

A glükokortikoid receptor polimorfizmusok szisztémás autoimmun betegségekben

Doktori értekezés

Dr. Bazsó Anna

Semmelweis Egyetem
Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kiss Emese, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Horváth Csaba, DSc., egyetemi tanár,
Dr. Pulai Judit, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szabó Attila, DSc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nagy Zsolt, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Sallai László, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest
2019

TARTALOMEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2. BEVEZETÉS	9
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	11
3.1. Szisztémás lupus erythematosus.....	11
3.1.1. Etiológia.....	12
3.1.2. Pathogenezis.....	15
3.1.3. Klinikai tünetek.....	19
3.1.4. Diagnózis.....	29
3.1.5. Prognózis.....	31
3.1.6. Terápia.....	33
3.2. Rheumatoid arthritis.....	35
3.2.1. Etiológia.....	36
3.2.2. Pathogenezis.....	38
3.2.3. Klinikai tünetek.....	40
3.2.4. Diagnózis.....	41
3.2.5. Prognózis.....	42
3.2.6. Terápia.....	42
3.3. A glükokortikoidok élettani hatásai.....	45
3.4. A glükokortikoid receptor (GR).....	46
3.4.1. A glükokortikoid receptor szerepe a szteroid érzékenység szövet szintű szabályozásában.....	46
3.4.2. A glükokortikoid receptor szerkezete, működése, izoformái.....	47
3.4.3. A glükokortikoid receptor gén polimorfizmusai.....	48
3.4.3.1. A <i>BcII</i> polimorfizmus.....	50
3.4.3.2. Az N363S polimorfizmus.....	50
3.4.3.3. Az A3669G polimorfizmus.....	51
3.4.3.4. Az ER22/23EK polimorfizmus.....	51
3.5. A glükokortikoid receptor szerepe és hatása szisztémás autoimmun betegségeken.....	52

3.5.1. A glükokortikoid receptor szerepe és hatása szisztémás lupus erythematosusban.....	53
3.5.2. A glükokortikoid receptor szerepe és hatása rheumatoid arthritisben.....	54
4. CÉLKITŰZÉSEK.....	55
5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....	56
5.1. Vizsgált betegcsoportok.....	56
5.1.1. Szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek adatai.....	56
5.1.2. Rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adatai.....	56
5.2. Klinikai vizsgálatok és kémiai laborvizsgálatok.....	57
5.3. Immunszerológiai vizsgálatok.....	58
5.4. Betegség specifikus klinikai vizsgálatok.....	59
5.5. Molekuláris genetikai vizsgálatok.....	59
5.5.1. Perifériás vérmintából történő DNS izolálás.....	59
5.5.2. A <i>BclI</i> polimorfizmus kimutatása allél specifikus PCR módszerrel.....	60
5.5.3. Az N363S polimorfizmus kimutatása allél specifikus PCR módszerrel.....	62
5.5.4. Az A3669G polimorfizmus kimutatása valós idejű PCR módszerrel.....	64
5.6. Statisztikai módszerek.....	65
6. EREDMÉNYEK.....	66
6.1. A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek eredményei.....	66
6.1.1. A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek és a kontroll személyek demográfiai adatai.....	66
6.1.2. A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek immunszerológiai vizsgálati eredményei.....	67
6.1.3. A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek klinikai paraméterei....	68
6.1.4. A GR gén <i>BclI</i> , N363S és A3669G polimorfizmusának allélgyakorisága szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegekben és a kontroll személyekben.....	68
6.1.5. A humán glükokortikoid receptor gén általunk vizsgált polimorfizmusainak összefüggése szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek klinikai és immunszerológiai paramétereivel.....	70
6.1.5.1. A <i>BclI</i> polimorfizmus kapcsolata a klinikai tünetekkel.....	70
6.1.5.2. Az N363S polimorfizmus kapcsolata a klinikai tünetekkel.....	71

6.1.5.3. Az A3669G polimorfizmus kapcsolata a klinikai tünetekkel.....	71
6.2. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek eredményei	72
6.2.1. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek és kontroll személyek demográfiai adatai	72
6.2.2. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek immunszerológiai vizsgálati eredményei	72
6.2.3. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek demográfiai és betegség-specifikus paraméterei	73
6.2.4. A GR SNP-k allélfrekvenciái.....	75
6.2.5. A különböző genotípusok és az immunszerológiai paraméterek közötti asszociációk.....	76
7. MEGBESZÉLÉS.....	78
8. KÖVETKEZTETÉSEK	85
9. MAGYAR NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÓ	87
10. ANGOL NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÓ (ENGLISH SUMMARY)	88
11. IRODALOMJEGYZÉK.....	89
12. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE	104
12.1. A Doktori értekezéshez kapcsolódó közlemények	104
12.2. A Doktori értekezéstől független közlemények.....	104
12.3. Függelék.....	107
13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	108

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

11 β -HSD: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenáz

a./v. centrális: arteria/véna centralis

ACLE: acut cutan lupus erythematosus

ACPA: anti-citrullinált protein antitest

ACR: American College of Rheumatology

ACTH: adeno-kortikotrop hormon

ADAMTS: denotes a disintegrin metalloprotease with thrombospondin-1-like domains

AF-1: ligand-független transzaktivációs domain

AF-2: ligand-függő transzaktivációs domain

ANA: antinukleáris antitestek

anti-B2GPI: anti-Beta2-glükoprotein

anti-CCP: anti-citrullinált peptid

anti-dsDNS: anti-dezoxiribonukleinsav

anti-La: anti-Sjögren's-szindróma antigén B

anti-NR2: glutamát receptor antitestek

anti-RNP: ribonucleoproteinek elleni antitest

anti-Ro: anti-Sjögren's-szindróma antigén A

anti-Sm: anti-Smith

anti-SSA: Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A

anti-SSB: Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B

anti-TNF α : anti-tumor nekrozis alpha

APC: antigén-prezentáló sejtek

APS: antifoszfolipid szindrómával

AZA: azathioprin

B7: perifériás membrán protein 7

BAFF: B-sejt aktiváló faktor

Bcl-2: B-cell lymphoma 2

BILAG: British Isles Lupus Assessment Group

BlyS: B-sejt stimulátor

C1q: komplement 1q ellenes antitest

C2: C2 komplement
C4: C4 komplement
CCLE: chronicus cutan lupus erythematosus
CD: cluster of differentiation
CD40/40L: cluster of differentiation 40/40 ligand
cGR: intracelluláris glükokortikoid receptor
CH50: totál komplement szint
CMV: cytomegalovírus
CNS: central nervous system / központi idegrendszer
CR1: komplement receptor 1
CRP: C-reaktív protein
CTLA-4: cytotoxikus T-limfocita-asszociált protein 4
CX3CL1: NF κ B-mediált fractalkine gén
csDMARDs: konvencionális betegség lefolyását módosító antireumás gyógyszerek
DAMP: damage-associated molecular pattern
DAS28: 28 ízületi betegség aktivitási index
DBD: központi DNS-kötő domaint
DHEA: dehydroepiandrosteron
Dkk-1: dickkopf-1
DLE: discoid lupus erythematosus
DMARD: betegség lefolyását módosító antireumás gyógyszerek
DNS: deoxiribonukleinsav
EBV: Epstein-Barr vírus
ECLAM: European Consensus Lupus Activity Measure
EDTA: Ethylen-diamin-tetra-aceát sav
ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay
EULAR: European League Against Rheumatism
FASL: Fas ligand
FcR: Fc receptor
Fc γ RIIA: IgG Fc receptorok IIA
Fc γ RIIIA: IgG Fc receptorok IIIA
Fc ϵ RI: high-affinity IgE receptor

