

T sejtek és kemokinek változásának vizsgálata SLE pulmonalis manifesztációjában

Doktori értekezés

Dr.Vincze Krisztina

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Müller Veronika, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Tamási Viola Ph.D., egyetemi docens

Dr. Bogos Krisztina Ph.D, osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Buzás Edit, DSc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Múzes Györgyi, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Böszörményi Nagy György, Ph.D., egyetemi tanár

Budapest

2017

1.TARTALOMJEGYZÉK

1.TARTALOMJEGYZÉK	2
2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	6
3. BEVEZETÉS	10
3.1. AUTOIMMUNITÁS	11
3.1.1. EGÉSZSÉGES IMMUNVÁLASZ	11
3.1.2. AUTOIMMUN FOLYAMATOK KIALAKULÁSA	12
3.1.3. A POLISZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEKBEN CD4+ T SEJTEK VÁLTOZÁSAI.....	13
3.1.3.1. T HELPER 1 (Th1) SEJTEK SZEREPE CTD-BEN	15
3.1.3.2. Th 2 SEJTEK SZEREPE CTD-BEN.....	17
3.1.3.3. Th17 SEJTEK SZEREPE CTD-BEN.....	18
3.1.3.4. Treg SEJTEK SZEREPE CTD-BEN	20
3.1.3.5. ÖSSZEFOGLALÁS	23
3.2 SLE.....	24
3.2.1. SLE PATHOGENEZISE.....	24
3.2.1.1. GENETIKAI FAKTOROK.....	24
3.2.1.2. EPIGENETIKAI FAKTOROK.....	25
3.2.1.3. KÖRNYEZETI FAKTOROK.....	25
3.2.1.4. HORMONÁLIS FAKTOROK.....	26
3.2.2. KLINIKAI TÜNETEK.....	26
3.2.3. KÓRISME	26
3.2.4. KEZELÉS.....	28
3.3 SLE PULMONALIS MANIFESZTÁCIÓI.....	29
3.3.1. PLEURITIS	30

3.3.2. VASCULARIS ÉRINTETTSÉG	30
3.3.2.1. SLE-PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA	30
3.3.2.2. PULMONALIS EMBOLIA SLE-BEN	31
3.3.2.3. SLE-PULMONALIS VASCULITIS.....	31
3.3.2.4. AKUT REVEZIBILIS HYPOXAEMIA	32
3.3.3. PARENCHYMALIS ÉRINTETTSÉG	32
3.3.3.1. AKUT LUPUS PNEUMONITIS	32
3.3.3.2. SLE-ILD	32
3.3.3.3. INFEKCIÓS EREDETŰ PARENCHYMAS BESZŰRŐDÉSEK	33
3.3.4. LÉGÚTI MANIFESZTÁCIÓK.....	34
3.3.4.1. FELSŐ LÉGÚTI ÉRINTETTSÉG.....	34
3.3.4.2. BRONCHIALIS ÉRINTETTSÉG.....	34
3.3.5. MUSCULOSCELETALIS ÉRINTETTSÉG	35
4. CÉLKITŰZÉSEK	36
5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	37
5.1. BETEGCSOPORTOK	37
5.1.1. PULMONALIS ÉRINTETTSÉGÉNEK VIZSGÁLATA SLE-S BETEGEKBEN	37
5.1.2. T SEJT SUBPOPULÁCIÓ MEGHATÁROZÁSA SLE-S BETEGEKBEN	38
5.1.3. BIOMARKEREK MEGHATÁROZÁSA SLE-S BETEGEKBEN	39
5.2. MÓDSZEREK.....	41
5.2.1. ÁLTALÁNOS PULMONOLÓGIAI VIZSGÁLATOK	41
5.2.2. PERIFÉRIÁS VÉNÁS VÉRMENTÁK ELŐKÉSZÍTÉSE.....	41
5.2.3. T SEJT SUBPOPULÁCIÓK MÉRÉSE	42
5.2.4. CITOKIN ANTITEST ARRAY.....	44
5.2.5. STATISZTIKAI ANALÍZIS.....	45

6. EREDMÉNYEK	46
6.1. SLE PLEUROPULMONALIS MANIFESZTÁCIÓJA	46
6.2. CD4+ TH SEJT SUBPOPULÁCIÓK MEGOSZLÁSA SLE-S BETEGEKBEN.....	49
6.3. PERIFÉRIÁS CITOKINEK SZEREPÉT VIZSGÁLÓ TANULMÁNYBA BEVONT SLE BETEGEK KLINIKAI JELLEMZŐI	53
6.4. KEMOKIN ÉS CITOKIN SZINT MÉRÉSEK EREDMÉNYEI	56
6.4.1. A KEMO- ÉS CITOKIN SZINTEK ÖSSZEHAJONLÍTÁSA SLE _{PULM} ÉS SLE _C CSOPORT KÖZÖTT	56
6.4.2. KEMO-ÉS CITOKIN SZINTEK ÖSSZEFÜGGÉSE AZ SLE-S PÁCIENSEK LÉGZÉSFUNKCIÓS PARAMÉTEREIVEL	57
6.4.3. DIFFÚZIÓS KAPACITÁS ÉRTÉKEK KAPCSOLATA A KEMO-ÉS CITOKIN SZINTEKKEL AZ ÖSSZES SLE-S PÁCIENSNÉL	58
6.4.4. CCL-21 ÉS IP-10 ÉRTÉKEK ROC ANALÍZISE PULMONALIS MANIFESZTÁCIÓVAL RENDELKEZŐ SLE-S BETEGEKBEN ÉS PULMONALIS ÉRINTETTSÉG NÉLKÜLI SLE-S BETEGEKBEN.	59
7. MEGBESZÉLÉS	61
7.1. SLE PULMONALIS MANIFESZTÁCIÓI.....	61
7.2. TH SEJTPOPULÁCIÓ VÁLTOZÁSOK SLE _C ÉS SLE _{PULM} CSOPORTBAN.....	61
7.3. CITOKIN ÉS KEMOKIN VÁLTOZÁSOK A PULMONALIS ÉRINTETTSÉGGEL RENDELKEZŐ SLE-BEN	64
8. KÖVETKEZTETÉSEK	67
9. ÖSSZEFOGLALÁS	68
9.1. ÖSSZEFOGLALÁS	68
9.2. SUMMARY	69
10. IRODALOMJEGYZÉK	70
11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	92
11.1. DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK.....	92
11.2. DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK.....	92

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS 94

2. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A disszertáció helyesírásánál A magyar helyesírás szabályai [1], az Orvosi helyesírási szótár [2] és a Brencsán Orvosi szótár [3] szabályzatát és irányelveit követtem. Az ábrák és táblázatok helyesírási és szerkesztési megfontolásait az alábbi cikk szerint tüntettem fel [4].

6MWT	6 perces járás teszt (6-minute-walk test)
ACR	Amerikai Reumatológiai Kollégium
ANA	anti-nuklearis antitest
ANCA	antineutrophil citoplazmatikus antitest
APC	antigénprezentáló sejt
APS	antiphospholipid szindróma
AZA	azathioprin
BAL	bronchoalveolaris lavage
BMI	testtömeg index
BOOP	bronchiolitis obliterans organizáló pneumonia
CCL20	CC-típusú kemokin ligand 20
C-maf	c-makrophagaktiváló faktor
CYC	cyclophosphamid
CYS	cyclosporin
COPD	krónikus obstruktív tüdőbetegség
CS	kortikoszteroid
CTD	kötőszöveti betegség (connective tissue disease)

DAD	diffúz alveolaris károsodás
DL_{CO}	szénmonoxid diffúziós kapacitás
FACS	áramlási citométer
FEF₂₅₋₇₅	maximális kilégzési áramlás
FEV₁	1 másodperc alatt kilégtett levegő volumen
FoxP3	forkhead box P3 transzkripció faktor
FVC	forszírozott vitál kapacitás (forced vital capacity)
GATA 3	GATA kötő fehérje 3
GGO	tejüveghomály (ground glass opacity)
GPA	granulomatosis polyangiitissel (korábbi név: Wegener granulomatosis)
HRCT	nagy felbontású CT vizsgálat
IFNγ	interferon gamma
IL	interleukin
IPF	idiopathiás pulmonalis fibrosis
IRF-1,4	interferonreguláló gén-1,4
ISU	immunszuppresszív kezelés
IVIG	intravénás immunglobulin
MHC	fő hisztokompatibilitási génkomplex
MMF	mycophenolate-mofetil
PBMC	perifériás vér mononukleáris sejtjei

PM/DM	polymyositis/dermatomyositis
RA	rheumatoid arthritis
RNP	ribonukleoprotein
ROR α, γt	receptor-related orphan nuclear receptor- alpha, gamma-t
RPM	percenkénti fordulatszám
RV	reziduális volumen
Sm	Smith antigén
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SLEDAI	SLE betegség aktivitási index
SLS	Shrinking lung szindróma
SS	Sjögren szindróma
SSc	Szisztémás sclerosis
STAT-1,3	transzkripció-szignáltranszdúcer és aktivációs protein 1,3
T-bet	T-box expresszió T sejtben
Th	helper T sejt
TGF-β	transformáló növekedési faktor-béta
TGV	thoracalis gáztérfogat
TLC	teljes tüdő kapacitás (total lung capacity)
TNF-α	tumor nekrosis faktor alpha
Treg	regulátoros T sejt

UIP

szokványos interstitialis pneumonia (usual interstitial pneumonia)

3. BEVEZETÉS

Az autoimmun kötőszöveti megbetegedések (CTD) azon betegségek gyűjtőcsoportja, melyekre a krónikus, hullámzó lefolyás, a szervezet saját struktúrái ellen kialakuló fokozott gyulladási reakció és ennek következtében kialakuló tünetek jellemzőek. A különböző autoimmun betegségek másik közös jellemzője a kortikoszteroid kezelésre adott jó terápiás válasz. Az autoimmun poliszisztémás betegségek közé sorolható a szisztémás lupus erythematosus (SLE), rheumatoid arthritis (RA), Sjögren-szindróma (SS), szisztémás sclerosis (SSc), polimyositis/dermatomyositis (PM/DM), antiphospholipid szindróma (APS), és a primer szisztémás vasculitisek. Az autoimmun megbetegedések etiológiája mindmáig nem tisztázott, felmerül genetikai tényezők, környezeti faktorok, epigenetikai módosítások közös hatása. Az autoimmun poliszisztémás kórképekben a szervezet egésze, illetve bármely szerv érintettsége előfordulhat, azonban az egyes betegségekben jellegzetes szervi manifesztációk figyelhetők meg. Az autoimmun rendszerbetegségeket jellegzetes klinikai tünetek, immunszerológiai eltérések és laboratóriumi kóros eltérések, mint diagnosztikus kritériumok igazolják. Minden betegségnek külön, sajátos diagnosztikus kritériumai által állítható fel a diagnózis. Terápiájukban közös az immunszuppresszív szerek (kortikoszteroid, cyclophosphamid [CYC]), immunmoduláns gyógyszerek (cyclosporin A [CYS], hydroxychloroquin [HCQ], mycophenolate-mofetil [MMF]), plasmapheresis, intravénás immunglobulin (IVIG) kezelés, valamint biológiai terápia egyre szélesebb körű alkalmazása [5]. Az autoimmun betegek számára sok szempontból nagy teher a betegségük, tekintettel a sokszor rossz életminőségre, valamint az egészségkárosodás mértékére. A mai modern orvostudomány fejlődésének egyik útja olyan prognosztikus faktorok felkutatása, melyek a betegség mielőbbi felismerését, az érintett szerv érintettségének minél előbbi kimutatását tennék lehetővé és ennek következtében minél korábbi, célzott kezelést, a definitív szervkárosodás kialakulásának megelőzését lehetne elérni. Jelen tanulmányomban az SLE pleuropulmonalis manifesztációjára, a tanulmányainkban megismert perifériás T sejt eltérésekre és a plazmából igazolt lehetséges biomarkerekre szeretném a figyelmet felhívni.

3.1. AUTOIMMUNITÁS

3.1.1. EGÉSZSÉGES IMMUNVÁLASZ

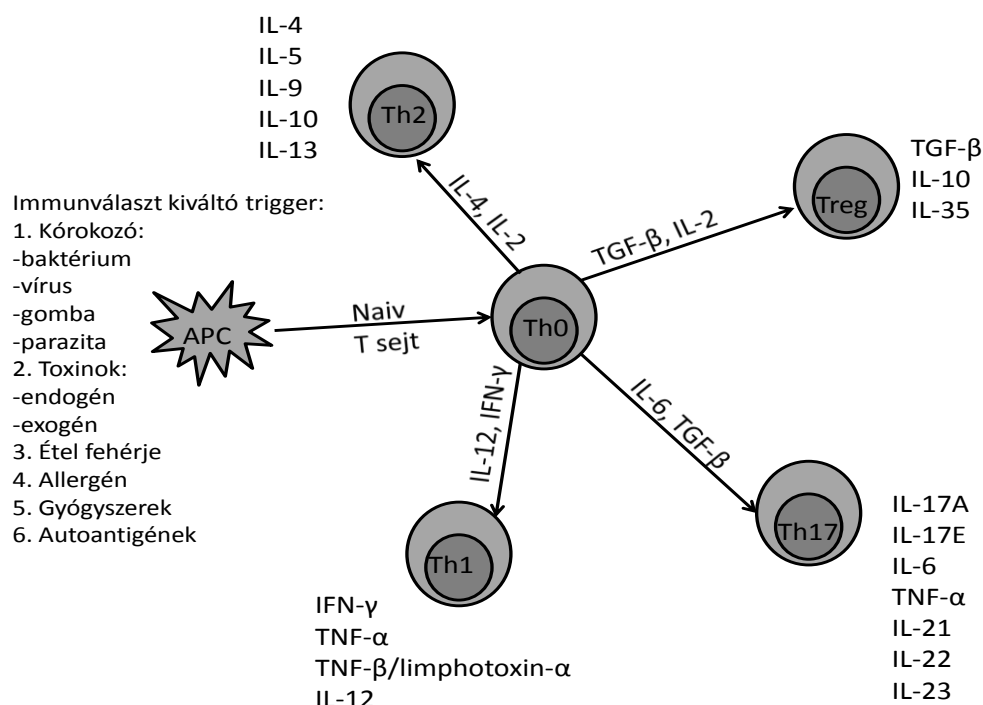
Az immunrendszer különleges tulajdonsága az „intelligenciája”, hogy különbséget tud tenni a saját és nem saját, illetve patogén anyagok között, és ezt különböző mechanizmusok segítségével teszi. Az immunhomeosztázis, vagyis a veleszületett és adaptív immunitás együtt működésének eredménye a kórokozókkal szembeni védelem és a megváltozott saját struktúrák eltüntetése. Az immunválasz lényegében az antigén vagy patogén felismerésétől egészen annak eliminációjáig bezárólag tartó folyamat. Három szakaszra osztható: az afferens, centrális és efferens szakasz. A kezdeti, afferens fázisban az antigének vagy kórokozók először a veleszületett immunrendszer sejtjeivel (makrofág, dendritikus sejt, természetes ölősejt [NK-sejt], granulocytá, hízósejt), valamint humorális komponenseivel (komplement rendszer, antimikrobiális peptidok) találkoznak. A különböző sejtek működését a citokinek szabályozzák. Az adaptív immunválasz az antigénprezentáló sejtek (APC, főleg dendritikus sejtek) aktiválódásával indul, amint az eliminálandó ágenszt bekebelezik és felmutatják (a fő hisztokompatibilitási komplexhez [MHC-hez] kapcsolatosan) a feldolgozott antigént a T helper(Th) sejtek illetve a T citotoxicus (Tc) sejtek számára. Majd a Th sejtek aktiválódását követően citokinek felszabadulása eredményezi a további T és B sejtek aktivációját. A B sejtek aktivációja során plazmasejteké alakulnak, melyek immunglobulin termelésére képesek és ezzel akár a megfelelő epitóppal immunkomplex képződést, akár komplementrendszer aktiválódást tudnak létrehozni. A Th sejtek által termelt citokinek hatnak a Tc sejtek effektorsejteké alakulására, valamint a T memóriasejteké (Th_{mem}, Tc_{mem}, B_{mem}) történő differenciálódásra is [6]. A centrális immunválasz sejtjeinek szabályozását a regulatórikus T (Treg) sejtek végzik. A végrehajtó (efferens) fázisban történik az antigén/patogén eliminációja, mely történhet immunkomplex, komplementaktiváció következtében kialakult sejtlízis, vagy az aktivált makrofág általi sejtpusztulás eredményeként. Érdekes kérdés, hogy az adaptív immunrendszer mely része aktiválódik elsődlegesen. Azt döntően a citokinek befolyásolják, hogy mely Th sejtek aktiválódnak: a Th1 subpopulációja (celluláris immunválasz) vagy a Th2 subpopulációja (humorális immunválasz)[7].

3.1.2. AUTOIMMUN FOLYAMATOK KIALAKULÁSA

A szervezetben normál körülmények között is megtalálhatók autoreaktív T és B sejtek, valamint autoantitestek. Az autoantitestek képződése nincs összefüggésben a betegséget okozó immunválasszal, hanem a gyulladás, illetve szövetkárosodás következménye. Ha a szervezet saját struktúrái ellen alakul ki immunválasz, akkor beszélhetünk autoimmun folyamatról. Az autoantigénekkal szemben (szervezet saját biológiai struktúrái pl.: fehérjék, peptidek, szénhidrátok, lipidek, nukleinsavak) normál esetben megtörténik a MHC molekulákon keresztüli antigénbemutatás, az antigént felismerő T lymphocyták aktiválódása, azonban az effektor fázisban támadó helyett toleráló jellegű immunválasz alakul ki. Az immuntolerancia kialakulásában mind passzív (a bemutatott antigén nem tudja kiváltani az immunválasz további lépését), mind aktív folyamatok (antiidiotípushálózat, immunológiai homunculus) részt vesznek. Fiziológiás esetben is van autoimmunitás, azonban nagyon fontos a kóros, szervezet működését veszélyeztető szövetkárosodástól elkülöníteni. Az egyes autoimmun kórképekben más-más immunpatológiai folyamatokat igazoltak. Általánosságban az autoimmun mechanizmusok hátterében a T sejtek, macrophagok és NK sejtek mediálta citotoxicitás, immunkomplex-depléció, hiperszenzitivitás, citotoxikus és inflammatórikus citokinek fokozott termelése, valamint a lokális Th1/Th2 egyensúly megbomlása állhat [8].

3.1.3. A POLISZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEKBEN CD4+ T SEJTEK VÁLTOZÁSAI

Az egyes autoimmun betegségekben jól karakterizáltak az immunsejtek eltérései. A perifériás vérben fiziológias körülmények között a T lymphocyták kétharmada CD4+ Th sejt és egyharmada CD8+ Tc lymphocytá. A CD4+ és CD8+ $\alpha\beta$ T sejt receptorral rendelkező T lymphocyták a sejt közvetítette adaptív immunitás legfőbb elemei. Ezen T lymphocyták az APC-kel történő kapcsolódást követően differenciálódnak olyan effektor T lymphocytákká, melyek eltérő funkciókkal, citokin és transzkripciós faktor termeléssel járulnak hozzá az immunválaszhoz. (1. ábra)



1.ábra. CD4+ Th sejtek differenciálódásának folyamata: a lokális citokin miliótól függ, hogy a naív T sejt mely effektor CD4+ T helper (Th1, Th2, Th17) sejt vagy Treg sejt irányába differenciálódik.

Nagymértékben attól függ az immunválasz (Th1, Th2 vagy Th17 dominanciájú), hogy Th0 sejt melyik irányba differenciálódik az antigén/patogén és APC általi közvetített környezet

(citokin milió, transzkripció faktorok) kostimulációja révén [6]. Az 1. táblázat foglalja össze a négy fő CD4+ T helper sejtpopuláció jellemzőit [9].

1. táblázat. A négy fő CD4+ Th subpopuláció legfontosabb jellemzői [8].

	Th1	Th2	Th17	Treg
Termelt citokin	IFN- γ , lymphotoxin	IL-4, IL-5, IL-13, IL-25,	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, CCL20, TNF- α , IL-26	IL-10, TGF- β , IL-35
Differenciálódást elősegítő citokin	IL-12, IFN γ	IL-4	TGF- β , IL-1, IL-6, IL-21, IL-23	TGF- β , IL-2
Kulcs transzkripció faktorok	T-bet, IRF-1, STAT-1, STAT-4	GATA-3, c-maf, STAT-6	ROR γ t, ROR α , STAT-3, IRF-4	Foxp3, STAT-5
Gátló faktorok	IL-4	IFN- γ	IL-4, IFN- γ , IL-27, IL-2	IL-6
Fő immun funkció	Makrofágok és NK sejtek aktiválása	Hízósejtek és basophil sejtek aktivációja	Neutrophil sejtek és anti-mikróbás fehérjék aktivációja	T effektor sejtek szuppressziója
Fő kórokozó célpontja	Intracelluláris baktériumok és vírusok	Féregparaziták	Extracelluláris baktériumok és gombák	Nem ismert

A rövidítések a Rövidítések jegyzékében szerepelnek.

Főként a centrális fázis sejtjei a B sejtek, T sejtek valamint a monocytá sejt vonal elemei. Ennek eredményeképpen alakul ki a polyclonalis B sejt aktiváció, az antitest termelő

sejtek számának emelkedése, az autoantitest termelés megugrása, valamint az immunkomplex képződések. A kezdeti immunválasz kialakításában, illetve a fenntartásában a CD4+ Th sejtek központi szerepet játszanak, így a következőkben a CD4+ Th sejtek szerepére térnek ki az egyes autoimmun betegségekben.

3.1.3.1. T HELPER 1 (Th1) SEJTEK SZEREPE CTD-BEN

A CD4+ Th1 sejtek differenciálódását az IL-12-t, valamint az I. és II. típusú IFN-t termelő dendritikus sejtek (DC), és makrofágok váltják ki. Fő effektorfunkciója a Th1 sejteknek az inflammatorikus citokinek termelése (pl.: IFN γ , TNF α , TNF β /limfotoxin- α és IL-2) [10]. A szervezet a Th1 sejteken keresztül tudja elérni az intracelluláris kórokozókval szembeni leghatékonyabb immunválaszt (B sejt aktiválás, antitest-függő sejt mediált citotoxicitás [ADCC], opszonizáció és komplementaktiváció). Autoimmun betegségekben jellemzően lokálisan, de az egész vérkeringésben detektálhatóan megváltozhat a Th1 sejtek aránya, funkciója és az általuk termelt citokin szekréciója. Az autoimmun betegségekben mind állatmodellben, mind emberi vizsgálatokban igazolták a Th1/Th2/Th17 egyensúly eltolódását. A 2. táblázatban a jellemző Th1 sejt eltérések láthatók az egyes CTD betegségekben.

2. táblázat. CTD-ben jellemző Th1 sejt eltérések.

CTD	Perifériás vérben Th1 sejt jellemző eltérése	Jellemző Th1 asszociált citokin eltérése	Referencia
SLE	↑	TNF- α ↑, IFN γ ↑*	12*,17,18,19,20,21*,22
RA	↑	TNF- α ↑	23
SSc	↑	IFN γ ↑	24,25
PM/DM	↓	IFN γ ↓	26
SS	↑	IFN γ ↑	27,28
MCTD	↓	IFN γ ↓	29

*=állatkísérlet; a rövidítések a Rövidítések jegyzékében szerepelnek.

A lupus egérmodellekben (MRL egér, NZB/NZW F1 hibrid egér) már 1989-ben leírták a Th1/Th2 egyensúly normálistól eltérését [11,12]. SLE-ben nagy mértékben vitatott a Th1 vagy Th2 dominancia megítélése, azonban (MRL/lpr) egérkísérletekben igazolták, hogy mind

INF- γ (Th1), mind IL-4 (Th2) citokin hozzájárulása szükséges az egér lupus patogeneziséhez [13]. Számos vizsgálat irányult erre a kérdésre, korábban leírták az egyensúly Th2 irányvonal felé tolódását [14,15,16], azonban SLE-ben egyre inkább Th1/Th2 egyensúly Th1 sejtek felé irányultsága igazolódik [17,18]. Újabb megfigyelések azonban Th1 vagy Th2 dominanciát inkább a szervi manifesztációkkal hozzák összefüggésbe [19]. Gyermekkorban kialakuló SLE-ben vizsgálták a citokinek változását, mely tanulmányokban a TNF- α , IL-6, IL-10 szintje emelkedett. A TNF- α szintje és a betegség aktivitási pontszámai között (SLEDAI score) pozitív korreláció mutatkozott [20]. Tshilela és munkatársai a Th citokinek génexpresszióját vizsgálták lupusra hajlamos egér glomerulus izolátumaiban. MRL/lpr egerekben a glomeruláris Th1 citokinek génexpresszióját (különösen a TNF- α szintjét) szignifikánsan magasabbnak találták, mint a kontrollállatokban, másrészt a glomeruláris károsodás pozitív korrelációt mutatott a TNF- α szintjével [21]. Viszonylag nagyszámú SLE-s betegpopuláción végzett vizsgálat szintén pozitív korrelációt írt le a betegség aktivitási pontrendszere (SLEDAI score) és a betegek szérum TNF- α szintje között [22].

RA-ben a lokális krónikus gyulladásért főként az IFN- γ termelő Th1 sejtek túlsúlya igazolódott. Az RA-s synoviumban magas proinflammatorikus citokin szintek (pl.: TNF- α , IL-1, IL-6 és IL-17) mérhetőek [23]. Ssc-ben perifériás IFN- γ termelő sejtek (Th1 sejtek) emelkedett prevalenciáját igazolták [24,25]. Érdekes összefüggést találtak Kurasawa és munkatársai az alapvetően Th2 predominanciájú DM/PM betegek bronchoalveolaris lavage (BAL) mintáiban. Az interstitialis pneumoniával (IP) szövődött PM/DM betegeknél fontos szerepet játszanak az aktivált Th1 típusú pulmonalis Th sejtek a kortikoszteroid rezisztencia kialakulásában [26]. Sjögren szindrómás betegek lymphocyták által infiltrált labialis nyálmirigyekben igazolták, hogy a Th1/Th2 egyensúly a Th1 sejtek irányába tolódik [27], továbbá perifériás vérben emelkedett IFN- γ termelő sejteket igazoltak [28]. Csökkent IFN- γ szintet találtak azon kevert kötőszöveti betegségben (MCTD) szenvedő betegeknél, ahol interstitialis tüdőbetegséggel (ILD) szövődött a betegség, szemben a pulmonalis manifesztáció nélküli csoporttal [29]. Az ANCA-asszociált vasculitisek csoportjából a granulomatosis polyangiitissel (GPA) betegségben találták Th1 válasz dominanciáját mind BAL-ból, mind szöveti biopsziából mind perifériás vérből igazoltan [30].

