

Funkcionális és biomarker-alapú prognosztikai tényezők szisztémás szklerózisban

PhD tézisleírás

Dr. Filipánits Kristóf József

Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Reumatológiai, Immunológiai és Mozgásszervi Rehabilitációs
Klinika



Témavezetők:

Dr. Minier Tünde, PhD és Dr. Kumánovics Gábor, PhD

Elméleti Orvostudományok Doktori Iskola

Iskolavezető: Dr. Reglődi Dóra, PhD, DSc

Program: B-372; A poliszisztémás autoimmun kórképek
immunológiai és klinikai vonatkozásai
Programvezető: Dr. Varjú Cecília, PhD

Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT

Pécs, 2026

1. BEVEZETÉS

A szisztémás szklerózis (SSc) egy ritka, heterogén szisztémás autoimmun betegség, amelyet mikrovaszkuláris diszfunkció, immunszabályozási zavarok és a bőrt és a belső szerveket érintő progresszív fibrózis jellemez. Kutatásának jelentőségét az adja, hogy alacsony prevalenciája ellenére az SSc a kötőszöveti betegségek közül a legmagasabb betegség-specifikus mortalitással jár, ami nagyrészt a tüdő és a szív érintettségének tudható be. Az SSc kialakulása multifaktoriális folyamat, amelyben genetikai, környezeti és epigenetikai tényezők egyaránt szerepet játszanak. A patofiziológiai folyamatot az endoteliális károsodás indítja el, amelyet az immunrendszer aktivációja és tartós gyulladás követ, mely végül fokozott extracelluláris mátrix-lerakódáshoz és fibrózishoz vezet. Klinikailag a betegség leggyakrabban a Raynaud-jelenséggel kezdődik, melyet a bőr és más szervrendszerek érintettsége követ, beleértve a tüdőt, a szívet, a muszkuloskeletális rendszert, a gasztrointesztinális traktust és a veséket. A betegség lefolyása nagyfokú variabilitást mutat, és megbízható prognosztikai markerek továbbra sem állnak rendelkezésre. A bőrérzettség kulcsfontosságú szerepet tölt be a betegség osztályozásában és a prognózis megítélésében. A bőrfolyamat kiterjedtsége alapján az SSc limitált (lcSSc) és diffúz után (dcSSc) formákba sorolható, a diffúz forma általában progresszívebb lefolyással és a belső szervek korábbi érintettségével jár a Raynaud-jelenség megjelenését követően. A módosított Rodnan-féle bőrpontszámot (mRSS) széles körben alkalmazzák a betegség súlyosságának megítélésére.

A belszervi érintettség a kimenetel egyik legfontosabb meghatározója. Az SSc-hez társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD) az egyik leggyakoribb és legsúlyosabb szövődmény, emellett a pulmonális artériás hipertónia (PAH), a szív- és a veseérintettség egyaránt jelentősen hozzájárulnak a betegség morbiditásához és mortalitásához. A szervi érintettségen túl a betegek funkcionális állapota és életminősége is számottevően romlik.

A szájjüregi érintettség, különösen a csökkent szájnnyitási képesség (mouth opening ability - MOA), az SSc fontos, de gyakran alulértékelt tünete. A mikrosztómia a betegek jelentős hányadát érinti, bár ennek tényleges prevalenciája az irodalmi adatok alapján a mérési módszerek és definíciók különbségei miatt széles tartományban változik. A szájnnyitási képességet leggyakrabban a metszőfogak közti távolság (interincisal distance - ID) alapján értékelték; azonban további paramétereket – például az interlabiális távolságot (interlabial distance - LD) és az interkommisszurális szélességet – is javasoltak az irodalomban. A standardizált mérési módszerek és validált küszöbértékek hiánya korlátozzák a tanulmányok közötti összehasonlíthatóságot és az általános klinikai alkalmazhatóságot. Fontos megjegyezni, hogy a csökkent szájnnyitási képesség nem csupán funkcionális probléma, hanem a betegség általános súlyosságát is tükrözheti. Korábbi tanulmányok azt találták, hogy összefüggés lehet a csökkent szájnnyitás és a kiterjedt bőrérzettség, a vaszkulopátia, valamint a belső szervi manifesztációk jelenléte között. Ezenkívül a csökkent szájnnyitás összefüggésbe hozható az

életminőség romlásával, amely érintheti a táplálkozást, a beszédet, a szájhygiénét és a megváltozott testképet. A longitudinális vizsgálati adatok arra utalnak, hogy míg a szájnyitás a legtöbb betegnél viszonylag stabil marad, a fokozatos csökkenés a betegség súlyosabb lefolyását jelezheti. Újabb bizonyítékok arra is utalnak, hogy összefüggés lehet a MOA csökkenése és a túlélés között, különösen a dcSSc esetében, ami felveti annak a lehetőségét, hogy a mikrosztómia egyszerű, klinikailag jól használható prognosztikai marker lehet.

Az SSc jelentős klinikai heterogenitása miatt egyre nagyobb igény mutatkozik olyan megbízható biomarkerek azonosítására, amelyek képesek tükrözni a betegség aktivitását, a szervi érintettség mértékét, valamint a prognózist. A vizsgált molekulák közül a szérumban CC Motif Chemokine Ligand 18 (seCCL18) ígéretes biomarkerként került előtérbe, különösen a tüdő intersticiális folyamatainak vonatkozásában. A seCCL18-at elsősorban az alternatív úton aktivált makrofágok termelik a fibrotikus szövetekben, és szintje jól tükrözi mind a makrofág-mediált gyulladásos aktivitást, mind az extracelluláris mátrix átépülését. A megemelkedett seCCL18-szintek konzekvens összefüggést mutattak az SSc-ILD-vel, amely SSc-ben az egyik vezető halálok. Számos vizsgálat igazolta, hogy a magas kiindulási seCCL18-koncentrációk előre jelezhetik az SSc-ILD progresszióját, valamint negatívan befolyásolják a betegek túlélését. Emellett a seCCL18 az SSc-ILD diagnosztikájában is ígéretes biomarkerként merült fel.

A seCCL18-szintek változása immunszuppresszív és biológiai terápiák hatására arra utal, hogy a marker alkalmas lehet a terápiás válasz monitorozására is. Bár a legerősebb evidenciák az SSc-ILD tekintetében állnak rendelkezésre, a megemelkedett seCCL18-szintek valószínűsíthetően a betegség általános aktivitását és súlyosságát is tükrözhetik. A seCCL18 és a mortalitás között kimutatott kapcsolat tovább erősíti a seCCL18 potenciális szerepét az SSc betegek kockázatbecslésében.

2. CÉLOK

I. tanulmány – Szájnyitási paraméterek vizsgálata SSc-ben

- Az SSc-ben a MOA értékelésére használt szájnyitási paraméterek meghatározása, valamint azok klinikai jellemzőkkel és funkcionális tesztekkel, többek között kontraktúrákkal (CC), extenzív kontraktúrákkal (extCC), Health Assessment Questionnaire – Disability Index kérdőívvel (HAQ-DI) és kéz anatómiai indexszel (HAI) való összefüggéseinek elemzése
- Új kompozit szájnyitási paraméterek bevezetése és értékelése a már korábban alkalmazott módszerek mellett
- Rutin klinikai gyakorlatban alkalmazható egyszerű, objektív és reprodukálható szájnyitási paraméterek azonosítása
- MOA normál referenciaértékek megállapítása egészséges magyar, korban és nemben illesztett kontrollpopuláció alapján
- MOA paraméterek összehasonlítása SSc-s betegek és egészséges kontrollok (healthy controls - HC-k) között

- A csökkent MOA összefüggésének vizsgálata a hosszú távú túléléssel, ezáltal a mikrosztómia prognosztikai szerepének vizsgálata

