

Válaszok Dr. Bodolay Edit opponensi véleményére:

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

A 4. Ábrán (41. oldal) a kétféle antigén, a szintetikus KRSE és a rekombináns fúziós GST-KRSE peptid alkalmazásával kapott 492 nm-en mért OD értékeket mutatja. A 4. D. Ábrán a GST.KRSE ELISA vizsgálatkor a 0,4-nél nagyobb és a 0,4-0,3 OD tartományban levő esetek számát mutatja be. A 0,4-0,3 OD tartományban levő betegszám alacsonyabb volt, mint a 0,4-nél nagyobb OD értékű immunreakciót adó betegek száma. Mi magyarázza, hogy az antitest szintek értékei eltértek a két csoportban? Az alacsonyabb OD tartományban levő betegek tünetei enyhébbek voltak vagy kevesebb szervi eltérésük volt?

Az antitestszintek eltéréseit a módszer szenzitivitásával tudjuk magyarázni, vagyis, hogy a GST-vel történt fúzió jobban prezentálja, „láthatóvá teszi” az anti-m3AChR antitestek által felismert epitópokat, mint a KRSE szintetikus peptid. A 4/A ill. 4/B ábrákon jól látható ez a jobb diszkriminációs képesség abból is, hogy a GST-KRSE ELISA-ban a SS-s betegek értékei gyakorlatilag minden esetben a cut-off érték felett vannak, vagy mérsékelten, vagy nagyobb részükénél jelentősen, míg a KRSE ELISA-nál a SS-s és kontroll csoport értékei részben átfedést mutatnak, „egymásba csúsznak”. A 0,3-0,4 és a 0,4 feletti tartomány önkényesen megállapított határvonalakon alapul, a fentieket akartuk számszerűsíteni megadva egy alacsony pozitív és egy magas (a cut-off érték közel kétszerese felett kezdődő) tartományt.

Ebben a mérősorozatban nem vizsgáltunk korrelációt a betegség egyes klinikai tényezői, illetve az antitest-títerek között. Erre a következő, nagyobb esetszámú vizsgálatunk volt alkalmas, aminek eredményeit a 4.1.1.3. pontban ismertettem. Ebből kiemelhető, hogy az anti-m3AChR antitestek mennyisége pozitív korrelációt mutatott az extraglandularis szervi érintettségek számával.

A 6. Táblázatban (47. oldal) az anti-m3AChR antitest pozitív SS-s betegekben nem szignifikánsan ugyan, de magasabb volt az extraglandularis tünetek száma, de szignifikáns összefüggést az anti-m3AChR antitest és a leukopenia között találtak. Mivel magyarázható a leukopenia és az anti-m3AChR antitest közötti összefüggés?

Feltételezzük, hogy az anti-m3AChR-pozitivitás magasabb immunológiai aktivitással jár együtt. Erre utal az össz-szervi manifesztációk magasabb száma, valamint a táblázatban is látható, hogy a legtöbb szervi érintettség numerikusan nagyobb arányban fordult elő az anti-m3AChR-pozitívak között (különösen a vasculitis, lymphoma, anaemia és leukopenia, melyek mind a B-sejtes aktivitással

korreláló klinikai tünetek), de csak a leukopenia bizonyult statisztikailag is szignifikánsnak. Egy friss közlemény, mely hasonlóan a mi munkánkhoz, primer SS-s, nem-SS sicca tünetcsoportos, SLE-s, RA-s betegek és egészséges kontrollok mintáiban elemezte az anti-m3AChR mennyiségét, szintén az ESSDAI haematológiai és az immunológiai domén elemeivel mutatott ki korrelációt (1).

A mechanizmust illetően egy erre vonatkozó irodalmi közlemény szerint Sjögren szindrómás betegek szérumból tisztított IgG in situ immunofluoreszcens konfokális mikroszkópiával vizsgálva az m3AChR-nek megfelelően kötődik Jurkat T-sejtekhez. Co-immunoprecipitációs és immunofluoreszcens vizsgálatok szerint a sejtfelszíni MHC-I osztályú fehérjékkel együtt internalizálódik. Ha Jurkat sejteket együtt tenyésztettek NK sejtekkel Sjögren szindrómás IgG jelenlétében, fokozott Jurkat T-sejt apoptotikus sejthalált tapasztaltak, feltételezésük szerint az MHC-I down-regulációja következtében (2).