FGF: fibroblast growth factor
GC: glükokortikoidok
GFR: glomeruláris filtrációs ráta
GM-CSF: granulocyte–macrophage colony-stimulating factor
gp110: glikoprotein 110
GR: glükokortikoid receptor
GREGs: glükokortikoid-érzékeny régió
HA: hinge-régió
HA: hyaluronan
HAQ: egészségi állapotot kiértékelő kérdőív
HCV: Hepatitis C vírus
HERV: human endogén retrovírusok
HLA: humán leukocytá antigén
HPA: hypothalamo-hypophysealis
HSP90: hő-sokk proteinből
HTLV: humán T-sejtes leukaemia-lymphoma vírus
IFN- α : interferon- α
IFN- β : interferon- β
IFN α : interferon alpha,
IFN γ : interferon gamma
Ig: immunglobulin
IGF-1: insulin-like growth factor-1
IgG: immunglobulin G
IgM: immunglobulin M
IL: interleukin
IL1RA: interleukin 1 receptor A
IL23R: interleukin 23 receptor
IL2RA: interleukin-2 receptor A
Immunglobulin Gm: immunglobulin nehéz lánc
Immunglobulin Km: immunglobulin könnyű lánc
IRF: interferon regulátor faktor
IU: international unit/nemzetközi egység

I κ B: κ B inhibitor
JAK1: Janus kinase 1
K: lysin
LBD: C-terminális ligand kötő domain
LE: lupus erythematosus
MBP: mannóz-kötő fehérje
MCP: metacarpo-phalangealis
MHC: major hisztokompatibilitási rendszer,
MMF: mycofenolat mofetil
MMP: mátrix-metallo-proteináz
MR: mágneses rezonancia
mRNS: messenger ribonuklein sav
MTX: methotrexate
MuR: mutáns reverz
NF κ B: nukler factor kappa-light chain enhancer of activated B cells
NK: natural killer
NLR: nucleotide-binding oligomerization domain–like receptor
NLS: nuclearis lokalizációs jel
NP: idegrendszeri érintettség
NPSLE: neuropsychiatric/ központi idegrendszeri érintettségű SLE
NSAID: nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek
ORFI: Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
PAMP: pathogen-associated molecular pattern
PAR2: protease-activated receptor 2
PBMCs: perifériás mononukleáris sejtek
PCR: polimeráz láncreakció
PDCD1: programozott sejt halál 1
PDGF: platelet-derived growth factor
PED: prednisolon
PIP: proximalis interphalangealis
PTPN22: protein tyrozin foszfatáz
R: arginin

RA: rheumatoid arthritis
RANK: nuclearis-faktor- κ B receptor aktivátor
RF: reuma faktor
RNS: ribonukleinsav
Rtg: Röntgen
SCLE: subacut cutan lupus erythematosus
SD: standard deviáció
SLAM: Systemic Lupus Activity Measure
SLE: szisztémás lupus erythematosus
SLEDAI: Disease Activity Index
SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinic
SNP: single nucleotid polymorphism
SRI: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Responder Index
STAT: signal transducer and activator of transcription
Stat5: Signal transducer and activator of transcription 5
Stat5-RE: Stat5-érzékeny rész
TALL-1: APOL-related leukocyte expressed ligand
TGF- β : transforming growth factor β
Th0: helper T sejt 0
Th1: T helper sejt 1
Th17: T helper sejt 17
Th2: T helper sejt 2
TLR: Toll-like receptor TLR
TNFAIP3: tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3
TNF- α : tumour necrosis factor alpha
TPR: tetratricopeptid ismétlődésű
TTT: Treat-to-Target/célterápia
U: unit/egység
UV: ultraviola
VEGF: vascular endothelial growth factor
 κ B-RE: κ B-érzékeny rész

2. BEVEZETÉS

A szisztémás autoimmun betegségek, krónikus lefolyású, számos szervi manifesztációval járó, az immunrendszer diszregulációjával jellemezhető kórképek. Az utóbbi évek sikeres kutatásainak köszönhetően egyre több ismerettel rendelkezünk a patomechanizmust tekintve, azonban az autoimmun betegségek pontos etiológiája még mai napig tisztázatlan (1).

A glükokortikoidok (GC), a legtöbb esetben elsőként választott, sikeresen alkalmazott, költség-hatékony gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív terápiás szerek számos autoimmun betegségben. Ugyanakkor emellett, hogy klinikailag és molekulárisan is igazolt immunmoduláns hatékonyságuk, a mellékhatásaik nem elhanyagolhatóak, főként, ha a terápiás alkalmazásuk hosszabb időtartamot vesz igénybe (2).

Az elsőként adott szintetikus szteroidot, a kortizolt 1948-ban kapta egy beteg, akit rheumatoid arthritis miatt kezeltek a St. Mary's Hospital-ban, Duluth-ban. Két évvel később, Edward Kendall, Tadeus Reichstein, és Philip Hench Nobel-díjat kapott a kortizol izolálásában, szintézisében és alkalmazásában elért eredményeiért és munkásságáért (3). Ezen túlmenően rendkívüli jelentőséggel bírt a GC gyulladáscsökkentő hatásának felfedezése és gyulladáscsökkentő hatása. Azóta, a GC-at széles körben használjuk számos autoimmun és gyulladásos betegségben. Az Egyesült Államokban 2008-ban mintegy 44 millió vényt írtak fel, így látható, hogy a különböző indikációkban (per os, helyileg vagy inhalációs) alkalmazott GC ezidáig is standard medikációként maradt meg: transzplantáció után, súlyos allergiás reakciók során, asthmában, autoimmun flare során, és kemoterápiában adott szupplementációs kezelésként (4). A szteroidok hatásmechanizmusa, immunszuppresszív és molekuláris hatása szerteágazó, pontos ismerete jelenleg is kihívások elé állítja a kutatókat és klinikusokat egyaránt.

A glükokortikoidok endogén gyulladáscsökkentő hatása, illetve annak elmaradása szintén hozzájárul bizonyos betegségek - köztük az autoimmun kórképek – megfékezéséhez, illetve hiánya vagy a rendszer sérülése esetén ezek kialakulásához

vezethet. A szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó szisztémás lupus erythematosus és rheumatoid arthritis patogenezisében a hypothalamo-hypophyees rendszer károsodása, ezáltal az adrenokortikotrop hormon és kortizol szint eltolódása jelentős szerepet tölt be (5). Mind az exogén, mind az endogén glükokortikoidok a sejten belül intracelluláris glükokortikoid receptorokhoz (cGR) kötődve GC-cGR komplexeket hoznak létre, majd a nucleusba transzlokálódnak és mint egy homodimer a DNS megfelelő részéhez kötődnek. Transzkripciós és transzlációs folyamatok indulnak el, melynek hatására gyulladáscsökkentő és immunregulátor proteinek képződnek. Emellett a GC-cGR komplex képes a pro-inflammatorikus mediátorok képződését közvetlenül is gátolni számos folyamaton keresztül (6).

A glükokortikoidoknak a klinikumban is ismert gyors hatásáért elsősorban valószínűleg nem a genom-szintű szabályozás, hanem egyéb GR rendszer a felelős. A betegségek kialakulása, lefolyása, klinikai manifesztációk megjelenése azonban - eddigi tanulmányok alapján - mégis jelentős mértékben a DNS-szintű szabályozástól függnek (7). Munkámban a glükokortikoid receptor polimorfizmusokat, a transzkripciós és transzlációs folyamatokat meghatározó allélvariánsok jelenlétét, illetve ezek klinikumra gyakorolt hatását vizsgáltam szisztémás lupus erythematosusban és rheumatoid arthritisben. Az endogén glükokortikoid-szint csökkenés illetve rezisztencia hozzájárulhat az autoimmun betegségekhez. Ugyanez a rendszer lehet részben felelős a terápiás céllal bevitt exogén glükokortikoid terápiás hatásáért, a gyulladáscsökkentő folyamatok gátlásáért. Habár még az exogén úton bevitt szteroid komplex hatásmechanizmusa sem teljesen ismert, az endogén glükokortikoid autoimmun és egyéb betegségekre kifejtett hatása a leírt és bizonyított eredmények ellenére is sok kérdést és további kutatási célpontot állít elénk (8).