3.1.3.2. Th 2 SEJTEK SZEREPE CTD-BEN

Az aktivált hízósejtek, bazofilek és NKT-sejtek által termelt IL-4 citokin következtében alakul ki a Th2 irányú differenciálódás. Legfontosabb funkciója a Th2 sejteknek az antigén specifikus B-sejtekkel való kapcsolat kialakítása, a gyulladással immunválasz gátlása, és IL-4 és IL-5 termelés révén az (IgE) izotípus váltás elősegítése. Th2 sejteknek van kitüntetett szerepe IL-5 termelés révén eosinophil granulocyták által szabályozott extracelluláris féreg parazita eliminációban. Tradicionálisan a Th2 sejtek IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13-t termelnek, és expresszálják a transzkripciós faktorok közül: a GATA 3, STAT 5 és STAT 6 [6]. A 3. táblázatban láthatók az egyes betegségekre jellemző Th2 sejt eltérések.

3. táblázat. CTD-ben jellemző Th2 sejt eltérések.

CTD	Jellemző perifériás Th2 sejt változás	Jellemző Th2 sejt asszociált eltérés	Referencia
SLE	↓	IL-4↓	31,32,33
RA	↓	IL-4↓	34
SSc	↑	GATA-3↑	37,38
PM/DM	↑	IL-4↑	35,36
Sjögren	↓	IL-4↓	27
MCTD	↑	IL-9↑, IL-4↑	29

A rövidítések a Rövidítések jegyzékében szerepelnek.

SLE-ben a legújabb irodalmi adatok Th2 sejtek csökkent prevalenciáját, csökkent IL-4 szintet írnak le perifériás vérben [31, 32, 33]. A synoviumban alacsony IL-4 szintet írtak le Miossec és munkatársai RA-ben szenvedő betegeknél [34]. A szisztémás autoimmun betegségek közül DM-ben igazoltak perifériás vérből Th2 dominanciát és szérumban emelkedett IL-4 szintet [35]. Más vizsgálatban aktív fázisú DM/PM betegeknél is igazolták a Th2 sejtek dominanciáját, és Th17 sejtek csökkent előfordulását [36]. SSc-ben szenvedő betegek bőrbioopsziájában vizsgálták a T-lymphocytákat, ahol a Th1/Th2 egyensúly Th2 sejtek felé tolódását találták [37]. SSc-s betegek BAL mintáiban CD8+ T-sejtek emelkedett Th2 citokin szekrécióját igazolták, mely T sejtek összefüggésben lehetnek a légzésfunkciós paraméterek

csökkenésével, és felveti e sejtek szerepét az SSc asszociált tüdőfibrosis kialakulásában [38]. Sjögren szindrómában a perifériás vérből az IL-4 termelő CD4⁺ Th2 sejtek alacsonyabb előfordulását mutatták ki [27]. MCTD-ben emelkedett IL-9 és IL-4 szintet találtak, sőt nagyon szoros összefüggés gyanítható IL-9 prevalenciája és különösen azon betegek között, akiknek ILD-vel is szövődött a betegségük (CTD-ILD) [29].

3.1.3.3. Th17 SEJTEK SZEREPE CTD-BEN

A CD4⁺ effektor Th sejtek közül a közelmúltban került fókuszba a kiemelkedő funkcióval bíró Th17 sejtek subpopulációja. Th 17 sejtek differenciálódását segíti IL-6 és TGF- β [39], ezzel szemben gátolja IFN- γ és IL-4 [40], valamint specifikus transzkripciós faktora a ROR γ t [41]. Ezen sejtpopuláció által termelt pro-inflammatórikus citokineknek (IL-17A, IL-17E [42], IL-6, TNF- α , IL-21 [43], IL-22 [44], valamint IL-23) kiemelt jelentősége van számos gyulladásos és autoimmun betegségben. A Treg és a Th17 sejtek között reciprok kapcsolatot igazoltak [45], továbbá Th17/Treg egyensúly eltolódása jellemző az autoimmun betegségekben. In vitro és ex vivo vizsgálták tüdő szöveten a dohányfüst Th17 által közvetített immunválasz hatását, igazolva, hogy mind a légúti epithelialis sejtek proliferációjában, mind apoptózisában szerepe van [46]. Patkányok perifériás vérmintáiban és tüdő BAL mintáin végzett kísérletben rámutattak arra, hogy a dohányfüst inhalációt követő akut tüdőkárosodás összefüggést mutat Th17 sejt prevalenciája illetve az általuk termelt citokin szint növekedésével [47]. Különösen érdekes ezen CD4⁺ Th subpopuláció a CTD betegségek pathogenezisében, hiszen az eddigi eredmények fontos szerepet tulajdonítanak Th17/Treg egyensúly megbomlásának, illetve a Th17 által közvetített immunválasz felé történő eltolódásnak. A 4. táblázat a Th17 sejtek változásait foglalja össze a különböző CTD betegségekben.

4. táblázat. CTD-ben jellemző Th17 sejt eltérések.

CTD	Jellemző perifériás Th17 sejt változás	Jellemző Th17 asszociált citokin változás	Referencia
SLE	↑	IL-17↑, IL-23↑	48, 49*, 50,51
RA	↑	IL-17A↑, IL-17F↑, IL-6↑, IL-21↑, IL-	52, 53, 54, 55

		22↑, IL-23↑	
SSc	↑	IL-17↑	56
PM/DM	↓		23
SS	↑	IL-18↑	57, 58*
MCTD	↑	IL-17↑, ROR γ t↑	60

*=állatkísérlet; a rövidítések a Rövidítések jegyzékében szerepelnek.

SLE-s betegek perifériás vérmintáiból kimutatták (CD4+/CCR4+/CCR6+) Th 17 sejtek emelkedett gyakoriságát, valamint összefüggését a betegség aktivitásával [48]. SLE egérmodelljében is igazolni tudták az emelkedett IL-17 szintet, valamint a Th17 sejteket [49]. Talaat és munkatársai SLE-s betegek szérumában írták le a megváltozott citokin szinteket: IFN- γ , TGF- β 1 szintjében csökkenés, míg IL-6, IL-17 szintjében emelkedés volt megfigyelhető, mely a Th17 sejtek felé tolta el az egyensúlyt [50]. A legújabb eredmények az IL-23 szerepét hozták összefüggésbe főként a veseérintettséggel rendelkező SLE-ben [51].

RA-s betegek perifériás vérében Samson és munkatársai igazolták a Th17/Treg egyensúly megbomlását, a Th 17 sejtek által termelt emelkedett IL-6 és IL-23 szintet, valamint csökkent TGF- β szintet és Treg sejszámot, majd humanizált anti-IL-6 receptor antitest (tocilizumab) kezelést követően a Th17/Treg arány helyreállítását [52]. RA-s betegek synoviumában is emelkedett IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-21, IL-22 valamint IL-23 szintet mértek [53, 54, 55].

SSc-ben szenvedő betegek bőrmintán igazolták az emelkedett Th17 sejtek számát és az általuk termelt emelkedett IL-17 szintet, mely a betegség progressziójával összefüggött [56]. Sicca szindróma patogenezisében is leírták Th17 sejtek és IL-18 szerepét [57]. Sjögren szindróma egérkísérletes modelljében is igazolták Th17 sejtek összefüggését a csökkent nyáleválasztás, az emelkedett antitest termeléssel összefüggő szöveti gyulladás és szövetkárosodás mértékével [58]. Az ANCA-asszociált vasculitisek közül a granulomatosis polyangiitissel (GPA), betegek vérmintáiból mutatták ki a CD4+ T sejtek Th17 fenotípus felé tolódását [59]. Nem minden CTD betegségben emelkedik meg a Th 17 sejtek eloszlása, ugyanis az aktív szakaszban lévő DM/PM betegekben csökkent Th17 sejt prevalenciát írtak le [23]. MCTD-ben leírták a Th17/Treg egyensúly fokozódását, valamint összefüggését IL-6 és IL-17 szintjével, különösen MCTD asszociált pulmonalis artériás hypertoniában (MCTD-PAH) szenvedő betegek között [60].

3.1.3.4. Treg SEJTEK SZEREPE CTD-BEN

Az effektor T sejtek karmesterének szokták nevezni a Treg sejteket. A CD4⁺ Treg sejtek közül megkülönböztetnek természetes (n)Treg sejteket, melyek a thymusból származnak, CD25 sejtfelszíni marker jellemzi és a Foxp3 transzkripciós faktort expresszálnak [61], valamint indukált (i)Treg sejteket, melyek szintén Foxp3 transzkripciós faktor kifejeződése jellemzi, továbbá TGF- β -t, IL-10-t és IL-35-t termelnek [62]. A Treg sejtek olyan immunmodulátor sejtek, melyek aktiválódásukkal az effektor CD4⁺ T sejtek proliferációját és citokin szekrécióját szabályozzák. A Treg sejtek alapvető szerepet játszanak az autoimmun betegségek kivédésében, differenciálódásukhoz egy bizonyos szakaszig TGF- β -t igényelnek, úgymint a Th17 sejtek, azonban a Th17 sejtekkel ellentétes effektor funkciókat látnak el. Míg a Th17-sejtek pro-inflammatórikus citokin termelésük révén, addig a Treg sejtek funkciójának elvesztése révén töltenek be központi szerepet az autoimmun betegségek pathogenezisében [6]. Az egyes autoimmun betegségekben jellemzően Treg és Th17 sejtek reciprok mintázatot mutatnak [45]. A Th17/Treg egyensúly felbomlás hátterében egyrészt Beriou és munkatársai leírtak olyan IL-17 szekretáló Treg (CD25^{high}FoxP3⁺DR⁺CCR6⁺/IL-17⁺) sejteket, melyek hátterében feltételezhetőek olyan folyamatok, ahol a pro-inflammatórikus citokin környezetben (pl: TNF- α , IL-1 β , IL-6) instabillá válik FoxP3 gén expressziója ezáltal kedvezve a Th17 sejt vonal dominanciájának [63]. Másrészt az IL-6-nak lehet jelentős szerepe Th17/Treg egyensúly felbomlásában, ugyanis IL-6 hatására a naiv CD4⁺ T sejtek ahelyett, hogy iTreg sejtek felé, inkább Th17 sejtek felé differenciálódnak [64].

Az irodalmi adatok tükrében CTD betegségekben a Treg sejtszám tekintetében nem lehet egyértelmű változást definiálni. Valószínűleg az autoimmun betegség hullámozása során rendkívül sok tényezőtől függhet, továbbá gyorsan változhat a Treg sejtek élettartama, funkciója. A legtöbb autoimmun kórképben mind változatlan, mind emelkedett, mind csökkent Treg prevalenciáról található kutatási beszámoló. SLE-s betegekben a Treg sejtek száma egyenes arányban emelkedett az IL-6 szinttel [65], és további pozitív korreláció volt igazolható az SLE betegség aktivitásával [66]. SLE-ben az eddigi kutatások igazolni tudták a Treg sejtek számbeli, funkcióbeli eltéréseit, de a számbeli eltérés iránya még nincs egyértelműen tisztázva. Az irodalmi adatok leírják csökkent perifériás Treg sejtszámot [67,68,69], emelkedett perifériás Treg sejtszámot [70,71,72] valamint a változatlan sejtszámot [73] is SLE-ben. Egy nemrégiben született cikk arról számol be, hogy az SLE-s betegeket A-vitamin hiány jellemzi. In vitro végzett kísérletekben A-vitamin adását követően Treg

megoszlás növekedését és Th17 sejtek csökkenését találták. Ezek alapján a retinolsavnak jelentős szerepet tulajdonítanak Th17/Treg egyensúly normalizálódásában SLE-ben [74]. Korábban rapamycin és D vitamin hatását is vizsgálták a Treg sejtszámra SLE-s betegekben, melyben ezen kezelések mellett szintén a Treg prevalencia növekedését írták le [75].

RA-es betegek perifériás vérében is vizsgálták a Treg sejtek gyakoriságát, de a betegségre specifikus változást nem igazoltak: volt emelkedett [76], változatlan [77] és csökkent Treg prevalencia is [53,78] az egészséges kontrollhoz viszonyítva. Felmerül a kérdés, hogy Th17/Treg sejtek egyensúlyának megbomlása az egyes kezelések hatására hogyan változhat. RA-s betegekben anti-TNF- α (etanercept) és methotrexát kezelés kombinált alkalmazása normalizálhatja a Th17, és Treg sejtek eloszlását [79]. Továbbá anti-IL-6 receptor antitest (tocilizumab) hatását vizsgálták RA-s betegekben, ahol Treg/CD4+ Tsejtek aránya növekedett a kezelés mellett, valamint korrelációt mutatott a klinikai válaszkészséggel [80]. SSc betegek bőrmintáiban szignifikánsan alacsonyabb Treg sejtszámot igazoltak [81], azonban a perifériás Treg sejtszámot illetően -hasonlóan a többi CTD-hez - mind emelkedett prevalenciát [82], mind alacsonyabb megoszlást [83] is leírtak. Juvenilis DM betegek izombiopsziáiban illetve perifériás vérében a Treg prevalenciáját hasonlították össze Duchenne izomdystrophiás betegek mintáival, ahol a DM-es betegek mind izom, mind perifériás mintáin magasabb Treg sejtszámot és ennek ellenére az effektor CD4+ T sejtek felé csökkent szuppressziós funkciót találtak [84]. Felnőtt DM betegek bőrbioopszia mintáin, illetve perifériás vérmintáiban viszont alacsonyabb (CD4+/CD25+/Foxp3+) Treg sejtszámot találtak egészséges kontroll, psoriásisos vagy cutan lupus erythematosusos betegek mintáival hasonlítva [85]. A (CD4+/FoxP3+) Treg sejtek prevalenciája emelkedett a nyálmirigyekben, azonban perifériás vérben számbeli eltérés nem volt igazolható Sjögren szindrómában [86]. MCTD-ben jellemzően csökkent Treg sejtszámot igazolnak az eddigi adatok [87,88]. ANCA-asszociált vasculitisben emelkedett perifériás Treg prevalenciát írtak le csökkent szuppressziós aktivitás mellett [89].

5. táblázat. CTD-ben jellemző Treg sejt eltérések.

CTD	Jellemző perifériás Treg változás	Referencia
SLE	↓	67,68,69
	↑	70,71,72

	-	73
RA	↑	76
	↓	53,78
	-	77
SSc	↓	83
	↑	82
PM/DM	↑	84,35
	↓	85
SS	-	86
MCTD	↓	87,88

A rövidítések a Rövidítések jegyzékében szerepelnek.

3.1.3.5. ÖSSZEFOGLALÁS

Korábban az autoimmun betegségek kialakulásánál a Th1/Th2 egyensúly eltolódását hangsúlyozták. Amióta több Th sejt subpopuláció ismert (pl: Treg, Th17, Tfh, Th9), azóta e tekintetben paradigmaváltás következett be. Az autoimmun betegségek szempontjából kiemelt jelentősége lett Th17/Treg arányának, illetve a lokális környezet általi citokin miliónek, mely meghatározza a naiv Th0 sejt polarizálódását. Az egyes autoimmun megbetegedésekben szervspecifikusan változhat a proinflammatorikus citokin mintázat, illetve a Th sejt subpopuláció. Ezért nagyon fontos, hogy mind perifériáson, mind az érintett szövet/szervspecifikusan mely Th sejt csoport illetve az általuk termelt citokinjei dominálnak. A sikeres kezelés megválasztása szempontjából is fontos ezen sejtcsoportok eloszlása és jellemzői, hiszen így a jövőben becsülhető lehet, hogy mely kezelés mellett nagyobb valószínűségű a megfelelő terápiás válasz (pl. :anti-TNF- α terápia, anti-IL-6-R elleni antitest, stb.).

3.2 SLE

A szisztémás lupus erythematosus az egyik leggyakoribb poliszisztémás autoimmun betegség, mely heterogén klinikai tünetekkel és immunszerológiai eltérésekkel jellemezhető. A klinikai kórlefolyást tekintve hullámzó betegség, aktív fellángolások és remissziók váltják egymást. Leggyakrabban reprodukív korban lévő, 15-50 év közötti nők érintettek, továbbá tízszer gyakoribb nőkben, mint férfiakban. A magyarországi SLE incidenciája: 3-7/100.000/év, prevalencia értéke pedig 40-50/100.000 lakosra tehető [90]. A betegség prognózisa nagyban függ a nemtől, életkortól, szervi manifesztációktól, az aktív gyulladás mértékétől valamint a kialakult irreverzibilis károsodás súlyosságától [91].

3.2.1. SLE PATHOGENEZISE

Az SLE patomechanizmusában a tolerancia áttörése, az autoantigének megnövekedése, valamint a képződő sejtörmelékek eltakarításának hibájából adódóan autoreaktív T és B sejtek létrejötte a kulcsfontosságú. Ezen autoreaktív T és B sejtek indítják be többféle módon az autoimmun immunválaszt a szervezet saját elemei ellen [90]. Az SLE pathogenezisében szerepet játszanak mind a genetikai tényezők, epigenetikai módosulások, környezeti faktorok és hormonális hatások.

3.2.1.1. GENETIKAI FAKTOROK

A genetikai tényezők során nem csupán egyetlen gén, hanem több gén, főként az immunválasszal kapcsolatos gének nem kódoló régiójában található single nukleotid polimorphismusait (SNP) azonosítottak. Az 5. táblázat összefoglalja az SLE-asszociált kromoszóma lókuszokat és géneket [92].

6. táblázat. SLE-asszociált kromoszóma lókuszok és gének.

Mechanizmus	Gének	Kromoszómák
Dendritikus sejt funkció és IFN szignalizáció	IRF5, STAT4, SPP1, IRAK1, TREX1, TNFAIP3, TNIP1, PRDM1, PHRF1, TYK2, SLC15A4, TLR8	2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 19, X
T sejt funkció és	PTPN22, TNFSF4, PDCD1,	1, 2, 3, 6, 15, 19

szignalizáció	IL10, BCL6, IL16, TYK2, PRL, STAT4, RASGRP3	
B sejt funkció és szignalizáció	BANK1, BLK, LYN, BCL6, RASGRP3	2, 3, 4, 8
Immun komplex feldolgozás és veleszületett immunitás	ITGAM, C1QA, C2, C4A, C4B, FCGR2A, FCGR3A, FCGR3B, KLK1/3, KLRG1, KIR2DS4	1, 6, 12, 16, 19
Sejtciklus, apoptózis, sejt metabolizmus	CASP10, NMNAT2, PTTG1, MSH5, PTPRT, UBE2L3, ATG5, RASGRP3	1, 2, 5, 6, 20, 22
Transzkripció szabályozás	JAZF1, UHRF1BP1, BCL6, MECP2, ETS1, IKZF1	3, 6, 7, 11, X
További gének	PXK, ICA1, XKR6, SCUBE1	3, 7, 8, 22
SLE asszociált lókuszek		1, 2, 4, 6, 7, 10, 11, 16, 19, 20

3.2.1.2. EPIGENETIKAI FAKTOROK

Az epigenetikai módosítások közül kiemelendő, hogy a T sejtek promoterének hypomethylációjának eredményeként a perforin, CD70 és CD11a (lymphocya funkció asszociált antigén 1) túltermelődik, melyek hozzájárulnak az autoreaktív T sejtek felszaporodásához [93]. SLE-ben további vizsgált gének hypomethyláltságát írták le: IL-10, IL-13, IRF5, IFIT2, ITGAL, PRF1, STAT1, IFI44L, USP18, CD5, HRES1, IFNGR2, MMP14, LCN2 [94]. Lupusban többek között a CD4+ T sejtek globális H3 és H4 hiszton hypomethyláltságát figyelték meg [92]. Lupusos betegekben az IFN-I útvonalat negatívan szabályozó 146a mikroRNS (miR-146a) csökkent szintjét igazolták, mely módosítás révén a Treg sejtekre lehet hatással [95,96].

3.2.1.3. KÖRNYEZETI FAKTOROK

Jelentős mértékben hozzájárulnak SLE kialakulásában a környezeti tényezők is. Régóta ismert a kémiai anyagok (aromás aminok, hydrazinok, procainamid, hydralazin, chlorpromazin,

isoniazid, phenytoin, penicillinamid, hormonpótló kezelés, cigarettafüst, hajfestékek, UV-fény), étkezési rizikó faktorok (L-kanavanin, telített zsírok), infekciós ágensek (bakterialis DNS/endotoxin, retrovírus) jelentősége SLE pathogenezisében [97].

3.2.1.4. HORMONÁLIS FAKTOROK

Hormonális hatásoknak, főként az ösztrogéneknek jelentős szerepet tulajdonítanak az egyes poliszisztémás autoimmunbetegségekben. Általánosan igaz, hogy a B-sejt mediált kórképekben az ösztrogének káros hatásúak. T sejt mediált kórképek közül a Th1 mediált kórképekben az ösztrogén enyhíti, Th2 dominancia esetén pedig súlyosbítja a betegséget. A gyulladáscsökkentő citokin milió megváltoztatja az ösztrogénreceptorok expresszióját, funkcióját és ezáltal az immunsejtekre kifejtett hatásait [98].

3.2.2. KLINIKAI TÜNETEK

A lupus klinikai tüneteit tekintve nagyon változatos a kép. A gyengeség, fáradékonyság, láz és fogyás a nem specifikus tünetek közé sorolható. A betegek nagy részében észlelhető bőr elváltozások (fotoszenzitivitás, pillangószárny-erythema, generalizált maculopapulosis, erythemás léziók, diszoid léziók, cutan vasculitis), ízületi/izom tünetek (szimmetrikus, nem erosív polyarthritisz, tendinitisz, myositis), és szervi manifesztációk (pulmonalis, kardiális, vese, vascularis, neuropszichiátriai, és egyéb érintettség) [90].

3.2.3. KÓRISME

A SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), egy nemzetközi SLE kutató csoport 2012-ben revidálta az SLE diagnosztikai kritériumait [99]. A 7. táblázat mutatja a legújabb, érvényben lévő SLE diagnosztikus kritériumait.

7. táblázat. SLE 2012-es SLICC/ARC diagnosztikus kritériumai.

I. Klinikai kritériumok	II. Immunológiai kritériumok
1. Akut cutan lupus: pillangó erythema, bullosus lupus, toxicus epidermalis necrolysis, maculopapularis rash, fotoszenzitivitás VAGY Szubakut cutan lupus: psoriasiform és / vagy annularis	1. ANA-pozitivitás

2. Krónikus cutan lupus: discoid rash, lokalizált, generalizált, hypertrofiás lupus, lupus panniculitis, mucosalis lupus, lupus erythematosus tumidus, chilblain lupus, discoid lupus/lichen planus overlap	2. Anti-dsDNS-antitest
3. Nyálkahártyafekélyek: szápadon, buccalisan, nyelven VAGY orrban	3. Anti-Sm-pozitivitás
4. Nem heges alopecia	4. Antifoszfolipid antitestek
5. Synovitis: több, mint 2 ízület érint, duzzadt, nyomásérzékeny VAGY reggeli, legalább 2 ízület érintő ízületi merevség	5. Alacsony komplement szintek: C3, C4, CH50
6. Serositis: a) típusos pleuralis fájdalom több mint egy napig VAGY pleuralis folyadék VAGY pleuralis dörzsölés b) típusos pericardialis fájdalom több mint egy napig VAGY pericardialis folyadék VAGY pericardialis dörzsölés VAGY pericarditis EKG jelei	6. Direkt Coombs-pozitivitás hemolízis jelei nélkül
7. Veseérintettség: vizelet protein/kreatinin ratio (vagy 24 órás gyűjtött vizelet) alapján a fehérjeürítés 500 mg/24 óra VAGY az üledékben vörösvértestek, cylinderek	
8. Neurológiai tünetek: epilepszia, pszichózis, mononeuritis multiplex, myelitis, perifériás vagy cranialis neuropathia, akut confusus állapot	
9. Haemolítikus anaemia	
10. Leukopenia: 4.000/mm ³ legalább egyszer VAGY Lymphopenia: 1.000/mm ³ legalább egyszer	
11. Thrombocytopenia: 100.000/mm ³ legalább egyszer	

Az SLE diagnózisához 4 kritériumnak kell jelen lennie, ebből minimum egy klinikai és legalább egy immunszerológiai kritériumnak kell teljesülnie. Az 1997-es ACR

kritériumokhoz képest a bőrtüneteket, neuropszichiátriai tünetek és laboratóriumi eltérések vonatkozásában emelhetők ki a változtatások közül [100,101].

3.2.4. KEZELÉS

Lupus terápiájának kialakításakor alapvető szempont az egyes szervi manifesztációk felkutatása, gyulladásoos aktivitás jelenléte, továbbá az irreverzibilis károsodás felmérése. A kezelés elsődleges célja az inflammatórikus folyamatok szuppressziója, ezáltal a betegség inaktív szakaszba juttatása és a remissziós állapot fenntartása. A betegség aktív fázisában adható indukciós kezelés aggresszív terápiát takar: nagy dózisú kortikoszteroid kezelés (lökés methylprednisolon kezelés >50mg/nap), szükség esetén citosztatikus kezelés (bolus CYC). Fenntartó kezelésként kis dózisú kortikoszteroid kezelés adható, melynek elhagyása nagyban függ az aktivitási jelektől valamint a szervi károsodásoktól. Inaktív szakban szteroid spóroló szerek jöhetnek szóba: AZA, MTX, MMF, CYS, HCQ [90]. Az utóbbi időben egyre jobban fókuszba kerülő biológiai terápiáktól az SLE kezelésében is jelentős áttörést vártak. 2011-ben vezették be SLE-ben az első biológiai kezelésként a belimumab-ot, mely teljesen humanizált B sejt aktiváló faktor antagonistá [102]. Napjainkban is számos vizsgálat zajlik, de a lupus heterogenitásából adódóan még várat magára az a szer, mely minden SLE-s betegnek hatásos lenne [103]. A jelenleg legújabb SLE terápiás ajánlások a szervi manifesztációk szerinti SLE kezelési irányelveket hangsúlyozzák [104]. Továbbiakban összefoglalnám az SLE pulmonális érintettségéről és kezelési irányelveikről található irodalmat.

