

## Válaszok Dr. Széll Márta opponensi véleményére

Nagyon köszönöm Széll Márta Professzornő alapos, részletes bírálatát, előremutató javaslatait és támogató állásfoglalását. A válaszaimat az alábbiakban részletezem:

**1. kérdés:** *A Jelölt utal arra, hogy (47. oldal), hogy a gastrointestinalis és urogenitális traktusban nem találtak eltérést sem a gyomorürülés, sem a hólyagműködés tekintetében az anti-m3AChR autoantitestekkel rendelkező SS betegekben, holott ott is magas az m3AChR kifejeződése és fontos szerepet tölt be a paraszimpatikus szabályozásban. A Jelölt meglátása szerint mi lehet az oka ennek a szervspecifikus különbségnek — mármint annak, hogy a kisnyálmirigyekben patogenetikai tényező az autoantitest jelenléte, a gastrointestinalis és urogenitális traktusban azonban nem?*

Véleményem szerint az anti-m3AChR antitestek pathogenetikai szerepével kapcsolatban nincs elég bizonyíték ahhoz, hogy megalapozott véleményt tudnék mondani. Ugyan a kisnyálmirigy-beli kötődést kimutattuk, valamint állatkísérletekben (1,2) és humán nyálmirigy sejtvonalon (3, 4) igazolták, hogy a Sjögren szindrómás (SS) betegek szérumából tisztított IgG specifikusan gátolja a cholinerg agonista által kiváltott intracelluláris jelátviteli folyamatokat, továbbá leírták, hogy ugyanezen IgG negatívan befolyásolja az aquaporin-5 víz-szekréciós fehérje fiziológiás lokalizációját (5), végül egyetlen vizsgálat összefüggést mutatott az általuk vizsgált SS-s betegpopuláción belül a száraz tünetek súlyossága és az anti-m3AChR antitestek mennyisége között (6), de ezen – nagyrészt reprodukálatlan ill. ellentmondásos – adatok alapján nem mondhatjuk ki, hogy ezen autoantitestek nyálmirigy-beli kötődése bizonyosan okozója a mirigy-diszfunkciónak. Sjögren szindrómához hasonlóan szisztémás sclerosiban (scleroderma) is leírták anti-m3AChR antitestek jelenlétét a betegek szérumában (7), és azt, hogy ezek gátolják a kísérleti állatok cholinerg stimuláció által létrejövő colon simaizom összehúzódását (8), de ebben a betegségben, ahol a gastrointestinalis motilitászavar sokkal gyakoribb és súlyosabb, mint SS-ben, sincsenek információink arról, hogy ezek milyen mértékben játszanak szerepet a betegek tüneteinek kialakításában.

Ennek több oka lehet. A gastrointestinalis motilitás és a húgyhólyag-ürülés szabályozásában számos más mediátor is részt vesz, különösen az előbbi vonatkozásában a paraszimpatikus idegrendszer csak mérsékelt súllyal szerepel. Ezen belül nemcsak az m3AChR, hanem a paraszimpatikus ganglionokban található nikotinszerű acetilkolin receptorok szabályozó szerepe is fontos, ezek funkcionális károsodását is leírták, részben autonóm neuropathia következtében, de a ganglionáris acetilkolin receptorok ellen is kimutathatók autoantitestek mind SS-ben, mind sclerodermában (9). Másrészt nemhogy ok-okozati kapcsolatot, de egyszerű korrelációt is nagyon nehéz kimutatni a szérumban található antitestek mennyisége és egyes klinikai tünetek súlyossága között, mert egyrészt jelenleg sincs megbízhatóan validált standard immundiagnosztikai mérőmódszer az anti-m3AChR mérésére, mint ahogy a gastrointestinalis motilitás-zavarok objektív, számszerűsíthető jellemzésére sem. A könny- és nyáltermelés értékei pedig jellemzően minimálisak SS-ben, az értékek alacsony variabilitása is nehezíti a statisztikai összefüggések kimutatását. Így csak igen nagyszámú betegen végzett precíz, ismételt mérések mellett lehetne esetleg bizonyító erejű adatokat kapni.

**2. kérdés:** *Van-e róla tudomása, hogy más kutatócsoportok pSS betegek gasztrointesztinális és/vagy urogenitális traktusában végeztek az övékhez hasonló részletes fénymikroszkópos*



*és/vagy elektronmikroszkópos vizsgálatokat az immundepozitumok detektálására? Ha igen, akkor milyen eredmény(ek)re és következtetés(ek)re jutottak?*

Az általam megismert szakirodalmi adatok között nem szerepelt olyan, melyben a gastrointestinalis vagy urogenitalis rendszer vonatkozásában fény- vagy elektronmikroszkópos immunhisztokémiai vizsgálatok történtek volna. Azok az kutatások, melyek az anti-m3AChR antitestek fenti szervekre gyakorolt hatását vizsgálták, mind izomkontraktilitást, elektromyographiás aktivitást vagy intracelluláris calcium fluxot vizsgáltak csak, állati bél simaizom szövet-preparátumokon (10, 11), illetve húgyhólyag simaizom preparátumokon (12, 13). Az említett másik betegségben, systemás sclerosisban fénymikroszkópos immunfluoreszcens vizsgálatokat végeztek, melyek során azt találták, hogy systemás sclerosisos betegek szérumból tisztított IgG a kísérleti állatok colonjában a plexus myentericusban intenzív kötődést mutat a neuronokhoz (14). Konfokális mikroszkópos vizsgálatok nagyfokú ko-lokalizációt mutattak az m3AChR-rel.

