

Szakmai beszámoló

OTKA nyilvántartási szám: T037646

1. Bevezetés

A kutatásokat eredetileg több területen kezdtük el, melyek közül végül is 3 nagyobb altémában sikerült a kutatást befejezni, ill. eredményeket elérni.

a) Extrahálható nukleáris antitestek (ENA) prognosztikai/diagnosztikai jelentősége SLE-ben. Ebben az altémában nagy beteganyagot vizsgáltunk az SS-A és SS-B antitestek jelentőségét és munkát sikeresen lezártuk (összefoglalót l. alább). Ugyancsak vizsgáltuk az U1-RNP és Scl-70 előfordulását is. A kiértékelést elvégeztük, de a kétféle antitest viszonylag ritka (11, ill. 2%) előfordulása miatt az egyes alcsoportok képzése bizonytalan volt és a definitív következtetések levonását nem tette lehetővé. Ez nem jelenti azt, hogy hosszabb idő után, nagyobb beteganyagot nem lehetne a kiértékelést elvégezni.

b) Anti-DNáz (I) aktivitás és anti- nucleosoma antitest előfordulás SLE-ben.

A DNáz aktivitással kapcsolatos vizsgálatot teljes egészében lezártuk, mert – eredményeink szerint - a DNáz aktivitás mérése nem alkalmas az SLE aktivitásának, illetve prognózisának meghatározására (összefoglalót l. alább); az eredményeinket publikáltuk. Habár korábbi vizsgálatainkban kimutattuk, hogy SLE-s betegekben az alacsony DNáz aktivitás kapcsolatban van a szérumban lévő anyagok szintjével, ezt a csökkentő faktort nem sikerült az antitest (immunglobulin frakcióhoz) rendelni, ezért az anti-DNáz antitest projektet felfüggesztettük.

A nucleosoma antitest szint, bár igen erősen korrelál az anti(natív)DNS antitest teszt eredményével, nem teljesen ugyanazt jelenti. Nem SLE-s populációban az erősen pozitív (>100 E/ml) értékek elsősorban nemdifferenciált kötőszöveti betegségben (UCTD), kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) és Sjögren szindrómában fordulnak elő, amikor is a natív DNS antitestszint normális vagy alig haladja meg a normális tartományt. Ezen korrelációról több előadásban is beszámoltunk, az eredmények végleges kiértékelése folyamatban van.

c) Thrombophilia SLE-ben.

Az utóbbi években egyre többen foglalkoznak az SLE-s betegek thrombophiliájával. A szekunder antiphospholipid szindróma (APS) SLE-ben gyakori. A manifeszt APS nélküli „szeropozitivitás” (azaz a lupus anticoagulans és/vagy anticardiolipin antitestek jelenléte manifeszt APS nélkül) pedig nagyon gyakori. Keveset tudunk az antitestek patogenitásáról, azaz, mennyiben van a különféle thrombophiliás markereknek prognosztikai jelentősége. Abban sincs konszenzus, vajon érdemes-e bármilyen kezelést adni a szeropozitív betegeknek. Vizsgálatainkat elsősorban abból a célból végeztük, hogy megállapítsuk, miben, ill. milyen laboratóriumi markerekben különbözik a manifeszt APS-ben szenvedő, ill. a csupán szeropozitív SLE-s beteg. A vizsgálatok jelentősége abban áll, hogy így lehetne prognosztizálni az – elvileg bármikor bekövetkező – thromboemboliás szövődményt.

Vizsgálatainkhoz egy komplex szerológiai ill. molekuláris biológiai tesztrendszert használtuk (l. alább), s az eredményeket a betegek anamnesztikus adataival vetettük össze (a betegeket a vizsgálat 2 éve alatt gondosan követtük, de közöttük – szerencsére - túl kevés thromboemboliás esemény történt ahhoz, hogy ezt analizálni lehetett volna).

2. Az altémák eredményeinek összefoglalása

a) Az anti-SS-A(Ro) és SS-B(La) antitestek előfordulása szisztémás lupus erythematosusban (SLE-ben).