3.3 SLE PULMONALIS MANIFESZTÁCIÓI

A lupus természetéből adódóan bármikor kialakulhat pulmonalis érintettség, mely nagyban befolyásolja a betegség további lefolyását. SLE-ben pulmonalis manifesztáció gyakorisága - a viszonylag kevés, de eltérő irodalmi adat miatt - 4,9-30% közé tehető [105], egyes adatok szerint 60-80% [106], de autopsziás adatok szerint akár 87,8% [107]. SLE-s betegeknek pulmonalis tünetei kb. 48%-ban észlelhetők [108]. Felmerülő pulmonalis érintettség esetén általános pulmonológiai kivizsgálás során történik két irányú mellkasi röntgen vizsgálat, mellkasi átvilágítás (rekeszmozgás megítélhetősége miatt), vérgáz vizsgálat, légzésfunkciós vizsgálat, diffúziós kapacitás mérése, nagy felbontású CT vizsgálat, továbbá laboratóriumi vizsgálatok. SLE-ben leggyakrabban diffúziós kapacitás (DL_{CO}) csökkenés, és restriktív ventilációs zavar észlelhető [109,110]. A pulmonalis manifesztációkat strukturális érintettség és időbeni lefolyás alapján is lehet csoportosítani. (8. táblázat)

8. táblázat. SLE pulmonalis manifesztációinak besorolása.

Érintett struktúra	Akut manifesztáció	Krónikus manifesztáció
Pleura		Pleuritis, pleuralis folyadék
Vasculatura	Pulmonalis embolia, akut reverzibilis hypoxaemia	Pulmonalis artériás hipertonia (PAH), SLE-vasculitis
Légút	Akut cricoarythenoiditis	Bronchiectasia, bronchiolitis obliterans
Parenchyma	Akut lupus pneumonitis (ALP), diffúz alveolaris haemorrhagia (DAH), infectiosus infiltratum	SLE-ILD
Diaphragma		Shrinking lung szindróma (SLS)

3.3.1. PLEURITIS

Lupusban a leggyakoribb a mellhártyák érintettsége, mely szerepel a diagnosztikus kritériumok között is [98]. SLE-s páciensek kb. 35%-ban alakul ki pleuritis [111], azonban Quadrelli és munkatársai necropsziás adatai szerint 77,8% [107]. Tünete lehet az egy vagy kétoldali, pleuralis jellegű mellkasi fájdalom, köhögés, dyspnoe és láz is. SLE-ben gyakrabban fordul elő a kis mennyiségű, bilateralis folyadékgyülem, de előfordulhat akár a tüdőcsúcsokig érő hydrothorax is [111]. Mittoo és munkatársai igazolták, hogy bizonyos faktorok (betegség fennállásának ideje, beteg életkora, kumulatív károsodás, RNP és Sm-antitest pozitivitás) közel duplájára növelik a pleuritis kialakulásának kockázatát [112]. A diagnózishoz mellkasi röntgen, továbbá mellkasi ultrahang vezérelt thoracocentézis szükséges. Mellkasi folyadékgyülem csapolása során magas glükóz tartalom, alacsony LDH szint, dsDNS- autoantitestek és ANA >1:160 pozitivitás igazolható SLE-s eredet esetén [11]. Aszimptómás ill. kis mennyiségű pleuralis folyadékgyülem jól reagál nem szteroid gyulladásgátló szerekre. Nagyobb mennyiségű folyadék esetén 20-40 mg/die szisztémás kortikoszteroid adása kb. 3-4 hétig javasolt [114]. Terápiarezisztens esetben pleurodesis végzése jön szóba [115].

3.3.2. VASCULARIS ÉRINTETTSÉG

3.3.2.1. SLE-PULMONALIS ARTÉRIÁS HYPERTONIA

Az SLE betegek kb. 0,5-17,5%-ban alakul ki artériás pulmonalis hypertonia (PAH), mely >5éve fennálló betegségben és főként a 40 év feletti nőkre jellemző, de a terhesség alatt és a post partum időszakban is fokozott a kockázata [116,117]. Lian és munkatársai SLE-PAH kialakulásának kockázatát elemezték, mely szerint Raynaud-jelenség, antikardiolipin és anti U1-antitest jelenléte igazolható az SLE-PAH kialakulásának rizikója 3-, 4-, 5-szörösére fokozódik [118]. A PAH legjellemzőbb tünete a terhelési dyspnoe, de lehet mellkasi fájdalom, köhögés. Kb. a betegek egyharmadában jobbszívfél-elégtelenség tünetei is észlelhetők. SLE-PAH diagnózisát transthoracalis echocardiographia, valamint a jobbszívfél-katéterezés adja, azonban differenciáldiagnózisakor fontos kizárni a krónikus thromboembolizációt, interstitialis tüdőbetegséget (ILD), obstruktív alvási apnoe szindrómát, HIV és krónikus májbetegséget [115]. SLE-PAH kezelésében egységes irányelvek még nincsenek. Fontos az anticoaguláns kezelés, diuretikus kezelés és oxigén szupplementáció. Emellett kiemelt jelentősége van az immunszuppresszív (CYC, CS), immunmoduláns terápiának (AZA, CYS,

MMF) és pulmonalis vasodilatator kezelésnek (epoprostenol, bosentan, sitaxentan, sildenafil) is [119,120,121,122,123].

3.3.2.2. PULMONALIS EMBOLIA SLE-BEN

SLE-ben a hypercoagulabilitás és a krónikus szisztémás gyulladás is szerepet játszik abban, hogy a pulmonalis embolia kialakulásának kockázata nagyobb, mint az átlag populációban. Különösen SLE diagnózisát követő első évben [124]. Antifoszfolipid szindrómával szövődött SLE-ben gyakoribb a pulmonalis embolia. Ennek hátterében lupus anticoaguláns (LA), antikardiolipid-antitest (aCL), illetve antifoszfolipid-antitest (aPL) thrombogén szerepe igazolható. Hirtelen fellépő dyspnoe, mellkasi fájdalom, esetleg haemoptysis esetén azonnal gondolni kell pulmonalis emboliára. Megbízható diagnózist a mellkasi angio-CT vizsgálat adja. Tüdőembólia igazolása esetén kis molekulású heparin (LMWH), majd akut szakot követően K-vitamin antagonistá kezelés (warfarin) javasolt. Hosszú távú anticoaguláns kezelés során INR célértéke: 2,0-3,0 közötti tartomány. Amennyiben thromboemboliás epizód megismétlődik warfarin kezelés mellett, úgy magasabb INR terápiás célérték: 3,0-4,0 közötti érték mellett szól az ajánlás. Ilyen esetben még további alternatíva lehet a terápiás INR (2,0-3,0) és kis dózisú acetyl-salicilsav adása. De szükségessé válhat az immunszuppresszív kezelés intenzifikálása is [125,126].

3.3.2.3. SLE-PULMONALIS VASCULITIS

SLE-asszociált vasculitis parenchyma érintettség nélkül ritka. Diffúz alveolaris haemorrhagia gyanúját vetheti fel a haemoptysis, dyspnoe, láz vagy subfebrilitas. Az esetek kb. 75%-ban Raynaud-fenomén is kimutatható [127]. DAH-ra utalhat a mellkasi röntgenen nívumként megjelenő bilaterális alveolaris infiltrátumok, csökkenő haemoglobin/haematokrit szint, illetve a bronchoalveolaris lavage (BAL) során nyert fluidum haemorrhagiás tendenciát mutató képe. Diffúziós kapacitás > 30% növekedése is DAH-ra lehet jellemző. Diagnózisát a transbronchialis biopszia adja. A hisztológiai minta immunfluorescens festése során igazolhatók az SLE-re jellemző immunglobulinok és komplementdepozitumok [128,129]. Pulmonalis vasculitis kezelésénél az immunszuppresszív kezelés intenzifikálása a legfontosabb, továbbá szóba jöhet plazmacsere, IVIG kezelés és biológiai terápia (infliximab, rituximab) [130].

3.3.2.4. AKUT REVEZIBILIS HYPOXAEMIA

Az SLE extrém ritka vascularis manifesztációja az akut reverzibilis hypoxaemia. Pathogenezisében szerepet játszik az aktivált endothelium és a komplement rendszer aktivációjából adódó pulmonalis leukocyaaggregáció [131]. Klinikailag normál radiológiai kép mellett hirtelen fellépő akut hypoxaemia. Általában jól reagál nagy dózisú kortikoszteroid kezelésre [132,133].

3.3.3. PARENCHYMALIS ÉRINTETTSÉG

3.3.3.1. AKUT LUPUS PNEUMONITIS

Az akut lupus pneumonitis (ALP) az SLE nem gyakori, mégis az egyik legrettegettebb pulmonalis manifesztációja. SLE-s betegek 1,4-4%-ában fordul elő, gyakran (> 50%) letális kimenetelű [134]. Az ALP tünetei általában aspecifikusak és jellemzően hirtelen kezdődnek: dyspnoe, köhögés, láz, hidegrázás, pleuralis mellkasi fájdalom, haemoptysis. A radiológiai eltérések nagyon változatosak lehetnek ALP-ben. Kiterjedt diffúz tejüvegszerű konsolidátum képében, esetleg alsó tüdőlebenyi dominanciájú uni- vagy bilaterális alveolaris infiltratumnaként, de akár pleuralis fluidum képében is megjelenhet. ALP mellett felmerülő diffúz alveolaris haemorrhagia (DAH) elkülönítésében a tüdőbiopszia végzése jön szóba, ami nem minden betegnél javasolt. ALP hisztológiai képe diffúz alveolaris károsodás (DAD): alveolaris térben hialin membrán, 2-es típusú pneumocyták proliferációja, interstitialis gyulladás és fibrosis látható. Nagy különbség, hogy nincs capillaritis, mely inkább DAH-ra jellemző. ALP kezelésében legfőbb szempont az életet veszélyeztető pulmonalis vérzés mielőbbi intenzív osztályon történő kezelése. Gyógyszer tekintetében a mielőbbi nagy dózisú, lökés kortikoszteroid (1-2 mg/kg/nap) megkezdése javasolt. Súlyos illetve szteroid rezisztens esetekben AZA, CYC, IVIG és plazmaferézis kezeléssel egészíthető ki [132,135,136].

3.3.3.2. SLE-ILD

Az SLE asszociált interstitialis tüdőbetegség (ILD) megjelenése idősebb férfi betegekben gyakoribb [135]. DiffúzILD vagy krónikus pneumonitis az SLE-s betegek 3-8%-ánál fordul elő [137]. Egy lengyel kutatócsoport SLE-ILD-ben egyes citokin (CXCL10 és CXCL11) szint változásainak összefüggését találták a pulmonalis fibrosis mértékével [138]. Lian és munkatársai megállapították, hogy anti-SSa/anti-SSb/anti-Scl-70 pozitivitás és a szem-/szájszárazság fokozott rizikófaktorai lehetnek SLE-ILD kialakulásában [139]. Interstitialis

tüdőbetegség tünetei közül a száraz köhögés, perzisztáló dyspnoe, pleuralis mellkasi fájdalom, láz jellemző. Fizikális vizsgálattal dobverőujj, cyanosis, kétoldali tüdőbasisok felett hallható crepitatio észlelhető. Radiológiailag mellkasi röntgenen általában kétoldali szimmetrikus gócos/köteges elváltozás felvetheti gyanúját, de a finomabb parenchyma eltérések megítéléséhez mellkasi HRCT vizsgálat végzése javasolt. Leggyakrabban nem specifikus interstitialis pneumonia (NSIP) vagy szokványos interstitialis pneumonia (UIP) észlelhető. Légzésfunkciós vizsgálat ILDBen döntően restriktív ventilációs zavar, de mutathat obstruktív/kevert zavart is. Általában a forszírozott vitálkapacitás (FVC), teljes tüdő kapacitás (TLC) és az erőltetett kilégzési másodperctérfogat (FEV1) csökkent értéke látható. A tüdőparenchyma-károsodás mértékére a diffúziós kapacitás (TLCO, KLCO) vizsgálat megfelelő. A beteg aktuális fizikális állapotának követésére a 6 perces járás teszt (6MWT) használható [140]. SLE-ILD diagnózisához és kezelés megítéléséhez transbronchialis tüdőbiopszia/kriobiopszia végzése, esetenként sebészi mintavétel javasolt [141]. Hisztopatológiai felosztás szerint leggyakrabban NSIP, kevésbé gyakori az UIP, organizáló pneumonia (OP), lymphoid interstitialis pneumonia (LIP), UIP, DAD [142]. Az SLE-ILD kezelésében legfontosabb szempont az alapbetegség kezelésének intenzifikálása. Prednizolon terápia kezdetben nagy dózisban (0,5-1 mg/kg/nap) ajánlott, majd fokozatosan csökkentve. Amennyiben hypoxaemia is társul ILDB-hez oxigén szupplementáció is fontos. További alternatíva lehet a CYC, MMF, AZA, CY5, calcineurin, IVIG, rituximab és a jövőben szóba jöhet még belimumab, tocilizumab kezelés is.[103,139,143]

3.3.3.3. INFEKCIÓS EREDETŰ PARENCHYMAS BESZŰRŐDÉSEK

SLE-ben mind az adaptív, mind a természetes immunitás folyamatában jelentős károsodás igazolható, továbbá az immunszuppresszív kezelés is jelentős rizikófaktora lehet az egyes infekcióknak. Quadrelli és munkatársai autopszia tanulmányában az SLE-s parenchymalis eltérések kb. kétharmadában bakteriális infekció, oportunisták 14%-ban volt igazolható [106]. Mellkasi röntgenen megjelenő újkeletű infiltrátumok fel kell, hogy vessék az új infekció lehetőségét. Ekkor a legfontosabb szempont a kórokozó mielőbbi azonosítása és célzott kezelése [132].

3.3.4. LÉGÚTI MANIFESZTÁCIÓK

3.3.4.1. FELSŐ LÉGÚTI ÉRINTETTSÉG

SLE-ben a felső légúti érintettség az enyhe mucosalis nyálkahártyagyulladásától egészen a tracheostomát igénylő hangszalagbénulás miatti fixált légúti obstrukcióig terjedhet. Klinikai tüneteit tekintve a száraz köhögés, laryngealis diszkomfortérzés, dyspnoe, rekedtség és nehezített belégzés is lehet. Az SLE-s betegek ritka, de súlyos légúti obstrukciója hátterében cricoarytenoid arthropathia állhat. RA-ban jellemző a krónikus cricoarytenoiditis, mely főként sebészi beavatkozást igényel. Azonban SLE-ben az akut cricoarytenoiditis a gyakoribb, ami viszont a nagy dózisú kortikoszteroid kezelésre reagál jól [144].

3.3.4.2. BRONCHIALIS ÉRINTETTSÉG

SLE-ben az alsó légúti érintettségen belül a trachea, illetve a fő bronchusok stenosisa ritka [108]. Bronchialis manifesztáció közül a bronchiectasia és a kis légúti obstrukciót okozó bronchiolitis obliterans kiemelendő. Az SLE-s betegek 5-40%-nál igazolható obstruktív ventilációs zavar. Klinikai tünetként perzisztáló dyspnoe, csökkent terhelhetőség említhető. A diagnózist légzésfunkciós vizsgálat, diffúziós kapacitás mérés, ki- és belégzési HRCT vizsgálat, valamint transbronchialis tüdőbiopszia végzése segít felállítani. Hisztológiai képe a kis bronchusok és bronchiolusok akut gyulladását mutatja, továbbá a bronchiolusok falában immunglobulin depozitumok, fibrinogének rakódnak le. Ezek okozzák az endobronchialis szűkületet. Bronchiolitis obliterans obstruktív forma társulhat pulmonalis infiltratioval (BOOP) [145]. Differenciáldiagnózisa során asthma bronchiale, krónikus obstruktív tüdőbetegség (COPD), és granulomatosus tüdőbetegségek zárandók ki. Shen és munkatársai megállapították, hogy SLE-s betegekben magasabb rizikóval alakul ki COPD, mint az átlag populációban. Továbbá a COPD-vel szövődött SLE esetén túlélés jelentősen rövidebb, mint a COPD-s betegek túlélése. Ennek hátterében a cigarettafüst gyulladáskeltő hatásmechanizmusai feltételezhetőek [146]. Terápiájában egyrészt a kortikoszteroidok (per os/ inhalatív formában), CYC, másrészt inhalációs bronchodilatátor (antikolinerg, β 2-agonista) kezelés jön szóba. Amennyiben fennáll dohányzás sürgős elhagyása javasolt [140,147].

3.3.5. MUSCULOSCELETALIS ÉRINTETTSÉG

SLE-ben a musculosceletalis érintettség legfontosabb megjelenése a shrinking lung szindróma (SLS). Viszonylag ritka, az SLE-ek kb. 1%-ban fordul elő [136]. Jellemzően fokozódó dyspnoe, csökkent terhelhetőség, pleuralis fájdalom tünetével jelentkezhet. Mellkasi röntgenen az egyik vagy mindkét oldali rekeszkupola magasabban, valamint a csökkent tüdőmező rajzolata ábrázolódik. A rekeszizom mozgásának megítéléséhez mellkas-röntgenátvilágítást végezhetünk, mely során látható a nem vagy alig mozgó diaphragma. További diagnosztikus alternatíva a mellkasi ultrahang lehet. Légzésfunkciós leleten restriktív ventilációs zavar csökkent tüdővolumenekkel észlelhető. SLS elkülönítő kórisméje során kizárandó egyéb parenchymas/vascularis eltérés, a lupus myopathia, szteroid indukálta myopathia és az egyéb okú nervus phrenicus diszfunkció [148]. SLS kezelésében 20-60 mg prednizolon/nap javasolt. Nem megfelelően javuló tünetek esetén teofillin 750 mg/nap dózisban adható. Javasolható még analgetikum, inhalációs β 2-agonista, vagy szteroid spóroló immunszuppresszívum (AZA, CYC), illetve rituximab. Ezenkívül rendkívül hatékony lehet a rendszeres légzőtorna, fizioterápia végzése [149,150].

4. CÉLKITÚZÉSEK

1. Az SLE milyen pulmonalis manifesztációkkal jár együtt, főként mely korosztály érintett és mik a pulmonalis manifesztációval járó SLE legfontosabb klinikai tünetei?
2. SLE pulmonalis manifesztációval járó eseteiben milyen funkcionális eltérések jelentkeznek a pulmonalis manifesztációt nem mutató SLE betegekhez képest?
3. A perifériás vérben hogyan változik a Th1, Th2, Th17 és Treg sejtek aránya SLE pulmonalis manifesztációval járó és nem járó eseteiben?
4. Igazolható-e összefüggés perifériás Th sejtek változása és a funkcionális eltérések között SLE pulmonalis érintettsége kapcsán?
5. Milyen perifériás vér citokin változásokkal jellemezhető az SLE pulmonalis manifesztációja?

5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

5.1. BETEGCSOPORTOK

5.1.1. PULMONALIS ÉRINTETTSÉGÉNEK VIZSGÁLATA SLE-S BETEGEKBEN

A vizsgálatunk első részében 28 SLE-s beteget vontunk be, akinek az átlag életkora $35,4 \pm 2,9$ év (életkorhatár: 11-64 év között) volt. Ezen pácienseknél 2008 szeptembere és 2010 januárja között a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinika Ambulanciáján SLE pulmonalis manifesztációjának megerősítése vagy kizárása céljából végeztünk tüdőgyógyászati szakvizsgálatot. A Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinikáján gondozott SLE-s betegek, másrészt Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben (ORFI) gondozott SLE-s betegek, harmadrészt pedig olyan SLE-s betegek kerültek bevonásra, akiknek kifejezett pulmonológiai panaszja volt. A betegeknél az SLE diagnózis felállítása az ACR-kritériumok szerint történt [151]. Az SLE betegségaktivitását az SLEDAI pontrendszer szerint soroltuk be [152]. A vizsgált betegek demográfiai adatai valamint immunszuppresszív (ISU) kezelését a 9. táblázat mutatja.

9. táblázat. SLE betegek jellemzői és ISU medikáció.

	Összes SLE beteg (N=28)	
Jellemző adatok	SLE _c N=15	SLE _{pulm} N=13
Életkor (év)	27,2 ±3,7*	44,9±3,3
Nem (nő:férfi)	12:3	11:2
BMI (kg/m ²)	22,0±1,3	23,5±0,9
SLE diagnózisakor életkor (év)	19,3±3,1*	36,9±2,9
Diagnózis óta eltelt idő (év)	7,9±1,8	7,0±2,4
Dohányzás (N)	2 (13%)	6 (46%)
SLEDAI (>3) (N)	3 (20%)	11 (85%)
ISU medikációban részesül (N)	15 (100%)	13 (100%)

Szisztémás kortikoszteroid (N)	8 (53%)	12 (92%)
Methylprednizolon dózis (mg/nap)	3,6±1,9*	15,4±2,8
MTX (N)	2 (13%)	3 (23%)
CYC (N)	5 (33%)	8 (61%)
AZA (N)	6 (40%)	2 (15%)

*Az adatokat átlagban ± SEM adtuk meg. * $p < 0,01$ vs. SLE_{pulm}*

5.1.2. T SEJT SUBPOPULÁCIÓ MEGHATÁROZÁSA SLE-S BETEGEKBEN

Perifériás T sejt subpopuláció változás meghatározásához 22 SLE-s betegtől származó vérmintát vizsgáltunk. A T sejt vizsgálatokhoz tartozó SLE-s betegek adatait a 10. táblázat tartalmazza. A Pulmonológiai Klinika Ambulanciáján megjelent egészséges, korban és nemben ehhez a csoporthoz illesztett 40 önkéntestől származó vérmintát használtunk kontrollnak.

10. táblázat. T sejt analízisre bevont SLE-s páciensek adatai.

	T sejt analízisre bevont SLE-s páciensek adatai (N=22)	
Jellemzők	SLE_c N=13	SLE_{pulm} N=9
Kor (év)	24,8±3,7*	44,0±4,7
Nem (nő:férfi arány)	10:3	7:2
BMI (kg/m²)	21,5±1,3	22,8±1,0
SLE diagnózisakor életkor (év)	17,9±2,9*	37,2±4,0
Diagnózis óta eltelt idő (év)	7,0±1,7	5,9±2,7
Dohányzás (N)	2 (15%)	4 (44%)
SLEDAI (>3) (N)	2 (15%)	8 (89%)
ISU kezelés (N)	13 (100%)	9 (100%)
Szisztémás kortikoszteroid (N)	7 (54%)	8 (89%)

Methylprednizolon dózis (mg/nap)	2,0±0,7*	15,6±3,3
MTX (N)	2 (15%)	3 (33%)
CYC (N)	4 (30%)	5 (55%)
AZA (N)	5 (38%)*	1 (11%)

*Az adatokat átlagban adtuk meg ± SEM. * $p < 0,01$ vs. SLE_{pulm}*

5.1.3. BIOMARKEREK MEGHATÁROZÁSA SLE-S BETEGEKBEN

Vizsgálataink harmadik részeként a perifériás vérből különböző biomarker meghatározásra vettünk vérmintát 9 SLE-s betegtől, akinek nem volt pulmonalis manifesztációja (SLE_c), valamint 9 SLE-s betegtől, akinek igazolt pulmonalis érintettsége (SLE_{pulm}) volt. Kontrollként 9 egészséges egyéntől származó mintát vizsgáltunk. Az SLE-s betegek szintén az ORFI-ban gondozott immunológiai betegek voltak, akiket pleuropulmonalis klinikai érintettség alapján választottunk be a vizsgálatba. Az összes betegnél ACR klasszifikációs kritériumai alapján történt az SLE diagnózisa [151]. Ezen betegcsoport adatait a 11. táblázat tartalmazza.

A klinikai vizsgálatokat az etikai bizottság jóváhagyta (ad.223/2014/EKU)

11. táblázat. Biomarker vizsgálatban résztvevő SLE-s betegek adatai.

	Biomarker vizsgálatban részt vevő SLE-s betegek (N=18)	
	SLE_c (N=9)	SLE_{pulm} (N=9)
Kor (év)	50,48±2,69	38,23±5,46
Nem (nő:férfi)	9:0	7:2

BMI (kg/m²)	27,29±2,06	20,64±1,52*
SLE diagnózisakor életkor (év)	37,84±3,04	28,54±6,07
Diagnózis óta eltelt idő (év)	11,44±3,37	9,69±1,13
Dohányzás (N)	4 (44%)	4 (44%)
ISU kezelés (N)	6 (66%)	8 (88%)
Szisztémás kortikoszteroid (N)	4 (44%)	8 (88%)
Methylprednizolon dózis (mg/nap)	5,2±1,11	8±1,76
MTX (N)	2 (22%)	0 (0%)
CYC (N)	0 (0%)	0 (0%)
AZA (N)	0 (0%)	2 (22%)

*Az adatokat átlagban adjuk meg ± SEM. SLE_{pulm} * p < 0,01 vs. SLE_{pulm}*

5.2. MÓDSZEREK

5.2.1. ÁLTALÁNOS PULMONOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

Mindhárom vizsgálati csoportban az SLE-s betegnél általános pulmonológiai szakvizsgálat történt. Ennek keretében részletes anamnézis felvétel mellett rákérdeztünk a pulmonológiai jellegű tünetekre, kiemelten a nehézlégzés, köhögés-köpetürítés és mellkasi fájdalom fennállására. Minden esetben történt fizikális vizsgálat, mellkasi röntgen felvétel, mellkasi átvilágítás, EKG és laboratóriumi vizsgálatok.

Valamennyi betegnél részletes légzésfunkciós vizsgálat során az FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ és légúti rezisztencia (R_{aw}) mérése elektronikus spirométer és test pletizmográf (PDD-301/s, Piston, Budapest, Hungary) alkalmazásával történt az Amerikai Tüdőgyógyász Társaság (ATS) irányelvei szerint [153]. A légzésfunkciós vizsgálat alkalmával minden páciens 3 technikailag megfelelő kísérletet hajthatott végre, és ezek közül a legjobb értékeket használtuk a vizsgálatokhoz. Diffúziós kapacitás (DL_{CO}/ TL_{CO} és KL_{CO}) mérése egyszeri CO belégzéssel történt. A légzésfunkciós értékeket a referencia érték százalékos arányában adtuk meg.

