

1. Bevezetés

A szisztémás autoimmun kórképek (kötőszöveti betegségek) ismeretlen eredetű, több szervet érintő, általában markáns immunológiai eltérésekkel járó, kórképenként (s egyes kórképeken belül betegenként egyaránt) nagy változatosságot mutató betegségek. A kötőszöveti betegségek általános jellemzője a gyakori légzőrendszeri érintettség. A pulmonális manifesztációnak 3 olyan fő formáját különíthetjük el, mely jelentősen befolyásolja a betegek életminősége mellett a várható élettartamot is: a fibrotizáló alveolitisz, a pulmonális hipertónia és a granulóma-képződés. Eddigi kutatási tevékenységünk is ezen fő témák körül csoportosultak. Jelenleg lezáruló OTKA támogatás keretén belül korábbi kutatásaink eredményeinek egyenesági folytatását terveztük, mely segítségünkre lehet a betegek prognózisának jobb megítélésére. Vizsgálataink alapját a klinikánkon gondozott – nemzetközi szinten is jelentős számú – szisztémás autoimmun kórképben szenvedő beteg standard klinikai protokollok alapján összegyűjtött, s számítógépes nyilvántartásban vezetett adatai biztosították.

Az alábbiakban a pályázat főbb pontjainak sorrendjében áttekintjük az elért eredményeinket, illetve a meg nem valósult tervek okait, hátterét elemezzük.

2. Eredmények, nem-megvalósult célkitűzések

2.1. Pulmonalis fibrózis

Az alveoláris térben észlelhető kontinuuusan zajló gyulladás (alveolitisz) tüdőfibrózishoz (PF) vezet. A fibrotizáló alveolitisz patomechanizmusa, súlyossága és prognózisa azonban jelentősen eltér az egyes kórképekben (1-4).

A gyulladás lefolyása, kezelhetősége függ a gyulladásban résztvevő sejtek típusától. Ennek exakt vizsgálata azonban csak bronchoalveoláris lavage /BAL/,

vagy tüdőbiopsziát szövettani vizsgálatával lehetséges (5). Klinikai megközelítés szempontjából is az invazív diagnosztika jellemző: a fibrózis jelenlétére, illetve kiterjedésének megítélésére legjobban bevált eszköz a nagy felbontású tüdő computer tomographia (HRCT) (6). Ezt a hétköznapi gyakorlatban noninvazív vizsgálatként egyedül a légzésfunkciós vizsgálatok (ventillációs (pl. FVC) és diffúziós (pl. DLCO) mérések) segítik, azonban ezek szenzitivitása és specificitása nem kielégítő (7; 8). Ezekkel az eszközökkel is azonban nehézkes annak pontos megítélése, hogy mennyire aktív a betegség. Így a hétköznapi gyakorlatban leginkább a romlás detektálása után következtethetünk utólag arra, hogy aktív volt a betegség. (8). Ezért alapvető fontosság részben új aktivitási markerek, részben non-invazív vizsgálati módszerek keresése, illetve a betegség aktivitásának jobb megítélhetőségének fejlesztése.

2.1.1. Megvalósult célkitűzések

2.1.1.1. Non-invazív módszerek vizsgálata a betegség aktivitásának illetve károsodásának megítélésére

Egyszerű vérvételt követő, ún. szerológiai módszerek elterjedése a hétköznapi orvosi gyakorlatban igen nagy jelentőségű volt, hiszen relatíve kényelmes mind a beteg, mind az orvos számára, illetve általában költséghatékony megoldások is. Ismert tény volt, hogy egyes tüdőben termelődő anyagok jól jelzik az ott zajló folyamatokat, így például aktív gyulladásos eltéréseket mutató sarcoidosisban (9; 10). Ezért ezen anyagok esetleges felhasználhatósága gyakori pulmonális érintettséget mutató szisztémás autoimmun kórképekben, mint pl. szisztémás szklerózisban (SSc) és dermato/polymyositisben (DM/PM) is felmerült az intersticiális gyulladás jellemzésére (11). Ezen adatok azonban kevés számú beteg vizsgálatán alapultak, illetve a nem foglaltak egyértelműen állást, hogy a markerek inkább aktivitást, vagy épp a tüdőben kialakult károsodást jelzik.