Az 50. oldalon a szerző írja, hogy az „SS betegekből tisztított anti-m3AChR monospecifikus ellenanyag kötődik az egészséges nyálmirigy acinus sejthez, másrészt az SS betegek nyálmirigyeiben in vivo IgG osztályú antitestek kötődnek a nyálmirigyhez”.

Kérdésem: más típusú autoimmun kórképekben, amelyek Sjögren szindrómával társulnak, így SLE-Sjögrenben, RA-Sjögren-ben szenvedő betegtől nyert, és tisztított ellenanyag is képes-e kötődni az acinus sejthez? Vagyis az ellenanyagkötődés mennyiben specifikus SS-re?

Saját adataink csak primer Sjögren szindrómára vannak és a szakirodalomban sem találtam olyan közleményt, ami RA-s vagy SLE-s betegek nyálmirigyeiben vizsgálta volna anti-m3AChR kötődését. Indirekt módon azonban utalhatnak erre azok a funkcionális eredmények, melyek szerint m3AChR-specifikus módon gátolja a paraszimpatikus neurotranszmissziót RA-SS overlap szindrómás betegek széruma egér húgyhólyag simaizomszövet contractilitását vizsgálva (3). Sjögren szindrómával nem társuló RA-val ill. SLE-vel kapcsolatban azonban nem találtam szakirodalmi adatot a kérdésre vonatkozóan.

A 13. Ábrán (58. oldal) az RA-s betegekben lényegesen alacsonyabb a szintetikus (KRSE) és a GST fúziós fehérjékkel kapott anti-m3AChR antitest immunreaktivitása, és az anti-m3AChR antitest előfordulása, mint pSS-ben vagy SLE-ben. Mi ennek a magyarázata?

Feltételezzük, hogy a betegségre jellemző genetikai hajlam és egyéb pathogenetikai tényezők miatt az anti-m3AChR antitestek jelenléte leginkább Sjögren szindrómára jellemző, illetve gyakori még SLE-ben. Ennek egyik oka lehet, hogy a polyclonalis B-sejt hyperaktivitás e két betegségben kifejezettebb, mint RA-ban, emellett Sjögren szindrómában valószínűnek tartjuk, hogy antigén-indukált specifikus immunválaszról is szó van, tekintettel arra, hogy a nyálmirigyek több más antigénjének is igazolt vagy

valószínűsített pathogenetikai szerepe van. Ezt a hipotézist vetik fel azok az eredmények, melyek szerint a nyálmirigysejtek cytotoxikus T-sejtek vagy apoptosist indukáló immunológiai folyamatok során bekövetkező sejthalála során egyes antigénjeiből, így az m3AChR-ből is, enzimatis hasítási folyamatok révén neoepitópok képződhetnek, melyek további autoimmun reakciókat indítanak el (4). Azonban megjegyzem, hogy az anti-m3AChR képződését indukáló tényezőket jelenleg sem ismerjük, és így a Sjögren szindrómában megjelenő nyálmirigy-károsodás indukáló szerepe ill. az anti-m3AChR sicca tüneteket provokáló szerepe sem nyert még bizonyítást.

14. B Ábra (62. oldal). Aktív betegség idején az SLE-s aktivált T sejtek kevésbé reagáltak a Gal1 apoptotikus hatására, míg az apoptózis érzékenység az SLE nyugalmi szakában helyreállt.

Kérdésem: a lupusos egérmodellhez hasonlóan a T sejtek szializáltsági állapota az SLE-s betegekben mutatott-e összefüggést a magasabb aktivitással, például a lupus nephritissel? CD45 felszíni expressziójának változása adhat-e magyarázatot arra, hogy a T sejtek apoptózis érzékenysége megváltozik az SLE aktív és nyugalmi szakában?