**3. kérdés:** *A Jelölt a 86. oldalon — a téma megvitatása során — azt írja, hogy a cholinerg agonistákkal végzett terápiás megközelítések nem vezettek sikerre pSS-ben, feltehetően az receptorok immun komplex általi lefedettsége miatt. Történt-e kísérlet olyan terápiás megközelítésre, amelyben cholinerg agonistát kombináltak B-sejteket gátló célzott terápiával (rituximab)?*

A B-sejt depletáló rituximabbal végzett nagyobb, randomizált kontrollált vizsgálatok során vegyes eredmények születtek arra vonatkozóan, hogy a szer javítja-e a nyálmirigyek exokrin funkcióját. A két friss és legnagyobb vizsgálat közül a TEARS studyban nem találtak sem szubjektív, sem méréssel alátámasztott objektív javulást a nyáltermelésben (15). A TRACTISS vizsgálatban az elsődleges végpont (a fáradékonyság vagy szájszáradás mértékének legalább 30%-os csökkenése) vonatkozásában nem találtak különbséget, viszont a rituximab-kezelt csoportban szignifikánsan nagyobb mértékben javult a nem-stimulált nyáltermelés, mint a placebót kapók körében (16). A további RCT-k közül egyesekben kimutattak javulást a nyáltermelésben (17), más esetekben nem (18). Azonban egyik vizsgálatban sem kombinálták a rituximabot cholinerg agonistával, és a ClinicalTrials.gov oldalon sem találtam ilyen közleményt.

*A dolgozat második harmada a Jelöltnek az SLE-ben végzett immunpathogenetikai vizsgálatait összegzi. Ezeknek a vizsgálatoknak a fókuszában a gelectin-1 (Gal-1) molekula szerepének tisztázása áll. SLE-s betegekből származó mintákon, valamint in vitro sejtes vizsgálatokkal teljesen egybecsengő módon igazolták, hogy a Gal-1 molekulának —akár endogénen termelt, akár exogén — fontos szerepe van a T-sejt apoptózis gátlásában, így a betegség pathogenezésében. A téma továbbra is nyitott kérdése, hogy miért van szükség endogénen termelődő Gal-1-re a T-sejtek exogén Gal-1-gelel történő apoptózis indukciójához*

**4. kérdés:** *Ismer-e a Jelölt más olyan molekulát, amely akár immunsejtekben, akár nem immunsejtekben hasonlóképpen fejti ki hatását, és esetleg ebben az esetben felfedésre került a mechanizmus is, amellyel az adott molekula intracelluláris kifejeződése és ugyanazon molekula exogén hatása valamilyen módon összegződik az sejt működésének szabályozásában?*

Az intracellulárisan megjelenő Gal-1 funkcióiról nagyon keveset tudunk, és biztonsággal nem tudnék véleményt formálni arról, hogy ezen ismert funkcióknak lehet-e közük az általunk leírt összefüggéshez. Az egyik ismert funkcióról, ami a pre-mRNS sejtmag-beli splicing szabályozása (19, 20), nem valószínű, hogy köze lenne az extracelluláris Gal-1 felé mutatott



apoptotikus érzékenység befolyásolásában. A másik ismert funkciója a Ras oncogén sejtmembránhoz kötésének és így aktivitásának elősegítése (21), és mivel a Ras fontos szerepet játszik a sejtproliferáció, sejthalál ill. túlélés szabályozásában, nem zárható ki, hogy az intracelluláris Gal-1 ezen funkciója szerepet játszhat az extracelluláris Gal-1 apoptotikus hatásainak szabályozásában, de ezt igazoló vizsgálatok tudomásom szerint nem történtek. Nem ismerek olyan molekulát, mellyel kapcsolatban hasonló szabályozási mechanizmust feltártak volna, és laboratóriumi kutatócsoportunk tagjainak sem volt ilyen információjuk.