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

3.1. Szisztémás lupus erythematosus

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) olyan ismeretlen eredetű, szisztémás autoimmun megbetegedés, amelyre jellemző az immunreguláció komplex zavara, számos szervi érintettség, színes klinikum. A klinikumra jellemző a hullámzó kórlefolyás, krónikus progresszió és heterogén klinikai fenotípusok (9). A lupus, mint betegség története három nagy korszakra bontható. Az első, a „klasszikus periódus” (1230-1856) Smith és Cyr által került leírásra 1988-ban. Ebben az időszakban ezt a betegséget leginkább a lupus vulgaris, lupus profundus, discoid lupus, és a fotoszenzitív malar rash-ról vagy pillangó erythemáról ismerték fel. A „lupus”, mint fogalom egy XIX. századi orvostól, Rogeriustól eredeztethető, akit az arcokon észlelt erozív laesiók az - akkor még nem ritka - farkas-harapás által okozott sebre emlékeztette. A klasszikus bőrtünetek széles spektrumú megjelenését Thomas Bateman brit orvostanhallgató írta le, aki Robert William bőrgyógyász tanítványa volt a korai XIX. században. Ugyancsak ezeket a tüneteket diagnosztizálta a francia Cazenave - Laurent Bielt bőrgyógyász hallgatója - a XIX. század közepén és a magyar származású Kaposi Mór, aki Fernand von Hebra, bécsi bőrgyógyászati klinika tanárának volt a diákja a XIX. század végén. A második, a „Neoklasszikus era” 1872-ben kezdődött, amikor már Kaposi Mór a betegség szisztémás jellegét is felismerte. Kaposi a lupust két nagy csoportra osztotta megkülönböztetve a discoid és a disszeminatív formát. A lupust, mint szisztémás betegség létezését és jogosultságát 1904-ben Baltimorban Osler és Bécsben Jadassohn erősítette meg. A következő harminc évben már patológiai tanulmányokban is leírásra került a Libman-Sacks endocarditis, a glomerulonephritisekre jellemző félholdképződés, amely elváltozásokat Klemperer és munkatársai mutattak ki 1941-ben szövettani vizsgálatokkal. A „kollagén vascularis betegség” terminus mintegy hetven évvel élte túl ezeket a vizsgálati eredményeket. A harmadik, a „modern era-t” 1948-tól az LE sejtek felfedezésétől napjainkig számítjuk. Tulajdonképpen ez a mérföldkő jelentette az immunológia, mint tudomány megjelenését, valamint ez vezetett a kortizon, mint terápiás eszköz felfedezéséhez, és alapjaiban változtatta meg a lupus természetéről vélt hipotézist. A másik nagy mérföldkővet az antitestek felfedezése

jelentette, amely már a kollagén-eredetű betegségekre jellemező volt. Természetesen Friou-nak és az általa kifejlesztett immunfluoreszcens technikának köszönhetően a különböző, SLE-re specifikus vagy jellemző antitestek kimutatásával, valamint az állatmodellekkel és a genetikai kutatásokkal lényegesen közelebb kerültünk a lupus etiopathogenezisének megértéséhez (10-11).

3.1.1. Etiológia

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) krónikus, relapsusokkal járó, gyulladásos kórkép, amely a szervezet bármely szervét vagy szövetét érintheti, és amely betegség elsősorban a 20-30 közötti életévben jelentkezik. Patomechanizmusát tekintve alapvetően jellemző a szervezet saját sejteit, szöveteit toleráló és felismerni képes immunsejtek, immunmechanizmusok károsodása során képződött autoantitestek és immunsejtek rendellenes megjelenése, folyamatos képződése és lerakódása (12). Az SLE nem számít ritka megbetegedésnek a nők körében (9-10:1), Európában minden 1000 nőből 1, míg Afrikában ennek négyszerese az előfordulása. Férfiak körében sokkal ritkább az SLE megjelenése, a betegek mintegy 10%-a csupán férfi (9, 12). Habár a pontos patomechanizmus nem ismert és a nők körében gyakoribb megbetegedés, míg a férfiaknál sokkal súlyosabb formában jelenik meg. Bizonyos feltételezések és kutatások szerint az SLE kialakulása és női nemben történő gyakorisága lehet 1) X monoszómia, 2) maternalis-fetalis kimerizmus, 3) ferde (skewed) X inaktiváció, 4) női mozaicizmus, azonban igazán egyik kapcsoltság sincs teljes mértékben alátámasztva (13). Mindkét nemben azonban igazolt az ösztrogén metabolizmusának zavara, melynek eredményeként fokozott a 16 α -oestrone hydroxyláció és szignifikánsan emelkedett a 16 α - hydroxyoestrone koncentráció, emellett SLE-s nők esetében alacsony plazma androgénszintet (beleértve a testosterone, dihydrotestosterone, dehydroepiandrosteron (DHEA), és a dehydroepiandrosterone szulfát szinteket) mértek számos esetben. Érdekes, hogy az androgén szint inverz korrelációt mutat a betegség aktivitással. Férfi SLE-s betegek esetében alacsony plazma tesztoszteron és emelkedett luteinizáló hormon szint igazolódott. Mindezek alapján tehát a kifejezett ösztrogén és egy nem megfelelő androgén hormon aktivitás mind férfiakban, mind nőkben hozzájárulhat az SLE-s tünetek kialakulásához (14-15).

Szintén mindkét nemre jellemző hormonális eltérés a hyperprolactinaemia, amely pozitív korrelációban áll a betegség aktivitásával. Etiológiai és patológiás szerepét az is bizonyítja, hogy a bromocriptint sikeresen alkalmazták súlyos, életveszélyes lupusos aktivitás esetén (15).

Számos gén aktiválódása illetve inaktiválódása járulhat hozzá az SLE kialakulásához és csupán a betegek kis százalékánál (<5%) jelenthetjük ki, hogy egy gén felelős a lupus kialakulásáért. Jelenlegi álláspont szerint leginkább 4 gén szükséges a betegség kialakulásáért. A DR2 és DR3 gének mellett a MHC II asszociáció kiemelten fontos és szoros kapcsolatot mutat az anti-Sm, anti-Ro, anti-La, anti-RNP és az anti-DNS antitestekkel, míg az MHC III gének a C2, C4 komplementek csökkenésével mutatnak összefüggést bizonyos etnikai csoportokban. Ezek mellett számos, nem-MHC gén is kapcsolatba hozható a lupus kialakulásával. Ezek közül kifejezetten fontos szerepet töltenek be a mannóz-kötő fehérje (MBP), tumour necrosis factor α (TNF- α), a T sejt receptor, interleukin 6 (IL-6), komplement receptor 1 (CR1), immunglobulin Gm és Km allotípusok, Fc γ RIIA, Fc γ RIIIA (IgG Fc receptorok), és a hő-sokk protein 70 képződéséért felelős gének. Fontos megjegyezni, hogy ezek a gének bizonyos etnikai csoportokban sokszor eltérő klinikai tüneteket is képesek indukálni (16).

A környezeti faktorok szintén szerepet játszanak az SLE kialakulásában. A női nem dominanciáján kívül az UV fény expozíció patológiai szerepe rendkívüli jelentőségű. Azon SLE-s betegek, akik UV-fény expozíciónak lettek kitéve, mintegy 70%-ának jelentkezik betegség aktivitás. A B spektrumú fény valószínűleg a károsító vagy aktiváló faktor, míg az A spektrumú védő szereppel bír ebben a betegségben. UV fény hatására a DNS timin tartalma megnő, amely így sokkal immunogénebbé válik. Ezen kívül UV fény hatására a keratinocyták apoptózisa is kifejezettebb. (17).

A vírusok kiemelt szereppel bírnak a betegség megjelenésében és súlyosságában (18). Az Epstein-Barr vírus (EBV) SLE-t provokáló illetve az SLE-s fellángolásban betöltött szerepe is számos kutatás és megfigyelés alapján bizonyított. Ugyanakkor felvetődött az a kérdés is, hogy egyértelműen az EBV fertőzés stimulálja a betegség kialakulását, fellángolását, vagy maga a betegség hajlamosít EBV fertőzésre.

Megfigyelték ugyanis, hogy azok a gyerekek, akik SLE-sek voltak 50-szer gyakrabban fertőződtek meg EBV vírussal, szemben azokkal, akiknek nem volt SLE-jük (19). Női nemben a celluláris és humorális immunválasz aktivitása virális infekciók után sokkal erőteljesebben jelentkeznek, illetve ugyancsak markánsabbak az antitestek, a gyulladásos citokinek és a T-sejtek képződése a vírusos fertőzést és a vakcinációt követően is. A nemi dimorfizmus azonban itt is megnyilvánul, ugyanis vírushordozás esetén a Toll-like receptor (TLR7) ligand indukálta interferon-gamma (IFN α) termelődés, a különböző chemokinek, citokinek és a plazmacytoid dendritikus sejtek sokkal magasabb koncentrációban mérhetőek nőkben, mint férfiakban (20). Az EBV-n kívül a Hepatitis C vírus (HCV), a humán T-sejtes leukaemia-lymphoma vírus (HTLV), a human endogén retrovírusok (HERV), úgymint a HRES-1, ERV-3, HERV-E 4-1, HERV-K10 és a HERV-K18 kiemelkedő jelentőségűek az SLE patogenezisében (18).