Eddigi munkánk során a szialiltranszferáz/neuraminidáz enzimek aránya és a SLEDAI aktivitási index között kerestünk korrelációt, de nem tudunk ilyet kimutatni. A T-sejtfelszíni szializáltság csökkenésének következményeit most is zajló kutatómunkánk során szeretnénk jobban megközelíteni, így pl. a neuraminidáz kezelés hatását is szeretnénk vizsgálni a sejtek apoptosis érzékenységére, illetve, remélhetőleg kellő számú betegminta esetén, klinikai korrelációkat is keresni fogunk.

A CD45 egy, a T sejteken abundánsan kifejeződő jelátvivő molekula, a lymphocyta összes sejtfelszíni fehérjéjének 10%-át teszi ki, és intracelluláris foszfatáz domain-je a T-sejtek össz-foszfatáz aktivitásának több mint feléért felelős (5). Mint erősen glikozilált fehérje, egyike a sejtfelszín számos Gal-1-kötő molekulájának. Az irodalomban ugyan nem találtak SLE-ben eltérést a CD45 összfehérje expresszióban, azonban lokalizációja a lipid raftokban magasabb volt mint egészséges T-sejtekben (6). Egy másik közlemény szerint az SLE-s T-sejtek foszfatáz aktivitása alacsonyabb mint az egészséges T-sejteké (7). Mindezek alapot adhatnak Bodolay professzornő felvetésének, hogy a lupusban megváltozott CD45 működés a Gal-1-gyel szembeni érzékenység egyik magyarázata is lehet. Azonban kutatócsoportunk korábbi munkái során és más laboratóriumok is igazolták, hogy a Gal-1 T sejt apoptózist indukáló hatása dominálón a GM1 gangliozidon keresztül valósul meg (8, 9, 10). Ezt igazolja az a munkánk is, melyben kimutattuk, hogy míg a CD45 nem, a GM1 gangliozid viszont ko-internalizálódik a Gal-1-gyel (8). CD45-deficiens Jurkat sejtek apoptosis érzékenysége nem tér el a CD45-t expresszáló T-sejtektől (11). Neuroblastoma sejtvonalon kimutatták, hogy a GM1 gangliozid szializáltságának megváltoztatása befolyásolja a Gal-1 kötődését, aminek igazolt sejtelettani

következményei vannak (10). A lupusban megjelenő glikoziláltsági állapot-változás érinti a GM1 gangliozidot is, hiszen a GM1 egy glikozilált ceramid, de színezi a kérdést, hogy a GM1 glikánjának előfordul szializált és szíálsav nélküli formája (asialo-GM1), mely szintén befolyásolhatja a Gal-1 kötést is. Ez is potenciálisan magyarázatot adhat a Gal-1 T-sejtekre kifejtett apoptotikus hatásának csökkenésére. A fentiek alapján összességében inkább a GM1 gangliozidhoz való kötődés megváltozását tartjuk fontosabbnak a Gal-1 T-sejtekre kifejtett apoptotikus hatásának csökkenése hátterében, mintsem a CD45-öt.

66. oldal. A Gal-1 számos szövetből szabadul fel. Az SLE-s, RA-s betegek szérumában szolubilis Gal-1-et mutattak ki, és megnőtt a Gal-1 ellen termelődött antitestek mennyisége is.

Kérdésem: van-e bizonyíték arra, hogy az SLE-s betegek szérumában szolubilis Gal-1 van jelen? A szérum Gal-1/anti-Gal-1 komplexek szerepet játszanak-e és befolyásolják a betegség aktív- inaktív szakában a lektinek immunmodulátor hatását?