*Rendkívül elegáns és jól szemléltetett vizsgálatban igazolta a Jelölt, hogy a Gal-1-et expresszáló HeLa sejtekkel immunszinapszist kialakító Jurkat sejtekben az Lck tirozin kináz a sejt immunológiai szinapszistól távoli oldalán szekvesztrálódik. Mivel az Lck a T-sejt receptoron keresztüli jelátvitel egyik korai résztvevője, a Jelölt ezen megfigyelése jól alátámasztja a Gal-1 SLE immunpathogenezisében betöltött szerepével kapcsolatos hipotézisét.*

**5. kérdés:** *A Jelölt a téma diszkutálásakor a 89-90. oldalon leírja, hogy az Lck aktiválásának fontos lépése az, amikor az MHC antigén komplex és a T-sejt receptor kapcsolódásának következtében aktiválódó CD45 foszfatáz az Lck 505-ös pozícióban levő tirozinjának gátló foszfor csoportját eltávolítja. Jelölt meglátása szerint ennek az enzimátikus lépésnek a specifikus gátlása/serkentése jelenthet-e potenciális terápiás lehetőséget?*

Az Lck enzim modulálásával kapcsolatban a szakirodalomban több közlemény foglalkozik a kiméra antigénreceptor T-sejtekkel (CAR-T-sejtek) végzett tumorelles terápia optimalizálásával. Alapkísérletes adat, hogy a PTPN22 foszfatáz delécioja fokozza az Lck aktivitását, ami együtt járt a CAR-T sejtek aktiválódásának és tumorszövetbe történő inváziójának fokozódásával (22). Egy másik vizsgálatban asparagin adagolása fokozta az Lck aktivitását CD8 citotoxikus T-sejtekben, aminek tumorelles immunválasz javításában lehet hasznosítható szerepe (23).

Az Lck fokozott expresszióját számos autoimmun és egyéb immunmediált betegségben is kimutatták, pl. asthma bronchialisban, 1. típusú diabetes mellitusban, SLE-ben, RA-ban, dermatomyositisben, gyulladásos bélbetegségekben (24). Gátlásával kapcsolatban is vannak preklinikai vizsgálati eredmények. A  $\beta$ ig-h3, egy a pancreasban kimutatható szekretált fehérje specifikusan gátolja az Lck enzimet, és a következményes T-sejt-gátlás révén állatkísérletben képes meggátolni I. típusú diabetes mellitus kialakulását (25). Egy másik állatkísérletes modellben (26) egy orálisan adható kis molekulájú szelektív Lck-inhibitor hatékonyan gátolta az allograft kilökődést egérben, szintén a T-sejtek aktiválódásának visszaszorítása révén. RA-ban pedig a szolubilis IgD-t kötő IgD-Fc-IgG fúziós fehérje, ami az IgD és az IgG1 Fc fragmentseinek rekombináns fúziós fehérje-terméke, hatékonyan gátolja a kollagén-indukált arthritis tüneteinek kifejlődését a T-sejtek gátlása, és specifikusan az Lck gátlása révén (27). Az arthritises egerekben az Lck expressziója magasabb volt, mint a kontrollokból, és a fúziós fehérje ezt szignifikánsan csökkentette. Mivel RA-ban a szerzők azt találták, hogy a szérumban IgD szint korrelál a betegség aktivitásával, a kapott eredményeknek humán terápiás vonatkozásai is lehetnek. Véleményem szerint, bár tudomásom szerint gyulladásos betegségek kezelésére szánt Lck inhibitor kifejlesztése még nem jutott el a humán kipróbálásig, de mind elméleti szempontból, mind az ismertetett preklinikai eredmények alapján reális terápiás útvonal lehet az Lck enzim aktivitásának modulálása.

*A dolgozat egyik — véleményem szerint — legérdekesebb része a T-sejtek glikozilációs mintázatának tanulmányozásával kapcsolatos és értékes megállapításokat tesz a pSS-ben szenvedő betegek és az egészséges kontrollok összehasonlítása kapcsán. A Jelölt megállapította, hogy az SLE-s betegek T-sejtjeinek glikozilációs mintázata és annak*



*indukálhatósága eltér az egészséges egyénétől. A glikozilációs mintázat szabályozása elsősorban transzkripciós szinten folyik és a Jelölt azonosította és vizsgálta is azokat a géneket, amelyek kifejeződésének változása feltehetően felelős az SLE-ben megfigyelhető glikozilációs eltérésekért.*

**6. kérdés:** *Az alfa-mannozidázokat, valamint a szialsav sapka kialakításában részt vevő egyes enzimeket kódoló gének nem mutattak a Jelölt mérései során expressziós változásokat. Ismert-e olyan humán kórkép, amelyben ezeknek a molekulacsaládoknak az expressziója változik meg?*

Két független preklinikai vizsgálat is felvetette, hogy az alfa-1,2-mannosidase expressziójának gátlása regulátor T-sejtekben megakadályozza, hogy a regulátor T-sejtek hatékonyan kifejtsék rejekciót gátló hatásukat allograft rejekció kísérletes modelljében (28) (29). Azonban humán mintákon nem találtak összefüggést a rejekció és a regulátor T-sejtekben kifejeződő alfa-1,2-mannosidase szintje között (30).