A környezeti faktorok közül a gyógyszerek tudnak leginkább lupus-szerű szindrómát kiváltani. A mintegy 100 gyógyszer közül azonban leginkább kettő, a procainamid és a hydralazine jelent magas kockázatot lupus kialakulására, ezen belül is a kettős-szálú DNS elleni antitestek, hypokomplementaemia és a glomerulonephritis előfordulásában van szerepük. Igazolták, hogy a DNS metiltransferáz enzim aktivitásának módosítása révén hypometilációt okoznak, hasonlóan, mint az egyik legismertebb epigenetikai folyamat (21). A kemikáliák közül a szilikont, a higanyt, peszticideket (aldrin, chlordane, dieldrin, endrin, heptachlor, lindane, herbicide bromoxynil) bizonyos mosószereket, kozmetikumokat hoznak összefüggésbe az SLE kialakulásával. Érdekes, hogy a legtöbb környezeti faktor, mint provokáló tényező szintén nem azonos mértékben kerül kifejeződésre nők és férfiak esetében. Így az azbeszt és a higany inkább nőkben, míg a peszticidek, illetve az ultraibolya sugárzás inkább a férfiak esetében váltanak ki lupus-szerű tüneteket (22). Utóbbi idők egyik érdekes megfigyelése bizonyos állatmodellek alapján, hogy a kalória restriktió (megszorítás) a szisztémás gyulladásos, így a lupusos tünetekre is pozitív, jótékony hatással lehet (23).

Összefoglalásként elmondható, hogy a környezeti faktorok, a hormonok és nemi kromoszómák együttesen járulhatnak hozzá az SLE kialakulásához.

3.1.2. Pathogenezis

Az erek gyulladáshoz vezető folyamata és ennek következményeképpen létrejött occlusiv vasculopathia valamint immunkomplex lerakódás alapvető patológiai folyamata az SLE kialakulásának (24). Kulcsfontosságú szereppel bír az irregulárisan képződő autoantitestek keletkezése és az ezek által gerjesztett, sokszor irreverzibilis folyamatok beindítása és regnálása. Ezek az antitestek közvetlenül olyan saját antigének vagy molekulák ellen képződnek, amelyek leginkább a nucleusban, cytoplazmában és a sejtfelszínén találhatóak. A betegségre legjellemzőbb, a klasszifikációs kritériumban is szereplő antinuclearis antitestek a betegek 95% -ban jelen lehetnek (25). Mégis, SLE-re két antitest, az anti-dsDNA, és az anti-Sm antitestek bizonyultak a legspecifikusabb markernek. Míg az anti-dsDNA antitest - amely egyik legjellemzőbb antitest glomerulonephritisben - időről-időre változhat és a betegség aktivitásával is szoros összefüggést is mutathat, addig az anti-Sm antitest rendszerint konstans szereppel bír (26). Lupus nephritiszes betegeket vizsgálva, a vesékben kimutatott anti-dsDNA depozíciók arra utalnak, hogy az immunkomplexek képezik a legfontosabb gyulladáshoz vezető mediátorokat. Az anti-dsDNA antitestek a dsDNA-hez kötődve a glomeruláris membránon átjutva hisztonokkal vagy egyéb glomeruláris antigénnel, mint a C1q-val, nukleoszómával, heparin-szulfáttal és lamininnel kerülnek kapcsolatba. Ezek a folyamatok gyulladáshoz vezető folyamatok beindításával immunkomplex lerakódáshoz vezetnek (27). Két további autoantitest is kiemelkedő jelentőségű SLE-ben: az anti-ribosomális P antitest szoros összefüggést mutat SLE-ben fellépő pszichiátriai manifesztációkkal, különösen pszichózissal, az anti-Ro antitest pedig lupusos anyák újszülöttjeiben előforduló neonatális lupusszal mutat szoros asszociációt. Ez utóbbit kongenitális szívblokk és subacut cutan tünetek, valamint – bár átmeneti, de súlyos – immunhaematológiai manifesztációk jellemzik (28, 29).

Az immunrendszert érintő dysreguláció érinti a T-és B-sejtek, valamint mononukleáris sejteket is. A pathogenezis középpontjában mégis leginkább polyklonális B-sejt szaporulat, autoantitest-képződés, hypergammaglobulinaemia áll, mely az SLE-re jellemző immunkomplexek kialakulásával és szöveti depozíciójával jár együtt (16). A kontrollálatlan B és T-sejt proliferáció legfontosabb stimulátorai a specifikus antigének.

Ezek a már említett saját antigéneken kívül lehetnek a különböző környezeti antigének (kemikáliák, a bakteriális sejtfalat alkotó foszfolipidek, virális antigének) is (30). Fontos szerepe van az antigén prezentáló sejtek felszínén lévő HLA molekuláknak, amelyen keresztül ezek a sejtek – a processzált antigén peptideket bemutatva - képesek aktiválni a T-sejteket. Az aktivált helper T-sejtek képesek stimulálni a B-sejteket, így patológiás antitestképződést idéznek elő (31). Számos citokin és kostimulációs molekulapár is lényeges szerepet játszik a különböző immunológiai és kostimulációs folyamatokban. Az IL-10, az I-es típusú interferon vagy ismertebb nevén interferon alpha ($IFN\alpha$), CD40/40L és a B7/CD28/CTLA-4 rendszer másodlagos jelként vesz részt a gyulladásos kaszkád elindításában (24). Az IL-10 immunregulátor citokin, a monocyták és a dendritikus sejtek működését gátolja, valamint jelentős B-sejt aktiváló hatással is rendelkezik, ugyanakkor ezen sejtek proliferációját, differenciálódását és immunglobulin szekrécióját is képes stimulálni. SLE-s betegeknél konzekvensen magasabb IL-10 szintet mértek szinte minden alkalommal (32). Az $IFN\alpha$ ugyancsak kulcsfontosságú citokin az SLE patogenezisében. A Toll-like receptor 7 (TLR7) képes az egyszálú RNS-t felismerni, majd ezután az interferon regulátor faktor (IRF) 5 és 7 aktivációja illetve $IFN\alpha$ képződése történik. $IFN\alpha$ hatására jelentős dendritikus sejt aktiváció jön létre, amely sejtek az $IFN\alpha$ hatására elveszítik a T-sejt toleranciát szabályozó hatásukat, aktiváló hatásuk érvényesül. Lupusos betegek myeloid dendritikus sejtjei fagocita képességgel rendelkeznek és saját antigéneket képezve T-sejt aktivációt idéznek elő, ez a T-sejt tolerancia elvesztéséhez, autoimmunitáshoz vezet (33). A B-sejtek jelentős antigén prezentáló sejtek, amelyek számos receptor-ligand párost képezve vesznek részt az immunfolyamatokban. Alapvető jelentőségű a CD154-CD40 szerepe a B-sejtek interakciójában, differenciációjában, memória sejtek reaktivációjában, így ennek hatására végül olyan plazma sejtek képződnek, amelyek nagy affinitású ellenanyagot képesek termelni (34). A cytotoxikus T-lymphocytá antigén 4 (CTLA4), a programozott sejt halál 1 (PDCD1) és a protein tyrozin foszfatáz PTPN22 gének polimorfizmusai lehetnek elsősorban felelősek több autoimmun betegség együttes kialakulásáért emberben. A CTLA4 kompetitív és egyben homológ a T-sejt kostimulációs protein CD28-cal. A CTLA4 immunglobulin az immunrendszer „negatív regulátora”, míg a CD28 a T-sejteket stimulálja. Mindkét protein az antigén prezentáló sejtek CD80 vagy CD86 (B7-1 és B7-2 néven is ismert) receptorához való

