sclerosing Cholangitis and Related Biliary Tract Cancer. *J. Hepatol.* 2016; 64 (S647). Abstract
- [443] Papp M. Target-specific anti-pancreatic antibodies are frequent in patients with primary sclerosing cholangitis and associated with poor disease outcome. In *Falk Symposia 201 - Gut-Liver Interactions: From IBD to NASH.* 2016; 33–34. Abstract
- [444] Jendrek ST, Gotthardt D, Nitzsche T, Widmann L, Korf T, Michaels MA, Weiss KH, Liaskou E, Vesterhus M, Karlsen TH, Mindorf S, Schemmer P, Bär F, Teegen B, Schröder T, Ehlers M, Hammers CM, Komorowski L, Lehnert H, Fellermann K, Derer S, Hov JR, Sina C. Anti-GP2 IgA autoantibodies are associated with poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 2017 Jan;66(1):137-144. doi: 10.1136/gutjnl-2016-311739. Epub 2016 Jul 12. PubMed PMID: 27406039.
- [445] Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC, van Nieuwkerk KM, Drenth JP, Witteman BJ, Tuynman HA, Naber AH, Kingma PJ, van Buuren HR, van Hoek B, Vleggaar FP, van Geloven N, Beuers U, Ponsioen CY; EpiPSCPBC Study Group. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2013 Dec;58(6):2045-55. doi: 10.1002/hep.26565. Epub 2013 Oct 17. PubMed PMID: 23775876.
- [446] Yanai H, Matalon S, Rosenblatt A, Awadie H, Berdichevski T, Snir Y, Kopylov U, Katz L, Stein A, Mlynarsky L, Tulchinsky H, Konikoff FM, Horin SB, Braun M, Ben-Ari Z, Chowers Y, Baruch Y, Shibolet O, Dotan I. Prognosis of primary sclerosing cholangitis in Israel is independent of coexisting inflammatory bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2015 Feb;9(2):177-84. PubMed PMID: 25518055.

- [447] Broomé U, Olsson R, Lööf L, Bodemar G, Hultcrantz R, Danielsson A, Prytz H, Sandberg-Gertzén H, Wallerstedt S, Lindberg G. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut*. 1996 Apr;38(4):610-5. PubMed PMID: 8707097; PubMed Central PMCID: PMC1383124.
- [448] Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann BC, Westaby D, Williams R. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 1991 Jun;100(6):1710-7. PubMed PMID: 1850376.
- [449] Michaels MA, Jendrek ST, Korf T, Nitzsche T, Teegen B, Komorowski L, Derer S, Schröder T, Baer F, Lehnert H, Büning J, Felleman K, Sina C. Pancreatic Autoantibodies Against CUZD1 and GP2 Are Associated with Distinct Clinical Phenotypes of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Dec;21(12):2864-72. doi: 10.1097/MIB.0000000000000564. PubMed PMID: 26273818.
- [450] Degenhardt F, Dirmeier A, Lopez R, Lang S, Kunst C, Roggenbuck D, Reinhold D, Szymczak S, Rogler G, Klebl F, Franke A, Rieder F. Serologic Anti-GP2 Antibodies Are Associated with Genetic Polymorphisms, Fibrostenosis, and Need for Surgical Resection in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Nov;22(11):2648-2657. PubMed PMID: 27753692; PubMed Central PMCID: PMC5082182.
- [451] Duc M, Johansen FE, Corthésy B. Antigen binding to secretory immunoglobulin A results in decreased sensitivity to intestinal proteases and increased binding to cellular Fc receptors. *J Biol Chem*. 2010 Jan 8;285(2):953-60. doi: 10.1074/jbc.M109.059220. Epub 2009 Nov 12. PubMed PMID: 19910466; PubMed Central PMCID: PMC2801296.
- [452] Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Dec;25(6):727-39. doi: 10.1016/j.bpg.2011.10.009. Review. PubMed PMID: 22117638; PubMed Central PMCID: PMC3236286.