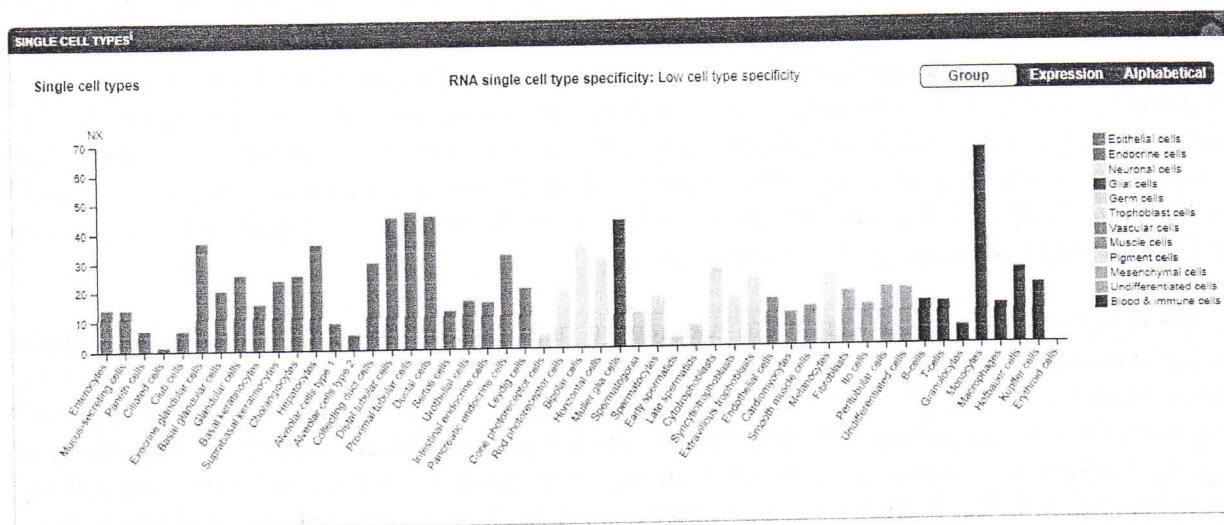
A sejtfelszíni szializáltság, amint a közleményünkben is említettük, újabban egyre nagyobb hangsúlyt kap az onkológiában mint prognosztikai jelentőségű biomarker. Hepatocelluláris carcinómában pl. az ST6Gal-I (ST6 beta-galactoside alpha-2,6-sialyltransferase 1) fokozott expressziója elősegíti a tumorsejtek proliferációját és az immun-escape jelenséget, pl. a CD147, a matrix-metalloproteináz-9, -2 ill. -7 fokozott termelődése révén. Továbbá az ST6Gal-I-upreguláció gátolta a tumorelles CD8 T-sejtek proliferációját, fokozta az IL-10 és a TGF- $\beta$ 1 szekrécióját, míg az IFN- $\gamma$  és a TNF- $\alpha$  termelődését csökkentette (31). Ezen kívül az ST6GAL1 gén egyik variánsát (rs16861329) diabetes mellitusra is hajlamosítónak találták, és egy kínai populáción végzett GWAS vizsgálat során e génvariánst psoriasisban is fogékonysági allélként azonosították (32). Ezt az eredményt további populációkon nem erősítették meg, és funkcionális következménye sem tisztázott. Rheumatoid arthritis vonatkozásában pedig az IL23 hatásainak vizsgálata során derült fény releváns információra: kollagén-indukált arthritisben IL23 knock-out és vad típusú egereket hasonlítottak össze, és az IL23 jelenléte fokozta a CII kollagént tartalmazó immunkomplexek proinflammatorikus aktivitását, valamint ehhez hasonlóan K/BxN szérumban indukált arthritisben is a szérumban arthritist generáló hatását (33). Ezen hatások függetlenek voltak az IL23 T-sejtekre és egyéb gyulladásos sejtekre kifejtett hatásaitól, valamint az antitestek osztályától, mennyiségétől is, viszont az IL23 hatására kialakult különbség okát a szerzők az antitestek glikozilációs mintázatának megváltoztatásában találták meg. Mindkét modellben az IgG szialsav tartalma magasabb volt IL23-/- egerekben, mint a vad típus esetén, ami csökkent arthritogén aktivitással járt, és ez IL23 knock-out egerekben szupprimált  $\alpha$ 2,6-sialyltransferase-1 (ST6GAL1) mRNS és fehérje expresszióval társult. Vagyis úgy tűnik, az IL23 közvetlenül vagy közvetve gátolja az ST6GAL1 expresszióját, és ez az IgG csökkent szializáltsága miatt az antitestek fokozott proinflammatorikus aktivitását okozza. Ahogy a közleményben is említettük, az immunglobulinok glikozilációjának megváltozását sok immunmediált kórképben leírták, ebben a glikozilációs enzimlánc tagjai expressziójának illetve aktivitásának megváltozása játszik kulcsszerepet (34). Az ST6GAL1 hepatocita-specifikus ablációja és a következményes csökkent hepatocita-felszíni szializáció a nem-alkoholos steatohepatitis pathogenesisében is szerepet játszhat, macrophagok aktiválása révén, proinflammatorikus hatású lektinek közvetítésével (35). Végül az OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) adatbázisban két olyan humán betegséget találtam, melyek a glikozilációs enzimek genetikai hiányára vezethetők vissza. Az ST3GAL3 gén mutációja felelős a „developmental and epileptic encephalopathy-15 (DEE15)” kórképert; a NEU1 génjének homozigóta mutációja pedig az I. és II. típusú sialidosisért felel, ami egy lizoszomális raktározási betegség



A Jelölt kimutatta azt is, hogy az SLE-s betegek T-sejtjeiben a TMEM203 fehérje fokozott expressziót mutat, és a Bevezetésben utal rá, hogy méréseiket az inicializálta, hogy egy kollaboráló partnerük kimutatta a TMEM203 szerepét a makrofágok jelátviteli folyamataiban.