A vérgáz vizsgálatot (Stat Profile[®] pHOx Plus[®], Nova Biomedical Corporation, Waltham MA, USA) minden esetben körlevegőn, arterializált kapilláris vérből végeztük fülcimpából.

5.2.2. PERIFÉRIÁS VÉNÁS VÉRMENTÁK ELŐKÉSZÍTÉSE

A vizsgálatunk során mind az SLE-s betegtől és a korban, nemből illesztett kontroll csoporttól a klinikai vizsgálatához szükséges laboratóriumi vérvétel során vett 1 cső (6ml) nátrium-heparinizált vénás vért használtunk fel. A perifériás vér mononukleáris sejtjeinek (PBMC) izolálásához 50 ml-s Falcon csőbe 10 ml Ficoll oldatot (Ficoll[®]Paque PLUS, GE Healthcare, Uppsala, Sweden) mértünk. Erre rétegeztük a nátrium-heparinizált vérmintát, majd szobahőmérsékleten 2000 fordulat/perc (rpm) mellett 27 percig centrifugáltuk. A centrifugálással négy réteg vált megkülönböztethetővé felülről lefelé: plazma, gyűrűszerű opálosan átlátszó réteg a PBMC, Ficoll oldat és a vörösvérsejtek rétege. A plazma szintjének leválasztása után a fehérvérsejt gyűrűt egy másik Falcon csőbe helyeztük át. Amennyiben nem kerültek azonnal mérésre a minták, külön mind a plazmát, mind a vörösvérsejteket és a PBMC-t -80 Celsius fokra fagyasztottuk. A PBMC tisztítása során a 10ml PBS-sel (Phosphate

Buffered Saline, Semmelweis Egyetem Központi Gyógyszertár, Budapest) töltöttük fel, majd szobahőmérsékleten 1800 rpm mellett 7 percig centrifugáltuk. A csőből a felülúszót leöntve a PBMC maradt vissza. Ezután a sejteket reszuszpendáltuk és újbóli mosás következett a fent leírt módon.

PBMC fagyasztása Falcon csőben történt, először a reszuszpendáláshoz 0,5 ml magzati borjúsavót (FCS, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) adtunk. Eppendorf csőbe 400 µl FCS, valamint 100 µl dimetil-szulfoxidot (DMSO, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) mértünk. A Falcon csőben lévő PBMC-hez folyamatos rázás mellett, az Eppendorf csőből cseppenként adagoltuk az FCS+DMSO keverékét. Majd az így nyert folyadékot egy másik Eppendorf csőbe helyeztük át és rögtön lefagyasztottuk. Csak közvetlenül a mérés előtt kerültek felolvasztásra a fagyasztott minták. A felolvadt keveréket Falcon csőbe helyeztük, majd 10 ml-ig PBS-sel töltöttük fel. Ezután a Falcon csöveket szobahőmérsékleten 1800 rpm mellett 6 percig centrifugáltuk. A felülúszó leöntése után a sejteket reszuszpendáltuk, majd az előző két lépést megismételtük. Végül a reszuszpendált sejteket három egyenlő részre osztva Eppendorf csövekbe pipettáztuk.

5.2.3. T SEJT SUBPOPULÁCIÓK MÉRÉSE

A fehérvérsejteken sejtfelszíni festést alkalmaztunk. A festékek hozzáadása után a mintákat 30 percre hűtőszekrénybe helyeztük. A sejtfelszíni festékek információit a 12. és 13. táblázat tartalmazza.

12. táblázat. A sejtfelszíni festékeket tartalmazó panel.

Festék	FITC	PE	PECy5/PerCP	PECy7	APC	APCCy7
Th1		CCR4	CD62L	CD4	CXCR3	CD8
Th2	CD45RA	CD45RO	HLA-DR	CD4	CD69	CD8
Th17		CCR4	CCR6	CD4	CXCR3	CD8
Treg	CD25			CD4	CD127	CD8

13. táblázat. Az alkalmazott sejtfelszíni festékek paramétereit.

Festék	Gyártó	Katalógus szám
CD4	BD Pharmingen™, Pe-Cy™7 Mouse Anti-Human CD4, Clone	557852
CD8	BD Pharmingen™, APC-Cy™7 Mouse Anti-Human CD8, Clone	557834
CXCR3	BD Pharmingen™, APC Mouse Anti-Human CD183	550967
CCR4	BD Pharmingen™, PE Mouse Anti-Human CCR4	551120
CCR6	BD Pharmingen™, PE Mouse Anti-Human CD196 (CCR6)	551773
CD25	BD Pharmingen™, FITC Mouse Anti-Human CD25	555431
CD127	Beckman Coulter, CD127-PE	PNIM1980U

A bevezetésben részletesen kitértünk az egyes CD4⁺ Th sejtek jellemzésére. Alább a sejtfelszíni markerek alapján történő azonosításukat ismertetjük.

A Th1 sejtek azonosítására a CD4⁺, CXCR3⁺ alapján történt. A CXCR3 egy kemokin receptor, fokozott sejtfelszíni expressziója a Th1 sejtek felszínén figyelhető meg. A Th2 sejteket CD4⁺ és CCR4⁺ alapján különítettük el [154]. A CCR4 szintén kemokin receptor, Th2 sejtek sejtfelszíni azonosítására használják. A Th17 sejtek azonosítására CD4⁺, CCR4⁺, CCR6⁺ sejtfelszíni markereket használtuk [155]. A CCR6 is kemokin receptor, és a sejtfelszínen CCR4⁺/CCR6⁺ kombinált expressziója jellemzi azon CD4⁺ T sejteket, melyek IL-17-et termelnek [156,157]. A Treg sejteket pedig a CD4⁺,CD25^{hi},CD127⁻ alapján határoztuk meg [158]. A regulatórikus sejtek igen nagy mértékben expresszálnak felszínükön CD25-öt, azonban a CD127, mely egy aktivációs marker nem található meg a felszínükön. A

CD127 sejtfelszíni fehérje, ami az IL-7 receptor egyik alkotó része, aminek fő szerepe az apoptózis gátlása. Hagyományosan Treg sejtek meghatározása FoxP3 intracelluláris marker alapján történt, azonban 2008 óta elfogadott lett a sejtfelszíni markerek alapján történő Treg sejt populáció azonosítása is [159]. A sejtfelszíni markerek alapján történő Treg sejtek meghatározásának fő előnye a mérés, illetve a minta előkészítés egyszerűbbé válása az intracelluláris méréshez képest.

Az áramlási citometriai mérések a Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika, MTA Gyermekgyógyászati és Nefrológiai Kutatócsoport laboratóriumában történtek. Áramlási citométerrel (BD FACS Aria, Beckton Dickinson & Co, Plymouth, UK) történt az egyes immunsejt subpopulációk előfordulási gyakoriságának meghatározása. A korábbiakban leírt, előkészített reszuszpendált sejtekhez adtuk a fluoreszcens festékekkel előre konjugált antitesteket. A festést követően a lehető leggyorsabban időzítettük a méréseket. A FACS mérések során egy sejt sor szélességű folyadékoszlopban található a mérendő sejtek, melyekre a lézerefény fókuszálódik. Ennek következtében a sejtről előre és oldalirányba is szóródik fény. Az előre szóródó fény a sejt méretéről ad információt, az oldalra szóródó fény által pedig főként a sejt granuláltságáról kapunk adatokat. Az adott sejtek azonosítására alkalmazott fluoreszcens festékek miatt különböző fluoreszcens emissziós jelek is keletkeznek, melyeket az optikai szűrők segítségével lehet differenciálni. Ezen jeleket optikai és analóg digitális konverziót követően számítógépes adatelemzés követi. A mérési eredményeket dot-plot valamint hisztogram segítségével lehet ábrázolni. A dot-ploton intenzitás függvényében mutatja a sejtekről kapható fényjeleket, a hisztogram segítségével pedig sejtek megoszlását ábrázolhatjuk a jelintenzitás alapján [160].

5.2.4. CITOKIN ANTITEST ARRAY

A perifériás vérből nyert plazmákat -80 C-on fagyasztva tároltuk, majd közvetlenül a mérések előtt használtuk fel. A mérések a Semmelweis Egyetem III. sz. Belgyógyászati Klinika Kutatólaboratóriumában zajlottak. A plazma citokin és kemokin szint meghatározásához előre gyártott Cytokine Antibody Array Kiteket (RayBiotech Inc., Norcross, GA, USA) használtunk. A microarray mérések a gyártó cég által leírtak szerint történtek. Egy array-n párhuzamosan több faktort tudunk mérni, az általunk meghatározott panel a következőket

tartalmazta: 4BB-1, interferon gamma-indukálta fehérje 10 (IP-10), interleukin-12 , p70 (IL12p70), interleukin-17 (IL-17), CC kemokin ligand 14a (CCL14), CC kemokin ligand 21 (CCL21), CC kemokin ligand 28 (CCL28), monocyta kemotaktikus fehérje 1 (MCP-1), monocyta kemotaktikus fehérje 4 (MCP-4), interferon-indukálta T sejt alpha kemoattraktáns (I-TAC). Jelintenzitásokat rögzítettük és egy kemiluminescens képalkotó rendszer (Syngene Chemigenius 2 and GeneTools, Synoptics Ltd. Cambridge, UK) segítségével válogattuk szét az adatokat. Minden intenzitás adatot háttérre korrigálva analizáltuk.

5.2.5. STATISZTIKAI ANALÍZIS

Statisztikai analízis a GraphPad (Graph Pad Prism 5.0 by Graph Pad Software Inc., San Diego, USA) szoftver segítségével történt. A normál eloszlású adatokat egymintás t-tesztelés ANOVA-val elemeztük. Amennyiben az ANOVA teszt alapján szignifikáns különbséget találtunk ($p < 0,05$), akkor a Neuman-Keuls többszörös összehasonlítású post-hoc tesztet használtuk a további elemzéshez. Kategórikus adatok analizálására a χ^2 vagy a Fisher-egzakt tesztet alkalmaztuk. Két csoport esetén a parametrikus adatok összehasonlítására a t-tesztet használtuk. Az adatokat átlag \pm átlag szórása (SEM) formában adtuk meg, más adat esetén ezt külön jelöltük. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

6. EREDMÉNYEK

6.1. SLE PLEUROPULMONALIS MANIFESZTÁCIÓJA

Az SLE_{pulm} betegcsoport tagjai szignifikánsan idősebbek voltak, mint az SLE_c csoport tagja. Ezzel szemben a betegség diagnosztizálása óta eltelt idő nem különbözött jelentősen a két csoportnál. A betegség aktivitásának pontszáma a SLEDAI az SLE_{pulm} csoportban volt magasabb (9. táblázat). A szisztémás autoimmun kórkép kezelésére alkalmazott napi kortikoszteroid dózisa szignifikánsan különbözött a két csoport között: SLE_{pulm} csoportban általában intenzívebb ISU kezelésben részesültek a betegek, mint SLE_c csoportban. A kortikoszteroid spóroló, ISU kezelések közül az AZA-t használták leggyakrabban a SLE_c páciensek.

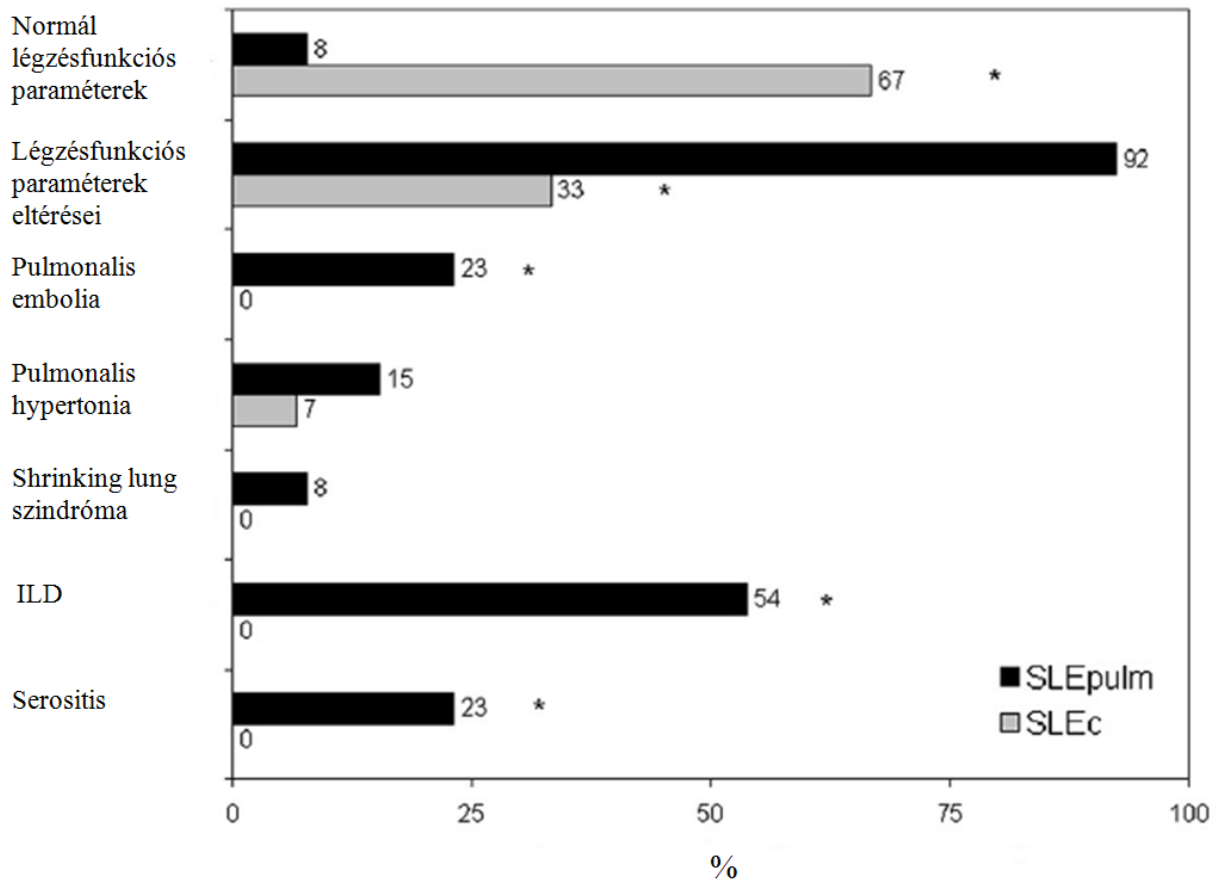
Az SLE_{pulm} csoport tagjainak szignifikánsan több pulmonalis tünete volt, mint az SLE_c csoportnak (14. táblázat). SLE_{pulm} csoportban a vezető tünet a dyspnoe volt, mely összefüggést mutatott a szignifikánsan csökkent pO₂ értékekkel ebben a betegcsoportban.

14. táblázat. Pulmonalis tünetek megoszlása és vérgáz paraméterek SLE_c (N=15) és SLE_{pulm} (N=13) betegek csoportjában.

Tünetek/Paraméterek	SLE _c	SLE _{pulm}
Terhelési dyspnoe N (%)	1 (7)*	11 (85)
Köhögés N (%)	2 (13)	5 (38)
Mellkasi fájdalom N (%)	1 (7)	4 (31)
pH	7,431±0,008	7,46±0,008
pCO ₂ (Hgmm)	29,85±0,38	30,23±0,53
pO ₂ (Hgmm)	92,73±2,28*	70,23±3,51
Aktuális HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	20,21±0,38	21,82±0,48

p < 0,05 vs. SLE_{pulm}.

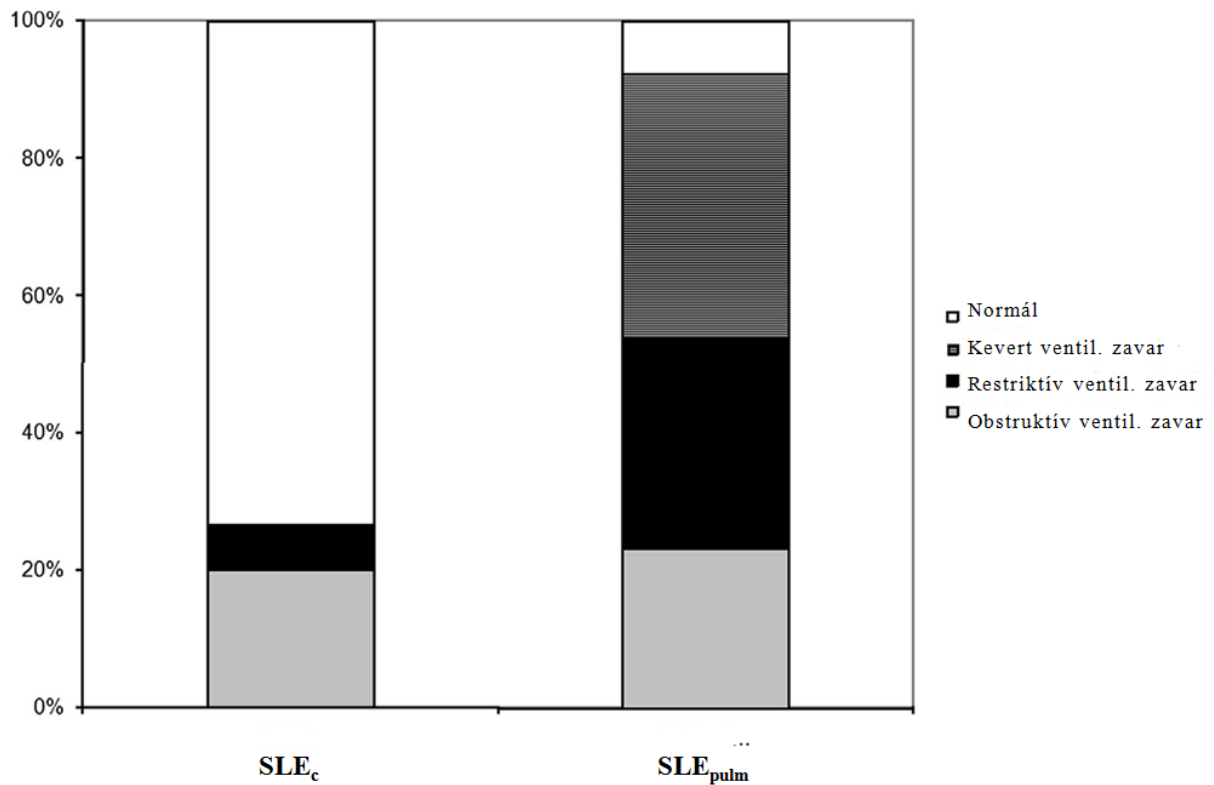
A pulmonalis manifesztációk megoszlását a 2. ábra mutatja az összes SLE-s pácienset illetően.



2. ábra. SLE_{pulm} és SLE_c betegek pulmonalis manifesztáció megoszlása.

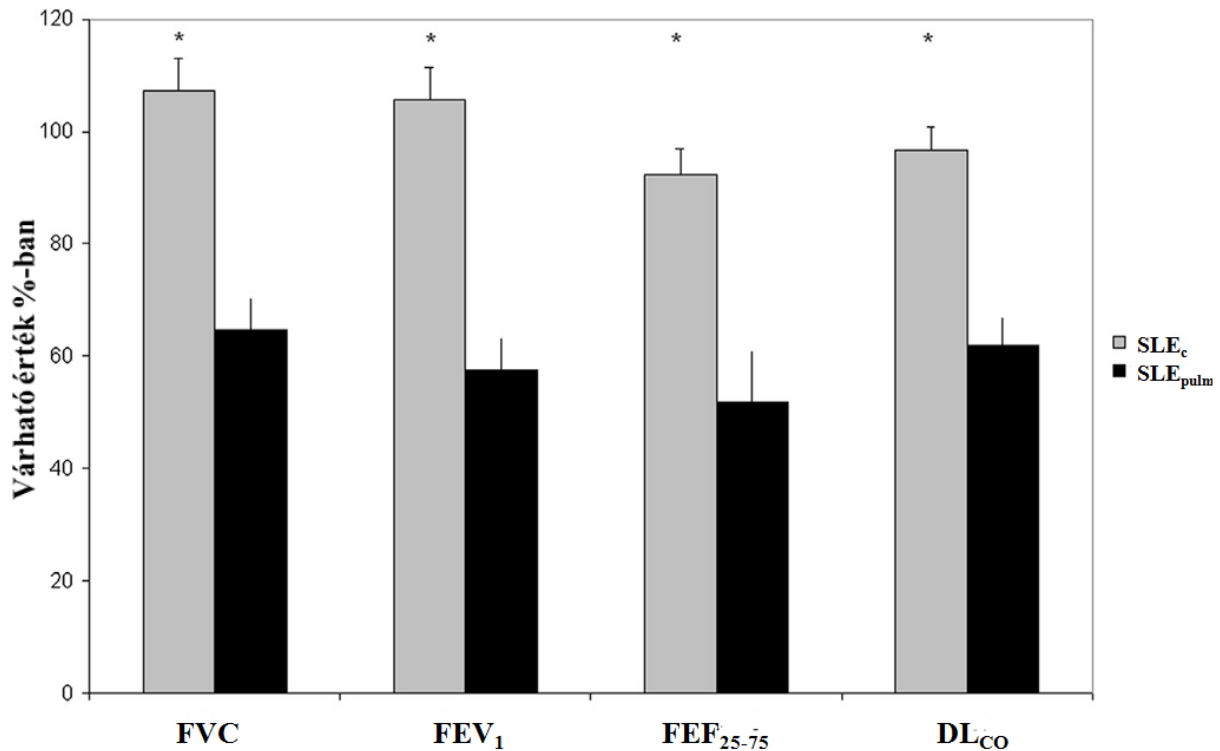
* $p < 0,0001$ vs. SLE_{pulm} csoportban.

Szignifikánsan magasabb számban találtunk serositist, shrinking lung szindrómát (SLS), pulmonalis vascularis érintettséget az SLE_{pulm} csoportban, ugyanakkor a legkifejezettebb különbség a légzésfunkciós paraméterekben (SLE_{pulm}: 92% vs SLE_c: 33%; $p < 0,0001$) ésILD előfordulásában (SLE_{pulm}: 54% vs. SLE_c: 0%; $p < 0,0001$) mutatkozott. Két beteg állt ILD miatt kezelés alatt az SLE_c csoportban, azonban az általunk végzett vizsgálatkor pulmonalis érintettségre utaló jelet nem tudtunk igazolni.



3. ábra. Légzésfunkciós ventilációs zavarok megoszlása SLE_c és SLE_{pulm} csoportokban. $p=0,0018$ vs. SLE_{pulm} csoport.

Bár a légzésfunkciós paraméterek (FVC és FEV₁) a normál tartományban voltak az SLE_c csoportban, mégis a csökkent FEF₂₅₋₇₅ értékek és az emelkedett R_{aw} paraméterek felvetettek kezdődő kislégúti betegséget néhány betegnél, emiatt soroltuk őket az obstruktív ventilációs zavarral jellemzett kategóriába. Szignifikánsan alacsonyabb értékeket mérhetünk az FVC, FEV₁ és FEF₂₅₋₇₅ paraméterek tekintetében az SLE_{pulm} csoportban, mint SLE_c csoportnál. A DL_{CO} (96,7±4,1 vs. 61,8±5,1; $p < 0,01$) és KL_{CO} (102,9±7,1 vs. 72,5±3,4; $p < 0,01$) értékek is szignifikánsan alacsonyabbak voltak az SLE_{pulm} csoportban, mint SLE_c betegeknél (4. ábra).



4. ábra. Légzésfunkciós paraméterek SLE_c és SLE_{pulm} csoportban. Átlag ± SEM értékek láthatók az alábbi paraméterekre: FVC %, FEV₁%, FEF₂₅₋₇₅% és a DL_{CO} %-os értéke.

* $p < 0,05$ vs. SLE_{pulm} csoport

6.2. CD4+ TH SEJT SUBPOPULÁCIÓK MEGOSZLÁSA SLE-S BETEGEKBEN

A betegségre jellemzően jelentősen csökkent abszolút lymphocyta szám volt megfigyelhető az összes SLE páciens között (SLE_{pulm}: 1,55±0,36 G/L; SLE_c: 1,19±0,17 G/L; kontrollcsoport: 2,14±0,1 G/L; $p < 0,05$ vs. mindkét SLE csoport). Tekintettel a lymphocyta számból adódó jelentős eltérésekre az abszolút lymphocyta szám értékének megfelelően elemeztük a CD4+ sejtpopulációt.