Már több kongresszuson előadott és nemzetközi folyóiratban publikált eredményünk (12) alapján az egyik legígéretesebb szérummarkernek a KL-6

glikoprotein tűnik. Nagyszámú gondozott beteg (104 SSc, 31 PM/DM) szérumát megvizsgálva ez a marker volt az egyetlen, ami mindkét betegcsoportnál emelkedett volt a kontrollként vizsgált Raynaud-szindrómás betegekhez képest (többi marker: SP-D, vWF, sE-szelektin). Mellkas röntgen-felvételen mutatott fibrózis irányába a vizsgált markerek közül ez mutatta a legnagyobb szenzitivitást. Klinikailag szignifikáns fibrózis (radiológiai fibrózis, mely csökkent DLCO értékkel jár) esetén a vizsgált markerek közül a KL-6 mellett már csak az SP-D mutatott szignifikáns különbséget. Kiemelkedő új eredményünk, hogy a KL-6 marker szenzitivitása egyre emelkedő tendenciát mutatott a pulmonális fibrózis súlyosságának fokozódásával: PF röntgenen $\approx$ tejüveghomály jelenléte HRCT-én $<$ klinikailag szignifikáns PF $<$ súlyos PF $<$ végstádiumú PF (a stádiumbeosztást a képalkotók és diffúziós paraméterek egyidejű romlásán alapul). Ez alapján a KL-6 marker inkább károsodási markernek tekinthető. Ezt támogatná az az eredményünk is, hogy egyéb hagyományos szklerodermás aktivitási jel – mint például a bőrpontszám, a süllyedés, komplement szintek, stb. nem mutatott összefüggést a KL-6 szérum szintjével. Aktivitási marker szerep mellett szól viszont az, hogy a diffúz fibrózis (mint már kialakult károsodási jel) és a - legalább részben aktív gyulladás jeleként értelmezett - tejüveghomály egyidejű jelenlétét mutató betegeknél magasabb volt a KL-6 szérum szintje, mint azoknál, akiknek csak fibrózisuk (vagy csak tejüveghomályuk) volt. Szintén aktivitási marker szerep mellett szól az is, hogy szorosabb korrelációt mutatott a KL-6 szintje a DLCO értékkel, mint a FVC értékkel: DLCO érték szenzitívebb érték a romló tüdőfolyamatra, mint a FVC. Összességében azonban megállapítható volt, hogy ez a marker sem képes kiváltani a hagyományos vizsgálati módszereket: pont abban a korai, még jelentős károsodást nem mutató esetekben a legkevésbé szenzitív, ahol elviekben a terápia még a leghatékonyabb lehet.

2.1.1.2. KL-6 szérummarker prognosztikai szerepének vizsgálata SSc-os beteg pulmonális fibrózisában.

Prospektív tanulmányunk elvégzése céljából kértük OTKA pályázatunk befejezésének kitolását egy évvel. Ez a project nem szerepelt az eredeti kutatási

célkitűzések között, de az előző eredmények szerves folytatásaként logikus volt a kísérleteket tovább folytatni. Célunkat elértük: méréseket befejeztük, előzetes eredményeinket szakmai kongresszuson már be is mutattuk (13), idén várható ezen eredmények nemzetközi folyóiratban történő publikálása.