**7. kérdés:** A TMEM203 kifejeződése immunsejt specifikus, vagy egyéb sejtekben is kifejeződik? Ha igen, akkor mi a funkciója ezekben a sejtekben?

A TMEM203 egy evolúció során nagy mértékben megőrzött struktúrájú transzmembrán fehérje, génje a 9-es kromoszómán helyezkedik el. A Human Protein Atlas adatbázis (<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000187713-TMEM203/celltype>) adatai alapján számos sejtfeleségben kifejeződik, legmagasabb expressziót monocytákon mutat, de jelentős az expressziója a többi haemopoetikus sejtben, valamint epithelialis szövetekben is, ahogy az az atlaszból kimásolt képen látható:



A TMEM203-mal kapcsolatban a miénkkel együtt két közlemény lelhető fel a Pubmed-ben. A másik cikk (36) azt ismerteti, hogy a TMEM203 az endoplasmaticus reticulum membránfehérjéinek szabályozása révén fontos szerepet játszik az intracelluláris calcium-jel alakításában spermatoctákban, és fontosságát jelzi, hogy deléciója teljes mértékben megszünteti a spermatogenesisist.

A dolgozat harmadik, klinikai fókuszú részében a Jelölt fontos és klinikailag releváns különbségeket tárt fel az antifoszfolipid szindrómával (APS) társult és az anélkül manifestálódó SLE között. Az egyik fontos megfigyelés az ismétlődő spontán vetélések nagyobb aránya az SLE+APS betegcsoportban, összevetve az SLE APS nélkül betegcsoporttal. A 80. oldalon található II. Táblázatban  $n=52$  és  $n=172$  betegszám került feltüntetésre a két csoportra. A klinikai képet jellemző manifestációk közül az ismétlődő spontán vetélés az egyedüli, amely csak a női alpopulációban értelmezhető.

**8. kérdés:** Hány nőt vontak be a tanulmányba? Van-e valamilyen markáns különbség az SLE-s és az SLE+APS várandósok gondozása között?

Az SLE + APS betegek között 49/52, az SLE + APA betegek között 45/53, míg az APA nélküli SLE-sek között 110/119 beteg volt nő. A nemek megoszlása között nem szignifikáns az eltérés, bár látható, hogy az APA-pozitív csoportban valóban inkább az APS alcsoportban jelentősebb a női dominancia, a terhességi szövődmények kritériumba foglalása miatt.

Az antifoszfolipid antitest-pozitív SLE-s betegek terhesség alatti gondozása során kulcsfontosságú és az APA-negatívakkal szemben markáns különbség, hogy anticoaguláns kezelést kell folytatni, alacsony molekulásúlyú heparin (LMWH) formájában, lehetőleg már a



fogantatástól kezdve legalább a gyermekágyi időszak végéig. Emellett a 30. hétig aspirin adása is javasolt. Amennyiben a betegnek tünetmentes APA-hordozása van csak, akkor az LMWH-t elégséges preventív dózisban alkalmazni, amennyiben korábbi thromboemboliás szövődmény miatt egyébként is tartósan anticoagulálva volt, akkor terápiás dózist kell az LMWH-ból is alkalmazni, ha pedig az antifoszfolipid-tünetek közül csak a szülészeti manifesztációk szerepelnek az anamnézisben, akkor több tényező is befolyásolhatja a döntésünket az LMWH adagját illetően, de az ajánlások és a gyakorlat általában a teljes dózist preferálják.

*A dolgozat klinikai vonatkozású következő részében a Jelölt azokat az eredményeit ismerteti, amelyek a rheumatoid arthritis-ben (RA) és az ankylosing spondylitis-ben (AS) a biológiai terápiák leállítását követő esetek tanulmányozása során kaptak. Sikerrel azonosított olyan — elsősorban klinikai — prediktorokat, amelyek figyelembe vétele ajánlott az RA és AS páciensek körében a biológiai terápiáról való leállítás mérlegelése során. A hazai együttműködésben, nagyszámú beteg bevonásával végzett vizsgálat egy kiemelkedően fontos klinikai kérdést taglal, eredményeik nagyon jó egyezést mutatnak a nemzetközi irodalomban közöltekkel.*

**9. kérdés:** *A Jelölt a 82. oldalon azt írja, hogy az RA betegek 44,4, míg az AS betegek 41,1%-ában történt terápia váltás a biológikummal való kezelés során — mindkét betegcsoportban meglehetősen magas ez az arány. Mi indokolta a kezelés váltást, és a kezelés váltás ténye, majd a biológiai terápia befejezését követő kórlefolyás között volt-e összefüggés? Erre vonatkozó adatot, diszkussziót nem találtam a dolgozatban.*