II. tanulmány – A seCCL18, mint a többszervi érintettség és a prognózis biomarkere SSc-ben

- A seCCL18 szintjének meghatározása SSc-ben szenvedő betegeknél, és összehasonlítása egészséges, korban és nemben illesztett kontrollokkal
- Az emelkedett seCCL18-szintek és a szervi érintettség, különösen a pulmonális, kardiális, muszkuloszkeletális és gasztrointesztinális tünetek közötti összefüggés értékelése
- A seCCL18-szintek és a globális betegségaktivitás közötti kapcsolat értékelése az Európai Szkleroderma Kutatási Csoport (EUSTAR) Aktivitási Index (EUSTAR-AI) segítségével
- A kiindulási seCCL18-szintek összefüggésének vizsgálata a hosszútávú túléléssel SSc-ben

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Két egycentrumos, EUSTAR-vizsgálóhelyen végzett kutatás zajlott a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Reumatológiai, Immunológiai és Mozgásszervi Rehabilitációs Klinikáján, a Helsinki Nyilatkozatnak megfelelően, a megfelelő etikai engedélyezést követően (etikai engedélyek száma: 1. tanulmány esetén: RIKEB 2720/2006 és 4906/2013, TUKEB IF-6720-6/2015; 2. tanulmány

esetén: TUKEB 30636-3/2017/EKU). A vizsgálatba bevont valamennyi személy a megfelelő, részletes tájékoztatást követően írásbeli beleegyező nyilatkozatot tett a kutatásban való részvételhez.

Az **I. tanulmány** egy prospektív kohorsz tanulmány volt, amely 131 SSc beteget és 63, életkorban és nemből illesztett egészséges kontrollt (HC) foglalt magában. A klinikai, funkcionális és laboratóriumi adatok szabványosított protokollok alapján kerültek gyűjtésre. Lemérésre kerültek a MOA paraméterek – az ID, LD, a szájzugok között mérhető horizontális nyitott (open width - OW) és zárt szélességet (closed width - CW) –, és kiszámításra kerültek új származtatott, kompozit paraméterek (szájterület és szájkerület – oral area - OA, oral circumference - OC). Az SSc-betegek esetében csökkent szájnyitásnak tekintettük azokat az értékeket, amelyek bármely vizsgált paraméter esetében a HC-csoport átlagából számított, az átlag mínusz kétszeres szórásának (SD) megfelelő alsó normál határérték (lower limit of normal - LLN) alá estek. Elemeztük a MOA klinikai jellemzőkkel, a funkcionális indexekkel (HAQ-DI, HAI) és a túléléssel való kapcsolatát.

A **II. tanulmány** egy keresztmetszeti vizsgálat volt longitudinális követéssel, amelybe 151 SSc-beteg és 47 HC került bevonásra. A seCCL18-szinteket enzimhez kötött immunszorbens assay (ELISA) módszerrel határoztuk meg. Az emelkedett seCCL18-szinteket az egészséges kontrollok átlag + 2 standard deviáció értékét meghaladó koncentrációként definiáltuk (>130 ng/ml). Standardizált kritériumok és az EUSTAR ajánlásai alapján felmértük a lehetséges szervi

érintettségüket, így a pulmonális, kardiális, gasztrointesztinális, renális és mozgásszervi manifesztációkat.

Mindkét vizsgálatban a betegségaktivitást validált és részben validált indexekkel (Európai Scleroderma Kutatócsoport Aktivitási Index - EScSG-AI, pécsi munkacsoport által létrehozott módosított aktivitási index - Pécs-AI, és az EUSTAR-csoport által megújított új európai index - EUSTAR-AI) értékeltük.

A túléléselemzést országos és intézményi egészségügyi elektronikus adatbázisok felhasználásával végeztük. A statisztikai elemzések nem-paraméteres próbákat, korrelációs vizsgálatokat, valamint Kaplan-Meier analízist és Cox-regressziós modelleket foglaltak magukban, az eredményeket kockázati arányok (HR) és 95%-os konfidencia-intervallumok (CI) formájában adtuk meg.

4. EREDMÉNYEK

4.1 I. tanulmány – MOA paraméterek és prognózis SSc-ben

4.1.1 A MOA paraméterei SSc-betegeknél és egészséges kontrolloknál

Beválasztáskor az egészséges kontrollok szignifikánsan magasabb MOA-értékeket mutattak, mint az SSc-betegek az összes vizsgált paraméter (ID, LD, OW, OA, OC) tekintetében, a CW kivételével (minden $p < 0,01$).

A csökkent MOA, amelyet úgy definiáltunk, hogy az értékek a hat vizsgált paraméter közül legalább egyben a kontrollcsoport átlag – 2 SD értéke alá estek, a vizsgált SSc-s betegcsoport 56,5%-ánál fordult elő. Csökkent ID-t a betegek 45%-ánál ($n = 59$), csökkent LD-t 37%-ánál ($n = 49$), csökkent CW-t 2%-ánál ($n = 3$), csökkent OW-t 5%-ánál ($n = 6$), csökkent OA-t 10%-ánál ($n = 13$) és csökkent OC-t 19%-ánál ($n = 25$) találtunk.

A HC csoportban az összes MOA paraméter szignifikánsan alacsonyabb volt a nőknél, mint a férfiaknál. Az SSc-betegek körében a nők szignifikánsan alacsonyabb CW, OA és OC értékeket mutattak a férfiakhoz képest. Nemek szerinti bontás esetén mind a női, mind a férfi SSc-betegek csökkent MOA-paramétereket mutattak a nemükhöz illeszkedő egészséges kontrollokhoz képest, a CW kivételével.

Az SSc altípusok összehasonlítása során szignifikáns különbséget kizárólag az ID esetében találtunk: a dcSSc betegek ID értéke alacsonyabb volt, mint az lcSSc csoportban (medián (interkvartilis tartomány - IQR): 30 (22;37) mm vs. 35 (30;40) mm, $p < 0,01$). Bár a csökkent ID gyakoribb volt dcSSc-ben, a csökkent LD és OA hasonló gyakorisággal fordult elő mindkét alcsoportban.

A betegségfennállás ideje nem korrelált a MOA paraméterekkel sem a teljes SSc kohorszban, sem dcSSc-ben. Ugyanakkor lcSSc-ben az ID gyenge negatív korrelációt mutatott a betegségfennállás idejével ($\rho = -0,235$, $p < 0,05$). A betegeket a betegség fennállási ideje alapján korai és késői (≤ 2 vs. > 2 év) csoportokra osztva az ID, LD és

OC értékek alacsonyabbak voltak a korai SSc-ben a kontrollokhöz képest minden csoportban. Az ID, LD, OW és CW tekintetében nem volt szignifikáns különbség a korai és a hosszabb fennállású betegcsoportok között, azonban az OA és az OC alacsonyabb volt a >2 éve fennálló betegség esetén.

A csökkent MOA gyakoribb volt a >2 éve fennálló betegség esetén, mint a korai SSc-ben (61% vs. 37%, $p < 0,05$). A csökkent ID már korai SSc-ben is jelen volt a betegek közel harmadában (34,5%), és gyakrabban fordult elő korai dcSSc-ben, mint lcSSc-ben ($p < 0,05$). A csökkent LD a korai SSc-betegek 24,1%-ában volt kimutatható.

4.1.2 Szájnyitási képesség és klinikai paraméterek

Az SSc-beteg az azon csoportjában, akiknél a betegség fennállási ideje >2 év volt ($n = 102$), a vörösvértest-süllyedés (Westergren-érték - We) gyengénegatív korrelációt mutatott az ID-vel ($\rho = -0,203$, $p < 0,01$).

A >2 éve fennálló betegségű dcSSc alcsoportban ($n = 32$) az ID közepes pozitív korrelációt mutatott a testtömeg-indexszel BMI-vel ($\rho = 0,445$, $p = 0,011$), valamint közepes negatív korrelációt az mRSS-sel ($\rho = -0,423$, $p = 0,016$). Ugyanezen alcsoportban az LD közepes erősségű negatív korrelációt mutatott a We-vel ($\rho = -0,492$, $p = 0,04$), míg az OA szintén közepes erősségű korrelációt mutatott a We-vel ($\rho = 0,430$, $p = 0,014$).