Az előző vizsgálati sort folytatva a betegeinket két év elteltével - még nagyobb betegszámmal (173 beteg), de már csak sclerodermára koncentrálna - újravizsgáltuk mind klinikai, mind laborparamétereit tekintve. Ezek eredményeképp egyrészt tudtuk reprodukálni az előző vizsgálat eredményeit, másrészt vizsgálni tudtuk a betegség időbeli lefolyása melletti változásokat és a terápia hatását a betegségre, illetve ezek kapcsolatát a KL-6 markerrel. Elsőként megállapíthattuk, hogy bár az pulmonális érintettség egyes súlyossági stádiumai közötti különbség KL-6 titere szempontjából továbbra is szignifikáns volt, de a szignifikancia szintje csökkent. Emellett a legsúlyosabb esetek - amelyek halállal végződtek (9 beteg) - kiemelkedően magas KL-6 szérumszintet mutattak a kiindulási vizsgálat során azokhoz képest, akik a vizsgálat lezárulásakor is éltek. Ezen eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy a KL-6 szérumszintjének magas értéke egyértelműen rossz prognosztikus marker sclerodermában.

A terápia hatását vizsgálva megállapíthattuk, hogy összességében az immunszuppresszív kezelésben részesülő betegeknél a KL-6 szérumszintje szignifikánsan csökkent a kiindulási értékhez képest a megfigyelésünk végére. Azokban a betegeknél, akik ilyen terápiát nem kaptak, érdemben a szérumszint nem változott.

Annak megítélésére, hogy a terápia hatására bekövetkező KL-6 szintcsökkenés együtt jár-e klinikai javulással, megvizsgáltuk a klinikumban bekövetkezett változás és a KL-6 szérumszintjének változása közötti összefüggést. A klinikai változást akár úgy definiáltuk, mint az egyes súlyossági stádiumok (radiológiai kép és diffúziós értékek alapján) közötti váltást, akár a klasszikus 10%-os FVC változást vettük alapul, a KL-6 szérumszintjének változása nem volt prediktív értékű a klinikai változásra. Ezek szerint egy tartós betegségfennállás mellett a KL-6 szintje prognosztikus értékű, de a változást nem lehet figyelembe venni a klinikai válasz

szempontjából.

2.1.1.3. Aktivitási score és bőrpontszám vizsgálatának újraértékelése sclerodermában

A klinikai gyakorlatban ugyan nem elterjedt, de irodalomban többszörösen referált eszköz az úgyanvezett EScSG (The European Scleroderma Study Group) aktivitási index a betegség aktivitásának számszerűsítésére. Ez relatíve jól alkalmazható egy korai diffúz sclerodermás betegnél. Van azonban néhány hátránya: egy tartósan fennálló betegségben kevésbé érzékeny a változásra, illetve hogy a pulmonális érintettség jelentőségéhez képest ez a manifesztáció relatíve alulértékelt ebben a score-ban. Ezt statisztikailag is sikerült alátámasztanunk: kategóriális főkomponens analízis módszerrel egy dimenzióban helyezkedett el az EScSG-index és pl. a bőrpontszám (módosított Rodnan = mRSS), disabilitási index (HAQ), bőrfekélyek száma, s ezektől független dimenzióban ábrázolódtak a tüdőparaméterek. Ezért az EScSG-indexet kiegészítettük még két tüdőre vonatkozó adattal: a FVC/DLCO hányadossal, illetve DLCO-ban bekövetkező változással. Ezek hatására az így kapott új index főkomponens analízisekor a tüdőparaméterek már kellő súllyal szerepeltek az index felépítésében (14).

Az új index validálásához azonban a nemzetközi szabályok szerint az egyes komponenseket legalább két különböző módszerrel kell értékelni. Az eredeti EScSG-indexben azonban a bőrfolyamatot számszerűsíthető módon csak a mRSS reprezentálja, így ezt további változókkal kívántuk kiegészíteni. Elsőként a bőrfekélyek számának változását is belevettük, másrészt a mRSS-ban bekövetkező romlást is aktivitási jelként értelmezve bevettük az indexbe (14). Felmerült azonban annak szükségessége, hogy az orvostól független, de számszerűsíthető indexre is szükség volna. Ezt a mRSS alapján egy 17 bőrareát vizsgáló, a beteg általi önkitöltős módszerrel alapuló score megalkotásával valósítottuk meg. A beteg által így jellemzett bőrfolyamat nagyon jól korrelált az orvos által véleményezett mRSS értékkel. Ezt az új bőrértékelési módszert a nemzetközi szabályoknak megfelelően

validáltuk (részleges sikerrel), s külön közleményben publikáltuk is (15).