A biológiai terápia váltása nem ritka esemény a napi gyakorlatban, valójában több kohorsz ismertetésében a miénknél nagyobb váltási gyakoriság is szerepel (37). Mivel sajnos még napjainkban is rendkívül kevés adattal rendelkezünk arra nézve, hogy milyen prediktorok segíthetnének a leghatékonyabb, így hosszú távon legjobban beváló terápia kiválasztásában, így nem ritka sem RA-ban, sem AS-ben, hogy egy beteg akár 4-5-6 biológikumot is kap néhány éves időszakon belül. A treat-to-target irányelvek, melyek arra sarkallják a kezelőorvost, hogy addig változtasson a terápián, amíg az elérhető legalacsonyabb betegség-aktivitást, kívánatos módon a komplett remissziót eléri, szintén alátámasztják e gyakorlat jogosultságát.

Az ismertetett kutatásunk során nem vizsgáltuk, hogy a biológiai terápiás váltások száma összefüggést mutat-e a leállítás utáni kórlefolyással. Az említettek miatt nehéz is lenne ilyen összefüggés értelmezése, mivel retrospektív elrendezés esetén nem tudunk különbséget tenni a többszörös terápiaváltások okai között, hiszen az lehet a treat-to-target irányelveket követő gondos beteggondozás következménye, de esetleges non-compliance illetve többszörös gyógyszer-intolerancia folyamánya is, illetve valódi, többszörösen terápia-refrakter súlyos eset is.

Az elmúlt évek prospektív vizsgálatait áttekintve a többségük szintén nem vizsgálta a leállítást megelőző biológikum-váltások és a leállítást követő remisszió kapcsolatát (38-42), amelyek mégis, ott nem találtak közöttük összefüggést (43). Véleményem szerint kevésbé valószínű, hogy a váltások száma önmagában prediktív erővel bírna, hanem inkább a jól alátámasztott egyéb prediktív tényezők (tartósan alacsony betegség-aktivitás, anti-citrullinált peptid antitest-státusz, funkcionális státusz, dohányzás stb) kapcsolódó tényezője lehet – pl. ha többszörös váltás segítségével, de viszonylag rövid időn belül sikerült megtalálni azt a biológikumot, ami tartós remissziót hozott, akkor pozitív, ha hosszas kórlefolyás során terápia-refrakteritás miatt volt szükség a többszörös váltásra, akkor az időközben előrehaladó funkcionális károsodás kapcsán negatív prediktív tényező lehet a váltások magas száma.



## Felhasznált irodalom

1. Cavill D, Waterman SA, Gordon TP. Antibodies raised against the second extracellular loop of the human muscarinic M3 receptor mimic functional autoantibodies in Sjogren's syndrome. *Scand J Immunol.* 2004; 59(3):261-6.
2. Nguyen KH, Brayer J, Cha S, Diggs S, Yasunari U, Hilal G, Peck AB, Humphreys-Beher MG. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in nod mice. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(10):2297-306
3. Li J, Ha YM, Kü NY, Choi SY, Lee SJ, Oh SB, Kim JS, Lee JH, Lee EB, Song YW, Park K. Inhibitory effects of autoantibodies on the muscarinic receptors in Sjogren's syndrome. *Lab Invest.* 2004; 84(11):1430-8.
4. Dawson LJ, Stanbury J, enn N, Hasdimir B, Rogers SN, Smith PM. Antimuscarinic antibodies in primary Sjogren's syndrome reversibly inhibit the mechanism of fluid secretion by human submandibular salivary acinar cells. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(4):1165-73.
5. Lee BH, Gauna AE, Perez G, Park Y, Pauley KM, Kawai T, Cha S. Autoantibodies against muscarinic type 3 receptor in Sjögren's syndrome inhibit aquaporin 5 trafficking. *PLoS One.* 2013; 8(1):e53113.
6. Mona M, Mondello S, Hyon JY, Saleh W, Han K, Lee HJ, Ha YJ, Kang EH, Lee YJ, Cha S. Clinical usefulness of anti-muscarinic type 3 receptor autoantibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2021; 39(4):795-803.
7. Goldblatt F, Gordon TP, Waterman SA. Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma. *Gastroenterology.* 2002; 123(4):1144-50.
8. Singh J, Mehendiratta V, Del Galdo F, Jimenez SA, Cohen S, DiMarino AJ, Rattan S. Immunoglobulins from scleroderma patients inhibit the muscarinic receptor activation in internal anal sphincter smooth muscle cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009; 297(6):G1206-13.
9. Imamura M, Mukaino A, Takamatsu K, Tsuboi H, Higuchi O, Nakamura H, Abe S, Ando Y, Matsuo H, Nakamura T, Sumida T, Kawakami A, Nakane S. Ganglionic Acetylcholine Receptor Antibodies and Autonomic Dysfunction in Autoimmune Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(4):1332.
10. Park K, Haberberger RV, Gordon TP, Jackson MW. Antibodies interfering with the type 3 muscarinic receptor pathway inhibit gastrointestinal motility and cholinergic neurotransmission in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(5):1426-34.
11. Park K, Park S, Jackson MW. The inhibitory effects of antimuscarinic autoantibodies in the sera of primary Sjogren syndrome patients on the gastrointestinal motility. *Mol Immunol.* 2013; 56(4):583-7.
12. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2000; 43(7): 1647–54.