Szérum Gal-1 méréseket nem végeztünk, ehhez igen érzékeny teszt lenne egyébként szükséges. Ennek oka, hogy a serum Gal-1 szint igen alacsony (ng/ml nagyságrendű) (12), mivel a szekretált Gal-1 azonnal visszakötődik a szekretáló sejt illetve az extracelluláris mátrix glycoconjugatumaihoz. Daganatos betegségekben némileg megnövekedhet ez a szint, de pl. ovarium carcinomás betegek körében csak az esetek negyedében mutattak ki kórosan emelkedett serum Gal-1 szintet (12). A szakirodalomban nem találtam olyan közleményt, ami a szérum Gal-1 szintet vizsgálta volna SLE-ben, annak ellenére, hogy számos kórképben (gyulladásos bélbetegségek, coronaria-betegség, tumorok, COVID-19 stb) történtek ilyen mérések. Systemás sclerosisban a szérum Gal-1 szint nem különbözött az egészségesektől (13), és nem mutatott korrelációt a klinikai kép egyes paramétereivel (14). Egy 62 rheumatoid arthritises beteget vizsgáló tanulmányban a szérum Gal-1 szint magasabbnak adódott, mint az egészséges kontrollokban, de nem mutatott összefüggést a betegség aktivitásával vagy az általa okozott tartós károsodás mértékével (15).

Anti-Gal-1 antitestméréseket viszont végeztek SLE-s betegek körében, és egy mexikói tanulmányban, ahol 55 SLE-s beteget vizsgáltak, szignifikánsan magasabb átlagos anti-Gal-1 titert találtak SLE-s betegekben, mint egészséges kontrollokban (16). Ezzel szemben egy európai együttműködésben végzett tanulmányban, amelynek során összesen 149 lupusos beteget vizsgáltak, nem találtak az egészséges kontrollokhoz képest eltérést, és csak a betegek 5%-ában találtak anti-Gal-1 antitestet. (17). Megjegyzendő, hogy több más galectinnel, így a Gal-2, 3, 4, 8 és -9-cel szemben viszont jóval nagyobb arányban találtak autoantitest képződést, és az anti-Gal-2, 3, 4 és -9 valamint az SLE-hez társuló

antifoszfolipid szindróma között szignifikáns asszociációt mutattak ki. A betegség klinikai vagy szerológiai jellemzőivel egyik tanulmányban sem találtak összefüggést. Ugyan egy néhány közlemény fellelhető, mely a Gal-1 és a glomerulonephritisek egyes formáinak kapcsolatát vizsgálja, lupus nephritisre, illetve a kérdésben szereplő Gal-1-anti-Gal-1 immunkomplexek lupus nephritisben játszott szerepére vonatkozó adatot nem találtam. Mivel az anti-Gal-1 antitestek szerepe SLE-ben egyelőre nem igazolt, így jelen adatok alapján nem tartom valószínűnek, hogy szerepet játszana immunkomplex képzés révén az SLE-ben megfigyelhető immunszabályozási zavarokban.

A 75. oldalon a TMEM203 szerepének vizsgálatával kapcsolatos kérdés: a vizsgált SLE-s betegekben miért volt alacsony a STING mRNS génexpressziója?

MAVS- mRNS expresszióját igen alacsonynak vagy mérhetetlennek találták. Miért nem mutatható ki SLE-ben MAVS mRNS szint? Oka lehet az, hogy a MAVS antivirális mitochondriális szignál protein, és inkább vírusfertőzésben aktiválódik az IRF3 termelődés?

A STING expressziójával kapcsolatban valóban ellentmondásosak az adatok SLE-ben. Míg az SLE-hez csak részben hasonló monogénes interferonopathiákban, mint Aicardi-Gutierres szindróma, az intracelluláris DNS-t érzékelő útvonalak, így a cGAS-STING jelpálya fokozott aktivitása kétségbevonhatatlan, SLE-ben inkább az extracelluláris nukleinsavakat érzékelő Toll-like-receptorok által indukált I. típusú interferon upregulációnak tulajdonítanak szerepet. Azonban a STING fokozott expressziójának pathogenetikai szerepe mellett is szól több adat, pl. munkatársai SLE-s betegekből származó monocytákban fokozott STING expressziót, és a STING és annak egyik downstream jelátviteli tényezője, a TBK1 ko-lokalizációját írták le (18). De vannak a mi eredményeinkkel egybeeső olyan adatok is, melyek szerint a STING csökkent expressziója vagy gátlása rontja a betegség kimenetelét TREX-1 deficiens illetve pristán-indukált SLE egérmodellben (19). Az egyelőre ellentmondó eredmények oka lehet egyrészt az, hogy melyik lupusos egérmodellt alkalmazták, illetve hogy humán mintákon történtek-e a mérések.