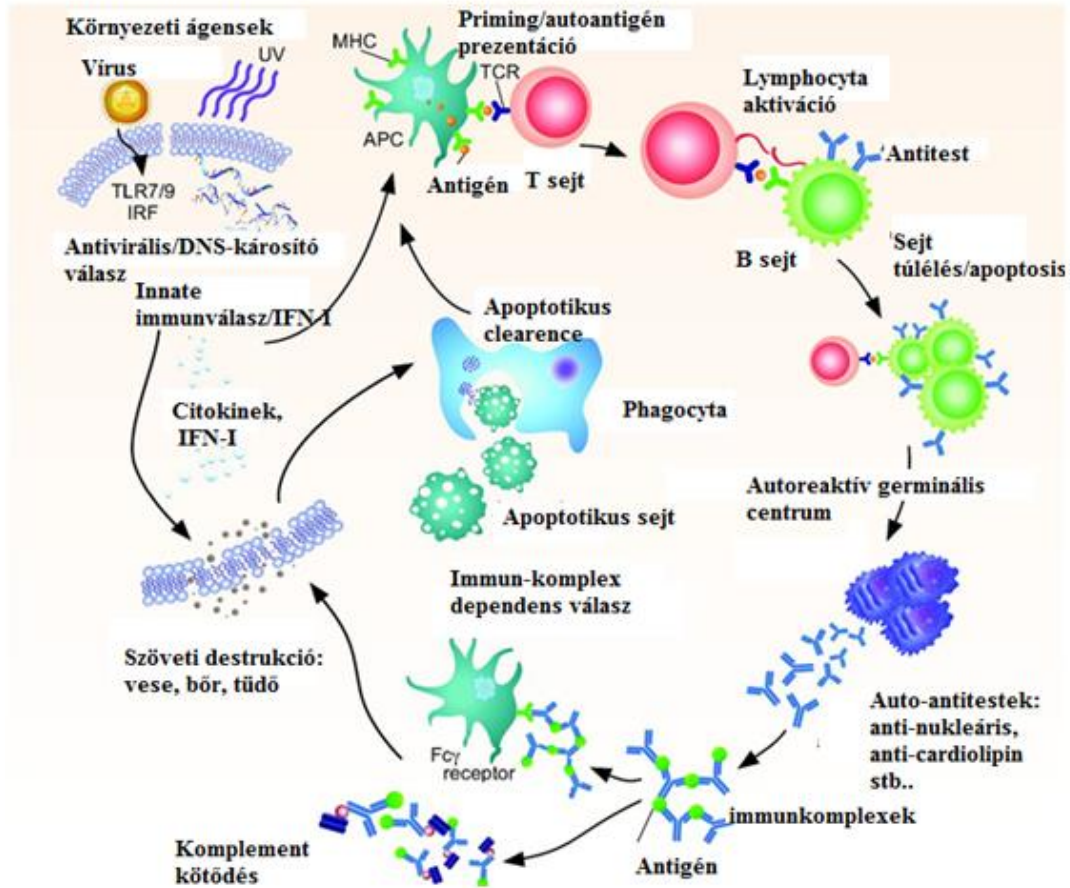
kötődés során fejt ki hatását. Bizonyos CTLA4 promoteren és az 1 exon belüli polimorfizmusok SLE kialakulásához vezethetnek (35).

A B-sejtek apoptózisában bekövetkező regulációs zavarokra utalnak a következő eltérések: a, autoantigének jelenléte, b, akcelerált apoptózis vagy az autoreaktív B-sejtek tartós fennállása és működése (késlelt apoptózis) (36). A B-sejt növekedési faktor fontos szereppel bír a B-sejtek érésében és az immunglobulin szekrécióban. A BlyS- a TNF szuperfamília tagja, amelyet BAFF-nak vagy TALL-1-nek is neveznek- szerepe kiemelkedő bizonyos lymphoproliferatív és lupus-szerű betegségek kialakulásáért azáltal, hogy a Bcl-2 fokozott termelődésével a B-sejtek apoptózisát gátolja (37). A már említett és részletezett ösztadiol és prolaktin is jelentős szerepet játszik a B-sejtek aktivációjában. Ösztadiol és prolaktin hatására bizonyos betegekben a naiv B-sejtek képesek a gátlás alól „kimenekülni” és a periférián tartósan jelen lenni a megnövekedett Bcl-2 koncentráció és egyben a csökkent apoptózis hatására (38-39). A B-sejtek abnormális aktivációja, proliferációja a B-sejtek összes érési stádiumát érintheti, ami SLE-s aktivitás esetén a perifériás vérben is megnyilvánul. SLE-ben a B-sejt a különböző stimulációs ingerekre igen érzékeny, ami a sejten belül detektálható magasabb intracitoplazmatikus kalcium szint alapján is igazolható (40). Ugyanakkor, habár a T-sejtek is aktiválódnak, mind a proliferációs képességük, mind a T-sejtre jellemző IL-2 képződésük csökken, így a perifériás vérben a T-sejtek száma lényegesen alacsonyabb. A károsodott Th1 immunválaszban további szerepet játszhat a Th2 citokinek alacsony szintje, az antigén prezentáló sejt és a T-sejt interakció, a CD8+ T-sejtek és az NK-sejtek immunregulációt szabályozó, szuppresszív folyamatának károsodása, az IL-2 inhibitorok emelkedett szintje és természetesen az IL-2 receptorok alulműködése (41, 42).

Az IL-2-n kívül számos egyéb citokin túlképződése vagy dysregulációja játszik fontos szerepet az aktivációs tényezők között, így az IL-10 és IL-12 citokinek is jelentős B-sejt proliferációt idézhetnek elő, emellett az IFN- γ -hoz hasonlóan a betegség aktivitást is jelezhetik (30,32).

SLE-ben az immuntolerancia elvesztésének alapvető, kulcsfontosságú folyamata tehát az anergia (B-sejtek és T-sejtek) zavara, nagyszámú B-sejt receptor képződése,

masszív citokin kiáramlás, a regulátor sejtek (T-sejtek, NK sejtek) zavara, koncentrációjának csökkenése (30). (1. ábra)



1. ábra: Az SLE patomechanizmusa (Crampton SP, Morawski PA, Bolland S. (2014) Linking susceptibility genes and pathogenesis mechanisms using mouse models of systemic lupus erythematosus. *Dis Model Mech*, 7:1033-46.)

3.1.3. Klinikai tünetek

Mozgásszervek

A betegek 90%-nál fordul elő arthralgia, jellemzően polyarticularis, szimmetrikus és epizodikus megjelenésű. Az arthritisre jellemző elváltozások azonban rendszerint hiányoznak illetve, csak kis mértékben fordulnak elő. A betegek 10%-ban található Jaccoud's arthropathia, ami a rheumatoid arthritistől eltérően nem jár csonterózióval és synovialis hypertrophiával, viszont súlyos deformitásokat okoz. A synovialis folyadékban a fehérvérsejt szám kevesebb, mint 3000/mm³, és többnyire mononuclearis sejtekből áll, legtöbbször RF és ANA pozitív. Az ízületi elváltozások mintegy 1-2%-a megfelel erozív arthritisnek, így teljesítik részben a rheumatoid arthritis kritériumait („Rhupus”) (43-44).

Habár a myalgia, izomgyengeség, és nyomásérzékenység az SLE terápiának mellékhatása is lehet (szteroid terápia vagy pl. chloroquin hatása), azonban a betegek 30-50%-ban izomérzékenység is van. A betegek 5%-ban fordul elő polymyositis/SLE overlap szindróma (45).