Az így kapott új aktivitási indexet megvizsgáltuk a KL-6 és SP-D szempontjából is: mindkét szerológiai marker azonos dimezióban volt az új indexxel, jelezve a tüdőfolyamat fontosságát a betegség megítélésében (14).

2.1.2. Nem-megvalósult tervek

2.1.2.1. A gyulladás helyéről származó sejtek és anyagok non-invazív vizsgálata

Az interstitialis pneumonitisben szereplő tényezők exakt vizsgálata vagy szövettanilag, vagy BAL vizsgálattal lehetséges. Mindkét vizsgálat invazív, nem is veszélytelen, s a beteg számára meglehetősen megterhelő. BAL vizsgálat mellett a sejtek analízisének egyszerűbb módja lehet az ún. indukált köpet vizsgálat módszer is (16). Klinikánkon is megkíséreltük ezt a módszert beállítani, azonban ez nem sikerült. Tíz egészséges önkéntesen (klinikánk dolgozói, munkatársaim vállalták) végzett sokszori kísérlet sem vezetett érdemi eredményhez: nem tudtuk ugyanazt az eredményt egyszer sem reprodukálni, s csak elvétve találtunk olyan sejtet, ami az alveolaris térből származna. Időközben megjelent egy közlemény, amiben szintén a kötőszöveti betegségek tüdőfolyamatát szerették volna ilyen módszerrel vizsgálni, azonban eredményeik szerint erre ez a módszer nem alkalmas (17). Ezért ezen irányú vizsgálatainkat felfüggesztettük. Fentiek miatt sem a tervezett mikrokimérizmus vizsgálatokat (szérumban kimutatott, feltételezett genetikai fogékonyság SSc-ban), semálatát nem tudtuk elvégezni.

2.1.2.2. Szérum endothelin-1 korrelációs vizsgálata a SSc-hoz társuló fibrotizáló alveolitisz súlyosságával

A SSc-hez társuló fibrotizáló alveolitisz patogenezisében jelentős szerepet tulajdonítanak az endothelin-1 nevű potens vasoconstriktor peptidnek (18). Emellett ezen peptid kiemelt jelentőségű a pulmonális érintettségre jellemző eltérések közül nemcsak a fibrózisban, hanem a pulmonális hipertóniában is (19; 20). A vizsgálat

tervezéseközben azonban publikálásra kerültek olyan eredmények, miszerint az enothelin-1 antagonisták kezelése érdemben nem befolyásolták a betegek járástávolságát, ami jól jellemzi a kardiorespiratórikus állapotukat (21). Ezek a vizsgálatok még tovább folynak nemzetközi szinten, ezek lezárultáig inkább, más, bizatöbb területre összpontosítottunk (ld fenn).

2.2. Pulmonális hipertónia

A szisztémás autoimmun betegségek tüdőt érintő vonatkozásában a második fontos entitás a pulmonális hipertónia (PAH). A fibrotizáló alveolitishoz hasonlóan ez is minden kötőszöveti betegségben előfordulhat, de leggyakrabban szintén sclerodermához társul. Mint már említettük, sclerodermában napjainkban a kórkép tüdő- és szívérintettségével kapcsolatos morbiditás és mortalitás jelenti a legfőbb problémát (22).

2.2.1. Megvalósult célkitűzések

2.2.1.1. Pulmonális hipertónia felmérése hazai sclerodermás betegek körében

A kezdetben megvizsgált SSc-os betegek (58) között 13 betegnél észleltünk nyugalmi PAH-t, míg további 6 betegnél terhelésre volt ez csak indukálható. Érdekes megfigyelésünk volt, hogy a stressz indukálta PAH-ra echocardiographia szempontjából izolált disztolés dysfunkció, míg a nyugalmi PAH-ra kombinált szisztolés és diasztolés zavar jellemző. Erről az eredményünkről nemzetközi kongresszuson is beszámultunk, ennek absztraktja publikálásra is került (23).