A csökkent MAVS expresszióra vonatkozóan csak feltételezéseink vannak. Mint az intracelluláris RNS szenzorok, különösen a RIG-I-like receptorok (RLR) jelátviteli útvonalainak egyik kulcsszereplője, logikusan a MAVS fokozott expresszióját várhatnánk SLE-ben, hasonlóan a vírusfertőzésekhez. Az antivirális védekezés során a MAVS két fő downstream jelpályája az interferon regulatory factor (IRF)-3 és -7 aktiválása, és így különösen a béta-interferon termelődésének indukálása, másrészt az NF- κ B útvonal aktiválása. SLE-ben, legalábbis egy állatmodellben, az Fc γ RIIB-deficiens (R2-/-) egérmodellben fő funkciójának a centrum germinativumok kifejlődésének elősegítését és az autoreaktív B-sejtek proliferációjának fokozását találták (20). Saját eredményünkkel ellentétben inkább a MAVS fokozott expressziójára vannak adatok (21, 22, 23), de egy tanulmányban

azt találták, hogy bár a MAVS fehérje mennyisége nagyobb SLE-s betegek PBMC-jében, mint egészséges kontrollokban, a MAVS expresszió negatívan korrelál a SLEDAI betegség-aktivitási index-szel és a C-reaktív protein szinttel (24). Ez utóbbi korrelációk csak az SLE-s betegek azon alcsoportjára voltak érvényesek, akiket a szerzők az MDA5 antivirális fehérje magas expressziója alapján elkülönítetten is megvizsgáltak. A MAVS expressziós méréseinket mindenképpen érdemes lenne lekontrollálni, de amennyiben ez megerősítést nyerne, felmerül, hogy az interferon szignatúrától ill. az MDA5 expressziótól függően csak egyes lupusos betegekben jellemző a csökkent MAVS expresszió, illetve az is, amit Professzornó is sugall, hogy SLE-ben inkább a MAVS B-sejt stimuláló hatásai kerülnek előtérbe, és kevésbé a vírusinfekciók kapcsán leírt folyamatok. A magasabb expresszió és a betegség-aktivitással való inverz korreláció (24) felveti azt is, hogy egy feedback szabályozási zavarról vagy kompenzatorikus down-regulációról lenne szó.

77. oldal. Az SLE-ben az antifoszfolipid antitestek jelenléte megnövelheti az újabb thrombotikus vagy szülészeti komplikációk valószínűségét. A 11. Táblázatban az SLE antifoszfolipid antitest pozitív 52 betegekből hány esetben fordult elő kettős vagy hármas antifoszfolipid antitest pozitivitás?

Az 52 APS-s beteg között kettős antifoszfolipid antitest pozitivitás 11, míg hármas pozitivitás 19 esetben fordult elő. Összehasonlításképpen, az APS nélküli APA pozitív betegek között (n= 53) kettős és hármas pozitivitás is 11-11 esetben volt kimutatható.

9. Táblázat, 80. oldal. Az SLE-antifoszfolipid antitest pozitív csoportban hány beteg kapott tartósan alvadásgátló kezelést?

Az 53 APA-pozitív, de APS kritériumait ki nem elégítő SLE-s beteg közül 5-en kaptak tartós alvadásgátló kezelést, APA jelenlétével összefüggésbe hozható, de Sydney kritériumokat nem teljesítő klinikai tünetek (kritikus végtagi microcirculációs zavar, akcelerált kognitív hanyatlás, epileptiform tünetek) miatt. A felmérés óta további 4 betegnél következett be thrombotikus esemény, így ők azóta tartósan anticoaguláns kezelést kapnak.