13. Wang F, Jackson MW, Maughan V, Cavill D, Smith AJ, Waterman SA, et al. Passive transfer of Sjögren's syndrome IgG produces the pathophysiology of overactive bladder. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3637–45.
14. Kumar S, Singh J, Kedika R, Mendoza F, Jimenez SA, Blomain ES, DiMarino AJ, Cohen S, Rattan S. Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: correlation with disease duration and effects of IVIG. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2016; 310(11):G1052-60.
15. Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Gottenberg JE, Chiche L, Hachulla E, Hatron PY, Goeb V, Hayem G, Morel J, Zarnitsky C, Dubost JJ, Pers JO, Nowak E, Saraux A. Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2014; 160(4):233-42.
16. Bowman SJ, Everett CC, O'Dwyer JL, Emery P, Pitzalis C, Ng WF, Pease CT, Price EJ, Sutcliffe N, Gendi NST, Hall FC, Ruddock SP, Fernandez C, Reynolds C, Hulme CT, Davies KA, Edwards CJ, Lanyon PC, Moots RJ, Roussou E, Giles IP, Sharples LD, Bombardieri M. Randomized Controlled Trial of Rituximab and Cost-Effectiveness Analysis in Treating Fatigue and Oral Dryness in Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69(7):1440-1450.
17. Meijer JM, Meiners PM, Vissink A, Spijkervet FK, Abdulahad W, Kamminga N, Brouwer E, Kallenberg CG, Bootsma H. Effectiveness of rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(4):960-8.
18. Dass S, Bowman SJ, Vital EM, Ikeda K, Pease CT, Hamburger J, Richards A, Rauz S, Emery P. Reduction of fatigue in Sjögren syndrome with rituximab: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(11):1541-4.
19. Park JW, Voss PG, Grabski S, Wang JL, Patterson RJ. Association of galectin-1 and galectin-3 with Gemin4 in complexes containing the SMN protein. *Nucleic Acids Res* 2001; 29(17): 3595–3602.
20. Ronald J Patterson 1, Kevin C Haudek, Patricia G Voss, John L Wang. Examination of the role of galectins in pre-mRNA splicing Methods. *Mol Biol* 2015; 1207:431-49.
21. Rotblat B. Galectin-1(L11A) Predicted from a Computed Galectin-1 Farnesyl-Binding Pocket Selectively Inhibits Ras-GTP. *Cancer Res*. 2004; 64:3112–8.
22. Wiede F, Lu KH, Du X, Liang S, Hochheiser K, Dodd GT, Goh PK, Kearney C, Meyran D, Beavis PA, Henderson MA, Park SL, Waithman J, Zhang S, Zhang ZY, Oliaro J, Gebhardt T, Darcy PK, Tiganis T. PTPN2 phosphatase deletion in T cells promotes anti-tumour immunity and CAR T-cell efficacy in solid tumours. *EMBO J*. 2020; 39(2):e103637.
23. Wu J, Li G, Li L, Li D, Dong Z, Jiang P. Asparagine enhances LCK signalling to potentiate CD8(+) T-cell activation and anti-tumour responses. *Nat Cell Biol*. 2021; 23(1):75-86.