Vizsgálatainkat kiterjesztve 120 sclerodermás beteget non-invazív módszerekkel vizsgáltunk részben PAH, részben coronaria-betegég irányába. A non-invazív módszerekkel PAH-gyanús betegek (20) közül 12, míg a coronariabetegség-gyanúsak (10) közül 2 betegnél igazolódott PAH. Coronáribetegség ugyanezen csoportokban szintén gyakori volt: 9/20, illetve 6/10 beteg. Ezentúl kísérbetegség is gyakori volt: 7/20, illetve 3/10 beteg. Ez egyes szívérintettségi formák között gyakori

volt az átfedés is (24).

2.2.1.2. Pulmonális hipertónia és szerológiai markerek kapcsolata

Számos olyan endotel-funkciót befolyásoló, illetve jelző molekula ismert, amely szérumszintjének változása összefügghet a pulmonalis hypertóniával. Ilyen például a vaszkuláris endoteliális növekedési faktor /VEGF/, vaszkuláris sejtadhéziós molekula /VCAM/, vagy a szolubilis E-szelektin. Ezen molekulák szérumszintjének mérését elvégeztük, kezdeti eredményekről hazai kongresszuson beszámoltunk (25): leszorosabb összefüggést az sE-szelektin molekulával találtunk. Ezen eredmények azonban akkor készültek el, amikor még csak a non-invazív echokardiographiás eredményekáltak rendelkezésünkre, a fenn részletezett invazív mérések nem. Ezek most már elkészültek, az összevetés és az eredmények publikálása még vissza van. Sajnos ezen (leendő) eredmények értékét jelentősen csökkenti az a tény, hogy a non-invazív szerológiai vizsgálatok és az invazív katéteres vizsgálatok között jelentős időeltolódás is fennállhat, akár két év. Ezek alapján ezen eredmények csak megfelelő visszafogottsággal lesznek értékelhetőek.

2.2.2. Nem-megvalósult céljaink

A fibrózis fejezetben leírt okoknál fogva nem tudtuk beállítani az indukált köpetvizsgálatot. Az így nyert mintából történő ELISA és RT-PCR vizsgálatok sem készültek el (ld. elkészült szérumvizsgálatok). Szintén korábban részletezett okoknál fogva endothelin-1 vizsgálatok sem készültek el: ennek szérum vizsgálatát a pulmonális fibrózishoz is kapcsoltn terveztük elvégezni, így a PAH-val kapcsolatos összefüggést sem tudtuk vizsgálni.

2.3. Granulomatózus gyulladás

A szisztémás autoimmun betegségek egyik fontos képviselője a Wegener

granulomatózis (WG). Korábbi munkánk során WG-ban sikerült igazolnunk a perifériás vér monocitáinak megváltozott citokintermelését (megnövekedett TNF- α , IL-12 szint), mely eltérések immunszuppresszív kezelés hatására normalizálhatók voltak (26). Ezen szabályozó molekulák, citokinek termelésének egyik meghatározója az ún. NF- κ B sejtmagban található molekula, melynek egyik lehetséges aktivátora az ún. NOD /nucleotide-binding oligomerization domain/ molekulák (27). Ezek alapján felmerül, hogy egyéb granulomatózissal járó kórképekben lehet-e valamilyen szerepe ezen molekulák génjeinek mutációjához, így például a szintén fokozott NF- κ B aktivitással járó WG-ban.

2.3.1. Megvalósult célkitűzések

2.3.1.1. NOD2 gén mutációjának vizsgálata Wegener granulomatózisban

Tizenhat, klinikánkon rendszeres gondozásban részesülő beteg vérvizsgálatát végeztük el PCR módszerrel 3 (más granulomatózisos betegségben (Crohn)) gyakori génmutációra nézve (Gly908Arg, Arg702Trp, Leu1007fsinsC). Egészséges kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsan gyakoribb mutációt nem találtunk. Erről hazai kongresszuson be is számoltunk (28).