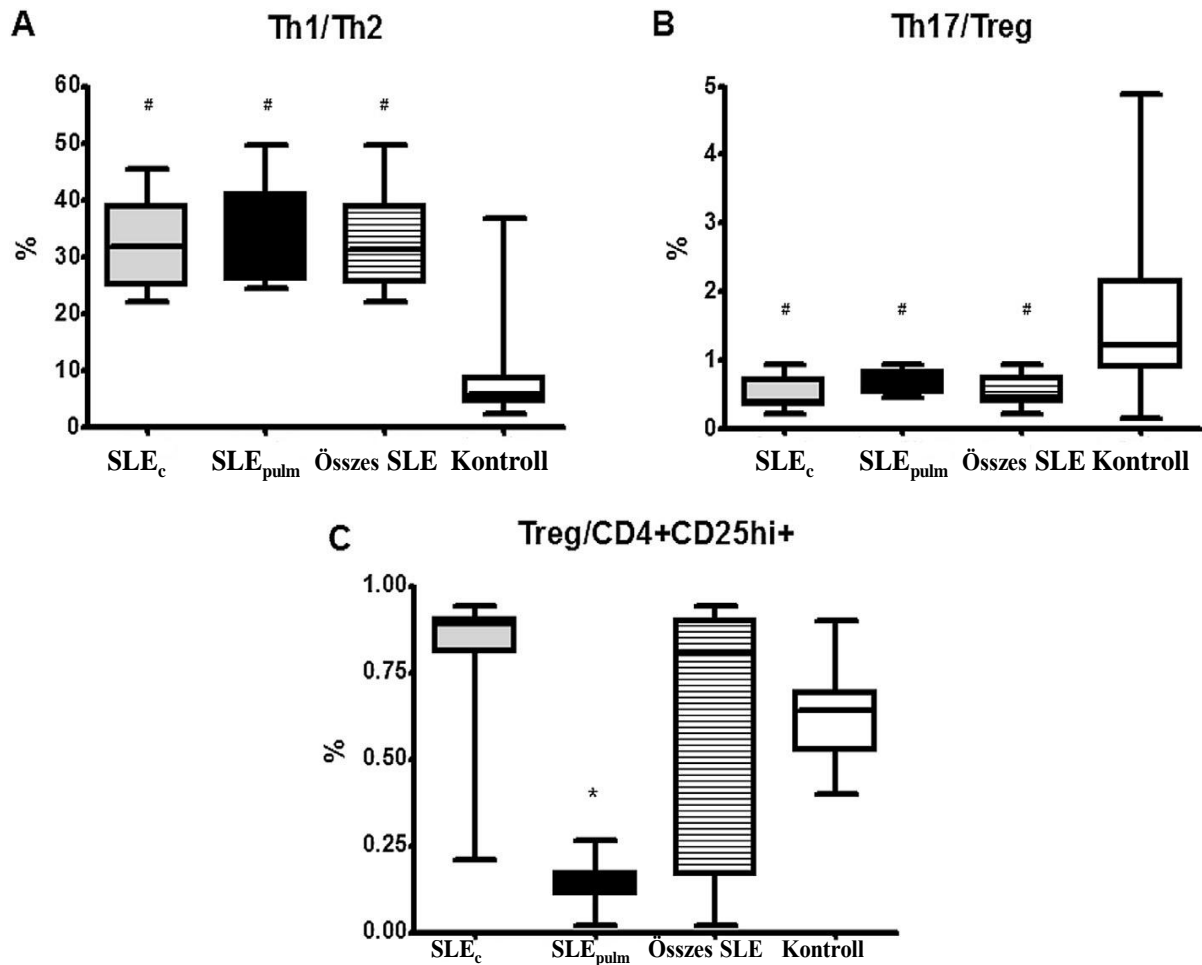
Az így meghatározott abszolút Th1 sejtek prevalenciájában nem volt különbség az SLE páciensek csoportjai és az egészségesek között, viszont a Th2 sejtek számában jelentős csökkenés volt mérhető egészségesekhez képest. Ennek eredményeként a Th1/Th2 aránya emelkedett SLE-ben a kontrollcsoportéhoz képest. Nem volt azonban különbség a Th1, Th2 subpopuláció vagy a Th1/Th2 egyensúly tekintetében az SLE_{pulm} és SLE_c csoportja között (15. táblázat, 5. ábra A része).

15. táblázat. Perifériás CD4+ T sejt prevalenciája SLE_c (N=13), SLE_{pulm} (N=9), az összes SLE beteg (N=22) és kontrollcsoport (N=40).

	SLE _c	SLE _{pulm}	Összes SLE	Kontroll
Th1 (CD4+CXCR3+) G/L	0,655±0,108	0,846±1,99	0,731±0,102	0,865±0,069
Th2 (CD4+CCR4+) G/L	0,023±0,005#	0,023±0,006#	0,023±0,004#	0,138±0,015
Th17 (CD4+CCR4+CC R6+) G/L	0,012±0,003#	0,023±0,006#	0,016±0,003#	0,067±0,007
CD4+CD25hi+ G/L	0,034±0,007*	0,218±0,046#	0,108±0,027	0,093±0,008
Treg (CD4+CD25hi+C D127-) G/L	0,030±0,006#	0,032±0,012#	0,031±0,005#	0,056±0,005

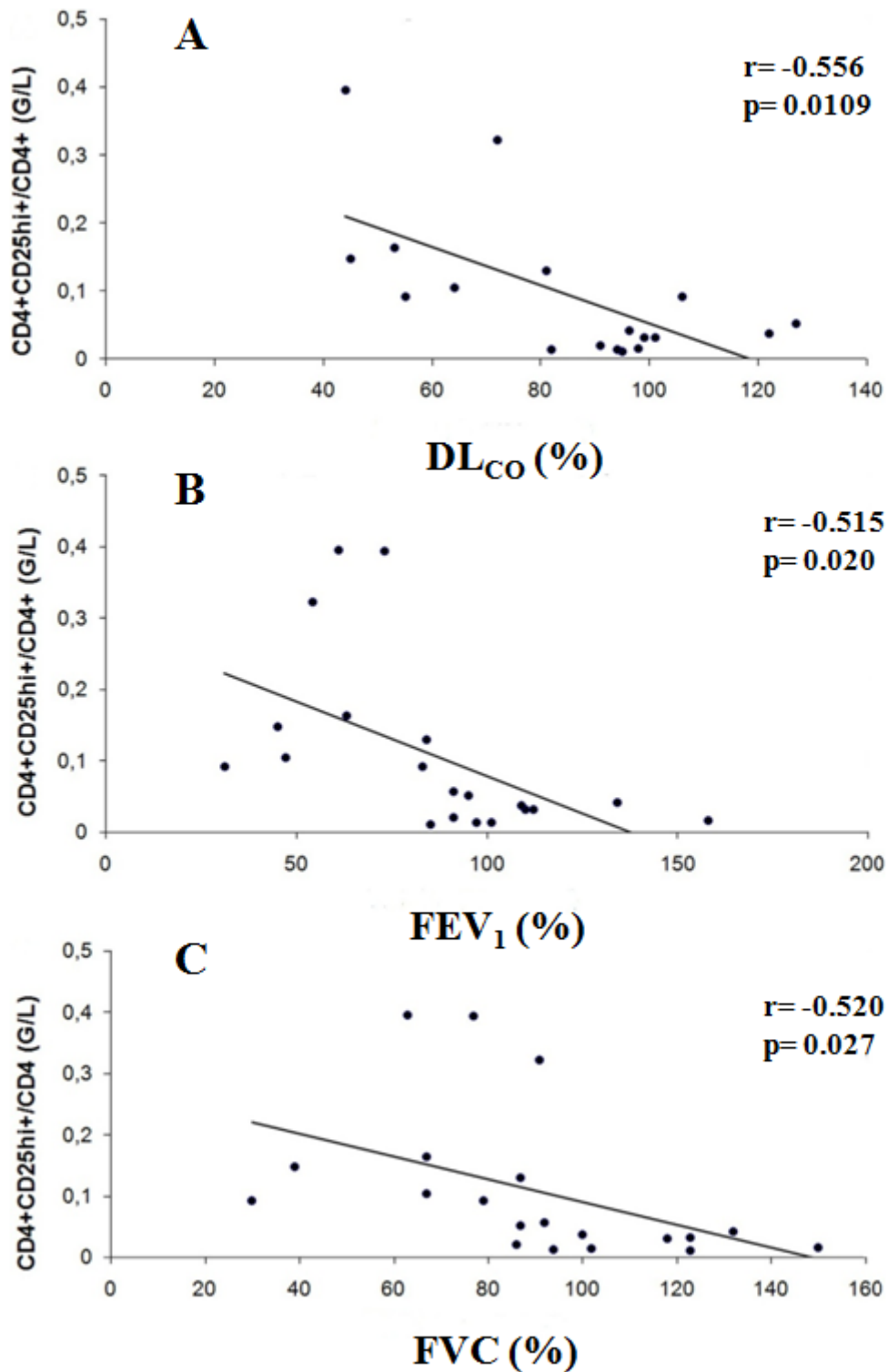
* $p < 0,05$ vs. SLE_{pulm}; # $p < 0,05$ vs. kontrollcsoport

Szignifikánsan alacsonyabbnak mértük a Th17 és Treg prevalenciáját mindkét SLE csoportban a kontrollcsoportéhoz képest. Érdekes, hogy SLE páciensekben Th17/Treg alacsonyabb értéket mutatott, mint az egészséges kontrollban (5. ábra B része). További elemzéssel igazoltuk, hogy a CD4+CD25hi+ sejtek prevalenciája szignifikánsan magasabb az SLE_{pulm} csoport tagjainál, mint SLE_c vagy kontrollcsoportban. Hasonlóan csökkent a CD4+CD25hi+ sejtek Treg sejtekhez viszonyított aránya az SLE_{pulm} csoport tagjainál, mint SLE_c, illetve kontrollcsoportban. Ez a pulmonalis manifesztációra specifikus emelkedés felveti a lehetőségét annak, hogy ezen nem „valós” Treg sejtek, hanem egy azonos felszíni markerekkel rendelkező, de más subpopulációhoz tartozó aktivált T sejtek az SLE_{pulm} csoportban (5. ábra C része).



5. ábra. [A]: Th1/Th2 sejt prevalenciája; [B]: Th17/Treg sejt prevalenciája; [C]: Treg/CD4+CD25hi+ sejt prevalenciája az SLE_c, SLE_{pulm}, az Összes SLE-s csoportban és kontrollcsoportban. * $p < 0,05$ vs. SLE_{pulm}; # $p < 0,05$ vs. kontrollcsoport

Kerestük a lehetséges kapcsolatot a tüdő légzésfunkciós paraméterei és a perifériás vérben kimutatható Th1, Th2, Th17 és Treg sejtek változásai között SLE-s betegekben, azonban nem tudunk összefüggést igazolni. Szignifikáns összefüggést igazoltuk azonban a FVC, FEV₁ és DL_{CO}, valamint a CD4+CD25hi+ vagy Treg/CD4+CD25hi+ arány között. Ezzel tovább hangsúlyozva azon tüdőspecifikus, aktivált CD4+CD25hi+ T sejt alcsoportot, mely valószínűleg nem sorolható a „valós” Treg sejtek közé (6. ábra).



6. ábra. Korreláció az összes SLE-s beteg légzésfunkciós paraméterei és CD4+CD25hi+ sejt számai és Treg/CD4+CD25hi+aránya között.

[A]: DL_{CO} (referencia %-os értéke); $r = -0,556$, $p = 0,0109$;

[B]: FEV₁ (referencia %-os értéke); $r = -0,515$, $p = 0,020$;

[C]: FVC (referencia %-os értéke); $r = -0,520$, $p = 0,027$.

6.3. PERIFÉRIÁS CITOKINEK SZEREPÉT VIZSGÁLÓ TANULMÁNYBA BEVONT SLE BETEGEK KLINIKAI JELLEMZŐI

A második vizsgálat betegcsoportjait összevetve nem volt szignifikáns különbség az átlag életkort (50,48±2,69 vs. 38,23±5,46 év; $p > 0,05$) tekintve SLE_c és SLE_{pulm} között. SLE_c betegcsoport tagjai magasabb BMI értéket mutattak, mint SLE_{pulm} páciensei (27,29±2,06 vs. 20,64±1,52 kg/m²; $p < 0,01$). Mindkét csoport (SLE_c illetve SLE_{pulm}) 44%-a (9-ből 4-en) dohányzott. SLE_{pulm} tagjainak 88%-a részesült CS terápiában a felmérésünkkor, míg az SLE_c csoport betegeinek csak 44%-a (11. táblázat).

Pulmonalis tünetekben nem találtunk szignifikáns különbséget SLE_{pulm} és SLE_c csoport között. Mindkét csoportban a dyspnoe és a köhögés volt a vezető tünet. Az SLE_{pulm} csoport pulmonalis érintettség besorolását a 16. táblázat mutatja.

16. táblázat. Pulmonalis manifesztáció megjelenése az egyes SLE-s betegeknél és ISU kezelésük.

Beteg azonosító	Nem	Életkor (év)	Légzésfunkciós eltérés	Diffúziós kapacitás	Tüdő érintettség	ISU kezelés
SLE 1	Nő	59	restriktív	↓↓	ILD+L	CS
SLE 2	Nő	41	kevert	↓↓	ILD+L	CS
SLE 3	Nő	23	restriktív	-	SLS	CS
SLE 4	Nő	40	obstruktív	↓	L	CS, AZA
SLE 5	Férfi	65	-	↓↓	ILD+emp.	-
SLE 6	Férfi	40	kevert	↓↓	ILD+L	CS
SLE 7	Nő	17	restriktív	↓↓	ILD	CS, CYS
SLE 8	Nő	36	restriktív	↓↓	ILD	CS, AZA
SLE 9	Nő	19	restriktív	↓↓	ILD	CS

↓ = csökkent, ↓↓: jelentősen csökkent, L = légúti érintettség, emp = emphysema

Az ILD és a légúti érintettség (kis légúti érintettség, bronchiectasia) volt a leggyakoribb pulmonalis érintettség, de egy esetben shrinking lung szindrómát is találtunk, mely egyén esetében viszont DLco csökkenés nem volt igazolható.

A két SLE-s csoport légzésfunkciós, diffúziós kapacitás, vérgáz és laboratóriumi értékeit a 17. táblázat mutatja. Az SLE-s páciensek légzésfunkciós paraméterei a normál tartományon belül voltak, mégis FVC %-os értékében (99,00±2,75 vs. 79,89±7,26; $p = 0,02$) és TLC %-os

értékében ($93,22\pm 3,40$ vs. $76,89\pm 3,37$; $p<0,01$) jelentős csökkenés volt igazolható az SLE_{pulm} betegekénél. Ezen kívül csökkent diffúziós kapacitás értékeket találtunk SLE_{pulm} pácienseinél, kiemelve a DL_{CO} %-os értéket ($90,56\pm 6,79$ vs. $60,75\pm 5,18$; $p<0,01$) valamint a KL_{CO} %-os értékét ($72,78\pm 4,71$ vs $60,25\pm 3,69$; $p=0,06$). A két SLE-s betegcsoport vérgáz és a feltüntetett laboratóriumi paramétereiben nem volt jelentős különbség.

17. táblázat. Légzésfunkciós paraméterek, diffúziós kapacitás, vérgáz és egyéb laborparaméterek az SLE_{pulm} és SLE_c betegek csoportjában.

Klinikai paraméterek	SLE_c	SLE_{pulm}	p-érték
Légzésfunkciós értékek			
FVC (%)	$99,00\pm 2,75$	$79,89\pm 7,26$	0,024
FEV₁ (%)	$93,11\pm 3,52$	$77,00\pm 7,69$	0,075
FEV₁/FVC (%)	$101,10\pm 1,98$	$96,78\pm 5,82$	0,490
FEF₂₅₋₇₅ (%)	$80,67\pm 9,00$	$65,22\pm 11,18$	0,297
TLC (%)	$93,22\pm 3,40$	$76,89\pm 3,37$	0,003
TGV (%)	$124,60\pm 4,74$	$116,30\pm 7,50$	0,368
RV (%)	$95,33\pm 6,00$	$89,22\pm 12,66$	0,668
RV/TLC (%)	$100,00\pm 5,05$	$111,00\pm 14,89$	0,756
R_{aw} (kP*s/L)	$0,147\pm 0,0022$	$0,227\pm 0,046$	0,139
Diffúziós kapacitási értékek			
DL_{CO} (ml/min/Hgmm)	$22,81\pm 2,06$	$16,16\pm 2,13$	0,041
DL_{CO} (%)	$90,56\pm 6,79$	$60,75\pm 5,18$	0,003
KL_{CO} (ml/min/Hgmm)	$1,487\pm 0,10$	$1,231\pm 0,09$	0,082
KL_{CO} (%)	$72,78\pm 4,71$	$60,25\pm 3,69$	0,055
Vérgáz paraméterek			
pH	$7,449\pm 0,010$	$7,456\pm 0,007$	0,551

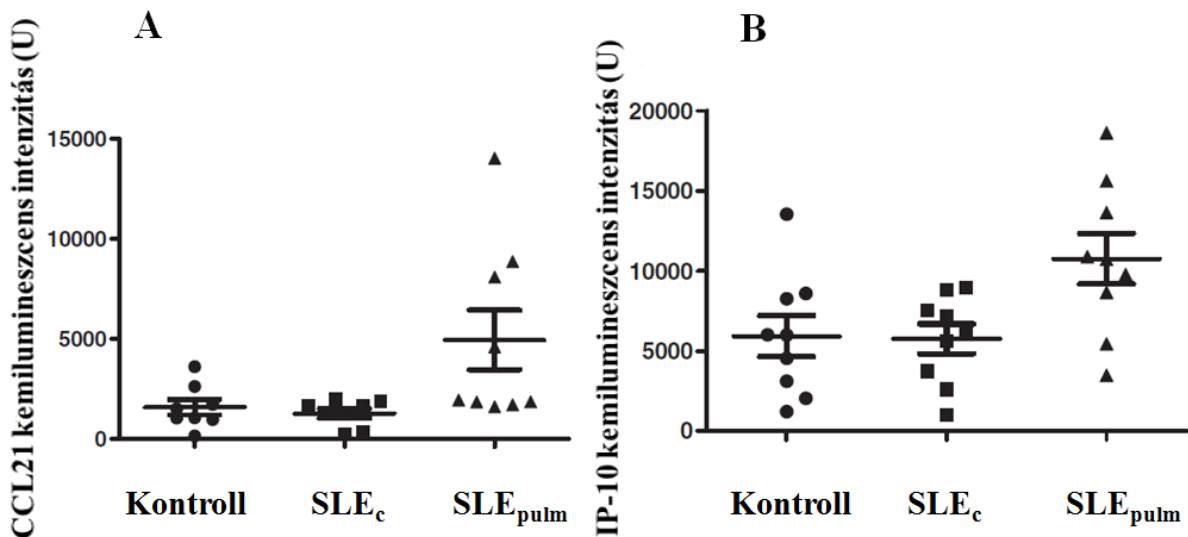
pO₂ (Hgmm)	83,37±2,65	91,86±4,45	0,138
pCO₂ (Hgmm)	32,20±2,06	30,63±1,46	0,537
HCO₃⁻ (mmol/l)	22,44±1,38	22,13±0,77	0,839
Laboratóriumi paraméterek			
CRP (mg/L)	4,62±1,10	11,24±4,35	0,385
WBC (G/L)	7,44±1,44	9,18±1,16	0,362
Neutrophil (%)	62,99±3,64	71,86±4,72	0,159
Lymphocyta (%)	26,56±3,07	20,10±4,21	0,236
Thrombocyta (G/L)	269,40±26,10	273,90±38,21	0,923

A táblázat értékeit átlag ± SEM-ben adtuk meg.

6.4. KEMOKIN ÉS CITOKIN SZINT MÉRÉSEK EREDMÉNYEI

6.4.1. A KEMO- ÉS CITOKIN SZINTEK ÖSSZEHAJONLÍTÁSA SLE_{PULM} ÉS SLE_C CSOPORT KÖZÖTT

A microarray mérése során számos citokin és kemokin plazma szintje (pl.: 4BB-1, IL12p70, IL-17, CCL28, MCP-4 és I-TAC) a kimutathatósági határérték alatt volt. Emiatt csak CCL21, IP-10, MCP- és CCL14 adatait értékeltük. A 7. ábra mutatja, hogy a CCL21 kemolumineszcens intenzitása szignifikánsan magasabbnak bizonyult az SLE_{pulm} csoportban, mint SLE_c páciensek és kontroll egyének esetén (4949±1481 vs. 1272±236,1 vs. 1581±382,1 U; $p < 0,05$) (7. ábra A része). A keringő IP-10 kemolumineszcens intenzitása szignifikánsabb magasabbnak volt mérhető SLE_{pulm} csoportban, mint SLE_c és kontrollcsoportban (5923±1278 vs. 5759±926 vs. 10762±1584 U; $p < 0,05$) (7. ábra B része).

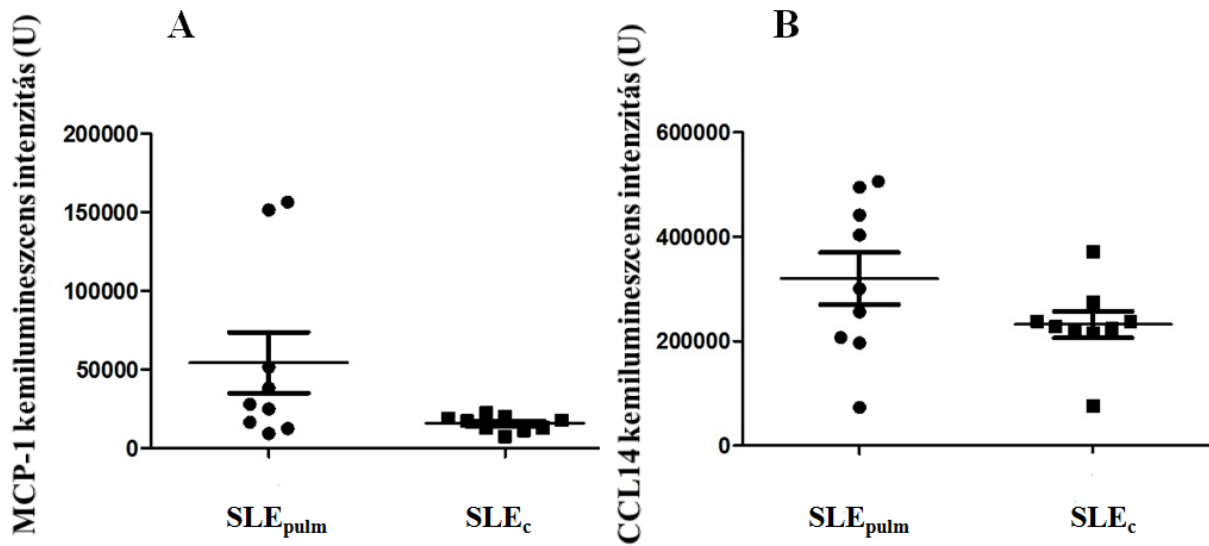


7. ábra. CCL21 (A) és IP-10 (B) szintek összehasonlítása egészséges kontrollcsoportban és SLE-s betegekben.

[A]: SLE_{pulm} vs. kontroll és SLE_c; $p < 0,05$

[B]: SLE_{pulm} vs. kontroll és SLE_c; $p < 0,05$

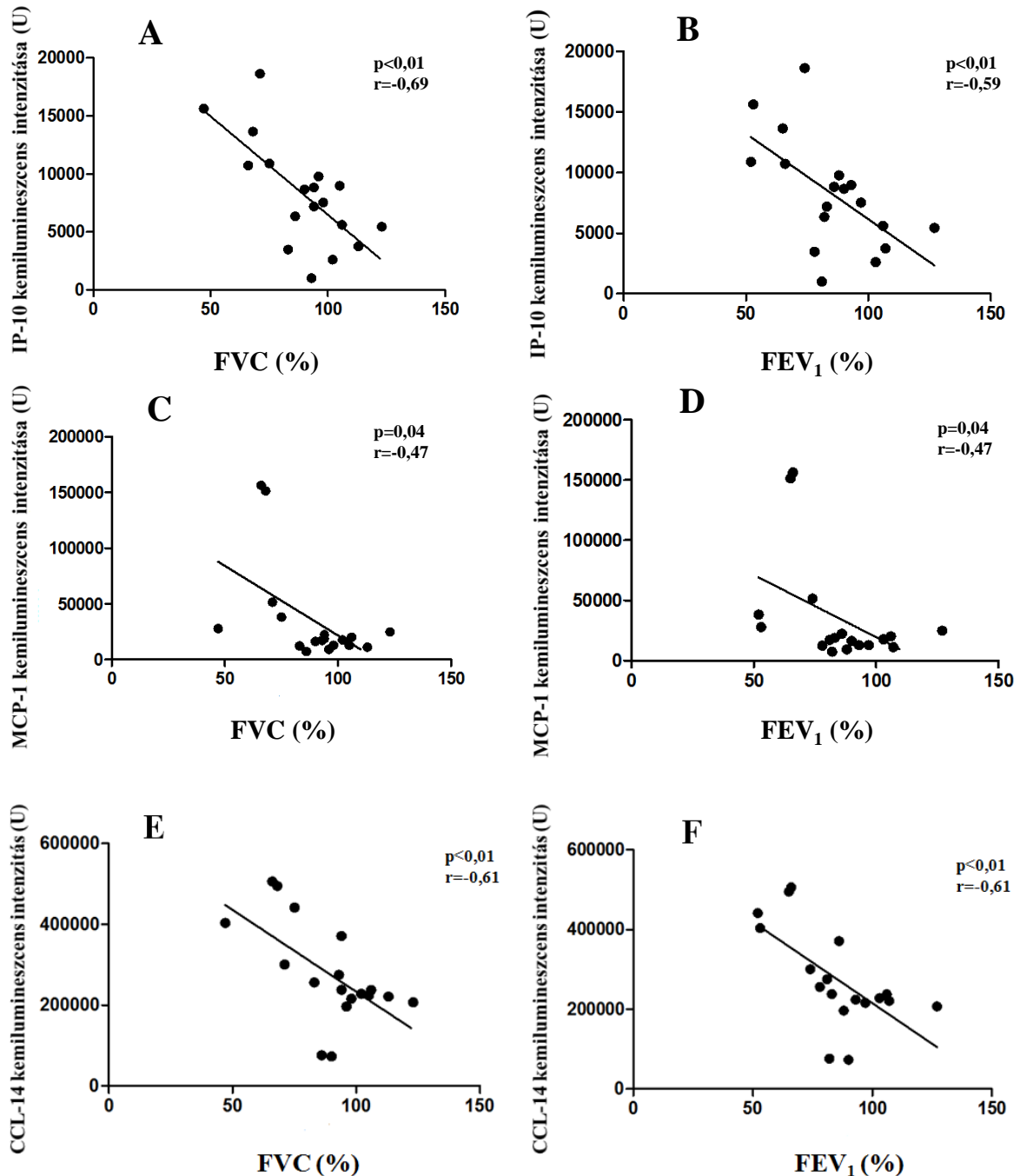
MCP-1 esetében a különbség a két SLE-s csoport tagjai között nem volt statisztikai szignifikáns; mindazonáltal magasabb értékeket mutatott az MCP-1 szintje az SLE_{pulm} csoportban. A kontrollcsoporttal összehasonlítva, SLE_{pulm} pácienseinek MCP-1 szintje szignifikánsan emelkedett volt (20337±8809 vs. 15667±1611 vs. 54273±19319 U; $p < 0,05$; 8. ábra A része). A CCL14 szintjében nem volt különbség kimutatható a csoportok között (275613±36125 vs. 232092±25276 vs. 320154±50029 U; $p > 0,05$; 8. ábra B része).