24. Kumar Singh P, Kashyap A, Silakari O. Exploration of the therapeutic aspects of Lck: A kinase target in inflammatory mediated pathological conditions. *Biomed Pharmacother.* 2018; 108:1565-71.
25. Patry M, Teinturier R, Goehrig D, Zetu C, Ripoche D, Kim I-S, Bertolino P, Hennino A.  $\beta$ ig-h3 represses T cell activation in type 1 diabetes. *Diabetes* 2015; 64(12):4212-9.
26. Burchat A, Borhani DW, Calderwood DJ, Hirst GC, Li B, Stachlewitz RF. Discovery of A-770041, a src-family selective orally active lck inhibitor that prevents organ allograft rejection. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006; 16(1): 118-22.
27. Zhang J, Hu X, Dong X, Chen W, Zhang L, Chang Y, Wu Y, Wei W. Regulation of T Cell Activities in Rheumatoid Arthritis by the Novel Fusion Protein IgD-Fc-Ig. *Front Immunol.* 2020; 11: 755.
28. Long ET, Baker S, Oliveira V, Sawitzki B, Wood KJ, Alpha-1,2-mannosidase and hence N-glycosylation are required for regulatory T cell migration and allograft tolerance in mice. *PLoS One.* 2010; 5(1):e8894.
29. Sawitzki B, Bushell A, Steger U, Jones N, Risch K, Siepert A, Lehmann M, Schmitt-Knosalla I, Vogt K, Gebuhr I, Wood K, Volk HD. Identification of gene markers for the prediction of allograft rejection or permanent acceptance. *Am J Transplant.* 2007; 7(5):1091-102.
30. Iwase H, Kobayashi T, Kodera Y, Miwa Y, Kuzuya T, Iwasaki K, Haneda M, Katayama A, Takeda A, Morozumi K, Watarai Y, Uchida K, Nakao A. Clinical significance of regulatory T-cell-related gene expression in peripheral blood after renal transplantation. *Transplantation.* 2011; 91(2):191-8.
31. Wang L, Li S, Yu X, Han Y, Wu Y, Wang S, Chen X, Zhang J, Wang S. alpha2,6-Sialylation promotes immune escape in hepatocarcinoma cells by regulating T cell functions and CD147/MMP signaling. *J Physiol Biochem.* 2019; 75(2):199-207.
32. Wang H, Wang Z, Rani PL, Fu X, Yu W, Bao F, Yu G, Li J, Li L, Sun L, Yue Z, Zhao Q, Pan Q, Cao J, Wang C, Chi X, Wang Y, Yang Q, Mi Z, Liu H, Zhang F. Identification of PTPN22, ST6GAL1 and JAZF1 as psoriasis risk genes demonstrates shared pathogenesis between psoriasis and diabetes. *Exp Dermatol.* 2017; 26(11):1112-7.
33. Pfeiflel R, Rothe T, Ipseiz N, Scherer HU, Culemann S, Harrel U, Ackermann A, Seefried M, Kleyer A, Uderhardt S, Haugg B, Hueber AJ, Daum P, Heidkamp GF, Ge G, Böhm S, Lux A, Schuh W, Magorivska I, Nandakumar KS, Lönnblom E, Becker C, Dudziak D, Wuhler M, Rombouts Y, Koeleman CA, Toes R, Winkler TH, Holmdah R, Herrmann M, Blüm S, Nimmerjahn F, Schett G, Krönke G. Regulation of autoantibody activity by the IL-23–TH17 axis determines the onset of autoimmune disease *Nat Immunol.* 2017; 18(1): 104–13.
34. Kurata I, Matsumoto I, Ohyama A, Osada A, Ebe H, Kawaguchi H, Kaneko S, Kondo Y, Tsuboi H, Tomioka A, Kaji H, Sumida T. Potential involvement of OX40 in the regulation of autoantibody sialylation in arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78(11):1488-96.



35. Oswald DM, Zhou JY, Jones MB, Cobb BA. Disruption of hepatocyte Sialylation drives a T cell-dependent pro-inflammatory immune tone. *Glycoconj J*. 2020; 37(3):395-407.
36. Shambharkar PB, Bittinger M, Latario B, Xiong Z, Bandyopadhyay S, Davis V, Lin V, Yang Y, Valdez R, Labow MA. TMEM203 Is a Novel Regulator of Intracellular Calcium Homeostasis and Is Required for Spermatogenesis. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127480.
37. Chatzidionysiou K, Hetland ML, Frisell T, Di Giuseppe D, Hellgren K, Grintborg B, Nordström D, Peltomaa R, Aaltonen K, Trokovic N, Kristianslund EK, Kvien TK, Provan SA, Gudbjornsson B, Grondal G, Dreyer L, Kristensen LE, Jørgensen TS, Jacobsson LTH, Askling J. Effectiveness of a second biologic after failure of a non-tumor necrosis factor inhibitor as first biologic in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2021 Mar 1;jrheum.201467. Online ahead of print
38. Adalimumab dose tapering in patients with rheumatoid arthritis who are in long-standing clinical remission: results of the phase IV PREDICTRA study. Emery P, Burmester GR, Naredo E, Sinigaglia L, Lagunes I, Koenigsbauer F, Conaghan PG. *Ann Rheum Dis*. 2020 Aug;79(8):1023-1030.
39. Tanaka Y, Hirata S, Kubo S, et al. Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:389–95
40. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, et al. Sustained remission with etanercept tapering in early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014;371:1781–92
41. Fautrel B, Pham T, Alfaïate T, et al. Step-down strategy of spacing TNF-blocker injections for established rheumatoid arthritis in remission: results of the multicentre non-inferiority randomised open-label controlled trial (STRASS: Spacing of TNF-blocker injections in Rheumatoid Arthritis Study). *Ann Rheum Dis* 2016;75:59–67
42. Smolen JS, Nash P, Durez P, et al. Maintenance, reduction, or withdrawal of etanercept after treatment with etanercept and methotrexate in patients with moderate rheumatoid arthritis (PRESERVE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;381:918–29
43. Rech J, Hueber AJ, Finzel S, Englbrecht M, Haschka J, Manger B, Kleyer A, Reiser M, Cobra JF, Figueiredo C, Tony HP, Kleinert S, Wendler J, Schuch F, Ronneberger M, Feuchtenberger M, Fleck M, Manger K, Ochs W, Schmitt-Haendle M, Lorenz HM, Nuesslein H, Alten R, Henes J, Krueger K, Schett G Prediction of disease relapses by multibiomarker disease activity and autoantibody status in patients with rheumatoid arthritis on tapering DMARD treatment.. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(9):1637-44.

Szeged, 2021. július 22.

Dr. Kovács László