2.3.2 Nem-megvalósult célkitűzések

A fenti, WG-sal kapcsolatos negatív eredményre tekintettel a további vizsgálatoktól eltekintettünk: sem sarcoidosisban, sem silicosisban nem vizsgáltuk tovább ezen mutációk szerepét.

3. Összefoglalás

Fenti – korszerű módszerekkel (PCR, ELISA) kivitelezett - kísérleteink eredményei révén számos új ismerettel bővítettük tudásunkat a szisztémás autoimmun kórképek pulmonális érintettségével kapcsolatban. Mindhárom fő területen értünk el eredményeket;

igaz, időnként negatív eredményeket. A tüdőfibrózis noninvazív vizsgálata nagyon eredményesnek tekinthető, az eredeti terveken is túlmutató eredmények születtek. Két már publikált, egy közlésre elfogadott közlemény mellett várható még további közlemény nemzetközi publikálása is. Ami igazán érdekes, hogy ezen eredményeknek a hétköznapi klinikai gyakorlatban is van használható vonzata (lsd. pl. betegek által elvégezhető önkitöltős bőrpontszám meghatározás, KL-6 prognosztikai szerepe). A pulmonális hypertóniával kapcsolatban is születtek publikálható eredmények, de a pályázatban is leírt célkitűzések eredményei még nem kerültek közlésre. Ennek oka részben a fibrózisban elért eredmények miatti ráfordítási idők arányának eltolódása, részben a kapott eredmények értékelési nehézsége. A pályázatban is legkisebb súllyal szereplő granulomatózis vizsgálata csírájában halt el: már kezdet kezdetén negatív eredmények születtek, így mind anyagi, mind fizikai és szellemi energiánkat az eredményesebb kutatások irányába fordítottuk.

4. Irodalom

- 1, Arsura, E. & Greenberg, A.: Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis. (1988). *18*, 29-37.
- 2, Konig, G., Behr, J. & Luderschmidt, C.: New knowledge on the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in scleroderma. (1990). *49*, 279-283.
- 3, Nagy, Z. & Czirják, L.: Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma). (1997). *16*, 454-460.
- 4, Steen, V., Powell, D. & Medsger,TA,Jr: Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. (1988). *31*, 196-203.
- 5, Caputi, M., Guarino, C., Perna, F., Grella, E., Muto, M. & Marzo, C.: Correlation between functional and radiographic data, and broncho- alveolar cytology in patients with diffuse interstitial lung disease. (1998). *89*, 203-210.
- 6, Dévényi, K. & Czirják, L.: High resolution computed tomography for the evaluation of lung involvement in 101 patients with scleroderma. (1995). *14*, 633-640.
- 7, Czirják, L., Szolnoki, E., Nagy, Z. & Szegedi, Gy.: Changes in pulmonary function in systemic sclerosis. *Postgrad Med J.* (1992). *68*, 388.
- 8, White, B., Moore, W. C., Wigley, F. M., Xiao, H. Q. & Wise, R.A.: Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* (2000). *132*, 947-54.
- 9, Kobayashi, J. & Kitamura, S.: Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. (1996). *109*, 1276-1282.
- 10, Kunitake, R., Kuwano, K., Yoshida, K., Maeyama, T., Kawasaki, M., Hagimoto, N. & Hara, N.: KL-6, surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary sarcoidosis. (2001). *68*, 488-495.
- 11, Ohnishi, H., Yokoyama, A., Kondo, K., Hamada, H., Abe, M., Nishimura, K., Hiwada, K. & Kohno, N.: Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and

monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. (2002). 165, 378-381.

12, Kumánovics, G., Minier, T., Radics, J., Pálincas, L., Berki, T. & Czirják, L.: Comprehensive investigation of novel serum markers of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and dermato/polymyositis. Clin Exp Rheumatol (2008). 26, 414-20.