8. ábra. MCP-1 szintek [A] és CCL14 szintek [B] összehasonlítása SLE_{pulm} és SLE_c csoport között. [A]: $p=0,07$; [B]: $p=0,29$

6.4.2. KEMO-ÉS CITOKIN SZINTEK ÖSSZEFÜGGÉSE AZ SLE-S PÁCIENSEK LÉGZÉSFUNKCIÓS PARAMÉTEREIVEL

Az SLE-s csoportokban nem találtunk kapcsolatot a légzésfunkciós értékek és CCL21 szintje között. Ellenben az FVC és FEV₁ paraméterek, valamint az IP-10, MCP-1, CCL14 tekintetében szignifikáns összefüggést igazoltunk (9.ábra). Ezen felül az IP-10 szignifikáns korrelációt mutatott a TLC értékével ($r=-0,59$; $p<0,01$), valamint légúti ellenállással (R_{aw}) ($r=0,55$; $p=0,01$). A CCL14 értéke negatívan korrelált a kilégzési áramlások (FEF₂₅₋₇₅) paramétereivel ($r=-0,69$; $p<0,01$), de pozitív korrelációt mutatott TGV értékével ($r=0,49$; $p=0,03$), RV értékével ($r=0,54$; $p=0,02$) és RV/TLC hányadosával ($r=0,64$; $p<0,01$).

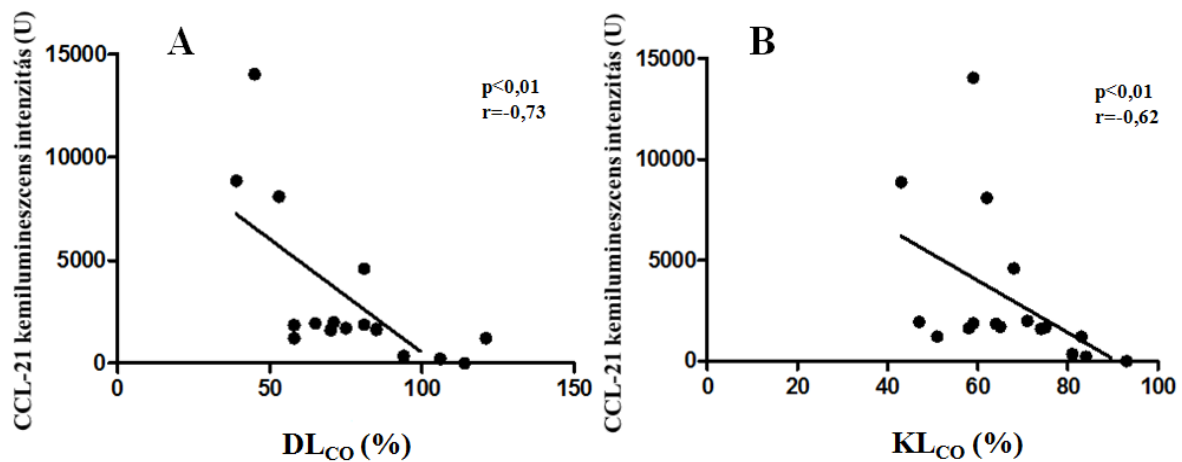


9. ábra. FVC (%) és FEV₁ (%) paraméterek összefüggése IP-10 (ábra A és B része), MCP-1 (ábra C és D része) és CCL-14 (ábra E és F része) SLE-s betegekben.

6.4.3. DIFFÚZIÓS KAPACITÁS ÉRTÉKEK KAPCSOLATA A KEMO-ÉS CITOKIN SZINTEKKEL AZ ÖSSZES SLE-S PÁCIENSNÉL

Korreláció analízis során a CCL21 kemilumineszcens intenzitása és a diffúziós kapacitás paraméterek között pozitív korreláció volt igazolható: a DL_{CO} értékeit ($r=-0,73$; $p<0,01$) és

KL_{CO} értékeit ($r = -0,62; p < 0,02$) a 10. ábra mutatja. Ezzel szemben az SLE-s betegek IP-10, MCP-1 és CCL14 paramétereit és a diffúziós kapacitás adatait nem mutattak összefüggést.

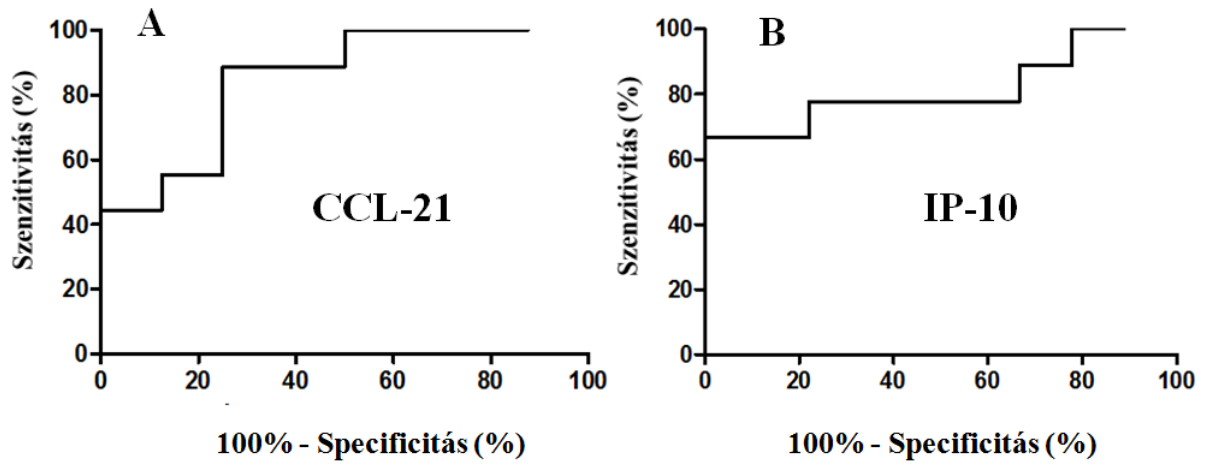


10. ábra. Az SLE-s betegekben CCL21 kemilumineszcens intenzitása és DL_{CO} (%) paraméterek közötti összefüggés (10.ábra A része). CCL21 és KL_{CO} (%) értékei közötti összefüggés (10.ábra B része).

6.4.4. CCL-21 ÉS IP-10 ÉRTÉKEK ROC ANALÍZISE PULMONALIS MANIFESZTÁCIÓVAL RENDELKEZŐ SLE-S BETEGEKBEN ÉS PULMONALIS ÉRINTETTSÉG NÉLKÜLI SLE-S BETEGEKBEN.

Az SLE-s betegek pulmonalis manifesztáció megjelenését előrevetítő CCL21 és IP-10 plazmaszint lehetséges értékhatárának meghatározásához ROC analízist használtunk a két SLE-s betegcsoportot vizsgálva. A CCL21 esetében a ROC analízis a pulmonalis manifesztációval rendelkező illetve nem rendelkező SLE-s páciensek tekintetében 0,847-es AUC értéket eredményezett (95% CI: 0,593-0,972). A CCL21 tekintetében a vágópont értékét 1664,39 U-nál lehetett meghatározni a pulmonalis manifesztációval rendelkező és nem rendelkező SLE-s páciensek között (szenszitivitás%: 88,90; specificitás%: 75,00; $p < 0,01$; 11. ábra A része).

A ROC görbe alatti terület határozza meg a tüdő érintettséget az IP-10 esetében: 0,815 (95% CI: 0,565-0,955). IP-10 vágópont értéke, mely megkülönbözteti SLE_{pulm} és SLE tüdőmanifesztáció nélküli csoportját a 8971,62 U (szenszitivitás%: 66,67, specificitás%: 100; $p < 0,01$; 11. ábra B része).



11. ábra. CCL21 [A] és IP-10 [B] ROC analízis ábrája pulmonalis manifesztációval rendelkező és nem rendelkező SLE páciensei között.

7. MEGBESZÉLÉS

7.1. SLE PULMONALIS MANIFESZTÁCIÓI

A vizsgálatainkban szereplő SLE-s betegeknél a szisztémás kórképet gyakran kísérte pulmonalis érintettség. Ez megegyezik a közelmúltbeli vizsgálatokkal [161], viszont magasabb, mint amit korábbi tanulmányokban észleltek [133]. Ennek háttérében részben felmerül a betegek beválasztásának torzítása, ugyanis jelentős arányban speciálisan tüdőgyógyászati panaszokkal érkező betegeket vizsgáltunk. Ez befolyásolhatja néhány eredményünket - pl.: a tüdő érintettség és betegség aktivitás közötti korrelációt – de ezen tényező szerepének tisztázására további vizsgálatok lennének szükségesek. A leggyakoribb pulmonalis funkcionális eltérésként a dinamikus paraméterek csökkenése (FVC, FEV₁) volt kimutatható, melyet gyakran kísért kislégúti diszfunkció (FEF₂₅₋₇₅) és a diffúziós kapacitás (DL_{CO}) csökkenése is. A légzésfunkciós paraméter csökkenése mellkasi röntgen vagy HRCT eltérés nélkül voltak megfigyelhetők. Tekintettel arra, hogy lényegesen magasabb arányban voltak funkcionális eltérések kimutathatóak, mint a radiológiai eltérések, ezzel a mi vizsgálatunk is megerősítette Allen és munkatársai által javasoltakat, vagyis az SLE pulmonalis érintettségének felismerésében a légzésfunkciós vizsgálat alapvető fontosságát [160]. SLE-s tüdőérintettségben vezető tünet a nehézlégzés, melyet a vérgáz vizsgálattal lehetett alátámasztani, hiszen SLE_{pulm} pácienseinknek szignifikánsan alacsonyabb pO₂ értékei voltak.

7.2. TH SEJTPOPULÁCIÓ VÁLTOZÁSOK SLE_C ÉS SLE_{PULM} CSOPORTBAN

Perifériás T sejteket vizsgáló SLE-s betegcsoportjainknál jelentősen csökkent az abszolút Th2 sejtszám, anélkül, hogy Th1 sejtszám változott volna. Emelkedett Th1/Th2 sejtarányt találtunk a kontrollcsoporthoz képest, függetlenül a tüdőérintettségtől. A SLE-s betegeknél alacsonyabb Th17 és Treg sejtarány előfordulást igazoltuk. A perifériás CD4⁺ T sejt subpopuláció változásai és a betegség aktivitása alapján végzett vizsgálatok eltérő eredményeket adtak. Korábbi vizsgálatok megerősítették az SLE-s betegek perifériás vérében az emelkedő Th1/Th2 arány és betegség aktivitása közti összefüggést [162], míg Chang és munkatársai nem tudtak ilyen összefüggést igazolni az emelkedő Th1/Th2 arány és SLEDAI pontszámai között [163]. A Th1 sejteknek jelentős szerepe van a korai autoantitest válasz fokozásában [164] és leírták, hogy a Th1 sejtek által termelt citokinek magas szintje

elősegítheti a pulmonalis fibrosis kialakulását [165]. A tanulmányunkban résztvevő összes SLE-s páciensnek csökkent lymphocyta száma volt, emiatt T sejt analízishez az abszolút számokat használtuk. Így ez azt mutatta, hogy az abszolút Th1 sejtek száma hasonlóan alakul a kontroll csoporthoz, míg a Th2 csökkenés járult hozzá elsődlegesen az emelkedett Th1/Th2 arányhoz az összes SLE-s betegnél (betegség aktivitás és tüdőérintettség fennállásától függetlenül).

A Th17 sejtek olyan CD4+ effektor T sejtek, melyeket IL-17A termelésük alapján lehetett korábban legjobban identifikálni. Újabb vizsgálatok a CCR4 és CCR6 sejtfelszíni markerek magas expressioja alapján azonosítják a Th17 sejteket [166,167,48]. Egyre több adat támasztja alá a Th17 sejtek szerepét az autoimmun betegségek kialakulásában [45**Hiba! A könyvjelző nem létezik.**,168]. SLE betegekben a Th17 sejtek megoszlása a perifériás vérben illetve az érintett szervben még ellentmondásosak. Egyes tanulmányok szerint SLE-s betegek vasculitisénél főként Th17 és az IL-17A által kialakított környezet játszhat szerepet [169]. Hoyer és munkatársai felvetik továbbá annak a lehetőségét, hogy a Th17 sejtek lehetnek a felelősek a perzisztáló (krónikus) autoimmun szöveti gyulladásért [163]. A neutrophil granulocyták által közvetített tüdőt érintő gyulladásos eredetű megbetegedésekben is fontos szerepük van a Th17 által termelt citokineknek (főként IL-17) [170]. A hyperszenzitív pneumonitis és tüdőfibrosis egér modelljében magasabb Th17 eredetű citokin expressziót mértek a tüdőszövetben, de ezen citokinek nemcsak Th17 sejtek, hanem $\gamma\delta$ T sejtek is termelhetők [171].

Az általunk vizsgált SLE-s betegekben szignifikánsan alacsonyabb perifériás Th17 sejtszámot találtunk a kontrollcsoporttal szemben, de tüdőérintettség tekintetében nem volt különbség kimutatható.

A Treg sejtek szintén kiemelt szerepet töltenek be az autoimmunitás kialakulásában. Vizsgálatunk során az összes SLE-s betegnél alacsonyabb Treg számot mértünk. SLE-ben a perifériás vérből meghatározott Treg sejtszám változásáról sincs egységes vélemény, legtöbb esetben csökkent prevalenciát írnak le [67,68,69,172,173]. Viszont az egyértelmű, hogy a Treg sejtszám és szuppressziós funkció csökkenése is hozzájárul mind az autoimmun betegség kialakulásához, mind a betegség aktivitásához [67]. Ezzel szemben a kortikoszteroid kezelésben részesülő SLE-s betegeknél Treg sejtszám emelkedése volt megfigyelhető, mely a későbbiekben a betegség lefolyásában illetve az aktivitás monitorozásában játszhat szerepet [174,175]. Szinte az összes SLE-s betegünk CS kezelést kapott, viszont jelentősen magasabb dózisú szteroidot kaptak az SLE_{pulm} csoport páciensei. A Treg sejtek eredményeire vonatkozó

eltérések részben az alacsony mintaszámból, a betegség különböző fázisaiból, az eltérő kezelésekből és a betegség heterogenitásából adódhattak.

Többféle Treg típusú sejtet írtak már le, mégis főként a CD25 sejtfelszíni marker magas expressziójával szokták leginkább karakterizálni. A CD4+CD25+ lymphocytákat elemezve, a CD25 azonban nem kizárólag a Treg sejtek felszínén expresszálódik, hanem a nemrég aktiválódott T helper lymphocyták sejtfelszínén is. A legszélesebb körben elfogadott kulcs marker a Treg sejtek azonosításában a forkhead box P3 transzkripciós faktor (FoxP3), mivel nagy mennyiségben konstitutíven expresszálódik mind természetes, mind adaptív CD4+CD25+ sejteken [176]. A CD127 sejtfelszíni marker fordítottan korrelál a FoxP3 transzkripciós faktoral, emiatt alternatívaként lehet használni a Treg sejtek azonosításában [159,177]. Előzőekben már idézett Yang és munkatársai által SLE-s pácienseken végzett vizsgálat eredményei szerint a perifériás vérben a Treg sejszám csökkentést az általunk végzett vizsgálattal is megerősítettük, és mindkét esetben a CD4+CD25+CD127- sejtfelszíni markerekkel történt a sejtek identifikálása.

Vizsgálataink során a CD4+CD25+ sejtek szignifikánsan emelkedett száma volt igazolható SLE_{pulm} csoportban az SLE_c csoporthoz képest. Ezzel szemben nem volt különbség detektálható a CD4+CD25+CD127- (Treg) sejteket illetően. Ezt a perifériás CD4+ sejt szubpopulációs eltérést mutattuk ki elemzésünkben – az alacsony elemszám ellenére - ami a pulmonalis érintettséggel rendelkező SLE-s pácienseknél szignifikánsan változott és utalhat a T lymphocyták aktiválása során bekövetkező szervspecifikus eltérésekre. Dolff és munkatársai számolnak be a FOXP3 arányának megváltozásáról CD4+CD25^{hi}+ sejtekben, mely kb. a sejtek 80%-a az SLE/kontrollcsoportban [178]. Vizsgálatunkban a Treg/CD4+CD25^{hi}+ arány SLE_c csoportban 87% és kontrollcsoportban 62% volt, azonban jelentős csökkenés volt megfigyelhető az SLE_{pulm} tagjai között (15%). Az SLE-s betegek CD4+CD25^{hi}+ lymphocytáinak az IL-4 termelése megegyezett az egészséges kontrollcsoportéval, míg ezen sejtekben jelentősen csökkent volt INF- γ és IL-17 termelődése [177].

A CD4+CD25^{hi}+ sejtek száma és Treg/CD4+CD25^{hi}+ arány korrelált az összes elemzett légzésfunkciós paraméterrel, rámutatva ezzel a Treg sejtektől eltérő CD4+CD25^{hi}+ T sejt szubpopulációra, melyeknek szerepe lehet a tüdőérintettség kialakulásában SLE-ben. A Treg sejtek csökkent számát és csökkent szuppresszív funkcióját mutatták ki olyan betegekben is,

akiknél más tüdőbetegség állt fenn, pl.: idiopathiás tüdőfibrosis (IPF), vagy más autoimmun betegség pulmonalis manifesztációja (RA, SS, SSc) volt igazolható [179]. Dohányzás és obstruktív tüdőbetegség (COPD) esetén CD4+CD25hi+ sejtek számának emelkedése volt megfigyelhető a bronchoalveolaris lavage-ban (BAL) anélkül, hogy Treg sejtek száma emelkedett volna, ezzel jelezve, hogy a szabályozó funkció nélküli T sejt populáció kibővüléséről lehet szó [180,181]. Ennek a T sejt subpopulációnak a növekedéshez hozzájárulhatott, hogy az SLE_{pulm} csoportban több volt a dohányos, azonban a tüdőérintettséggel rendelkező, nem dohányzó SLE-s páciensek értékei is magasabbak voltak.

7.3. CITOKIN ÉS KEMOKIN VÁLTOZÁSOK A PULMONALIS ÉRINTETTSÉGGEL RENDELKEZŐ SLE-BEN

Az utóbbi néhány évben egyre intenzívebbé vált az SLE lehetséges biomarkereinek keresése, azonban a ritka, de súlyos tüdőérintettségre vonatkozó biomarkert még nem írtak le [182].

Elsőként vizsgáltunk perifériás vérben kemokineket, mint lehetséges markereket, a tüdőérintettséggel rendelkező SLE-s betegekben. A CCL-21 és IP-10 tekintetében szignifikáns változásokat lehetett kimutatni SLE-s betegek pulmonalis érintettségekor. CCL-21 és a diffúziós paraméterek csökkenése között erős korreláció volt igazolható. Ezzel szemben az IP-10 esetében a csökkent dinamikus térfogatok és légúti érintettséggel kapcsolatos funkcionális paraméterek mutattak összefüggést. Ezen kívül a ROC analízis eredményeink is biztatóak lehetnek az SLE pulmonalis manifesztációinak biomarkerek alapján történő kiszűrésében. Az MCP-1 szintje nem különbözött szignifikánsan a vizsgált csoportokban; mindazonáltal a korrelációs eredményeink alapján további vizsgálatokkal ennek a kemokinnek a lehetséges szerepét az SLE pulmonális érintettségében érdemes nagyobb esetszámon elemezni.

A betegek életkorát tekintve nem különbözött jelentősen a két csoport, de az SLE-s páciensek idősebbek voltak a kontrollcsoportnál. Az egyének életkora a két csoporton belül hasonlóan alakult, kivéve, hogy három fiatalabb beteg volt az SLE_{pulm} csoportban. A kor összefüggése az autoimmun betegségek kialakulásával komplex kérdés, azonban a rendelkezésünkre álló szakirodalomban nincs egységes vélemény a korrall asszociált citokin termelés megváltozásával kapcsolatban [183]. SLE-ben széleskörűen vizsgálták a citokinek és kemokinek szerepét az immunrendszert érintő különböző immunpatológiai folyamatokat illetően. Korábbi tanulmányok leírták a T és B lymphocyták aktiváció szabályozásának

felborulását és a következményes keringő B lymphocyták poliklonális aktiválódását [184]. Nagyrészt ezen rendellenességek vezetnek a nagy mennyiségű autoreaktív antitest termelődéshez, az immunkomplexek képződéséhez és ennek következtében kialakuló szöveti- és szervkárosodásokhoz [185]. A kemokinek nagyon fontos szerepük van a leukocyták gyulladássos szövetbe jutásában, a T sejt mediálta immunválasz beindításában, valamint a Th1 vagy Th2 felé történő differenciálódás szabályozásában [186,187]. Újabb adatok szerint a kemokinek szoros összefüggésben vannak Th17 sejt immunválasz beindításában is [188]. A kemokinek 4 alcsoportba sorolhatók a cisztein helyzetétől függően (CXC, CC, C és CX3C) [189]. Régóta bizonyított a kemokinek szerepe a T lymphocyták szöveti infiltrációjában és kritikus szerepe lehet SLE-ben a leukocyták gyulladássos szövetbe jutásánál a szervi érintettség kapcsán [190].

A CCL21 egy kemotaktikus kemokin, mely kötődik és aktiválja a receptorát (CCR7) és ennek következtében indukálja a sejtaktivációt és migrációt. A CCR7 a T lymphocytákon erős expressziót mutat és dendritikus sejteket aktivál, valamint feladata, hogy ezen sejteket a lymphoid szövetekbe juttassa [191]. A CCL21 és CCR7 szerepe kimutatható volt a tüdőfibrozis progressziójában [192]. A CCR7 expresszálódik a tüdő fibroblastjain és fontos szerepet tölt be az aktivációjukban, a túlélésükben valamint a proliferációjukban [193]. Pierce és munkatársai vizsgálataik során leírták, hogy CCL21 módosítja a fibroblasztok funkcionális tulajdonságait IPF/UIP esetén [194]. Jelenleg SLE-ben CCL21 vizsgálatokról nem sok adat áll rendelkezésünkre, de a vizsgálatainkban leírt szoros korreláció a CCL21 és diffúziós kapacitás paraméterekkel (DL_{CO} és KL_{CO}) az interstitialis tüdőérintettséggel rendelkező SLE-s betegekben esetleges kóroki szerepére enged következtetni.

A kemokin receptor IP-10 esetében szignifikánsan magasabb értékeket mérhetünk az SLE_{pulm} csoportunkban. Az IP-10-t számos sejttípus szekretálja pl.: T lymphocyták, neutrophil sejtek, monocyták, endothel sejtek vagy a fibroblasztok [195]. Az IP-10 kemotaktikusan aktiválja Th1 sejteket, majd az IL-6-tal elősegíti a plasmasejtek differenciálódását [196]. Az aktivált Th1 sejtek csoportja felelős a fokozott IFN- γ és TNF- α termelődésért, mely tovább stimulálja a különböző IP-10-et szekretáló sejteket, mely lényegét tekintve egy amplifikációs visszacsatolás. Ezen mediátorok kiemelt jelentősége, hogy SLE pulmonalis érintettségében korábbi vizsgálatokban emelkedett IFN- γ és TNF α szintet igazoltak [197]. Legújabb vizsgálatok adatai szerint IP-10 szint emelkedés volt észlelhető az

SLE-s betegek szérumában, vizeletében és liquorjában a betegség aktivitásától függően [198,199,200]. Adataink azt sugallják, hogy a magasabb IP-10 szint összefüggést mutathat a több panasszal kísért pulmonalis érintettséget mutató SLE betegekben, azonban a betegség aktivitási pontrendszerére vonatkozóan ebben a vizsgálatban nem voltak adataink. A CC kemokinek is fontos szerepet töltenek be a gyulladásos sejtek mediálta tüdőfibrosis pl.: IPF kialakulásában [201,202]. A perifériás vérben vizsgált IP-10 szint, még nem egy széles körben elfogadott vizsgálat tüdőfibrosis kapcsán, ennek ellenére más, fibrotikus betegségben pl: máj fibrosisában IP-10 szint emelkedése volt kimutatható [203]. Antonelli és munkatársai SSc-s betegekben kimutatták, hogy magasabb IP-10 szint összefüggést mutat a betegség súlyosabb klinikai fenotípusával, továbbá pulmonalisILD (tüdőfibrosis) kialakulásával [204].

Nagyon fontos a gyulladásos aktivitás felismerése és kezelése a krónikus gyulladásos légúti betegségben és a tüdő térfogatvesztésével járó krónikus gyulladásos betegségeiben [205]. A közelmúltban igazolták, hogy exacerbáló COPD-s betegek köpetében emelkedett az IP-10 szint, és egy további vizsgálattal negatív korrelációt írtak le a betegek FVC értékével [206,207]. IP-10 kiemelt jelentőségű a Th1 mediálta betegségek kialakulásában [208]. Az első vizsgálatunkban leírt perifériás Th1/Th2 sejtarány megváltozása a pulmonalis érintettséggel rendelkező SLE-s betegekben is ezzel lehet összefüggésben. Az előbbieken említett COPD-s betegek eredményei és az általunk vizsgálat SLE-s betegek légzésfunkciós (FEV₁, FVC) korrelációs értékei arra utalhatnak, hogy az IP-10, mint gyulladásos aktivációs indikátora lehet mind a légúti, mind a légzésfunkciós csökkenéssel járó SLE-s betegekben.

Az MCP-1 is összefüggést mutatott a légzésfunkciós paraméterekkel (FEV₁ (%), FVC(%)) és emelkedő szintet észleltünk a pulmonalis érintettséggel rendelkező SLE betegekben. Számos vizsgálatban találtak összefüggést a betegség aktivitása és MCP-1 között, főként a vizeletben jelezte a lupus nephritis súlyosságát [209]. Az IFN-szabályozású kemokinek közül az IP-10-et és MCP-1-t írták le SLE-ben, mint potenciális biomarkert a betegség lefolyásának előjelzésében [210]. Viszont arra vonatkozóan, hogy milyen szerepe lehet a tüdőérintettség kialakulásában, még nem történtek vizsgálatok. Az IP-10-nek és MCP-1-nek proinflammatorikus citokinként szerepe lehet a légúti gyulladásos folyamatok, valamint ennek következményeként a pulmonalis tünetek kialakulásában.

Fontos lenne egy nagyobb esetszámú vizsgálatban pontosítani, mely lehetséges diagnosztikus markert mutathatja a pulmonalis érintettség kialakulását vagy progresszióját SLE-ben.

8. KÖVETKEZTETÉSEK

1. SLE-ben gyakori a pulmonalis manifesztáció, különösen az idősebb betegek érintettek. Az általunk vizsgált SLE-s pácienseknél főként ILD, SLS és kislégúti érintettség igazolódott. A betegek vezető tünete a dyspnoe és a csökkent terhelhetőség.