- [453] Mossman KL, Mian MF, Lauzon NM, Gyles CL, Lichty B, Mackenzie R, Gill N, Ashkar AA. Cutting edge: FimH adhesin of type 1 fimbriae is a novel TLR4 ligand. *J Immunol*. 2008 Nov 15;181(10):6702-6. PubMed PMID: 18981086.
- [454] Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, Schwabe RF. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med*. 2007 Nov;13(11):1324-32. Epub 2007 Oct 21. PubMed PMID: 17952090.
- [455] Hall JC, Rosen A. Type I interferons: crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Jan;6(1):40-9. doi: 10.1038/nrrheum.2009.237. Review. PubMed PMID: 20046205; PubMed Central PMCID: PMC3622245.
- [456] Roggenbuck D, Reinhold D, Werner L, Schierack P, Bogdanos DP, Conrad K. Glycoprotein 2 antibodies in Crohn's disease. *Adv Clin Chem*. 2013;60:187-208. Review. PubMed PMID: 23724745.
- [457] Mydock-McGrane LK, Cusumano ZT, Janetka JW. Mannose-derived FimH antagonists: a promising anti-virulence therapeutic strategy for urinary tract infections and Crohn's disease. *Expert Opin Ther Pat*. 2016;26(2):175-97. doi: 10.1517/13543776.2016.1131266. Epub 2016 Jan 22. Review. PubMed PMID: 26651364.
- [458] Dreux N, Denizot J, Martinez-Medina M, Mellmann A, Billig M, Kisiela D, Chattopadhyay S, Sokurenko E, Neut C, Gower-Rousseau C, Colombel JF, Bonnet R, Darfeuille-Michaud A, Barnich N. Point mutations in FimH adhesin of Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* enhance intestinal inflammatory response. *PLoS Pathog*. 2013 Jan;9(1):e1003141. doi: 10.1371/journal.ppat.1003141. Epub 2013 Jan 24. PubMed PMID: 23358328; PubMed Central PMCID: PMC3554634.
- [459] Gouin SG. Repurposing *Escherichia coli* antiadhesives in Crohn's disease. *Future Med Chem*. 2016 Oct;8(16):1903-1906. Epub 2016 Sep 21. PubMed PMID: 27652715.
- [460] Gabbiani G, Ryan GB, Lamelin JP, Vassalli P, Majno G, Bouvier CA, Cruchaud A, Lüscher EF. Human smooth muscle autoantibody. Its identification as antiactin antibody and a study of its binding to "nonmuscular" cells. *Am J Pathol*. 1973 Sep;72(3):473-88. PubMed PMID: 4125700; PubMed Central PMCID: PMC1904020.
- [461] Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, Dalekos GN, Krawitt EL, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW; International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322. PubMed PMID: 18537184.
- [462] Chretien-Leprince P, Ballot E, Andre C, Olsson NO, Fabien N, Escande A, Oksman F, Dubuquoi S, Jego S, Goetz J, Chevailler A, Sanmarco M, Humbel RL, Johanet C. Diagnostic value of anti-F-actin antibodies in a French multicenter study. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1050:266-73. PubMed PMID: 16014542.

- [463] Clemente MG, Musu MP, Troncone R, Volta U, Congia M, Ciacci C, Neri E, Not T, Maggiore G, Strisciuglio P, Corazza GR, Gasbarrini G, Cicotto L, Sole G, Fasano A, De Virgili S. Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2004 Aug;99(8):1551-6. PubMed PMID: 15307876.
- [464] Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology.* 2013 Sep;145(3):521-36. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.052. Epub 2013 Jul 1. Review. PubMed PMID: 23827861; PubMed Central PMCID: PMC3815445.
- [465] Guo S, Al-Sadi R, Said HM, Ma TY. Lipopolysaccharide causes an increase in intestinal tight junction permeability in vitro and in vivo by inducing enterocyte membrane expression and localization of TLR-4 and CD14. *Am J Pathol.* 2013 Feb;182(2):375-87. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.10.014. Epub 2012 Nov 29. PubMed PMID: 23201091; PubMed Central PMCID: PMC3562736.
- [466] Couto CA, Bittencourt PL, Porta G, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ, Guardia BD, Cançado EL. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 2014 Feb;59(2):592-600. doi: 10.1002/hep.26666. Epub 2013 Dec 20. PubMed PMID: 23929663.