4.1.3 Szájnyitási képesség és funkcionális károsodás SSc-ben

Az egyes MOA paraméterek vizsgálata során megállapítottuk, hogy a csökkent ID, LD vagy OC értékkel rendelkező SSc-betegeknél szignifikánsan több CC volt jelen, mint a normál tartományba eső értékekkel rendelkezőknél. Ezenkívül az extCC-k száma is magasabb volt a csökkent ID, LD, OA vagy OC értékekkel rendelkező betegek esetében.

A vertikális és számított orális paraméterek (ID, LD, OA, OC), valamint a CC-k és extCC-k száma közötti korrelációsanalízis szintén alátámasztotta ezeket az összefüggéseket ($\rho = -0,279$ és $-0,394$ között, $p < 0,01$). A dcSSc betegeknél az alacsonyabb ID, LD, OA és OC értékek magasabb CC-számmal társultak, míg lcSSc-ben csak a csökkent LD mutatott ilyen összefüggést. A dcSSc betegeknél a csökkent ID vagy OA magasabb számú extCC-vel is összefüggött, míg lcSSc-ben a csökkent LD társult magasabb extCC számmal. Az alcsoport-specifikus korrelációs analízisek megerősítették ezeket az eredményeket.

Rövid betegségfennállás esetén nem találtunk összefüggést a MOA paraméterek és a CC-k vagy extCC-k száma között. Ezzel szemben >2 éve fennálló betegség esetén a csökkent MOA paraméterek mind a CC-k, mind az extCC-k magasabb számával társultak. Ebben a csoportban a csökkent LD következetesen összefüggött a magasabb CC- és extCC számmal mindkét SSc alcsoportban. A >2 éve fennálló SSc-s betegek körében gyenge-közepes erősségű negatív korrelációkat találtunk a MOA paraméterek (ID, LD, OA, OC) és a

CC-k, illetve extCC-k között ($\rho = -0,288$ és $-0,470$ között, $p < 0,05$). Hasonló összefüggések voltak megfigyelhetők lcSSc-ben is ($\rho = -0,267$ és $-0,471$ között, $p < 0,05$).

A HAI értékek rosszabb kézfunkciót jeleztek a csökkent szájnyitási képességű betegekben, mint a megtartott MOA-val rendelkezőknél (medián (IQR): 1,81 (1,39; 2,9) vs. 2,55 (1,81; 3,23), $p < 0,05$). Az egyes MOA paraméterek külön elemzése során a csökkent LD, OA és/vagy OC esetén alacsonyabb HAI értékeket mértünk, ami a kisízületi mozgástartomány károsodására utal. DcSSc-ben a csökkent OA alacsonyabb HAI értékekkel járt együtt (medián (IQR): 0,6 (0,3; 2,0) vs. 1,8 (1,4; 2,5), $p < 0,05$), míg lcSSc-ben a csökkent LD társult alacsonyabb HAI értékekkel (medián (IQR): 1,7 (1,1; 2,6) vs. 2,8 (2,0; 3,36), $p < 0,05$). Korai betegségben nem volt kimutatható összefüggés, azonban >2 éve fennálló betegség esetén a csökkent LD, OA és/vagy OC alacsonyabb HAI értékekkel társult. A korrelációs analízisek tovább erősítették ezeket az összefüggéseket.

A csökkent ID-val rendelkező betegek medián (IQR) HAQ-DI értéke magasabb volt (1,13 (0,63; 1,88) vs. 0,88 (0,16; 1,47), $p < 0,01$) megtartott ID-értékű betegek esetében. Hasonlóképpen, a csökkent LD, OA és OC értékek magasabb HAQ-DI értékekkel társultak (LD: 1,50 (1,06; 2,00) vs. 0,75 (0,13; 1,38), $p < 0,001$; OA: 1,75 (1,44; 2,19) vs. 1,00 (0,38; 1,50), $p < 0,001$; OC: 1,50 (1,19; 2,00) vs. 0,88 (0,25; 1,50), $p < 0,001$).

Hasonló összefüggések voltak megfigyelhetők a 2 évnél hosszabb betegségstartamú SSc-sek körében is. Mind a négy MOA-paraméter csökkent értéke szignifikánsan rosszabb funkcionális állapottal társult, amit a magasabb HAQ-DI pontszámok tükröztek (ID: 1,13 (0,75;1,88) vs. 0,88 (0,38;1,50), $p < 0,05$; LD: 1,50 (1,13;2,00) vs. 0,88 (0,25;1,38), $p < 0,001$; OA: 1,75 (1,40;2,28) vs. 1,00 (0,50;1,50), $p < 0,01$; OC: 1,50 (1,13;2,00) vs. 1,00 (0,38;1,50), $p < 0,01$). A korai SSc betegek közül a közepes vagy súlyos funkcionális károsodással (HAQ-DI > 1) rendelkezők szignifikánsan alacsonyabb OA- és OC-értékeket mutattak, mint a HAQ-DI ≤ 1 pontszámú betegek (OA medián mm² (IQR): 1287 (1106;1544) vs. 1593 (1384;1962), $p < 0,05$; OC medián (IQR): 127 (120;139) vs. 148 (131;157), $p < 0,05$).

A teljes SSc kohorszban a HAQ-DI gyenge-közepes erősségű negatív korrelációt mutatott valamennyi MOA-paraméterrel ($\rho = -0,316$ és $-0,475$ között; minden esetben $p < 0,01$). Az összefüggések dcSSc esetén még kifejezettebbek voltak, ahol közepes-erős negatív korrelációk voltak megfigyelhetők ($\rho = -0,477$ és $-0,679$ között; $p < 0,05$). Ezzel szemben az lcSSc alcsoportban csak az LD, OA és OC mutatott szignifikáns, de gyengébb negatív korrelációt a HAQ-DI értékkel ($\rho = -0,371$ és $-0,395$ között; $p < 0,01$). A betegség kezdetétől számított 2 éven belül bevont betegek körében a HAQ-DI valamennyi MOA-paraméterrel gyenge-közepes erősségű negatív korrelációt mutatott ($\rho = -0,386$ és $-0,508$ között; $p < 0,05$), míg a 2 évnél hosszabb betegségstartamú dcSSc betegek esetében az OA és az OC erős fordított összefüggést mutatott a funkcionális károsodással ($\rho = -0,653$, illetve $-0,697$; $p < 0,05$).

4.1.4 Szájnyitási képesség és betegségaktivitás

A Pécs-AI alapján meghatározott betegségaktivitás magasabb volt a csökkent LD értékkel rendelkező betegekben (57% vs. 39%, $p < 0,05$), különösen a hosszabb betegségfennállású lcSSc betegek körében.

A teljes kohorszban gyenge, de szignifikáns negatív korreláció volt megfigyelhető a MOA paraméterek (ID, LD, OA, OC) és a betegségaktivitás között ($\rho = -0,181$ és $-0,273$ között, $p < 0,05$). Ezek az összefüggések kifejezettebbek voltak a hosszabb betegségfennállású lcSSc betegekben ($\rho = -0,332$ és $-0,360$ között, $p < 0,01$). Ezzel szemben nem találtunk szignifikáns kapcsolatot a MOA paraméterek és az EScSG-AI között.

4.1.5 Túléléselemzés

A követés során a csökkent MOA paraméterek - különösen az LD, OA és OC - kedvezőtlenebb túléléssel társultak az egyváltozós analízisekben ($p < 0,05 - 0,01$). A Kaplan-Meier analízis számos, a korábbi irodalmi adatok alapján ismert kedvezőtlenebb túléléssel összefüggő tényezőt azonosított, beleértve a dcSSc alcsoportot, a férfi nemet, a forszírozott vitálkapacitás (FVC) $< 80\%$ -ot, a szén-monoxid-diffúziós kapacitás (DLCO) $< 80\%$ -ot, a HAQ-DI ≥ 1 értéket, az alacsony hematokrit szintet (nők $< 35\%$, férfiak $< 40\%$), a $We > 30$ mm/h értéket, a malignitás jelenlétét a vizsgálatot megelőzően vagy a követés során. Emellett a kiinduláskor mért csökkent LD, OA és OC érték is kedvezőtlen prognosztikus tényezőnek bizonyult.