2. Az általunk vizsgált SLE_{pulm} csoport jelentős részénél (92%) igazolódott légzésfunkciós eltérés. A pulmonalis érintettséggel rendelkező SLE-s betegek spirometriai és vérgáz vizsgálata során jelentősen csökkent értékeket mértünk az FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, DL_{CO} és pO₂ paraméterek tekintetében.

3. SLE-ben a perifériás Th1/Th2 arány és a Th17/Treg arányának változását korábban igazolták, melyet vizsgálatainkkal megerősítettük. Az SLE tüdőérintettsége kapcsán nem igazoltunk eltérés ezen Th sejtek arányában.

4. Pozitív korrelációt tudunk kimutatni perifériás CD4+CD25^{hi}+ T lymphocyták és légzésfunkciós paraméterek (FVC, FEV₁), valamint DL_{CO} értékek között pulmonalis érintettséggel rendelkező SLE-s betegben. Vizsgálatunkban először igazoltuk a CD4+CD25^{hi}+ T sejt csoport lehetséges szerepét a tüdőérintettség kialakulásában SLE-ben.

5. SLE pulmonalis érintettségében emelkedett IP-10 és CCL21 értékeket tudunk kimutatni a betegek plazmájában, mely szoros összefüggést mutatott a légzésfunkciós paraméterek változásaival.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

9.1. ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: A szisztémás lupus erythematosus (SLE) egy poliszisztémás autoimmun betegség, melyben pleuropulmonalis érintettség is kialakulhat. Korábbi kutatások eredményei megerősítették a perifériás T sejtek subpopulációnak változásait SLE-ben. SLE pulmonalis manifesztációjában a perifériás T sejt subpopulációk valamint a kemo/citokin változásairól azonban nem rendelkezünk adatokkal.

Célkitűzés: SLE pulmonalis érintettségében perifériás Th sejt, valamint kemo/citokin változások meghatározása pulmonalis érintettséggel rendelkező SLE-s beteg vérmintáiban.

Eredmények: SLE_{pulm} csoport tagjai idősebbek voltak, több pulmonalis tünettellel rendelkeztek és jelentősen csökkent a pO₂ értékük a kontroll SLE-s csoport tagjaihoz képest. SLE_{pulm} 92% -ában volt ventilációs zavar kimutatható szignifikánsan csökkent tüdőterfogatokkal, kislégúti megbetegedés jeleivel, és a diffúziós kapacitás (DL_{CO}) csökkentésével. A perifériás vérben jelentősen nőtt a Th1/Th2, csökkent a Th17/Treg arány az SLE-s betegekben a kontrollokhoz képest. SLE_{pulm} csoportban a CD4+CD25^{hi}+ sejtek száma jelentősen növekedett, míg a Treg szám nem változott a kontroll SLE-s csoporthoz képest. A CD4+CD25^{hi}+ sejtek pozitív korrelációt mutattak a dinamikus légzésfunkciós paraméterek és DL_{CO} értékével tekintetében SLE tüdőérintettségében. A tanulmányunk második részében SLE_{pulm} csoportban szintén beszűkült légzésfunkciós paraméterek (FVC, TLC, DL_{CO}, KL_{CO}) igazolódtak az SLE_c csoporthoz képest. A CC kemokin ligand 21 (CCL21) és az interferon-gamma-indukált protein 10 (IP-10) szintje szignifikánsan magasabb volt az SLE pulmonalis érintettséggel rendelkező csoport tagjainál, mint a pulmonalisan nem érintett SLE-s betegcsoportban és összefüggést mutatott a légzésfunkciós paraméterekkel.

Konklúzió: SLE betegekben a pulmonalis manifesztációja időbeli igazolásához rendszeres légzésfunkciós és vérgáz vizsgálat végzése szükséges. A CD4+CD25^{hi}+ aktivált T sejtek összefüggést mutatnak a csökkent légzésfunkciós paraméterekkel SLE pulmonalis érintettsége esetén. A légzésfunkciós paraméterek, valamint DL_{CO} összefüggést mutatnak az emelkedett CCL10 és IP-10 kemokinek vérszintjével SLE pulmonalis érintettsége esetén.

9.2. SUMMARY

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease involving several organs, including pleura and lungs. Previous results confirmed changes of peripheral T cell subsets in lupus patients. Changes in peripheral Th cells or chemokines/cytokines characterizing pulmonary manifestations in SLE (SLE_{pulm}) are missing.

Aim: To determine pulmonary manifestations and potential relationship in changes of peripheral CD4⁺ T cells subsets. Identify potential blood biomarkers for pulmonary manifestations and their relationship with clinical parameters in SLE_{pulm} patients.

Results: SLE_{pulm} patients were older had more pulmonary symptoms and significantly decreased pO₂ as compared to SLE_c group. Ventilatory disorder was present in 92% of SLE_{pulm} patients, with significantly decreased lung volumes, signs of airway involvement and decrease in DL_{CO}. Significant increase in Th1/Th2, while decrease in Th17/Treg ratios was present in all SLE compared to controls. In SLE_{pulm} CD4⁺CD25^{hi} subset without changes in Treg number was significantly increased as compared to SLE_c and this subgroup of T cells showed significant positive correlation with dynamic lung function parameters and DL_{CO}.

In the second part of our study significantly decreased lung function parameters for forced vital capacity (FVC), total lung capacity (TLC), DL_{CO} and diffusion of CO corrected on lung volume (KL_{CO}) were observed in SLE_{pulm} as compared to SLE patients. CC chemokine ligand 21 (CCL21) and interferon gamma-induced protein 10 (IP-10) levels were significantly higher in SLE_{pulm}, than in patients without pulmonary manifestations.

Conclusions: In lupus patients pleuropulmonary manifestations are prevalent and lung function and blood gas measurements should be regularly performed in the daily clinical assessment. Significant increase of activated CD4⁺CD25^{hi} T cells, but not Treg is associated with decreased lung function parameters in SLE_{pulm} patients. Pulmonary manifestations in SLE patients associated with lung functional and DL_{CO}/KL_{CO} changes and were associated with significant increase in CCL21 and IP-10.

10. IRODALOMJEGYZÉK

- 1** Magyar Tudományos Akadémia: A magyar helyesírás szabályai Akadémiai Kiadó, Budapest, 2015
- 2** Fábián P, Magasi P (szerk.): Orvosi helyesírás szabályai Akadémia Kiadó, Budapest, 1992
- 3** Krúdy E (szerk.): Brencsán Orvosi szótár, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2001
- 4** Bösze P, Laczkó K. A felsorolások, a táblázatok és az ábrák helyesírási és szerkesztési megfontolásai a magyar orvosi nyelvben. Magyar Orvosi Nyelv 2014;1: 53-59.
- 5** Szegedi Gy. Immunológia. In: Tulassay Zs (szerk.): A belgyógyászat alapjai, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2007: 1159-1245.
- 6** Erdei A, Gergely J. Bevezetés az immunológiába. In: Erdei A (szerk.): Immunológia, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2012: 25-28.
- 7** Rajnavölgyi É, Matkó J. A celluláris immunválasz és effektor folyamatai. In: Erdei A (szerk.): Immunológia, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2012: 319-363.
- 8** Németh P. Az autoimmunitás alapjai. Czirják L (szerk.): Klinikai immunológia, Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2006: 82-94.
- 9** Garret-Sinha LA, John S, Gaffen SL. IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol. 2008;20: 519-525.
- 10** Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. Annu Rev Immunol 1989;7: 145-73.
- 11** Takahasi S, Fossati L, Iwamoto M, Merino R, Motta R, Kobayakawa T, Isui S. Imbalance towards Th1 predominance is associated with acceleration of lupus-like autoimmune syndrome in MRL mice. J Clin Invest 1996; 97: 1597-604.
- 12** Yoshii H, Yamamoto K, Okudaira H, et. al. Age-related differential mRNA expression of T cell cytokines in NZB/NZW F1 mice. Lupus 1995; 4: 213-6.

13 Peng SL, Moslehi J, Craft J. Roles of interferon- γ and interleukin-4 in murine lupus. *J Clin Invest* 1997; 99: 1936-1946.

14 Akahoshi M, Nakashima H, Tanaka Y, Kohsaka T, Nagano S, Ohgami E, Arinobu Y, Yamaoka K, Niino H, Shinozaki M, Hirakata H, Horiuchi T, Otsuka T, Niho Y. Th1/Th2 balance of peripheral T helper cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999;42(8):1644-8.

15 Doria A, Cutolo M, Ghirardello A, Zen M, Villalta D, Tincani A, Punzi L, Iaccario L, Petri M. Effect of pregnancy on serum cytokines in SLE patients. *Arthritis Res Ther* 2012 14: R66 DOI: 10.1186/ar3782.

16 Dordevic VB, Zvezdanovic L, Cosic V, Vlahovic P, Kundalic S, Jevtovic-Stoimenov T, Stamenkovic B, Mitrovic DR. Serum levels and in vitro production of Th1- and Th2 –type cytokines by peripheral mononuclear cells in patients suffering from systemic lupus erythematosus. *J Med Biochem* 2010; 29(1):19-27.

17 Chan RWY, Lai FMM, Li EKM, Tam LS, Chow KM, Li PKT, Szeto CC. Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis. *Rheumatology* 2006;45(8):951-957.

18 Lozovoy MAB, Simao ANC, Morimoto HK, Iriyoda TMV, Panis C, Reiche EMV, Borelli SD, Oliveira SR, Cecchini R, Dichi I. Hypertension is associated with serologically active disease in patients with systemic lupus erythematosus: role of increased Th1/Th2 ratio and oxidative stress. *Scand J Rheumatol* 2014; 43 (1): 59-62.

19 Miyake K, Akahoshi M, Nakashima H. Th subset balance in lupus nephritis. *J Biomed Biotechnol* 2011; ID: 980286, pages 7, doi:10.1155/2011/980286

20 Postal M, Pelicari KO, Sinicato NA, Marini R, Costallat RT, Appenzeller S. Th1/Th2 cytokine profile in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Cytokine* 2013; 61(3): 785-91.

21 Tshilela KA, Ikeuchi H, Matsumoto T, Kuroiwa T, Sakurai N, Sakairi T, Kaneko Y, Maeshima A, Hiromura K, Nojima Y. Glomerular cytokine expression in murine lupus nephritis. *Clinical and Experimental Nephrology* 2016; 20(1): 23-29.

- 22** Schneider L, da Silva ACC, Werres LC, Alegretti AP, dos Santos ASP, Santos M, Sassi R, Heemann B, Pfaffenseller B, Brenol JCT, Monticielli OA. Vitamin D levels and cytokine profiles in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2015; 24(11): 1191-1197.
- 23** Miossec P, van den Berg W. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(12):2105-15.
- 24** Valentini G, Baroni A, Esposito K, Naclerio C, Buommino E, Farzati A, Cuomo G, Farzati B. Peripheral blood T lymphocytes from systemic sclerosis patients show both Th1 and Th2 activation. *J Clin Immunol* 2001;21(3):210-7.
- 25** Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Colaci M, Giuggioli D, Ferrari SM, Frascerra S, Franzoni F, Galetta F, Ferrannini E. Th1 and Th2 chemokine serum levels in systemic sclerosis in the presence or absence of autoimmune thyroiditis. *J Rheumatol.* 2008 ;35(9):1809-11.
- 26** Kurasawa K, Nawata Y, Takabayashi K, Kumano K , Kita Y, Takaguchi Y, Kuriyama T, Sueishi M, Saito Y, Iwamoto I. Activation of pulmonary T cells in corticosteroid-resistant and –sensitive interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis. *Clin Exp Immunol* 2002;129(3): 541-548.
- 27** Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C, Zintzaras E, Tassios IK, Kogopoulou O, Moutsopoulos HM, Thyphronitis G. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immunopathological lesion of Sjogren’s syndrome *Clin Exp Immunol* 2002; 128(3): 562-568.
- 28** Sudzius G, Mieliauskaite D, Butrimiene I, Siaurys A, Mackiewicz Z, Dumalakiene I. Activity of T-Helper Cells in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *In vivo*2013;27 (2): 263-268.
- 29** Jiang S, Wang Z, Ouyang H, Liu Z, Li L, Shi Y. Aberrant expression of cytokine interleukin 9 along with interleukin 4 and interferon γ in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: association with severity of pulmonary fibrosis. *Arch Med Sci.* 2016 Feb 1; 12(1): 101–106.
- 30** Csernok E, Trabandt A, Müller A, Wang GC, Moosig F, Paulsen J, Schnabel A, Gross WL. Cytokine profiles in Wegener’s granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):742-750.

- 31** Csiszár A, Nagy G, Gergely P, Pozsonyi T, Pócsik E. Increased interferon-gamma (IFN- γ), IL-10 and decreased IL-4 mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). *Clin Exp Immunol* 2000;122:464–470.
- 32** Elewa EA, Zakaria O, Mohamed EI, Boghdadi G. The role of interleukins 4, 17 and interferon gamma as biomarkers in patients with Systemic Lupus Erythematosus and their correlation with disease activity. *The Egyptian Rheumatologist*. 2014;36(1): 21-27.
- 33** Sugimoto K, Morimoto S, Kaneko H, Nozawa K, Tokano Y, Takasaki Y, Hashimoto H. Decreased IL-4 Producing CD4 + T Cells in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus-relation to IL-12R Expression. *Autoimmunity* 2002;35(6): 381-387.
- 34** Miossec P, Naviliat M, Dupuy d'Angeac A, Sany J, Banchereau J: Low levels of interleukin-4 and high levels of transforming growth factor beta in rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum*. 1990, 33: 1180-1187.
- 35** Ishii W, Matsuda M, Shimojima Y, Itoh S, Sumida T, Ikeda S. Flow cytometric analysis of lymphocyte subpopulations and Th1/Th2 balance int patients with polymyositis and dermatomyositis. *Intern Med* 2008;47(18): 1593-9.
- 36** Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, Ikeda S. Phenotypes of peripheral blood lymphocytes and cytokine expression in polymyositis and dermatomyositis before treatment and after clinical remission. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2012;5: 77-87.
- 37** Mavilia C, Scaletti C, Romagnani P, Carossimo AM, Pignone A, Emmi L, Pupilli C, Pizzolo G, Maggi E, Romagnani S. Type 2 Helper T-cell Predominance and High CD30 Expression in Systemic Scerosis. *American Journal of Pathology* 1997; 151(6): 1751-1758.
- 38** Atamas SP, Yurovsky VV, Wise R, Wigley FM, Robinson CJG, Henry P, Alms WJ, White B. Production of type 2 cytokines by lung cells is associated with graeter decline in pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and Rheumatism*. 1999;42(6):1168-1178.
- 39** Ghilardi N, Ouyang W. Targeting the development and effector functions of TH17 cells. *Semin Immunol* 2007;19:383–393.

- 40** Stumhofer JS, Silver J, Hunter CA. Negative regulation of Th17 responses. *Semin Immunol* 2007;19:394–399.
- 41** Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L et al. The orphan nuclear receptor ROR γ directs the differentiation program of proinflammatory IL-17⁺ T helper cells. *Cell* 2006; 126:1121–33.
- 42** Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S et al. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev* 2008;223:87–113.
- 43** Pelletier M, Girard D. Biological functions of interleukin-21 and its role in inflammation. *Scientific World Journal* 2007;7:1715–1735.
- 44** Pan HF, Li XP, Zheng SG et al. Emerging role of interleukin-22 in autoimmune diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013b;24:51–57.
- 45** Noack M, Miossec P. Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmun Rev* 2014;13:668–677.
- 46** Montalbano AM, Riccobono L, Siena L, Chiappara G, Di Sano C, Anzalone G, Gagliardo R, Ricciardolo FLM, Sorbello V, Pipitone L, Vitulo P, Profita P. Cigarette smoke affects IL-17A, IL-17F and IL-17 receptor expression in the lung tissue: Ex vivo and in vitro studies. *Cytokine* 2015;76 (2):391-402.
- 47** Zhang F, Li M, Lan Y, Wang C. Imbalance of Th17/Tregs in rats with smoke inhalation-induced acute lung injury. *Scientific Reports* 2016; 6:21348.
- 48** Shah K, Lee WW, Lee SH, Kim SH, Kang SW, Craft J, Kang I. Dysregulated balance of Th17 and Th1 cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R53.
- 49** Hsu HC, Yang P, Wang J, Wu Q, Myers R, Chen J, et al. Interleukin 17-producing T helper cells and interleukin 17 orchestrate autoreactive germinal center development in autoimmune BXD2 mice. *Nat Immunol* 2008; 9:166–75.
- 50** Talaat RM, Mohamed SF, Bassyouni IH, Raouf AA. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance is systemic lupus erythematosus (SLE) patients: Correlation with disease activity. *Cytokine* 2015; 72(2):146-53.

- 51** Tabarkiewicz J, Pogoda K, Karczmarczyk A, Pozarowski P, Giannopoulos K. The role of IL-17 and Th17 lymphocytes in autoimmune disease. *Arch Immunol Ther Exp.* 2015; 63:435-449.
- 52** Samson M, Audia S, Janikashvili N, Ciudad M, Trad M, Fraszczak J, Ornetti P, Maillefert JF, Miossec P, Bonnotte B. Brief report: inhibition of interleukin-6 function corrects Th17/Treg cell imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2499–2503.
- 53** Ikeuchi H, Kuroiwa T, Hiramatsu N, Kancko Y, Hiromura K, Ucki K, Nojima Y. Expression of interleukin-22 in rheumatoid arthritis: potential role as a proinflammatory cytokine. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1037-1046.
- 54** Moura RA, Cascao R, Perpetuo I, Canhao H, Sousa E, Mourao AF, Rodrigues AM, Polido-Pereira J, Viana Queiroz M, Rosario HS, Souto-Carneiro MM, Graca L, Fonseca JE. Cytokine profile in serum and synovial fluid of patients with established rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis.*, 2010;69:A51.
- 55** Hwang SY, Kim HY. Expression of IL-17 homologs and their receptors in the synovial cells of rheumatoid arthritis patients. *Mol Cells* 2005; 19:180–4.
- 56** Yang X, Yang Y, Xing X, Wan L, Li M. Increased frequency of Th 17 cells in systemic sclerosis is related to disease activity and collagen overproduction. *Arthritis Res Ter* 2014;16:R4.
- 57** Sakai A, Sugawara Y, Kuroishi T, Sasano T, Sugawara S. Identification of IL-18 and Th17 cells in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome, and amplification of IL-17-mediated secretion of inflammatory cytokines from salivary gland cells by IL-18. *J Immunol.* 2008 ; 181(4):2898-906.
- 58** Lin X, Rui K, Deng J, Tian J, Wang X, Wang S, Ko KH, Jiao Z, Chan VS, Lau CS, Cao X, Lu L. Th17 cells play a critical role in the development of experimental Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1302-06.
- 59** Abdulahad WH, Stegeman CA, Limburg PC, Kallenberg CG. Skewed distribution of Th17 lymphocytes in patients with Wegener's granulomatosis in remission.

- 60** Gaowa S, Zhou W, Yu L, Zhou X, Liao K, Yang K, Lu Z, Jiang H, Chen X. Effect of Th17 and Treg Axis Disorder on Outcomes of Pulmonary Arterial Hypertension in Connective Tissue Diseases. *Mediators of Inflammation* 2014 Article ID 247372, 11 pages.
- 61** Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235-238.
- 62** Horwitz DA, Zheng SG, Gry JD. Natural and TGF-beta-induced FoxP3(+)CD4(+)CD25(+) regulatory T cells are not mirror images of each other. *Trends Immunol.* 2008;29:429-435.
- 63** Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, Yang L, Kuchroo VK, Baecher-Allan C, Hafler DA. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood* 2009; 113(18):4240-9.
- 64** Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol* 2010; 40:1830–5. doi:10.1002/eji.201040391.
- 65** Linker-Israeli M, Deans RJ, Wallace DJ, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg JR. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *J Immunol* 1991; 147:117–23.
- 66** Nie J, Li YY, Zheng SG, Tsun A, Li B. FOXP3⁺ Treg Cells and Gender Bias in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2015; 6: 493.
- 67** Valencia X, Yarboro C, Illei G, Lipsky PE. Deficient CD4+CD25^{high} T regulatory cell function in patients with active systemic lupus erythematosus . *J. Immunol.* 2007;178(4)2579-2588.
- 68** Zhang B, Zhang X, Tang F, Zhu L, Liu Y. Reduction of forkhead box P3 levels in CD4(+)CD25(high) T cells in patients with new-onset systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol.*2008;153:182-187.
- 69** Lee HY, Hong YK, Yun HJ, Kim YM, Kim JR, Yoo WH. Altered frequency and migration capacity of CD4+CD25+ regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. (Oxf.)* 2008;47:789-794.

70 Sfikakis PP, Souliotis VL, Fragiadaki KG, Moutsopoulos HM, Boletis JN, Theofilopoulos AN. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. *Clin Immunol* 2007;123:66-73.

71 Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M, Risselada A, Klareskog L, van Vollenhoven R, Malmström V, Trollmo C. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immun system in patients with SLE. *Clin Immunol* 2007;122:62-74.

72 Yan B, Ye S, Chen G, Kuang M, Shen N, Chen S. Dysfunktional CD4⁺,CD25⁺ regulatory T cells in untreated active systemic lupus erythematosus secondary to interferon-alpha-producing antigen-presenting cells. *Arthritis Rheum* 2008;58:801-812.

73 Franz B, Fritzsching B, Riehl A, Oberle N, Klemke CD, Sykora J, Quick S, Stumpf C, Hartmann M, Enk A, Ruzicka T, Krammer PH, Suri-Payer E, Kuhn A. Low number of regulatory T cells in skin lesions of patients with cutaneous lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007;56:1910-1920.

74 Handono K, Firdausi SN, Pratama MZ, Endharti AT, Kalim H. Vitamin A improve Th17 and Treg regulation in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2016; 35(3):631-8.

75 Banica LM, Besliu AN, Pistol GC, Stavaru C, Vlad V, Predeteanu D, Ionescu R, Stefanescu M, Matache C. Dysregulation of anergy-related factors involved in regulatory T cells defects in systemic lupus erythematosus patients: Rapamycin and vitamin D efficacy in restoring regulatory T cells. *Int J Rheum Dis*, 2016;19(12):1294-1303.

76 van Amelsfort JMR, Jacobs KMG, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, Taams LS: CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in rheumatoid arthritis: differences in the presence, phenotype, and function between peripheral blood and synovial fluid. *Arthritis Rheum*. 2004, 50: 2775-2785.

77 Möttönen M, Heikkinen J, Mustonen L, Isomäki P, Luukkainen R, Lassila O: CD4⁺ CD25⁺ T cells with the phenotypic and functional characteristics of regulatory T cells are enriched in the synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2005, 140: 360-367.

78 Lawson CA, Brown AK, Bejarano V, Douglas SH, Burgoyne CH, Greenstein AS, Boylston AW, Emery P, Ponchel F, Isaacs JD: Early rheumatoid arthritis is associated with a

deficit in the CD4⁺CD25^{high} regulatory T cell population in peripheral blood. *Rheumatology (Oxford)*. 2006, 45: 1210-1217.

79 Lina C, Conqhua W, Nan L, Ping Z. Combined treatment of etanercept and MTX reverses Th1/Th2, Th17/Treg imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Immunol*. 2011;31(4): 596-605.

80 Kikuchi J, Hashizume M, Kaneko Y, Yoshimoto K, Nishnia N, Takeuchi T. Peripheral blood CD4⁺CD25⁺CD127^{low} regulatory T cells are significantly increased by tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: increase in regulatory T cells correlates with clinical response. *Arthritis Res Ther*. 2015; 17(1): 10.

81 Klein S, Kretz CC, Ruland V, Stumpf C, Haust M, Hartschuh W, Hartmann M, Enk A, Suri-Payer E, Oberle N, Krammer PH, Kuhn A. Reduction of regulatory T cells in skin lesions but not in peripheral blood of patients with systemic scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(8):1475-81.

82 Radstake TR, van Bon L, Broen J, Wenink M, Santegoets K, Deng Y, Hussaini A, Simms R, Cruikshank WW, Lafyatis R. Increased frequency and compromised function of T regulatory cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGFbeta expression. *PLoS One* 2009;4: e5981.

83 Besliu AN, Banica LM, Lonescu R, Predeteanu D, Stavaru C, Marica CM, Chițonu C, Pistol G, Ștefănescu M, Matache C. Role of cellular immunity in systemic sclerosis pathogenesis: update on CD4⁺T cells population studies. *Roum Arch Microbiol Immunol* 2009;68: 5–13.

84 Bellutti Enders F, Meerding J, Plantinga M, Elst EF, Varsani H, van Schieveen C, Bakker MH, Klein M, Scholman RC, Spliet W, Ricotti V, Koenen HJ, de Weger RA, Wedderburn LR, van Royen-Kerkhof A, Prakken BJ. Increased presence of FOXP3⁺ regulatory T cells in inflamed muscle of patients with active juvenile dermatomyositis compared to peripheral blood. *PLoS One*. 2014;26;9(8):e105353.

85 Antiga E, Kretz CC, Klemmt R, Massi D, Ruland V, Stumpf C, Baroni G, Hartmann M, Hartschuh W, Volpi W, Del Bianco E, Enk A, Fabbri P, Krammer PH, Caproni M, Kuhn A. Characterization of regulatory T cells in patients with dermatomyositis. *J Autoimmun* 2010;35(4):342-350.