Az 52 APS-s beteg közül 2 kivétellel mindenki tartós anticoaguláns terápiában részesült. A két kivételnél csak ismétlődő spontán vetélések fordultak elő, így gyermekvállalási időszakon kívül nem volt feltétlen szükséges számukra anticoaguláns kezelés adása, és csak thrombocyta-aggregáció-gátló terápiát kaptak.

Megjegyzésem: Érdemes lett volna leírni a teljes beteganyag bemutatásakor, hogy összesen 52 SLE-s betegben volt thrombotikus történet (SLE+APS) és 172 SLE-s betegben nem volt

antifoszfolipid antitest. Ez összesen 224 SLE-s beteg, ami igen jelentős betegszám.

Valóban a beteganyag bemutatását azzal kellett volna kezdeni, hogy összesen 224 beteget vizsgáltunk, és a 9. táblázatból is lemaradt az össz-betegszám feltüntetése. Ez a teljes szám csak ezután, a 4.2.4.2. alfejezetben derül ki egyértelműen. Ezek ismeretében válhat teljesen világossá a betegcsoport pontos megoszlása: „A betegek közül 105-nél (47%) találtunk a Sydney-i kritériumoknak megfelelő APA-pozitivitást, közülük 52-ben (23%) ez a kritériumoknak megfelelő tünettől is társult, teljesítve így az APS osztályozási feltételeit” (4.2.4.1. pont), és a többi 119 beteg volt APA-negatív. Köszönöm a korrekciót.

83. oldal. A 38 Ankylotizáló Spondylitises (AS) betegben az átlagos 20 hónapos utánkövetés után is magas maradt az aktivitás. A Salazopyrin mellett mennyi napi dózisu corticosteroid kezeléssel kellett pótolni a kezelést?

A két sulfasalazint szedő beteg egyikénél magas aktivitás mellett történt ellenjavallat fellepte miatt a biológiai terápia leállítása, és a folytatólagosan szedett sulfasalazin mellé napi 4 mg methylprednisolont kapott a beteg. A másik beteg nem kapott corticosteroid kezelést, mert betegsége az adott időszakban csak axialis aktivitást mutatott.

Megjegyzés: Újabb terápiás targetet keresve AS-ben az IL23/IL17 tengely bizonyult célpontnak a betegség patogenezisében. 2016-ban már alkalmazták az AS progresszió gátlására az IL12/IL23 gátló ustekinumab kezelést. Kérdésem, a tartósan aktív AS-es betegek kezelésében próbálkoztak-e az IL12/23 ustekinumab monoklonális antitest adásával?

A felméréseink idején még nem volt elérhető az ustekinumab kezelés, és jelenleg is a spondylarthritis családon belül csak arthritis psoriatica-ban ill. a rokon betegségek közül Crohn betegségben, colitis ulcerosa-ban és psoriasisban van törzskönyvezve. PsA-ban a széles körű szakirodalmi és személyes tapasztalatok alapján átlagosan némileg alacsonyabb hatékonyságot mutat, mint a TNF-gátlók vagy az IL-17 gátlók a mozgásszervi gyulladásos tünetek kezelésére. Klinikánkon off-label nem alkalmaztunk még ustekinumabot AS-ben, mivel az időközben megjelent IL17 gátlók mellett erre nem volt szükség.

A biológiai terápia tartama az egyes betegcsoportokban maximum 39 és 60 hónap között volt. A 175 kiindulási RA-s, AS, arthritis psoriatica (AP) betegben 21 tumort találtak. Ez nagyon magas érték. Kérdésem: paraneoplasziás szindróma állhatott-e a magas értékek hátterében? Milyen típusú tumorok fordultak elő a biológiai kezelés során?