13, Kumánovics, G., Görbe, É., Minier, T., Simon, D., Berki, T., Czirják, L.: KL-6 szerológiai marker vizsgálata szisztémás sclerosisos betegek pulmonális érintettségében. Magyar Reumatológia (2009). 3. szám, .

14, Minier, T., Nagy, Z., Bálint, Zs., Farkas, H., Radics, J., Kumánovics, G., Czömpöly, T., Simon, D., Varjú, C., Németh, P., Czirják, L.: Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. Rheumatology (2010). *accepted: RHE-09-1125.R1*, .

15, Nagy, Z., Balint, Z., Farkas, H., Radics, J., Kumánovics, G., Minier, T., Varjú, C. & Czirják, L.: Establishment and partial validation of a patient skin self-assessment questionnaire in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) (2009). 48, 309-14.

16, Lensmar, C., Elmberger, G., Sandgren, P., Skold, C. & Eklund, A.: Leukocyte counts and macrophage phenotypes in induced sputum and bronchoalveolar lavage fluid from normal subjects. (1998). 12, 595-600.

17, Vatrella, A., Bocchino, M., Perna, F., Scarpa, R., Galati, D., Spina, S., Pelaia, G., Cazzola, M. & Sanduzzi, A.: Induced sputum as a tool for early detection of airway inflammation in connective diseases-related lung involvement. Respir Med (2007). 101, 1383-9.

18, Abraham, D., Vancheeswaran, R., Dashwood, M., Rajkumar, V., Pantelides, P., Xu, S., du Bois, R. & Black, C.: Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. (1997). 151, 831-841.

19, Denton, C. & Black, C.: Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. (2003). 29, 335-49, vii.

20, Vancheeswaran, R., Magoulas, T., Efrat, G., Wheeler Jones, C., Olsen, I., Penny, R. & Black, C.: Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? [see comments]. (1994). 21, 1838-1844.

- 21, King, T. E. J., Behr, J., Brown, K. K., du Bois, R. M., Lancaster, L., de Andrade, J. A., Stähler, G., Leconte, I., Roux, S. & Raghu, G.: BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2008). 177, 75-81.
- 22, Czirják, L., Kumánovics, G., Varjú, C., Nagy, Z., Pákozdi, A., Szekanecz, Z. & Szűcs, G.: Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* (2008). 67, 59-63.
- 23, Faludi, R., Komócsi, A., Bozó, J., Kumánovics, G., Czirják, L., Papp, L. & Simor, T.: Isolated diastolic dysfunction of right ventricle: stress-induced pulmonary hypertension. *Eur Respir J* (2008). 31, 475-6.
- 24, Komócsi, A., Pintér, T., Faludi, R., Magyari, B., Bozó, J., Kumánovics, G., Minier, T., Radics, J. & Czirják, L.: Overlap of coronary disease and pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* (2010). 69, 202-5.
- 25, Kumánovics, G., Minier, T., Radics, J., Varjú, C., Czirják, L.: Szerológiai markerek vizsgálata szisztémás autoimmun betegségek pulmonális érintettségében. *Magyar Reumatológia* (2006). 3. szám.
- 26, Lamprecht, P., Kumánovics, G., Mueller, A., Csernok, E., Komócsi, A., Trabandt, A., Gross, W. & Schnabel, A.: Elevated monocytic IL-12 and TNF-alpha production in Wegener's granulomatosis is normalized by cyclophosphamide and corticosteroid therapy. (2002). 128, 181-186.
- 27, Ogura, Y., Inohara, N., Benito, A., Chen, F., Yamaoka, S. & Nunez, G.: Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *J Biol Chem* (2001). 276, 4812-4818.
- 28, Sütő, G., Nagy, Zs., Karádi, O., Kiss, Cs., Kumánovics, G., Lővei, Cs., Nagy, Z., Nusser, N., Varjú, C., Czirják, L.: A CARD15/NOD2 gén három mutációjának vizsgálata Wegener-granulomatózisos betegeken és egészséges kontrollokon. *Magyar Reumatológia* (2004.). 3. szám.