A többváltozós Cox-regressziós analízisben a csökkent OA (<941 mm²) továbbra is független mortalitási prediktornak bizonyult (HR 2,742, 95% CI 1,152–6,530, $p < 0,05$). További független rizikótényezők közé tartozott a férfi nem (HR: 4,171, 95% CI 1,668–10,430, $p < 0,01$), a $We > 30$ mm/h (HR: 2,604, 95% CI 1,325–5,118, $p < 0,01$), a magasabb HAQ-DI (HR: 2,019, 95% CI 1,313–3,105, $p < 0,01$), valamint a betegség kezdetekor fennálló életkor (HR: 1,039, 95% CI 1,015–1,063, $p < 0,01$). Ezzel szemben a magasabb DLCO (HR: 0,978, 95% CI 0,958–0,997, $p < 0,05$) és a magasabb BMI (HR: 0,913, 95% CI 0,852–0,978, $p < 0,05$) kedvezőbb kimenetellel társult.

A részletes adatokat az 1. táblázat tartalmazza.

1. táblázat: 131 szisztémás szklerózisban szenvedő beteg egyváltozós és többváltozós túléléselemzése

Egyváltozós túlélési elemzés (Kaplan-Meier)		
Kockázati tényező	Teljes mortalitási rizikó	p
	Log-rank chi-négyzet	
ESR>30 mm/h	18,853	<0,001
Alacsony hematokrit (nőknél <35%, férfiaknál <40%)	11,888	<0,001
Malignitás (jelenlegi vagy anamnézisben szereplő)	11,156	<0,01
Csökkent OA	8,787	<0,01
Csökkent OC	7,641	<0,01
HAQ-DI ≥ 1	6,926	<0,01
FVC <80%	6,855	<0,01
Férfi nem	6,617	<0,05
DLCO <80%	6,148	<0,05
DeSSc alcsoport	5,428	<0,05
Csökkent LD	4,046	<0,05
BMI<18,5	3,790	0,05
Alacsony albumin	3,742	0,05
Többváltozós túlélési elemzés (Cox-regresszió)		
	HR (95% CI)	p
Férfi nem	4,171 (1,668–10,430)	<0,01
Csökkent OA (<941 mm ²)	2,742 (1,152–6,530)	<0,05
We >30 mm/h	2,604 (1,325–5,118)	<0,01
HAQ-DI	2,019 (1,313–3,105)	<0,01
Életkor a betegség kezdetekor	1,039 (1,015–1,063)	<0,01
DLCO%	0,978 (0,958–0,997)	<0,05
BMI	0,913 (0,852–0,978)	<0,05

We: vörösvértest-süllyedés; malignitások: egyidejűleg fennálló malignitások és a követés során diagnosztizált malignitások; OA: szájterület (csökkent: OA<941 mm²); OC: szájkerület (csökkent: OC<115 mm); LD: maximálisan nyitott száj esetén mért függőleges interlabiális távolság (csökkent: LD<37 mm); HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index kérdőív; FVC: forszírozott vitálkapacitás; DLCO: a tüdő szén-monoxid diffúziós kapacitása; HR: kockázati arány; BMI: testtömeg-index kg/m²

4.2 II. tanulmány – A seCCL18, mint a többszervi érintettség és a túlélés biomarkere

4.2.1 Kiindulási jellemzők és szervi manifesztációk

Az alcsoportok szerinti összehasonlítás során a dcSSc alcsoportban gyakoribb volt az SSc-ILD (72,3% vs. 57,4%, $p = 0,008$), az ujjbegyfekélyek (DU) ($p = 0,015$), valamint az ínhüvely-krepitáció (tendon friction rub - TFR) ($p = 0,008$) előfordulása. Ezzel szemben az lcSSc betegek idősebbek voltak ($p = 0,002$), hosszabb betegségfennállási idővel rendelkeztek ($p = 0,001$), valamint gyakrabban fordult elő náluk miokardiális érintettség ($p = 0,026$) és bal kamrai diasztolés diszfunkció ($p = 0,020$).

4.2.2 Szérum CCL18 szintek

A seCCL18-szintek szignifikánsan magasabbak voltak SSc-betegekben, mint az egészséges kontrollokban (medián (IQR): SSc: 95,6 (64,7;130) ng/ml vs. HC: 71,0 (56,5;97,4) ng/ml, $p < 0,01$), mind a korai (≤ 3 év, $p = 0,047$), illetve mind a hosszabb fennállású betegség esetén ($p < 0,001$). Emelkedett seCCL18-szint (> 130 ng/ml) a betegek 24,5%-ában volt kimutatható.

A dcSSc és lcSSc alcsoportok között nem volt szignifikáns különbség, ugyanakkor a korai dcSSc-ben magasabb seCCL18-szintek voltak megfigyelhetők a kontrollokhoz képest (medián (IQR): 116,9 (71,0;164,3) vs. 71,0 (56,5;97,4) ng/ml, $p = 0,016$). A seCCL18 gyenge korrelációt mutatott az életkorral ($\rho = 0,326$, $p < 0,01$), és független volt a betegség fennállási idejétől.

4.2.3 Tüdőérintettség és funkcionális kapacitás

Az emelkedett seCCL18-szintek szoros összefüggést mutattak a pulmonális érintettséggel. Az emelkedett seCCL18-értékekkel rendelkező betegekben gyakoribb volt az SSc-ILD előfordulása (81,1% vs. 60,5%, $p=0,022$), valamint a csökkent FVC <70% (16,7% vs. 3,5%, $p=0,006$) és a csökkent DLCO <70% (80,6% vs. 54,4%, $p=0,005$).

Az SSc-ILD-ben szenvedő betegekben a seCCL18-szintek szignifikánsan magasabbak voltak, mint az ILD nélküli betegekben (medián (IQR): 105,8 (76,4;134,0) vs. 79,2 (49,1;106,6) ng/ml, $p < 0,001$). Az emelkedett seCCL18 továbbá alacsonyabb átlagos FVC% (94 ± 21 vs. 104 ± 19 , $p=0,006$), DLCO% (59 ± 16 vs. 66 ± 18 , $p=0,015$) és TLC% (104 ± 19 vs. 115 ± 19 , $p=0,002$) értékekkel társult, ami súlyosabb pulmonális károsodásra utal.

Az SSc-ILD-ben szenvedő betegeknél az emelkedett seCCL18-szintek esetén alacsonyabb átlag FVC% ($91,0 \pm 19,1$ vs. $102,3 \pm 22,4$, $p=0,019$) és TLC% ($100,3 \pm 17,6$ vs. $111,6 \pm 21,1$; $p=0,012$) értékeket mértek.