Bőrtünetek

Cutan tünetek a betegek 85%-ban fordul elő. Habár a pillangó erythaema az egyik legjellemzőbb bőrtünet, emellett a maculopapularis laesiok, discoid laesiok, heamorrhagiás tüskék, dilatált kapillárisok, bullosus laesiok, angioneurotikus oedema, livedo reticularis, buccalis, nasalis és genitális fekélyek is kialakulhatnak. A bőrtüneteket általában közvetlen napfény is provokálhatja (46). A subacut cutan lupus erythematosusra (SCLE) jellemző fotoszenzitív rash gyakran kapcsolódik anti-Ro antitesttel. Immunglobulin depositumok szintén megjelenhetnek a bőrben is, amelyek leginkább IgG és IgM izotípusúak (47). (1. táblázat)

1. táblázat: SLE bőrtünetek klasszifikációja (Módosított Sontheimer RD klasszifikáció, Provost TT: Cutaneous Manifestation of Rheumatic Diseases. Baltimore, Williams&Wilkins, 1996)

<p>Lupus specifikus</p> <p>Acut cutan LE /ACLE/</p> <ul style="list-style-type: none"> Lokalizált Generalizált <p>Subacut cutan LE /SCLE/</p> <ul style="list-style-type: none"> Anularis Papulosquamosus <p>Chronicus cutan LE /CCLE/</p> <ul style="list-style-type: none"> Klasszikus discoid <ul style="list-style-type: none"> Lokalizált Generalizált Hypertrophiás DLE Lupus panniculitis Mucosális ulceratio Egyéb (L.tumidus, Lichenoid) 	<p>Lupus aspecifikus</p> <p>Cutan vasculáris tünetek</p> <ul style="list-style-type: none"> Vasculitis Leukocytoclasticus Polyarteritis nodosa Papulonodularis mucinosis Degos-betegség-szerű Atrophie blanche-szerű Livedo reticularis <p>Thrombophlebitis</p> <ul style="list-style-type: none"> Raynaud phenomen Erythromelalgia LE-nem specifikus bullosus laesio Szerzett epidermolysis bullosa Dermatitis herpetiformis-szerű bullosus LE Pemphigus erythematosus Porphyria cutanea tarda <p>Urticaria</p> <p>Vasculopathia</p> <p>Anetoderma/cutis laxa</p> <p>Acanthosis nigricans</p> <p>Periungalis teleangiectasia</p> <p>Erythema multiforme</p> <p>Lábfekély</p> <p>Lichen planus</p> <p>Alpecia (nem hegesedő)</p> <p>Sclerodactylia</p> <p>Rheumás csomók</p> <p>Calcinosis cutis</p>
---	---

Veseérintettség

A betegek 40-70%-nál fordul elő veseérintettség a betegség lefolyása során, rendszerint az első két évben jelentkezik. Későbbi előfordulása, megjelenése az első öt év során is, de utána szignifikánsan csökken. A renalis megbetegedés jelentős klinikai és szövettani heterogenitást mutat, a betegek mintegy felénél aszimptomatikus abnormalitásokkal, enyhe haematuriával és proteinuriával indul. A betegek 30%-ban

nephrosis és nephritis alakul ki. Ritkán (5%-ban) alakul ki veseelégtelenség, rapidan progrediáló glomerulonephritis vagy pulmonalis-renalis vasculitis szindróma (48-49).

Jellegzetes kórkép az immunkomplexek és a depozitumok lerakódása intraglomerulárisan, amely leukocytá felszaporodáshoz valamint a renális sejtek aktiválásához és proliferációjához vezet. Mindezek a celluláris és humoralis immunfolyamatok glomeruláris károsodást eredményeznek. Az intenzív gyulladásos folyamat végül necrosis vagy apoptosis révén elpusztítja a renális sejteket és fibrinoid necrosis alakul ki. Néhány betegben, a kapillárisokban olyan mérvű gyulladás keletkezik, amely során a kapillárisok fala megreped, így egy epitheliális, mononuclearis sejtekkel, fibrinnel és kollagénnel kitöltött „üreg” jelentkezik (50).

Számos laboratóriumi és szerológiai eltérés jellemzi, kísérheti a folyamatot. A kreatinin szint és a glomeruláris filtrációs ráta (GFR) változás követése sokkal informatívabb a betegség aktivitásának megítélés szempontjából, mint az abszolút szint meghatározása a betegség adott időpontjában. A különböző mértékű haematuria és proteinuria mellett a cystatin C, anti-dsDNS antitestek, C3 és C4 komplement komponensek bizonyultak eddig a legalkalmasabb paramétereknek a betegség követésére (49-50). (2. táblázat)

2. táblázat: A lupus nephritis szövettani klasszifikációja

	Osztály	Immunkomplexek elhelyezkedése	Mikroszkóposan	Végstádiumú vese kialakulása
I.	Minimális mesangialis	Mesangium	Nincs hypercellularitás	Ritka
II.	Mesangialis proliferatív	Mesangium	Mesangialis hypercellularitás	Ritka
III.	Fokális	Subendothelium	Endo-, illetve extrakapilláris hypercellularitás, glomerulusok >50%-a érintett	10-20%
III (A)	Aktív laesio			
III (A/C)	Aktív és krónikus laesio			
III (C)	Krónikus laesio			
IV.	Diffúz	Subendothelium	Endo-, illetve extrakapilláris hypercellularitás, glomerulusok >0%-a érintett	25-40%
IV-S vagy IV-G	Szegmentális vagy globális			
IV (A)	Aktív laesio			
IV (A-C)	Aktív és krónikus laesio			
IV (C)	Krónikus laesio			
V.	Membranosus	Subepithelium	Bazálmembrán megvastagodása; III-assal és IV-essel együtt lehet jelen	<10%
VI.	Előrehaladott szklerotizáló	Változó	Glomerulusok >90%-a globálisan szklerotizált, nincs aktív gyulladás	Gyakran

Tüdő

Magára az SLE-re jellemző parenchymalis elváltozások a betegek 18%-ban jelentkeznek: ez jellemzően interstitialis pneumonitis, pulmonalis vasculitis, interstitialis fibrosis képében jelentkezik. Ugyanakkor számos, nem-specifikus tünet is megjelenhet: haemorrhagiás alveolitis, alveolaris necrosis, oedema, hyalin membrán, pulmonalis hypertensio, pulmonalis embólia (51). A betegségben előforduló egyéb kórképek is hozzájárulhatnak a pulmonális tünetek kialakulásához, mint az interkurrens infekciók, kongesztív szívbetegség, veseelégtelenség és az oxigén toxicitás. A betegek 50%-ban a pulmonalis funkcionális teszt során csökkent pulmonalis kapacitás mellett dyspnoe, renyhébb diafragma funkció, bazális crepitatio, cyanosis is előfordul (52).

Az SLE-s betegek kisebb százalékában akut lupus pneumonitis alakulhat ki, jellemzően dyspnoe, pleuralis mellkasi fájdalom és köhögés kíséretében. A haemoptysis kevésbé gyakori tünet, de a valódi nektrotizáló alveolaris capillaritisból származó pulmonalis haemorrhagia is ritka kórképnek számít. Azonban tüdőérintettség esetén pleuralis effúzió, pleuritis mintegy 50%-ban fordulhat elő. Az effúzió különböző nagyságú, rendszerint exudatív jellegű (> 3g/100 ml protein tartalmú), ritkán haemorrhagiás és rendszerint a glükóz koncentrációja kétszerese a reumatoid arthritisben előforduló tüdő manifesztációban mérthez képest (53).

Szív

A pericardium abnormalitásai- a pericarditis, vagy pericardialis dörzszőrej- a leggyakoribb kórkép ebben a betegségben. Szövettanilag a fibrinoid degenerációs elváltozásoktól a gyulladással átszőtt extensiv laesiokig terjed a klinikai kép. Az adhezív pericarditis és az extrém nagy effúzió okozta pericardialis tamponád azonban ritka jelenség (54). Habár korábban úgy vélték, a myocardium érintettség - fibrinoid degeneráció, myocardialis infarktus, coronaria stenosis - is ritkább ebben a kórképben, a legújabb MR vizsgálatok, felmérések alapján ez koránt sincs így. A myocardium érintettség a betegségre egyik legjellemzőbb elváltozás, melyhez az accelerált atherosclerosis is jelentős mértékben hozzájárulhat, ez a folyamat akár malignus szívritmuszavarhoz, szívelégtelenséghez vezethet (55). Az endocardium betegségei közé tartozik a billentyűk systolés zöreje (systolés murmur), az SLE-s

beteg 30%-át érinti. A Libman-Sacks endocarditis szintén jellegzetes kórkép SLE-ben, ugyanakkor ritkán okoz klinikailag is szignifikáns tünetet. Erre a kórképre jellemző, hogy fibrinből, trombocytákból, trombocyta elleni antitestből és komplementből képződő kicsi vegetációk jelennek meg a mitrális és tricuspidalis billentyűkön valamint a kisebb vénák falában és az endocardialis laesiokban. Nem elhanyagolhatóak a coronaria betegségek, a coronaritis, coronasclerosis és az acut myocardialis infarktus kialakulása szintén jelentős morbiditási tényező (54,56).