A betegek diagnózisa minden esetben tisztázott volt és az adott gyulladásos reumatológiai kórkép diagnózisa biztos volt, különösen mivel a betegség fennállási ideje jellemzően magas, sok év vagy

akár több évtized volt. Azonban több esetben vezetett valóban paraneoplasias eredetű betegség-aktivitás fokozódás részben az intenzív tumorkutatáshoz, másrészt ahhoz, hogy a biológiai terápiát hatástalannak ítélje a beteg és az orvos, és így végül az leállításra került. A daganattípusok megoszlása a következő volt: 4 tüdő, 3 emlő, 1 cervix, 1 méhtest, 1 vulva, 1 prostata, 1 hólyag és 1 rectum carcinoma, valamint 1 basalioma, 2 T-sejtes lymphoma, 1 myelofibrosis, ill. 4 esetben az adatgyűjtés végéig végül nem igazolódott daganat, illetve nem zárult még le a tumorkutatás. Ezeknél a betegeknél malignus betegség megalapozott gyanúja merült fel (anaemia, fogyás, stb.), és emiatt az anti-TNF kezelés felfüggesztésre került, és az adatgyűjtés végéig nem is került újraindításra.

Megjegyzés: 12. Táblázatban a betegség aktivitás leállításakor feltüntetni az átlagos aktivitási indexet (DAS28, BASDAI). A leállítás idején az alacsony, közepes, magas aktivitással rendelkező betegeknél nincs jelezve az aktivitási index.

Valóban, ezen értékeknek a definiálását – mely nemzetközileg elfogadott határértékeken alapul – ugyan a 37. oldalon bemutattam, így részei a dolgozatnak, de a könnyebb olvashatóság érdekében a táblázat feliratában is fel lehetett volna tüntetni őket.

Megjegyzés: A 12. táblázatban az bal első oszlopban hiányzik a leállítás idején az alacsony, közepes, magas betegség aktivitással rendelkező betegek arányában a %-os jelölés.

Köszönöm a kiegészítést, valóban így lett volna pontos a táblázat.

Felhasznált irodalom

1. 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.
2. Namkoong E, Lee SW, Kim N, Choi Y, Park K. Effect of anti-muscarinic autoantibodies on leukocyte function in Sjogren's syndrome. Mol Immunol. 2017; 90:136-42.
3. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum. 2000; 43(7):1647-54.
4. Rosen A, Casciola-Rosen L. Altered autoantigen structure in Sjogren's syndrome: implications for the pathogenesis of autoimmune tissue damage. Crit Rev Oral Biol Med. 2004; 15(3):156-64.
5. Earl LA, Bi S, Baum LG. N- and O-glycans modulate galectin-1 binding, CD45 signaling, and T cell death. J Biol Chem. 2010; 285(4):2232-44.