4.2.4 Extrapulmonális szervi érintettség

Az emelkedett seCCL18-szintek több extrapulmonális manifesztációval is összefüggést mutattak. Magasabb átlagértékeket észleltünk artériás hipertóniában ($106,9 \pm 40,6$ vs. $93,4 \pm 44,7$ ng/ml; $p=0,042$), miokardiális érintettség esetén ($104,8 \pm 41,8$ vs. $83,8 \pm 44,2$ ng/ml; $p=0,008$), bal kamrai diasztolés diszfunkcióban

($107,1 \pm 40,5$ vs. $84,5 \pm 45,0$ ng/ml; $p < 0,001$), valamint nyelőcsőérintettség fennállásakor ($110,7 \pm 38,3$ vs. $93,3 \pm 43,1$ ng/ml; $p = 0,009$). A mozgásszervi érintettség – beleértve a kisízületi kontraktúrákat (64,9% vs. 44,1%; $p = 0,029$) és a TFR-t (51,4% vs. 27,4%; $p = 0,007$) – szintén gyakoribb volt az emelkedett seCCL18-szinttel rendelkező betegekben. LcSSc-ben az emelkedett seCCL18 a DU-k előfordulásával is összefüggést mutatott (44,4% vs. 20,4%; $p = 0,049$). Az emelkedett seCCL18-szintek fokozott gyulladásos aktivitással is társultak, beleértve a CRP >5 mg/L (51,4% vs. 19,3%; $p < 0,001$) és a We >28 mm/h (37,8% vs. 18,4%; $p = 0,015$) értékeket, valamint közepes erősségű korrelációt mutattak mind a CRP-vel ($\rho = 0,441$, $p < 0,001$), mind az ESR-rel ($\rho = 0,422$, $p < 0,001$). Az ATA-pozitivitás szintén gyakoribb volt az emelkedett seCCL18-szinttel rendelkező betegek körében (40,5% vs. 21,9%; $p = 0,026$).

A dcSSc alcsoportban az emelkedett seCCL18-szint összefüggést mutatott a CRP >5 mg/L előfordulásával (42,1% vs. 17,2%; $p = 0,023$) és a We >28 mm/h értékekkel (42,1% vs. 15,6%; $p = 0,014$).

Az lcSSc alcsoportban az emelkedett seCCL18-szinttel rendelkező betegek körében gyakoribb volt az ATA-pozitivitás (27,8% vs. 6,0%; $p = 0,014$), a RNS-polimeráz III pozitivitás (22,2% vs. 4,1%; $p = 0,040$) és a CRP >5 mg/L előfordulása (61,1% vs. 22,0%; $p = 0,002$).

Ezzel szemben a normál seCCL18-szintű betegek körében gyakoribb volt a gastroözofoageális reflux és a sicca tünetegyüttes előfordulása, utóbbi különösen az lcSSc alcsoportban (79,8% vs. 59,5%, $p = 0,013$,

illetve 66,7% vs. 45,9%, $p = 0,025$). Az emelkedett seCCL18-szintű SSc betegek nagyobb arányban részesültek immunszuppresszív kezelésben a kiinduláskor (67,6% vs. 42,1%, $p = 0,007$).

4.2.5 Betegségaktivitás

Az EUSTAR-AI alapján a betegek 51%-ánál aktív betegség volt kimutatható. Az emelkedett seCCL18-szintek magasabb arányban társultak aktív betegséggel (73% vs. 44%, $p = 0,002$).

Az aktív SSc-ben szenvedő betegekben a seCCL18-szintek szignifikánsan magasabbak voltak, mint az inaktív betegeknél ($109,2 \pm 46,5$ vs. $90,3 \pm 37,2$ ng/ml, $p = 0,009$). Ez az összefüggés különösen a dcSSc (89% vs. 56%, $p = 0,008$) alcsoportban volt kifejezett, míg lcSSc-ben (55,5% vs. 28%, $p = 0,036$) hasonló tendencia volt megfigyelhető.

4.2.6 Túléléselemzés

A kohorsz 151 beteget foglalt magában, akik közül 147 volt bevonható a túlélési analízisbe, mivel négy beteget a nem megfelelő követési adatok miatt kizártunk. A medián, megközelítőleg 7 éves követési idő alatt a betegek 15%-a (22/147) elhunyt. Az emelkedett kiindulási seCCL18-szintek az egyváltozós analízisben kedvezőtlenebb túléléssel társultak, más rizikótényezők mellett (Log Rank = 6,218, $p = 0,013$) (2. táblázat).

A többváltozós Cox-regressziós analízisben a seCCL18 továbbra is független mortalitási prediktornak bizonyult (HR 1,789, 95% CI

1,133–2,824, $p = 0,013$). További független prediktorok közé tartozott a csökkent DLCO (HR 1,942 minden 10%-os csökkenésre, 95% CI 1,321–2,857, $p < 0,001$), valamint a 6 perces sétateszten elért, egészséges kontrollokhoz képest elvárt referencia% (6MWT) csökkenése (HR 1,249 minden 10%-os csökkenésre, 95% CI 1,046–1,490, $p = 0,014$) (2. táblázat).

2. táblázat. Egyváltozós analízis és többváltozós Cox-regressziós (backward stepwise) analízis 147 SSc-betegen

Egyváltozós elemzés (Kaplan-Meier)		
	Log-rank Chi-négyzet	p
Emelkedett seCCL18 (>130 ng/ml)	6,218	0,013
SSc-ILD	7,069	0,008
DLCO<80%	6,047	0,014
Aritmia (EKG vagy Holter-monitor)	6,659	0,010
6MWT a normál alsó határ alatt	14,459	<0,001
Kisízületi kontraktúrák (ízület mozgástartománya <75%)	8,061	0,005
Szubkután kalcinózis	4,393	0,036
Alacsony BMI (<18,5 kg/m ²) vagy felszívódási zavar miatti súlycsökkenés (10% 1 év alatt)	4,186	0,041
Többváltozós Cox-regresszió (backward stepwise)		
	HR (95% CI)	p
6MWT referenciaérték (10%-os csökkenésenként)	1,249 (1,046–1,490)	0,014
seCCL18 (1 SD növekedésenként)	1,789 (1,133–2,824)	0,013
Csökkenő DLCO (10%-os csökkenésenként)	1,942 (1,321–2,857)	<0,001

HR: kockázati arány; CI: konfidencia-intervallum; mRSS: módosított Rodnan-féle bõrpontszám; DLCO: szén-monoxid diffúziós kapacitás; CRP: C-reaktív protein; We: vörösvértest-süllyedés; PAH: pulmonális artériás hipertónia.

Eltávolított változók: nem ($p=0,709$), diagnóziskori életkor ($p=0,482$), BMI ($p=0,212$), dcSSc altípus ($p=0,649$), PAH ($p=0,104$), CRP ($p=0,912$), ESR ($p=0,384$), kisízületi kontraktúrák jelenléte ($p=0,863$), mRSS 10 pontos növekményenként ($p=0,158$). A seCCL18-szinteket standardizáltuk, és az eredmények a seCCL18-szintek egy szórásnyi emelkedését tükrözik. A többváltozós elemzés eredményeit kockázati arányként (HR) és 95%-os konfidencia-intervallummal (CI) mutatjuk be. A statisztikailag szignifikáns p -értékeket ($p < 0.05$) vastag betűvel jelöltük.

5. MEGBESZÉLÉS

I. tanulmány

Vizsgálatunkban átfogóan elemeztük a csökkent szájnityási képesség paramétereit SSc-ben, különös tekintettel azok klinikai jelentőségére és prognosztikai értékére. Bár a csökkent MOA az SSc jól ismert manifesztációja, annak standardizált mérési módszere jelenleg nem áll rendelkezésre. Az ID a leggyakrabban alkalmazott paraméter, azonban eredményeink alapján további mérőszámok – különösen az LD – fontos kiegészítő klinikai információt nyújtanak.

A hagyományos (ID, LD, OW, CW) és az újonnan bevezetett kompozit paramétereket (OA, OC) egy életkor- és nem szerint illesztett egészséges magyar kontrollcsoporttal hasonlítottuk össze. Az összes MOA paraméter szignifikánsan csökkent SSc-ben, és a csökkent MOA a betegek több mint felében jelen volt. Fontos megfigyelés, hogy a csökkent szájnityás már a betegség első két évében kimutatható volt, ami arra utal, hogy a mikrosztómia korai manifesztáció lehet a betegség lefolyás során. Míg a csökkent ID gyakoribb volt dcSSc-ben, az LD és OA csökkenése mindkét alcsoportban hasonló gyakorisággal fordult elő, kiemelve a csökkent MOA jelentőségét lcSSc-ben is.