Központi idegrendszer

Az SLE érintheti a központi és a perifériás idegrendszert egyaránt (NPSLE). Az idegrendszeri érintettség (NP) jelenti az egyik major tényezőt a betegség morbiditásában és a mortalitásában egyaránt. A NP tünetek megelőzhetik, kísérhetik vagy követhetik az SLE diagnózisának felállítását. Az esetek 50-60%-ában a betegség első évében megjelennek a NP tünetek, és mintegy 40-50%-ban a betegség aktivitás egyik vezető tünete. Az idegrendszeri érintettség ez idáig a legkevésbé ismert tünet együttes, köszönhetően annak, hogy multiplex kórképről van szó, igen változatos megjelenési formákkal. Az NPSLE prevalenciája 14-75%-ra tehető (57). Azonban fontos szem előtt tartani azt a tényt, hogy az NPSLE-t olykor nehéz elkülöníteni a már alkalmazott kezelés következtében fellépő neurológiai tünetektől is (pl. NSAID okozta aszeptikus meningoencephalitis). A vascularis abnormalitások (microangiopathia, microinfarktuszok), az antitestek (anti-gangliozid antitest, anti-NR2 glutamát receptor antitestek, anti-DNS antitest, antiriboszómális (P) antitest, anti- β 2-glycoprotein I antitest, antiprothrombin antitest és a lupus anticoaguláns) és a gyulladásos mediátorok (interleukin-6, 10, 8 (IL-6, IL-10, IL-8), interferon- α (IFN- α), TNF- α) egyaránt hozzájárulhatnak az NPSLE kialakulásához (58). A különböző felmérések alapján SLE-ben 80%-ban alakul ki kognitív diszfunkció, 8%-ban pszichózis, 28%-ban sensomotoros neuropathia, 1-3%-ban demyelinizáció, myelopathia tranzverza és chorea. A leggyakoribb tünetek (6-51%) tehát a cerebrovasculáris betegségek és a generalizált vagy fokális epilepszia. Ez utóbbi gyakran mutat összefüggést az antifoszfolipid antitestekkel, microangiopathiával, artériás trombózissal és cerebrális infarktussal. A legritkább tünetnek a pszichózis, myelitis, chorea, agyideg tünet és aszeptikus meningitis számít. Természetesen az SLE aktivitás és az antifoszfolipid antitestek

képezik a legjelentősebb rizikó tényezőt a primer NPSLE kialakulásában (59). ACR kritérium rendszer alapján mintegy 19 tünetet sorolunk ebbe a kórképbe (60). (3. táblázat)

3. táblázat: Neuropszichiátriai tünetek szisztémás lupus erythematosusban

KÖZPONTI IDEGRENSZERI TÜNETEK
Aszeptikus meningitis
Cerebrovascularis betegség
Demyelinizációs szindróma
Fejfájás
Chorea
Myelopathia
Epilepsziás rohammal járó megbetegedés
Akut zavarral járó megbetegedés
Szorongással járó megbetegedés
Kognitív diszfunkció
Hangulatváltozás
Pszichózis
PERIFÉRIÁS IDEGRENSZERT ÉRINTŐ MEGBETEGEDÉS
Akut gyulladós demyelinizációs polyneuropathia (Guillan-Barré szindróma)
Autonóm megbetegedés
Mononeuropathia
Myasthenia gravis
Neuropathia (súlyos)
Plexopathia
Polyneuropathia

Gastrointestinalis rendszer

Számos non-specifikus gastroenteralis tünet fordulhat elő. A betegek (leginkább gyerekekben) 20%-ban jelentkezik hasi fájdalom. Nekrotizáló vasculitis okozta colon perforáció, ascites, dyphagia, pancreatitis is előfordulhat, ezek azonban ritkább

előfordulású tüneteknek számítanak. A betegek 30%-ban fordul elő hepatomegalia, májenzim eltérésekkel kísérvé. Ez utóbbiak azonban az SLE terápiának is lehetnek a következményei (61).

Haematológiai elváltozások

Vörösvérsejt vonal

A leggyakoribb elváltozás a normochrom, normocytær anaemia, alacsony vasszinttel és vaskötő kapacitással. Ez összefügghet a krónikus gyulladással, non-steroid gyulladáscsökkentő szerek használatával, amely akár gastroenteralis haemorrhagiához is vezethet. További szövődmény lehet a menorrhagia, amely gyakran thrombocytopeniával jár együtt. Ugyancsak thrombocytopeniával járhat együtt a ritkábban előforduló haemolítikus anaemia, ez utóbbit Ewan's szindrómának nevezzük (62).

Trombocyták

A thrombocytopeniák két típusa jelenhet meg. A krónikus forma az enyhébb lefolyású betegséghez társul. Az akut forma, amely hasonló az idiopathiás autoimmun thrombocytopeniás purpurához, lényegesen nagyobb morbiditással és mortalitással járhat együtt. A betegség lefolyása során jelentkező thrombocyta destrukciót a thrombocyta-elleni antitestek okozhatják leggyakrabban, de lehet következménye splenomegalia kapcsán fokozott szekvesztrációnak is. A thrombopénia okozta vérzékenységen túl gyakori jelenség a trombózisképződés is, különösen - de nem kizárólag – antifoszfolipid antitestek jelenlétében (62-63).

Fehérvérsejtek

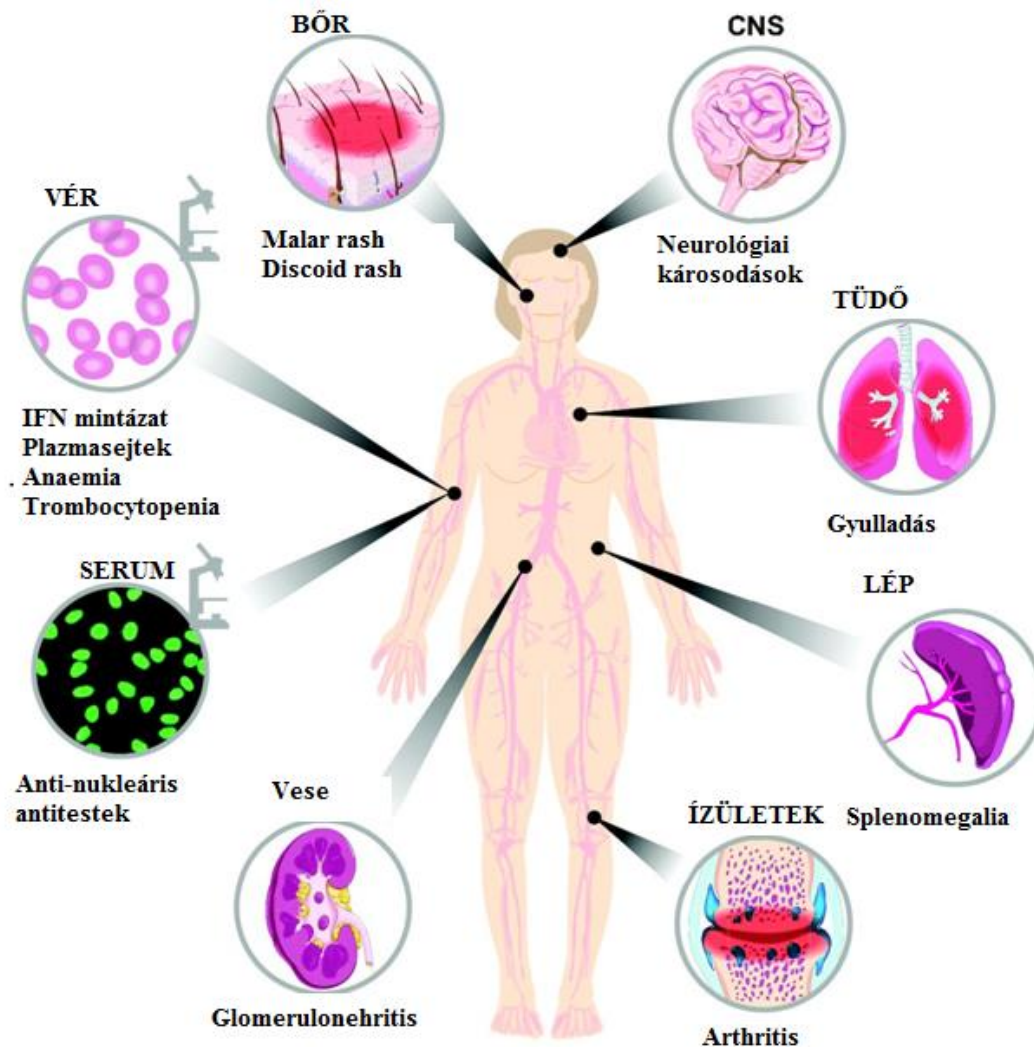
A perzisztens leukopéniát a fehérvérsejt elleni antitestek, csökkent csontvelőműködés, a lépben történő fokozott pusztulásuk és a fokozott komplement aktivitás okozza. Számos, SLE kezelésében használatos immunszuppresszív szer is okozhat leukopéniát (62).