1993-ban, egy nagy tanulmányban az anti-SS-A előfordulását SLE-ben 25%-nak, az anti-SS-B előfordulását 19%-nak találták. Az antigének azonosítása, tisztítása, majd újabb eljárások (elsősorban az immunoesszé) alkalmazása révén megbízhatóbb és pontosabb eredményeket kapunk. Ezért érdemesnek látszott összevetni SLE-ben az újabb enzim-immunoesszé (ELISA) módszerrel kapott eredményeket a korábbiakkal.

200 SLE-ben szenvedő beteget (186 nő, 14 férfi) vizsgáltunk meg. 77 beteg (38,5%) volt anti-SS-A és/vagy anti-SS-B pozitív, ami lényegesen magasabb a jó 10 esztendővel ezelőtt regisztrált adatoknál, és egyértelműen az ELISA teszt nagyobb érzékenységevel magyarázható. A két betegcsoport legfontosabb demográfiai, illetve betegség-manifesztációkkal (bőrtünetek, ízületi elváltozások, serositis, veseinvolvatio, idegrendszeri manifesztációk, antifoszfolipid szindróma előfordulása, hematológiai eltérések) kapcsolatos adatait összehasonlítottuk. Az SS-A/B antitest pozitív csoportban gyakoribbak voltak a bőrtünetek, ritkábban fordult elő viszont a glomerulonephritis és a központi idegrendszeri manifesztáció. Ugyancsak gyakoribb volt a szekunder Sjögren szindróma előfordulása is. Az SS-A/B antitestek jelenléte tehát egyúttal prognosztikai tényező, mert jobb indulatú (kedvezőbb lefolyású) betegségre utal.

Publikáció: *Sallai K és mtsai. Magyar Immunológia (2004)*

2. Deoxiribonukleáz (Dnáz I) aktivitás és anti-nucleosoma antitestek vizsgálata SLE-ben:

113 SLE-s, 9 nemdifferenciált kötőszöveti betegségben (UCTD/NDC-ben) szenvedő beteg és 14 kontroll (egyéb, szisztémás autoimmun betegségben szenvedő egyén) vérmintáit vizsgáltuk. A DNáz I aktivitás a kontrollokhoz (81,3%) képest csökkent volt SLE-ben (63,7%) és UCTD-ben (64,9%). Az anti-nucleosoma antitest titer emelkedett volt mindkét csoportban (SLE= 356,3 E, UCTD= 39,9 E) a kontrollokhoz (1,44) képest. Valamennyi különbség szignifikáns ($p < 0.01$) volt. Bár SLE-ben a DNáz aktivitás és a nucleosoma antitest titer negatív korrelációban volt, a DNáz aktivitás mégsem változott egyértelműen sem a betegség súlyosságával (pl. veseinvolvatio jelenlétével) sem a betegség aktivitásával (SLEDAI-val mérve). Longitudinális vizsgálatra is mód nyílt 6 SLE-s beteg esetében, de a Dnáz aktivitás nem követte a betegség aktivitását. Megállapítottuk, hogy a DNáz aktivitás mérése – ellentétben a nucleosoma antitest titerével - nem alkalmas SLE-ben a betegségaktivitás megítélésére

Publikáció: *Sallai és mtsai. Clin Diagn Lab Immunol (2005)*

3. Szekunder antifoszfolipid szindróma (APS) SLE-ben:

105 SLE-s betegben vizsgáltuk az APS jelenlétére utaló tüneteket, valamint vizsgáltuk a szérum anticardiolipin, anti-béta2-glikoprotein I, anti-protrombin, anti-foszfatidilszerin antitest szintjét és a plazma lupus anticoagulans (LA) aktivitását, illetve több thrombophiliás faktort (APC rezisztencia, protein C, protein S, antithrombin aktivitás, VIII faktor, von Willebrandt faktor, homocisztein szint, V faktor Leiden, és prothrombin mutáció).