A MOA paraméterek összefüggést mutattak a gyulladásos aktivitással, valamint a strukturális és funkcionális állapottal és károsodással.

Hosszabb betegségfennállás esetén az LD és az OA negatív korrelációt mutatott a We-vel, ami a fennálló gyulladásos aktivitásra utalhat. Szoros kapcsolat volt megfigyelhető a MOA paraméterek és az ízületi károsodás között, beleértve a CC-ket és a csökkent kézfunkciót is. Az LD mindkét SSc alcsoportban következetes összefüggést mutatott, míg az ID elsősorban dcSSc-ben volt releváns, ami arra utal, hogy az LD különösen alkalmas az lcSSc betegek ízületi érintettségének azonosítására.

Az összes MOA paraméter összefüggést mutatott a HAQ-DI értékekkel, tükrözve az általános funkcionális károsodást és dizabilitást mind korai, mind későbbi betegségfázisban. Bár az EScSG-AI-vel nem találtunk összefüggést, a csökkent LD kapcsolatot mutatott a Pécs-AI által meghatározott betegségaktivitással, ami valószínűleg a Pécs-AI komplexebb felépítésével magyarázható.

II. tanulmány

Ebben a vizsgálatunkban a seCCL18 klinikai jelentőségét elemeztük egy jól definiált SSc kohorszban. Eredményeink megerősítik, hogy a seCCL18 releváns biomarker, amely az SSc kulcsfontosságú patogenetikai folyamatait tükrözi, különösen a makrofág-mediált gyulladást és fibrózist.

Az emelkedett seCCL18-szintek a betegek jelentős részében (n= 37/151, 24,5%) voltak detektálhatók még hosszabb betegségfennállás mellett is, és összefüggést mutattak a súlyosabb szervi érintettséggel, csökkent tüdőfunkcióval és kedvezőtlenebb klinikai kimenetellel. A

seCCL18 emelkedése független volt az SSc alcsoporttól és a betegség fennállási idejétől, ami arra utal, hogy inkább a fennálló patológiai aktivitást, mintsem a kumulatív károsodást tükrözheti.

Szignifikáns kapcsolatot találtunk a seCCL18-szintek és az SSc-ILD, valamint a csökkent légzésfunkciós paraméterek között. Figyelemre méltó, hogy lcSSc-ILD betegekben is emelkedett seCCL18-szinteket észleltünk, ami azt jelzi, hogy jelentősége nem korlátozódik kizárólag a dcSSc alcsoportra. Ezen eredmények alapján a seCCL18 a tüdőfibrozis egyik biomarkere lehet az SSc teljes spektrumban alcsoporttól függetlenül.

A pulmonális érintettségen túl az emelkedett seCCL18-szintek összefüggést mutattak a kardiális, mozgásszervi és gasztrointesztinális manifesztációkkal is, ami arra utal, hogy még hosszabb fennállású betegség esetén is folyamatban lévő patológias aktivitást, kiterjedtebb betegségaktivitást és gyulladásos folyamatokat tükrözhet.

Érdekes módon egyes manifesztációk, mint a gasztroözofoageális reflux és a sicca tünetek, gyakoribbak voltak normál seCCL18-szint mellett, ami alternatív, nem fibrotikus patomechanizmusokra - például simaizom-atrófiára vagy neurogén eltérésekre - utalhat.

Vizsgálatunk elsőként értékelte szisztematikusan a seCCL18 kapcsolatát a betegségaktivitással és az extrapulmonális szervi érintettségek széles spektrumával. Emellett az emelkedett kiindulási

seCCL18 független mortalitási rizikótényezőnek bizonyult, alátámasztva annak prognosztikai jelentőségét.

Az ismert prognosztikai tényezők egy része nem igazolódott ebben a tanulmányban, ami feltehetően a hosszabb betegségfennállásnak és a korszerűbb kezelési stratégiáknak tulajdonítható. A vizsgálat keresztmetszeti jellege korlátozza a longitudinális változások értékelését, és további nagyméretű, multicentrikus vizsgálatok szükségesek a klinikailag releváns határértékek meghatározásához.

Összességében a seCCL18 ígéretes biomarkerek tekinthető, amely a betegség súlyosságát, kiterjedt, több szervrendszert érintő aktivitását és prognózisát tükrözheti, és hozzájárulhat a magas kockázatú betegek azonosításához.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A jelen doktori munka az SSc két egymást kiegészítő aspektusát vizsgálta: a csökkent MOA-val összefüggő, klinikailag mérhető funkcionális károsodást (I. tanulmány), valamint a seCCL18 mint keringő biomarker szerepét, amely a betegségekre jellemző patomechanizmusokat és szervi érintettségét tükrözi (II. tanulmány). Bár a két megközelítés módszertanilag eltérő, mindkettő célja a betegség súlyosságának, aktivitásának és prognózisának pontosabb megítélése volt.

Az I. tanulmány igazolta, hogy a csökkent szájnnyitás gyakori és klinikailag releváns jelenség, amely mind dcSSc, mind lcSSc esetén

megfigyelhető, már a betegség korai szakaszában is. Kiemelten az LD és az OA paraméterek mutattak összefüggést a strukturális ízületi károsodással, a funkcionális állapottal és a betegségaktivitással mindkét SSc alcsoportban. Az OA független mortalitási prediktorként jelent meg, ami arra utal, hogy egyszerű klinikai mérések prognosztikai információval is szolgálhatnak.

A II. tanulmány során az emelkedett seCCL18-szintek súlyosabb szervi érintettséggel – különösen SSc-ILD-vel –, csökkent pulmonális funkcióval és rövidebb túléléssel társultak. A pulmonális manifesztációkon túl a seCCL18 kapcsolatban állt a kardiális, mozgásszervi és gasztrointesztinális érintettséggel, valamint az általános betegségaktivitással (EUSTAR-AI) is, ami arra utal, hogy a biomarker a fibrotikus és gyulladásos, összességében betegségaktivitási folyamatok szélesebb körű jelenlétét tükrözheti. A megfigyelt összefüggések megerősítik, hogy a seCCL18 a betegségaktivitás hasznos biomarkere lehet nemcsak korai, hanem hosszabb ideje fennálló SSc esetén is.

Az eredmények együttesen rámutatnak a klinikai fenotípus és az alapjául szolgáló patofiziológiai folyamatok közötti konvergenciára. Míg a MOA paraméterek közvetlenül utalhatnak a funkcionális károsodásra és a strukturális eltérésekre, addig a seCCL18 molekuláris szinten a szisztémás aktivitást jelezheti. Mindkét megközelítés a súlyosabb betegségű, magasabb aktivitású és kedvezőtlenebb prognózisú betegek azonosítására alkalmas, ugyanakkor a betegségterhelés eltérő, egymást kiegészítő aspektusait

ragadja meg. Az SSc súlyossága nem írható le megfelelően egyetlen dimenzió mentén. A csökkent MOA a dizabilitást és ízületi érintettséget jelezhet, míg az emelkedett seCCL18 a magasabb betegségaktivitásra és kedvezőtlen kimenetelre utal. A betegségaktivitással és túléléssel mutatott párhuzamos összefüggéseik azt mutatják be, hogy egy közös, tartós gyulladással jellemezhető folyamat különböző manifesztációit reprezentálják. Klinikai szempontból a funkcionális paraméterek (LD, OA) és a biomarker (seCCL18) együttes alkalmazása javíthatja a magas kockázatú betegek azonosítását, és hozzájárulhat a személyre szabott betegellátáshoz, esetlegesen egy új aktivitási index kifejlesztéséhez. Bár vizsgálatunk a túléléselemzés mellett döntően keresztmetszeti jellegű volt, eredményeink összhangban állnak a korábbi megfigyelésekkel, és alátámasztják további longitudinális vizsgálatok szükségességét, mivel a csökkent MOA és a kiinduláskor emelkedett seCCL18-szintek egyaránt összefüggést mutattak a betegségaktivitással és a kedvezőtlen kimenetellel.