- 86** Sarigul M, Yazisiz V, Bassorgun CI, Ulker M, Avci AB, Erbasan F, Gelen T, Gorczynski RM, Terzioglu E. The numbers of Foxp3 + Treg cells are positively correlated with higher grade of infiltration at the salivary glands in primary Sjogren's syndrome. *Lupus*. 2010;19(2):138-45.
- 87** Baráth S, Sipka S, Aleksza M, Szegedi A, Szodoray P, Végh J, Szegedi G, Bodolay E. Regulatory T cells in peripheral blood of patients with mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(4):300-4.
- 88** Szodoray P, Nakken B, Barath S, Gaal J, Aleksza M, Zeher M, Sipka S, Szilagyi A, Zold E, Szegedi Gy, Bodolay E. Progressive divergent shifts in natural and induced T-regulatory cells signify the transition from undifferentiated to definitive connective tissue disease. *International Immunology*, 2008;20(8): 971–979.
- 89** Free ME, Bunch DO, McGregor JA, Jones BE, Berg EA, Hogan SL, Hu Y, Preston GA, Jennette JC, Falk RJ, Su MA. Patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis have defective Treg cell function exacerbated by the presence of a suppression-resistant effector cell population . *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1922-33.
- 90** Kiss E, Sonkoly I, Szegedi Gy. Szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek követésével szerzett tapasztalataink. *Magyar Immunol*. 2002;1(1): 28-34.
- 91** Czirják L. Szisztémás lupus erythematosus. In: Czirják L (szerk.): *Klinikai immunológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest, 2006; 139-155.
- 92** Tsokos GC. Mechanism of disease systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365:2110-21.
- 93** Maciejewska-Rodrigues H, Jünger A, Gay S: The Role of Epigenetics in the Immune Disorders, In: Tollefsbol T (editor). *Handbook of Epigenetics*, Academic Press, 2010; 535-545.
- 94** Thang Z, Zhang R. Epigenetics in autoimmune diseases: Pathogenesis and prospects for therapy. *Autoimmunity Reviews* 2015;14:854-863.

- 95** Tang Y, Luo X, Cui H et al. MicroRNA-146A contributes to abnormal activation of the type I interferon pathway in human lupus by targeting the key signaling proteins. *Arthritis Rheum.* 2009;60: 1065–1075.
- 96** Dai R, Ahmed S A MicroRNA, a new paradigm for understanding immunoregulation, inflammation, and autoimmune diseases. *Transl Res* 2011;157: 163–179.
- 97** Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003;56: 481-490.
- 98** Vásárhelyi B, Mészáros K, Karvaly G, Patócs A. Fókuszban a szöveti biomarkerek. *Orv. Hetil.* 2015;156(51): 2070-2076.
- 99** Petri M, Orbai AM, Alcaron GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Derivation and validation of the systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-86.
- 100** Yu C, Gershwin ME, Chang C. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review *J Autoimmunity* 2014;48-49:10-13.
- 101** Kiss E. A szisztémás lupus erythematosus új, 2012-es klasszifikációjáról. *Magyar Reumatológia*, 2013;54:216-220.
- 102** Aytan J, Bukhari MAS. Use of biologics in SLE: a review of the evidence from a clinical perspective. *Rheumatology* 2016;55:775-779.
- 103** Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, Doria A.: In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus *BMC Medicine* 2014, 12:30.
- 104** Muangchan C, Van Vollenhoven RF, Bernatsky SR, Smith CD, Hudson M, Inanc M, Rothfield NF, Nash PT, Furie RA, Senecal JL, Chandran V, Burgos-Vargas R, Ramsey-Goldman R, Pope JE. Treatment Algorithms in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Research* 2015;67(9):1237-1245.
- 105** Alamoudi OSB, Attar SM. Pulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus: Association with disease activity. *Respirology* 2015;20(3);474-480.

- 106** Duron L, Cohen-Aubart F, Diot E, Borie R, Abad S, Riches C, Banse C, Vittecoq O, Saadoun D, Haroche J, Amoura Z. Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter collaborative study of 15 newcases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes *Autoimmun Rev* 2016; pii: S1568-9972(16)30166-5.
- 107** Quadrelli SA, Alvarez C, Arce SC, Paz L, Sarano J, Sobrino EM, Manni J. Pulmonary involvement of systemic lupus erythematosus: analysis of 90 necropsies. *Lupus* 2009;18: 1053-1060.
- 108** Mohammad HA, Hassan AA, Osman NMM, Mohamed MS. Detection of pulmonary involvement in lupus patients with and without clinical pulmonary symptoms. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2014;63(2);463-469.
- 109** Andonopoulos AP, Constantopoulos SH, Galanopoulou V, et al.: Pulmonary function of non smoking patients with systemic lupus erythematosus, *Chest* 1988; 94: 312-315.
- 110** Traynor AE, Corbridge TC, Eagan AE, et al.: Prevalence and reversibility of pulmonary dysfunction in refractory systemic lupus: improvement correlates with disease remission following haemopoietic stem cell transplantation. *Chest* 2005; 127: 1680-1689.
- 111** Swigris JJ, Fischer A, Gilles J, Meehan RT, Brown KK: Pulmonary and thrombotic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Chest* 2008;133(1):271–280.
- 112** Mittoo S, Gelber AC, Hitchon CA, et al.; Canadian Network for Improved Outcomes in Systemic Lupus Erythematosus (CaNIOS). Clinical and serologic factors associated with lupus pleuritis. *J Rheumatol* 2010;37(4):747–753.
- 113** Toworakul C, Kasitanon N, Sukitawut W, et al.: Usefulness of pleural effusion antinuclear antibodies in the diagnosis of lupus pleuritis. *Lupus* 2011;20(10):1042–1046.
- 114** Winslow WA, Ploss LN, Loitman B.: Pleuritis in systemic lupus erythematosus: its importance as an early manifestation in diagnosis. *Ann Intern Med* 1958;49(1):70–88.
- 115** Glazer M, Berkman N, Lafair JS, et al.: Successful talc slurry pleurodesis in patients with nonmalignant pleural effusion. *Chest* 2000;117(5):1404–1409.

- 116** Dhala A.: Pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus: current status and future direction. *Clin Dev Immunol* 2012;854941.
- 117** Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al; American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(1, Suppl):35S–62S.
- 118** Lian F, Chen D, Wang Y, et al.: Clinical features and independent predictors of pulmonary arterial hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2012;32(6):1727–1731.
- 119** Highland K: Pulmonary hypertension in Systemic Lupus Erythematosus *Pulmonary Hypertension Journal* 2008;7(2).
- 120** Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, et al.: Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patient with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000; 117:14-18.
- 121** Cozzi F, Montisci R, Marotta H, et al.: Bosentan therapy of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(suppl 3):49-53.
- 122** Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al.: Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:441-447.
- 123** Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, et al.: Sildenafil Versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1292-1297.
- 124** Avina-Zubieta J. A., Vostretsova K, De Vera M A, Sayre EC,Choi HK. The risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in systemic lupus erythematosus: A general population-based study *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2015,45(2): 195-201.
- 125** Espinosa G, Cervera R, Font J, et al. The lung in the antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 195-198.
- 126** Giannakopoulos B, Krilis SA. How I treat the antiphospholipid syndrome. *Blood*, 2009;114:2020-2030.

- 127** Barile-Fabris L, Hernandez-Cabrera MF, Barragan-Garfias, JA.: Vasculitis in Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheum Reports* 2014;16(9):440.
- 128** Brown KK. Pulmonary vasculitis. *Proc Am Thorac Soc.* 2006 Mar; 3(1): 48–57.
- 129** Schwarz MI, Brown KK: Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000;55:502-510.
- 130** Jayne D: Evidence-based treatment of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2000 Jun;39(6):585-95.
- 131** Belmont HM, Buyon J, Giorno R, et al.: Up-regulation of endothelial cell adhesion molecules characterizes disease activity in systemic lupus erythematosus. The Shwartzman phenomenon revisited. *Arthritis Rheum* 1994, 37:376–383.
- 132** Abramson SB, Dobro J, Eberle MA, et al.: Acute reversible hypoxaemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1991; 114: 941-947.
- 133** Keane MP, Lynch JPIII: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus *Thorax* 2000, 55:159-166.
- 134** Antoniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al.: Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement *Eur Respir J* 2009; 33: 882-896.
- 135** Chattopadhyay B, Chatterjee A, Maiti A, et al.: Systemic lupus erythematosus presenting as acute lupus pneumonitis in a young female *J Postgrad Med* 2015;61(2):129-30.
- 136** Cheema GS, Quismorio FP: Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2000, 6: 424-429.
- 137** Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA: Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009, 23:469–480.
- 138** Nielepkowicz-Gozdzińska A, Fendler W, Robak E, et al.: The role of CXC Chemokines in Pulmonary Fibrosis of Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2015, 63:465-473.

- 139** Lian F, Zhou J, Wang Y, Cui W, Chen D, Li H, Qui Q, Zhan Z, Ye Y, Liang L, Yang X, Xu H. Clinical features and independent predictors of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(2):4233-4242.
- 140** Müller V : Interstitial lung disease, [Interstitialis tüdőbetegségek] *Pulmonology*, ed: Somfai A. Springer Med Kiadó, Budapest 2013, 170-186 [Hungarian].
- 141** Müller V: Pulmonary manifestations in connective tissue diseases [Kötőszöveti betegségek pulmonalis manifesztációi] *MOTESZ Magazin*. 2008;16:25-31.
- 142** Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al.: Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44(6): 585-96.
- 143** Gatto M, Kiss E, Naparstek Y, et al.: In-/off-label use of biologic therapy in systemic lupus erythematosus *BMC Medicine* 2014, 12:30.
- 144** Karim A, Ahmed S, Siddiqui R, Marder GS, Mattana J. Severe upper airway obstruction from cricoarytenoiditis as the sole presenting manifestation of a systemic lupus erythematosus flare. *Chest* 2002, 121:3: 990-993.
- 145** Kinney WW, Angelillo VA: Bronchiolitis in Systemic Lupus Erythematosus *Chest* 1982; 82:646-9.
- 146** Shen T, Lin Ch, Chen Ch, et al: Increased Risk of Chronic Obstructive Pulmonary disease in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 2014; 9(3): e91821.
- 147** Chen CM, Chen YY, Chen W. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia as an Initial Presentation of Systemic Lupus Erythematosus: A Rare Case Report and Literature Review. *Case Rep Med*. 2016;2016:8431741.
- 148** Carmier D, Marchand-Adam S, Diot P, et al.: Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus *Revue des Maladies Respiratoires* 2010, 27, e66-e78.
- 149** Warrington KJ, Moder KG, Brutinel WM: The Shrinking Lungs Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus *Mayo Clinic Proceedings* 2000: 75(5),467-472.

150 Duron L, Cohen-Aubart F, Diot E, Borie R, Abad S, Richez C, Banse C, Vittecoq O, Saadoun D, Haroche J, Amoura Z: Shrinking lung syndrome associated with systemic lupus erythematosus: A multicenter collaborative study of 15 new cases and a review of the 155 cases in the literature focusing on treatment response and long-term outcomes. *Autoimmun Rev.* 2016 ;15(10):994-1000.

151 Hochberg M. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40:1725e34.

152 Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.

153 Miller MR, Hankinson J, Brusasco W, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-338.

154 Syrbe U, Siveke J, Hamann A. Th1/Th2 subsets: distinct differences in homing and chemokine receptor expression? *Springer Semin Immunopathol* 1999;21:263e85.

155 Kim CH. Migration and function of Th17 cells. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:221e8.

156 Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrossay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, Sallustro F, Napolitani G. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nature Immun* 2007;8:639-646.

157 Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi E, Liotta F, Mazzinghi B, Parente E, Filí L, Ferri S, Frosali F, Guidici F, Romagnani P, Parronchi P, Tonelli F, Maggi E, Romagnani S. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med.* 2007;204:1849-1861.

158 Hartigan-O'Connor DJ, Poon C, Sinclair E, McCune JM. Human CD4⁺ regulatory T cells express lower levels of the IL-7 receptor alpha chain (CD127), allowing consistent identification and sorting of live cells. *J Immunol Methods* 2007;319:41e52.

159 Aerts N E, Dombrecht E J, Ebo D G, Bridts C H, Stevens W J, De Clerk L S. Activated T cells complicate the identification of regulatory T cells in rheumatoid arthritis. *Cellular Immunology* 2008; 251:109-15.

160 Cseh Á. Regulátoros T sejtek és sejtes környezetük immunmediált gyermekkori gasztroenterológiai kórképekben. Doktori értekezés 2011.

161 Allen D, Fischer A, Bshouty Z, Robinson DB, Peschken CA, Hitchon C, El-Gabalawy H, Meyers M, Mittoo S. Evaluating systemic lupus erythematosus patients for lung involvement. *Lupus* 2012;12:1316-1325.

162 Lit LC, Wong CK, Li EK, Tam LS, Lam CW, Lo Ym. Elevated gene expression of Th1/Th2 associated transcription factors is correlated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007;34:89-96.

163 Chang DM, Su WL, Chu SJ. The expression and significance of intracellular T helper cytokines in systemic lupus erythematosus. *Immunol Invest* 2002;31:1-12.

164 Hoyer KK, Kuswanto WF, Gallo E, Abbas AK. Distinct roles of helper T-cell subsets in a systemic autoimmune disease. *Blood* 2009;113:389-95.

165 Sumida A, Hasegawa Y, Okamoto M, Hashimoto N, Imaizumi K, Yatsuya H, Yokoi T, Takagi K, Shimokata K, Kawabe T. TH1/TH2 immune response in lung fibroblast in interstitial lung disease. *Arch Med Res* 2008;39:503-10.

166 Kim CH. Migration and function of Th17 cells. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2009;8:221-8.

167 Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B, Parente E, Fili L, Ferri S, Frosali F, Giudici F, Romagnani P, Parronchi P, Tonelli F, Maggi E, Romagnani S. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007;204:1849-61.

168 Fouster LA, Wright JF, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M. Th17 cytokines and their emerging roles in inflammation and autoimmunity. *Immunol Rev* 2008;226:87-102.

169 Yang J, Chu Y, Yang X, Gao D, Zhu L, Yang X, Wan L, Li M. Th17 and natural Treg cell population dynamics in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009;60:1472-83.

- 170** McAllister F, Henry A, Kreindler JL, Dubin PJ, Ulrich L, Steele C, Finder JD, Pilewski JM, Carreno BM, Goldman SJ, Pirhonen J, Kolls JK. Role of IL-17A, IL-17F, and the IL-17 receptor in regulating growth-related oncogene-alpha and granulocyte colony-stimulating factor in bronchial epithelium: implications for airway inflammation in cystic fibrosis. *J Immunol* 2005;175:404-12.
- 171** Simonian PL, Roark CL, Born WK, O'Brien RL, Fontenot AP. Gammadelta T cells and Th17 cytokines in hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *Transl Res* 2009;154:222-7.
- 172** Lyssuk EZ, Torgashina AV, Soloviev AK, Assonov EL, Bykovskaia SN. Reduced number and function of CD4+CD25highFoxP3+ regulatory T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Adv Exp Med Biol* 2007;601:113-9.
- 173** Gerli R, Nocentini G, Alunno A, Bocci EB, Bianchini R, Bistoni O, Riccardi C. Identification of regulatory T cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2009;8:426-30.
- 174** Ma J, Yu J, Tao X, Cai L, Wang J Zeng SG. The imbalance between regulatory and IL-17-secreting CD4+ T cells in lupus patients. *Clin Rheumatol* 2010;29:1251-8.
- 175** Azab NA, Bassyouni IH, Emad Y, Abd El-Wahab GA, Hamdy G, Mashahit MA. CD4+CD25+ regulatory T cells (TREG) in Systemic Lupus Erythematosus (SLE) patients: the possible influence of treatment with corticosteroids. *Clin Immunol* 2008;127:151-7.
- 176** Buckner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2010;10:849e59.
- 177** Banham AH. Cell-surface IL-7 receptor expression facilitates the purification of FoxP3(+) regulatory T cells. *Trends Immunol* 2006;27:541-4.
- 178** Dolff S, Bijl M, Huitema MG, Limburg PC, Kallenberg CG, Abdulahad WH. Disturbed Th1, Th2, Th17 and T(reg) balance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 2011;2:197-204.
- 179** Kotsianidis I, Nakou E, Bouchliou I, Tzouvelekis A, Spanoudakis E, Steiropoulos P, Sotiriou I, Aidinis V, Margaritis D, Tsatalas C, Bouros D. Global impairment of

CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:1121-30.

180 Roos-Engstrand E, Pourazar J, Behndig AF, Bucht A, Blomberg A. Expansion of CD4+CD25+ helper T cells without regulatory function in smoking and COPD. *Respir Res* 2011;12:74.

181 Smyth LJ, Starkey C, Vestbo J, Singh D. CD4-regulatory cells in COPD patients. *Chest* 2007;132:156-63.

182 Herbst R, Liu Z, Jallal B, Yao Y. Biomarkers for systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2012;15:433-444.

183 Bernstein ED, Murasko DM. Effect of age on cytokine production in humans. *Age* 1998;21:137-151.

184 Wong CK, Lit LCW, Tam LS, Li EK, Lam CWK. Aberrant production of costimulatory molecules CTLA-4, CD28, CD80 and CD86 in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2005;44:989-994.

185 Heinlen LD, McClain MT, Merrill J, Akbarali YW, Edgerton CC, Harley JB, James JA. Clinical criteria for systemic lupus erythematosus precede diagnosis, and associated autoantibodies are present before clinical symptoms. *Arthritis Rheum* 2007;56:2344-2351.

186 Premack BA, Schall TJ. Chemokine receptors: gateways to inflammation and infection. *Nat Med* 1996;2:1174-1178.

187 Sallusto F. The role of chemokines and chemokine receptors in T cell priming and T1/Th2-mediated responses. *Haematologica* 1999;84:28-31.

188 Hansell CA, MacLellan LM, Oldham RS, Doonan J, Chapple KJ, Anderson EJ, Linington C, McInnes IB, Nibbs RJ, Goodyear CS. The atypical chemokine receptor ACKR2 suppresses Th17 responses to protein autoantigens. *Immunol Cell Biol*. 2015 ;93(2):167-76.

189 Luster AD. Chemokines-chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Eng J Med* 1998;338:436-445.

190 Yu SL, Kuan WP, Wong CK, Li EK, Tam LS. Immunopathological roles of cytokines, chemokines, signaling molecules and pattern-recognition in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol* 2012; DOI:10.1155/2012/715190.

191 Comerford I, Harata-Lee Y, Bunting MD, Gregor C, Kara EE, McColl SR. A myriad of functions and complex regulation of the CCR7/CCL19/CCL21 chemokine axis in the adaptive immune system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2013;24:269-283.

192 Trujillo G, Hartigan AJ, Hogaboam CM. T regulatory cells and attenuated bleomycin-induced fibrosis in lungs of CCR7^{-/-} mice. *Fibrog Tissue Repair* 2010;3:18.

193 Habel DM, Hogaboam C. Heterogeneity in fibroblast proliferation and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol* 2014;5:1-6.

194 Pierce EM, Carpenter K, Jakubzick C, Kunkel SL, Evanoff H, Flaherty KR, Martinez FJ, Toews GB, Hogaboam CM. Idiopathic pulmonary fibrosis fibroblasts migrate and proliferate to CC chemokine ligand 21. *Eur Respir J* 2007;29:1082-1093.

195 Antonelli A, Ferrari SM, Giuggioli D, Ferrannini E, Ferri C, Fallahi P. Chemokine (C-X-C motif) ligand (CXCL) 10 in autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2014;13:272-280.

196 Xu W, Joo H, Clayton S, Dullaers M, Herve MC, Blankenship D, De La Morena MT, Balderas R, Picard C, Casanova JL, Pascual V, Oh S, Banchereau J. Macrophages induce differentiation of plasmacytoid cells through CXCL10/IP-10. *J Exp Med* 2012;209:1813-1823.

197 Al-Mutairi S, Al-Awadhi A, Raghupathy R, Al-Khawari H, Sada P, Al-Herz A, Rawoot P. Lupus patients with pulmonary involvement have a pro-inflammatory cytokines profile. *Rheumatol Int* 2007;27:621-630.

198 Narumi S, Takeuchi T, Kobayashi Y, Konishi K. Serum levels of IFN-inducible protein-10 relating to the activity of systemic lupus erythematosus. *Cytokine* 2000;12:1561-1565.

199 Abujam B, Cheekatla S, Aggarwal A. Urinary CXCL-10/IP-10 and MCP-1 as markers to assess activity of lupus nephritis. *Lupus* 2013;22:614-623.

200 Yoshio T, Okamoto H, Kurasawa K, Dei Y, Hirohata S, Minota S. IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 and G-CSF are significantly increased in cerebrospinal fluid but not in sera of patients with central neuropsychiatric lupus erythematosus *Lupus* 2016;25:997-1003.

201 Yoshioka S, Muake H, Sugiyama K, Kakugawa T, Sakamoto N, Nakayama S, Abe K, Fujii T, Kadota J, Kohno S. High-BAL fluid concentrations of RANTES in non specific interstitial pneumonia compared with usual interstitial pneumonia. *Respir Med* 2004;98:945-51.

202 Nakayama S, Muake H, Ishii H, Kakugawa T, Sugiyama K, Sakamoto N, Fujii T, Kadota J, Kohno S. Comparison of BALF concentrations of ENA-78 and IP-10 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Med* 2005;99:1145-1151.

203 Sevgi DY, Bayraktar B, Gündüz A, Özgüven BY, Togay A, Bulut E, Uzun N, Dökmetaş İ. Serum soluble urokinase activator receptor and interferon- γ -induced proterin 10 levels correlate with significant fibrosis in chronic hepatitis B. *Wien Klin Wochenschr* 2016 ;128;(1-2):28-33.

204 Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Ferrari SM, Giuggioli D, Colaci M, Manfredi A, Frascerra S, Franzoni F, Galetta F, Ferrannini E. CXCL 10 (α) and CCL2 (β) chemokines in systemic sclerosis – a longitudinal study. *Rheumatology* 2008;47:45-49.

205 Taylor DR, Pavord ID. Biomarkers in the assessment and management of airway disease. *Postgrad Med J* 2008;84:628-634.

206 Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Non-invasive biomarkers in exacerbations of obstructive lung disease. *Respirology* 2013;18:874-884.

207 Eickmeier O, Huebner M, Herrmann E, Zissler U, Rosewich M, Baer PC, Buhl R, Schmitt-Grohé S, Zielen S, Schubert R. Sputum biomarker profiles in cystic fibrosis (CF) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and association between pulmonary function. *Cytokine* 2010;50:152-157.

208 Jinqian T, Jing C, Jacobi HH, Reimert CM, Millner A, Quan S, Hansen JB, Dissing S, Malling HJ, Skov PS, Poulsen LK. CXCR3 expression and activation of eosinophils: role of

IFN-gamma-inducible protein-10 and monokine induced by IFN-gamma. *J Immunol* 2000;165:1548-1556.

209 Li Y, Tucci M, Narain S, Barnes EV, Sobel ES, Segal MS, Richards HB. Urinary biomarkers in lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2006;5:383-388.

210 Bauer JW, Petri M, Batliwalla FM, Koeuth T, Wilson J, Slattery C, Panoskaltis-Mortari A, Gregersen PK, Behrens TW, Baechler EC. Interferon-regulated chemokines as biomarkers of systemic lupus erythematosus disease activity: A validation study. *Arthritis Rheum* 2009;60:3098-3107.

11. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

11.1. DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Vincze K, Kovats Z, Cseh A, Pasti K, Kiss E, Polgar A, Vasarhelyi B, Szabo AJ, Bohacs A, Tamasi L, Losonczy G, Muller V. Peripheral CD4+ cell prevalence and pleuropulmonary manifestations in systemic lupus erythematosus patients. *Respiratory Medicine* 2014;108(5): 766-774.
2. Odler B, Bikov A, Streizig J, Balogh C, Kiss E, Vincze K, Barta I, Horvath I, Muller V. CCL21 and IP-10 as blood biomarkers for pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2017;26(6):572-579.
3. Vincze K, Odler B, Müller V. A szisztémás lupus erythematosus pulmonalis manifesztációi. *Orv Hetilap* 2016;157(29): 1154-1160.

11.2. DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK

1. Tamasi L, Muller V, Eszes N, Kardos T, Budai M, Vincze K, Losonczy G, Szilasi M. Patterns of erythropoiesis-stimulating agent use for chemotherapy-induced anemia in lung cancer: results of a retrospective Hungarian real-life clinical data analysis. *Exp Op Drug Safety*. 2011;10(4):503-507.
2. Müller V, Vincze K, Eszes N, Zahorecz G, Bohács A, Losonczy G, Tamási L. Supportive care of palliative chemotherapy for advanced stage lung cancer patients: Summary for the daily practice. *Journal of Nursing Education and Practice* 2013;4(3):101-111.
3. Ivancsó I, Vincze K, Juhász M, Tamási L. Sarcoidosis atípusos mycobacteriosissal. *Medicina Thoracalis* 2011; 64:(6):317-321.
4. Müller V, Horváth G, Tamási L, Eszes N, Bohács A, Vincze K, Kovács Z, Lázár Z, Odler B, Kornafeld A, Erdély T, Somogyi V, Losonczy G. Obstruktív tüdőbetegségekben

alkalmazott inhalációs gyógyszerek célpontjai: receptorok a légúti felszín sejtjein *Medicina Thoracalis* 2015; 68:(1): 6-12.

12. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szeretném megköszönni mindazoknak, akik valamelyest hozzájárultak ennek a munkának a létrejöttében.

Legnagyobb köszönet témavezetőmet, Prof. Dr. Müller Veronikát illeti. Még medikusként felkeltette az érdeklődésemet a téma iránt és az évek alatt bármikor, bármilyen kéréssel fordultam Hozzá, mindig kaptam választ, lelkesítést, motiválást és jótanácsot.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Tulassay Tivadarnak a Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola vezetőjének.

Köszönet illeti Prof. Dr. Losonczy Györgyöt a Légzőszervi megbetegedések tudományági vezetőjét, hogy a Pulmonológiai Klinikán létrejöhetett egy szellemi műhely, melynek részese lehettem.

Köszönöm továbbá a Pulmonológiai Klinikán dolgozó Kollégáknak: Dr. Kovács Zsuzsannának, Dr. Bohács Anikónak, Dr. Eszes Noéminek, Dr. Tamási Lillának, Dr. Odler Baláznak, Dr. Lázár Zsófiának, Dr. Bikov Andrásnak, Christine Baloghnak, Johannes Streizignek.

Köszönettel tartozom Dr. Kiss Emesének, Dr. Polgár Annának.

Hálás vagyok az együttműködő segítségükért Prof.dr. Szabó Attilának, Dr. Cseh Áronnak és Prof. dr. Vásárhelyi Barnának.

Köszönöm a Klinikai laboratóriumi asszisztenseknek, légzésfunkciós és radiológiai asszisztenseknek.

Végül, de nem utolsósorban köszönöm Családom megértő szeretetét, bátorítását és segítségét. Legfőbbképpen Jázmin kislányomnak a türelmét.