Az SLE-s beteg populációban az arteriális és venás thromboemboliás szövődmények éves incidenciája 5,4, ill. 12,4/1000 volt. A legnagyobb thrombotikus kockázatot a LA és a béta-2-glikoproteinnel szenibilizált anticardiolipin antitest (ELISA) együttes jelenléte [OR=7.85 (CI₉₅=2.74-22.49), RR=4.28 (CI₉₅=2.12-8.62)] jelentette, habár a kettő közül bármelyik jelenléte fokozott kockázattal járt (1. táblázat). Az elsősorban örökletes thrombophiliás tényezők csak kismértékben fokozták a antitestek által előidézett kockázati arányt (a kis esetszám miatt ezek nem voltak szignifikánsak).

Az eredményekből levont legfőbb következtetés az, hogy SLE-ben a szerzett (antitestes) thrombophiliás tényezőknek van lényeges szerepe és a többi thrombophiliás kockázati tényező vizsgálata csak csekély diagnosztikus/prognosztikus jelentőséggel rendelkezik (azaz rutin vizsgálatuk nem szükséges).

Ez utóbbi megállapításnak gyakorlati (diagnosztikus) jelentősége is van.

Publikáció: *Sallai és mtsai. Thromb Haemost (2006)*

3. Közlemények:

1. Sallai K, Nagy E, Gergely P.: SS-A(Ro) és SS-B(La) autoantitestek előfordulása szisztémás lupus erythematosusban. Magyar Immunológia 3:16-21 (2004)
2. Sallai K, Nagy E, Derfaly B, Müzes G, Gergely P.: Antinucleosome antibodies and decreased deoxyribonuclease activity in sera of patients with systemic lupus erythematosus. Clin Diagn Lab Immunol 12:56-9 (2005) IF: 1,809
3. Sallai K, Nagy E, Mohl A, Bodó I, Gergely P.: A thrombosis kockázata szisztémás lupus erythematosusban (Absztrakt). Magyar Immunológia 3:66 (2004)
4. Sallai K, Nagy E, Gergely P, Bodó I.: Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus (Abstract). Pathophysiol Haemost Thromb 33(Suppl2):111 (2003)IF: 0,400
5. Nagy E, Sallai K, Gergely P, Bodó I.: Detection of antiphospholipid antibodies (APAs) in patients with autoimmune and thrombotic diseases (Abstract). Pathophysiol Haemost Thromb 33(Suppl2):35 (2003) IF: 0,400
6. Sallai K, Nagy E, Bodó I, Mohl A, Gergely P.: Thrombosis risk in systemic lupus erythematosus: the presence of the antiphospholipid antibodies carries the highest risk of all thrombophilia risk factors. Thrombosis Haemost (közlés alatt)

1. táblázat. Az egyes paraméterek prevalenciája és kockázati aránya

risk factor	prevalence in the group with thrombosis n=22	prevalence in the group without thrombosis n=83	OR odds ratio	RR relative risk
lupus anticoagulant (LA)	14 72.7%	23 25.3%	6.29 CI=2.16- 18.33	4.29 CI=1.80- 10.22
antiphospholipid antibodies (APAs) by ELISA	14 63.6%	17 20.5%	6.91 CI=2.40- 19.87	4.43 CI=1.96- 10.04
factor V Leiden mutation (FVL)	4 18.2%	6 7.2%	n.s. 2.85 CI=0.73-11.17	n.s. 2.11 CI=0.89-5.02
prothrombin G20210A mutation (FIIIM)	1 4.5%	1 1.2%	n.s. 3.9 CI=0.23-65.05	n.s. 2.45 CI=0.58-10.3
elevated level of FVIII-vWF	4 18.2%	7 8.4%	n.s. 2.41 CI=0.64-9.14	n.s. 1.9 CI=0.78-4.6
elevated level of homocysteine	6 27.3%	14 16.9%	n.s. 1.85 CI=0.62-5.55	n.s. 1.59 CI=0.71-3.55
antithrombin deficiency	0	1	-	-
decreased level of protein C	0	1	-	-
decreased level of protein S	0	1	-	-
no risk factors detected	1 4.5%	35 42.2%	0.07 CI=0.01- 0.51	0.09 CI=0.01- 0.65