Összefoglalva, a funkcionális klinikai paraméterek és a vérben keringő biomarkerek egymást kiegészítő információt nyújtanak az SSc súlyosságáról és a várható prognózisáról. Integrált alkalmazásuk javíthatja a kockázatbecslést, és hozzájárulhat a betegség heterogenitásának átfogóbb megértéséhez. Az eredmények megerősítéséhez és klinikai alkalmazhatóságuk pontos meghatározásához további, nagy esetszámú, prospektív vizsgálatok szükségesek.

7. ÚJ ERDEMÉNYEK

I. tanulmány

- Jelen vizsgálat elsőként igazolta, hogy a szájterület (OA) független prediktora a hosszú távú mortalitásnak SSc-ben
- Vizsgálatunk kimutatta, hogy a kompozit MOA paraméterek (OA és OC) a hagyományos mérőszámokon (ID, LD) túlmutató klinikai és prognosztikai információt nyújtanak
- Jelen vizsgálat igazolta, hogy az LD többletértékkel bír az ID-hez képest az ízületi strukturális érintettség szempontjából magasabb kockázatú lcSSc betegek azonosításában

II. tanulmány

- Jelen vizsgálat elsőként elemezte szisztematikusan a seCCL18 és az EUSTAR-AI, valamint az extrapulmonális szervi manifesztációk spektruma közötti összefüggéseket
- Vizsgálatunk igazolta, hogy a seCCL18 nemcsak az SSc-ILD-vel, hanem többszervi érintettséggel is összefügg, beleértve a kardiális, mozgásszervi és gasztrointesztinális manifesztációkat
- Kimutattuk, hogy a seCCL18 tükrözi az általános betegségaktivitást (EUSTAR-AI alapján) még hosszabb fennállású SSc esetén is
- Vizsgálatunk megerősítette és kiterjesztette a korábbi eredményeket azáltal, hogy igazolta: a seCCL18 független mortalitási prediktor egy jól karakterizált EUSTAR kohorszban

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet fejezem ki témavezetőimnek, Dr. Minier Tündének és Dr. Kumánovics Gábornak, akik az egyetemi kutatómunkám kezdetétől a disszertáció elkészítéséig folyamatos szakmai támogatást és iránymutatást nyújtottak.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Czirják Lászlónak, a klinika korábbi vezetőjének, hogy lehetőséget biztosított számomra a kutatómunka megkezdésére, valamint a reumatológia és immunológia területének mélyebb megismerésére.

Köszönöm Prof. Dr. Berki Tímeának, Dr. Simon Diánának és Dr. Erdő-Bonyár Szabinának az inspiráló tudományos munkájukért és hogy lehetőséget adtak az immunológiai alapkutatás megismerésére.

Köszönettel tartozom a Reumatológiai és Immunológiai Klinika munkatársainak a szakmai segítségért és az együttműködő munkakörnyezetért. Köszönet illeti továbbá azokat a kollégákat is, akik részt vettek a betegek vizsgálataiban, különösen a kardiológus és pulmonológus szakembereket, valamint a légzésfunkciós vizsgálatokat végző munkatársakat.

Köszönöm páromnak, Mírának a türelmét és támogatását, valamint családomnak és barátaimnak a folyamatos biztatást és segítséget.

9. A DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLHATÓ PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Közlemények

A tézis alapjául szolgáló publikációk:

- **Filipánits, K.**, Nagy, G., Varjú, C., Czirják, L., Minier, T. (2024). Microstomia is associated with functional impairment and is a poor prognostic factor in systemic sclerosis - a single center observational study with survival analysis. BMC Oral Health, 24(1), 1390. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-05178-6>.
Q1, IF: 3.1
- **Filipánits, K.**, Nagy, G., Jász, D. K., Minier, T., Simon, D., Erdő-Bonyár, S., Berki, T., Kumánovics, G. (2026). Serum CCL18 May Reflect Multiorgan Involvement with Poor Outcome in Systemic Sclerosis. Biomolecules, 16(1), 136. <https://doi.org/10.3390/biom16010136>.
Q1, IF: 4.8

A tézis témájához szorosan kapcsolódó egyéb publikációk:

- Erdő-Bonyár, S., Rapp, J., Subicz, R., Böröcz, K., Szinger, D., **Filipánits, K.**, Minier, T., Kumánovics, G., Czirják, L., Berki, T., & Simon, D. (2024). Disturbed Complement Receptor Expression Pattern of B Cells Is Enhanced by Toll-like Receptor CD180 Ligation in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. International Journal of Molecular Sciences, 25(17), 9230. <https://doi.org/10.3390/ijms25179230>.
Q1, D1, IF: 4.9
- Erdő-Bonyár, S., Rapp, J., Subicz, R., **Filipánits, K.**, Minier, T., Kumánovics, G., Czirják, L., Berki, T., Simon, D. (2024). Toll-like Receptor Homologue CD180 Ligation of B Cells Upregulates Type I IFN Signature in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. International Journal of Molecular Sciences, 25(14), 7933. <https://doi.org/10.3390/ijms25147933>.
Q1, D1, IF: 4.9

- Kéring, P., Kovács, K. T., Nagy, G., Ágoston-Szabó, Á., **Filipánits, K.**, Kiss, F. I., Szabó, A., Kumánovics, G. (2025). Patient-reported gastrointestinal involvement is associated with reduced quality of life and disability in systemic sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 10(3), 597-605. <https://doi.org/10.1177/23971983251345284>.
Q3, IF: 1.2

Publikált absztraktok

- Minier, T., Lóránd, V., Bálint, Z., Komjáti, D., Németh, B., **Filipánits, K.**, Kovács, A., Nagy, G., Varjú, C., Czirják, L., & Kumánovics, G. (2020). Decreased oral aperture is a poor prognostic factor in systemic sclerosis. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 5(Suppl 1). <https://doi.org/10.1177/2397198319898367>
- **Filipánits, K.**, Nagy, G., Kumánovics, G., Varjú, C., Simon, D., Erdo-Bonyar, Sz., Berki, T., Czirják, L., Minier, T. P.099 Elevated serum CCL18 is a potential biomarker of interstitial lung disease in systemic sclerosis. Poster abstracts. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2024;9(1_suppl):61-395. <https://doi.org/10.1177/23971983231224104>

Bemutatott poszterek:

- Minier, T., Lóránd, V., Bálint, Z., Komjáti, D., Németh, B., **Filipánits, K.**, Kovács, A., Nagy, G., Varjú, C., Czirják, L., Kumánovics, G. (2020). Decreased oral aperture is a poor prognostic factor in systemic sclerosis. 6th Systemic Sclerosis World e-Congress, 2020.07.11–13., online, Poster 176.

Előadások

- **Filipánits, K.**, Minier, T. (2022). Az aktivitás és károsodás hatása a hosszú távú túlélésre szisztémás sclerosiban – centrumunk prospektív vizsgálata alapján., XX. Pécsi Reumatológus Rezidens és Szakorvos Online Fórum, 2022.03.31–04.01., Pécs (online).

- **Filipánits, K.**, Nagy, G., Varjú, C., Kovács, A., Komjáti, D., Kisné Bálint, Z., Czirják, L., Kumánovics, G., Minier, T. (2022). Az aktivitás és károsodás hatása a hosszú távú túlélésre szisztémás sclerosisban – centrumunk prospektív vizsgálata alapján., 2022.09.22–24., Sopron, Magyarország.