- [467] Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology.* 1996 Nov;24(5):1068-73. PubMed PMID: 8903377.
- [468] Wiencke K, Karlsen TH, Boberg KM, Thorsby E, Schrupf E, Lie BA, Spurkland A. Primary sclerosing cholangitis is associated with extended HLA-DR3 and HLA-DR6 haplotypes. *Tissue Antigens.* 2007 Feb;69(2):161-9. PubMed PMID: 17257319.
- [469] Bowlus CL, Li CS, Karlsen TH, Lie BA, Selmi C. Primary sclerosing cholangitis in genetically diverse populations listed for liver transplantation: unique clinical and human leukocyte antigen associations. *Liver Transpl.* 2010 Nov;16(11):1324-30. doi: 10.1002/lt.22161. PubMed PMID: 21031548; PubMed Central PMCID: PMC2967453.
- [470] Boberg KM, Spurkland A, Rocca G, Egeland T, Saarinen S, Mitchell S, Broomé U, Chapman R, Olerup O, Pares A, Rosina F, Schrupf E. The HLA-DR3,DQ2 heterozygous genotype is associated with an accelerated progression of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2001 Aug;36(8):886-90. PubMed PMID: 11495087.
- [471] Hov JR, Boberg KM, Taraldsrud E, Vesterhus M, Boyadzhieva M, Solberg IC, Schrupf E, Vatn MH, Lie BA, Molberg Ø, Karlsen TH. Antineutrophil antibodies define clinical and genetic subgroups in primary sclerosing cholangitis. *Liver Int.* 2017 Mar;37(3):458-465. doi: 10.1111/liv.13238. Epub 2016 Sep 13. PubMed PMID: 27558072.
- [472] Sjöberg K, Lindgren S, Eriksson S. Frequent occurrence of non-specific gliadin antibodies in chronic liver disease. Endomysial but not gliadin antibodies predict coeliac disease in patients with chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1997 Nov;32(11):1162-7. PubMed PMID: 9399399.
- [473] Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Drygiannakis D, Niniraki M, Tzardi M, Koulentaki M, Dimoulios P, Mouzas I, Kouroumalis E. Primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis are not associated with coeliac disease in Crete. *BMC Gastroenterol.* 2002;2:5. Epub 2002 Mar 14. PubMed PMID: 11914139; PubMed Central PMCID: PMC102761.
- [474] Reichelt KL, Jensen D. IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2004 Oct;110(4):239-41. PubMed PMID: 15355487.
- [475] Rensch MJ, Szykowski R, Shaffer RT, Fink S, Kopecky C, Grissmer L, Enzenhauer R, Kadakia S. The prevalence of celiac disease autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol.* 2001 Apr;96(4):1113-5. PubMed PMID: 11316156.
- [476] Björnsson E, Cederborg A, Akvist A, Simren M, Stotzer PO, Bjarnason I. Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol.* 2005 Sep;40(9):1090-4. PubMed PMID: 16211716.
- [477] Matysiak-Budnik T, Moura IC, Arcos-Fajardo M, Lebreton C, Ménard S, Candalh C, Ben-Khalifa K, Dugave C, Tamouza H, van Niel G, Bouhnik Y, Lamarque D, Chaussade S, Malamut G, Cellier C, Cerf-Bensussan N, Monteiro RC, Heyman M. Secretory IgA mediates retrotranscytosis of intact gliadin peptides via the transferrin receptor in celiac disease. *J Exp Med.* 2008 Jan 21;205(1):143-54. doi: 10.1084/jem.20071204. Epub 2007 Dec 31. PubMed PMID: 18166587; PubMed Central PMCID: PMC2234361.
- [478] Moreau R, Jalan R, Arroyo V. Acute-on-Chronic Liver Failure: Recent Concepts. *J Clin Exp Hepatol.* 2015 Mar;5(1):81-5. doi: 10.1016/j.jceh.2014.09.003. Epub 2014 Oct 3. Review. PubMed PMID: 25941435; PubMed Central PMCID: PMC4415197.