6. Jury EC, Kabouridis PS, Flores-Borja F, Mageed RA, Isenberg DA. Altered lipid raft-associated signaling and ganglioside expression in T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* 2004; 113(8):1176–87.
7. Takeuchi T, Pang M, Amano K, Koide J., Abe T. Reduced protein tyrosine phosphatase (PTPase) activity of CD45 on peripheral blood lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 1997; 109(1):20-6.
8. Novák J, Kriston-Pál É, Czibula Á, Deák M, Kovács L, Monostori É, Fajka-Boja R. GM1 controlled lateral segregation of tyrosine kinase Lck predispose T-cells to cell-derived galectin-1-induced apoptosis. *Mol Immunol.* 2014; 57(2):302-9.
9. Fajka-Boja R, Blaskó A, Kovács-Sólyom F, Szebeni GJ, Tóth GK, Monostori É. Co-localization of galectin-1 with GM1 ganglioside in the course of its clathrin- and raft-dependent endocytosis. *Cell Mol Life Sci.* 2008; 65(16): 2586-93.
10. Kopitz J, von Reitzenstein C, Burchert M, Cantz M, Gabius HJ. Galectin-1 is a major receptor for ganglioside GM1, a product of the growth-controlling activity of a cell surface ganglioside sialidase, on human neuroblastoma cells in culture. *J Biol Chem.* 1998; 273(18): 11205–11211.
11. Fajka-Boja R, Szemes M, Ion G, Légrádi A, Caron M, Monostori E. Receptor tyrosine phosphatase, CD45 binds galectin-1 but does not mediate its apoptotic signal in T cell lines. *Immunol Lett.* 2002; 82(1-2): 149–154
12. Chen L, Yao Y, Sun L, Zhou J, Liu J, Wang J, Li J, Tang J. Clinical implication of the serum galectin-1 expression in epithelial ovarian cancer patients. *J Ovarian Res.* 2015; 8:78-89.
13. Yanaba K, Asano Y, Akamata K, Noda S, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Sato S. Circulating galectin-1 concentrations in systemic sclerosis: potential contribution to digital vasculopathy. *Int J Rheum Dis.* 2016; 19(6):622-7.
14. Sundblad V, Gomez RA, Stupirski JC, Hockl PF, Pino MS, Laborde H, Rabinovich GA. Circulating Galectin-1 and Galectin-3 in sera from patients with systemic sclerosis: associations with clinical features and treatment. *Front Pharmacol.* 2021; 12:650605.
15. Triguero-Martínez A, de la Fuente H, Montes N, Ortiz AM, Roy-Vallejo E, Castañeda S, González-Alvaro I, Lamana A. Validation of galectin-1 as potential diagnostic biomarker of early rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2020; 10(1):17799.
16. Montiel JL, Monsiváis-Urenda A, Figueroa-Vega N, Moctezuma JF, Burgos-Vargas R, González-Amaro R, Rosenstein Y. Anti-CD43 and anti-galectin-1 autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39(1):50-7.
17. Sarter K, Janko C, André S, Muñoz LE, Schorn C, Winkler S, Rech J, Kaltner H, Lorenz HM, Schiller M, Andreoli L, Manfredi AA, Isenberg DA, Schett G, Herrmann M, Gabius HJ. Autoantibodies against galectins are associated with antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *Glycobiology.* 2013; 23(1):12-22.

18. Murayama G, Chiba A, Kuga T, Makiyama A, Yamaji K, Tamura N, Miyake S. Inhibition of mTOR suppresses IFN α production and the STING pathway in monocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59(10): 2992-3002.
19. Motwani M, McGowan J, Antonovitch J, Gao KM, Jiang Z, Sharma S, Baltus GA, Nickerson KM, Marshak-Rothstein A, Fitzgerald KA. cGAS-STING Pathway does not promote autoimmunity in murine models of SLE. *Front Immunol.* 2021; 12:605930.
20. Sun W, Wang H, Qi CF, Wu J, Scott B, Bolland S. Antiviral adaptor MAVS promotes murine lupus with a B cell autonomous role. *Front Immunol.* 2019; 10:2452.
21. Gao L, Bird AK, Meednu N, Dauenhauer K, Liesveld J, Anolik J, Looney RJ. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells from patients with systemic lupus erythematosus have a senescence-associated secretory phenotype mediated by a mitochondrial antiviral signaling protein-interferon-beta feedback loop. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69(8):1623-1635.
22. Shao WH, Shu DH, Zhen Y, Hilliard B, Priest SO, Cesaroni M, Ting JP, Cohen PL. Prion-like aggregation of mitochondrial antiviral signaling protein in lupus patients is associated with increased levels of type I interferon. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(11):2697-2707.
23. Funabiki M, Kato H, Miyachi Y, Toki H, Motegi H, Inoue M, Minowa O, Yoshida A, Deguchi K, Sato H, Ito S, Shiroishi T, Takeyasu K, Noda T, Fujita T. Autoimmune disorders associated with gain of function of the intracellular sensor MDA5. *Immunity.* 2014; 40(2):199-212.
24. Su YJ, Tsai NW, Kung CT, Wang HC, Lin WC, Huang CC, Chang YT, Su CM, Chiang YF, Cheng BC, Lin YJ, Lu CH. Investigation of microRNA in mitochondrial apoptotic pathway in systemic lupus erythematosus. *Biomed Res Int.* 2018; 2018:9026357.

Szeged, 2021. július 22.



Dr. Kovács László