10. A TÉZISBEN NEM TÁRGYALT TÉMÁKHOZ KAPCSOLÓDÓ PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Közlemények

- Hamar, Á., **Filipánits, K.**, Váradi, A., Váradi-Rácz, R., Gellén, H. O., Futács, K., Urbán, P., Kovacs, G. L., & Gombos, K. (2022). Diagnostic accuracy of SARS-CoV-2 Panbio™ rapid antigen diagnostic tests in a 4,440-case clinical follow-up. *Frontiers in Medicine*, 9, 908127. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.908127>.
- Komócsi, A., Csaba, G., Csöngéi, E. V., Fischer, K., **Filipánits, K.**, Czopf, L., Tamás, A. (2025). Academic performance and progression among near-peer tutors: A comparative analysis in undergraduate medical education. *Medical Teacher*, 48(3), 394–404. <https://doi.org/10.1080/0142159X.2025.2553658>

Publikált absztraktok

- **Filipánits K.**, Nagy G., Komjati D., et al. POS1270 The impact of overlap syndromes on the scleroderma clinical trial consortium damage index (SCTC-DI) in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023, 82:979. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2023-eular.1363>
- **Filipánits, K.**, Fekete, A., László, K., Horváth-Sarródi, A., Pintér, E., Duga, Zs., Reglődi, D. (2024). Nurturing exceptional talent: The Romhányi György College for Advanced Studies enhancing development in gifted medical students. *Multidiszciplináris Egészség és Jólét*, 2(Suppl. 1), 31.

- Peresztegi, M. Zs., **Filipánits, K.**, Czopf, L., Németh, T., Szántó, Z., Tamás, A. (2024). Enhancing clinical training in undergraduate medical education through near-peer teaching at the University of Pécs Medical School. Multidiszciplináris Egészség és Jólét, 2(Suppl. 1), 37–38.
- Tamás, A., **Filipánits, K.**, Németh, T., Sebők, J., Peresztegi, M. Zs., Czopf, L. (2024). Empowering medical students: Near-peer teaching initiatives at the University of Pécs Medical School, Hungary. Multidiszciplináris Egészség és Jólét, 2(Suppl. 1), 40.

Posztterek:

- **Filipánits, K.**, Nagy, G., Varjú, C., Kovács, A., Komjáti, D., Kisné Bálint, Z., Czirják, L., Kumánovics, G., Minier, T. (2022). Clinical characteristics of patients with overlap syndromes associated with systemic sclerosis – results from a single tertiary care center. 7th Systemic Sclerosis World e-Congress, 2022.03.09–11., online, P.164.
- Minier, T., **Filipánits, K.**, Nagy, G., Varjú, C., Kovács, A., Komjáti, D., Kisné Bálint, Z., Czirják, L., Kumánovics, G. (2022). The impact of the overlap syndromes on the global disease activity indicators in systemic sclerosis – results from a single tertiary care center. 7th Systemic Sclerosis World e-Congress, 2022.03.09–11., online, P.165.
- Minier, T., **Filipánits, K.**, Nagy, G., Kovács, A., Komjáti, D., Kisné Bálint, Z., Kumánovics, G., Czirják, L., Varjú, C. (2022). Extent of damage based on the Scleroderma Clinical Trials Consortium damage index – results from a single tertiary EUSTAR center. 7th Systemic Sclerosis World e-Congress, 2022.03.09–11., online, P.166.
- Peresztegi, M. Zs., **Filipánits, K.**, Czopf, L., Németh, T., Sebők, J., Koppán, Á., Szántó, Z., Reglődi, D., Tamás, A. (2024). The impact of near-peer teaching on clinical training in undergraduate medical education. 23rd Thai Medical Education Conference (TMEC), 2024.02.04–07., Bangkok, Thailand.

- **Filipánits, K.**, László, K., Horváth-Sarródi, A., Pintér, E., Duga, Zs., Németh, T., Czopf, L., Tamás, A., Reglódi, D. (2024). A viable concept to support gifted medical students to accelerate their development: The Romhányi György College for Advanced Studies. 23rd Thai Medical Education Conference (TMEC), 2024.02.04–07., Bangkok, Thailand.
- Tamás, A., **Filipánits, K.**, Németh, T., Sebők, J., Koppán, Á., Peresztegi, M. Zs., Reglódi, D., Czopf, L. (2024). Students in medical education: Near-peer teaching at the University of Pécs Medical School. Thai Medical Education Conference, 2024.02.04–07., Bangkok, Thailand.
- **Filipánits, K.**, Nagy, G., Kumánovics, G., Varjú, C., Simon, D., Erdo-Bonyar, Sz., Berki, T., Czirják, L., Minier, T. (2024). Elevated serum CCL18 is a potential biomarker of interstitial lung disease in systemic sclerosis. 8th Systemic Sclerosis World Congress, 2024.03.14–16., Prague, Czech Republic.
- Peresztegi, M. Zs., **Filipánits, K.**, Czopf, L., Németh, T., Szántó, Z., Tamás, A. (2024). Enhancing clinical training in undergraduate medical education through near-peer teaching at the University of Pécs Medical School. AMEE 2024, 2024.08.24–28., Basel, Switzerland.
- Rapp, J., Erdő-Bonyár, Sz., Subicz, R., Böröcz, K., Szinger, D., **Filipánits, K.**, Minier, T., Kumánovics, G., Czirják, L., Berki, T., Simon, D. (2025). TLR CD180 amplifies altered complement receptor expression profile of B cells in diffuse cutaneous systemic sclerosis. European Workshop for Rheumatology Research (EWRR) 2025, 2025.05.08–10., Budapest, Hungary.
- Erdő-Bonyár, Sz., Rapp, J., Subicz, R., **Filipánits, K.**, Minier, T., Kumánovics, G., Czirják, L., Berki, T., Simon, D. (2025). B-cell activation via TLR homologue CD180 augments type I interferon signaling in patients with systemic sclerosis. European Workshop for Rheumatology Research (EWRR) 2025, 2025.05.08–10., Budapest, Hungary.

- **Filipánits, K.**, Kumánovics, G. (2025). Innovative rheumatology teaching at the University of Pécs Medical School: Recipient of the EULAR Best Undergraduate Teaching Concept Award. APLAR Congress 2025, 2025.09.03–07., Fukuoka, Japan.
- **Filipánits, K.**, Tüske, F., Minier, T., Kumánovics, G. (2026). Investigation of the relationship between the 6-minute walk test and global disease activity in systemic sclerosis. 24th European Congress of Internal Medicine (ECIM 2026), 2026.03.25–28., Vienna, Austria.

Előadások

- **Filipánits, K.**, Czopf, L., Németh, T., Peresztegi, M. Zs., Tamás, A. (2022). Near-peer teaching in medical education experiences from the University of Pécs Medical School. AMSE Conference, 2022.10.06–08., Kvariati, Georgia.
- **Filipánits, K.**, Czopf, L., Peresztegi, M. Zs., Németh, T., Tamás, A. (2023). Leveraging the potential of an online survey creator for enhanced digital organization management of near-peer teaching at the University of Pécs Medical School. AMSE 2023 Conference: The Digital Transformation for Healthcare Professions: Patient Care, Education and Research, 2023.10.05., Iași, Romania.
- **Filipánits, K.**, Kumánovics, G. (2025). The EULAR Best Undergraduate Teaching Concept Award. EULAR 2025, 2025.06.11–14., Barcelona, Spain.
- Peresztegi, M. Zs., **Filipánits, K.**, Czopf, L., Németh, T., Szántó, Z., Tamás, A. (2025). Enhancing clinical training in undergraduate medical education through near-peer teaching at the University of Pécs Medical School. AMSE 2025 “The Backbone of Academic Medicine: Strengthening the Ties Between Universities and Teaching Hospitals in Europe”, 2025.10.16–18., Olomouc, Czech Republic.

11. TUDOMÁNYMETRIAI ADATOK

Tudományos közlemények (MTMT-azonosító: 10083832)

Összesen: 7 (angol nyelven)

Q1: 6 – D1: 3; Q2: 0; Q3: 1; Q4: 0

Impakt faktor (2026. április 30-ig, MTMT alapján):

Elsőszerzős: 7.9; Kumulatív: 27.2

Idézettség (2026. április 30-ig, MTMT alapján):

Független: 9

Összes: 11

Hirsch-index: 1