Immunszerológiai elváltozások

A korábbi részben már említett antitestek mellett, a foszfolipid/protein kofaktorok elleni antitestek (lupus anticoaguláns, anti-cardiolipin, β 2 glycoprotein 1 elleni antitestek) mellett a leukocytá, erythrocyta, trombocytá és neuronok elleni antitestek is előfordulhatnak SLE-ben. Jellemző még a hypocomplementaemia, emelkedett akut fázis proteinek, a gamma globulinok és a cirkuláló immunkomplexek jelenléte (64).

Nem specifikus tünetek

A leggyakoribb kórképek közé tartozik a kifejezett gyengeség, fáradékonyság, fogyás, láz, lymphadenopathia, hajhullás, Raynaud szindróma. Láz esetében mindig gondolni kell társuló infekcióra, ez utóbbi – szemben az SLE-s aktivitással - emelkedett CRP szinttel jár, így normál CRP szint rendszerint infekció jelenléte ellen szól. A lymphadenopathia szintén gyanús lehet, ekkor felvetődik a malignitás lehetősége. A generalizált nyirokcsomó megnagyobbodás azonban betegség aktivitás mellett szintén malignitást vagy infektív folyamatot is jelezhet. Splenomegalia a betegek 10%-ban jelentkezik (65). További, SLE-ben előforduló, de nem specifikus tünetnek számít a vasculitis, pancreatitis, lupus hepatitis, pepticus ulcus/gastrointestinalis vérzés, mesenterialis thrombosis/vasculitis, a./v. centrális retinae thrombosis, opticus neuritis, chorioretinitis és a sicca szindróma (61,66-67). (2. ábra)



2. ábra: SLE-ben előforduló manifesztációk (Crampton SP, Morawski PA, Bolland S.(2014) Linking susceptibility genes and pathogenesis mechanisms using mouse models of systemic lupus erythematosus. *Dis Model Mech*, 7:1033-46.)

Alcsoportok SLE-ben

- Neonatális LE
- Subcut cutan LE
- Gyógyszer-indukált LE
- Időskori SLE

SLE szekunder antifoszfolipid szindrómával (APS)

Az SLE-ben előforduló foszfolipid/protein-kofaktor elleni antitestek által okozott tünet együttes, melynek lehetséges klinikai manifesztációi közé tartoznak az artériás és vénás thrombosisok, ismétlődő vetélések és koraszülések, melyek háttérében egyéb okok kizárhatóak (68).

3.1.4. Diagnózis

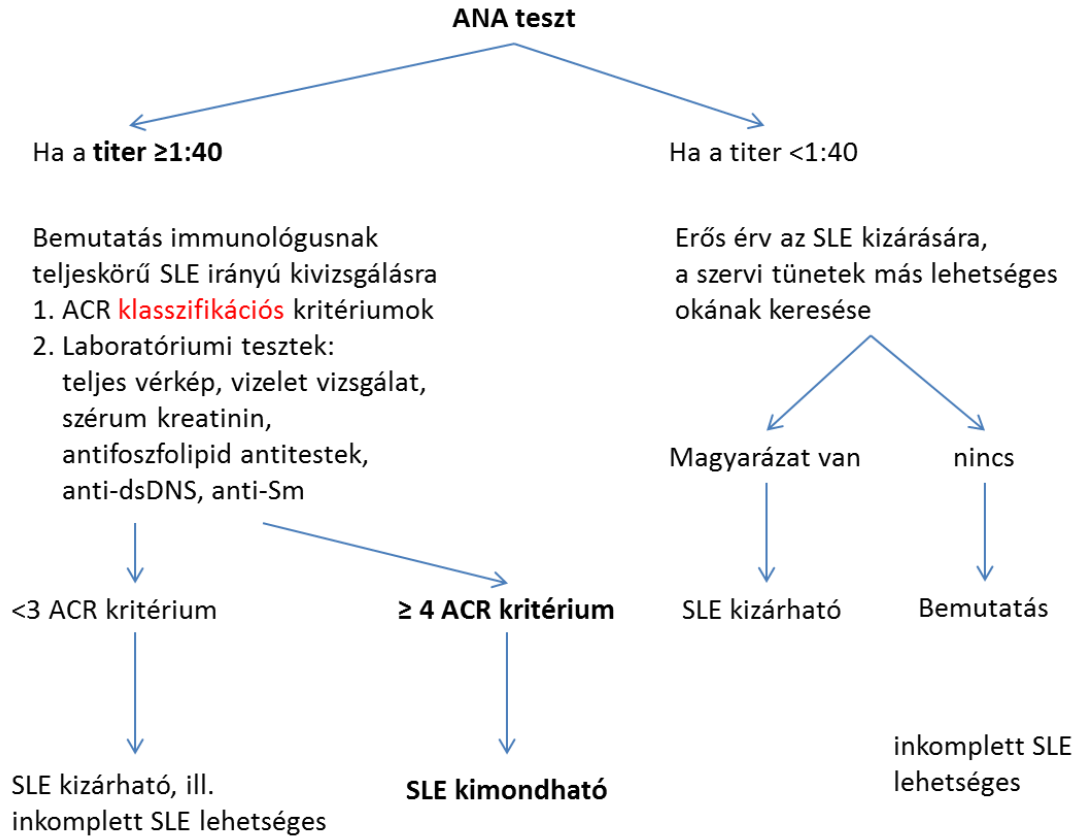
Ha szigorúan nézzük, az SLE-t definiálni, illetve a diagnózist felállítani nem könnyű feladat. Az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology /ACR/) rendszere alapján a legalább 1 klinikai és legalább 1 immunszerológiai kritérium kell, hogy legyen a diagnózis felállításához. Így tehát az eddigi klinikai kutatások alapján a diagnózis felállításának idején nem szükséges az összes tünet jelenléte, a diagnózist kimondhatjuk akkor is, ha a betegség lefolyása során különböző időpontokban jelentek meg, mégis szoros összefüggést mutatnak ezek a tünetek. Így az SLE definíciója szerint ezen terminuson olyan betegséget értünk, amelyet számos szervi manifesztáció és laboratóriumi eltérés jellemeznek, így az SLE egy rendkívül heterogén, több mint 330 különböző klinikai fenotípusú szisztémás betegség (69). (4. és 5. táblázat)

4. táblázat: Az SLE SLICC/ACR 2012-es klasszifikációs kritériumai

<p>I. Klinikai Kritériumok</p> <p>1. <u>Akut cutan lupus</u>: - Pillangó erythema - Bullosus lupus - Toxicus epidermalis necrolysis - Maculopapularis rash - Fotoszenzitivitás</p> <p>VAGY : Szubakut cutan lupus</p> <p>2. <u>Krónikus cutan lupus</u>: - Discoid rash - Lokalizált - Generalizált - Hypertrofiás (verrucosus) lupus - Lupus panniculitis (profundus) - Mucosalis lupus - Lupus erythematosus tumidus - Chillblain lupus - Discoid lupus/lichen planus overlap</p> <p>3. <u>Nyálkahártya fekélyek</u>: - szájpardon - buccalisan - nyelven VAGY : az orrban</p> <p>4. <u>Nem heges alopecia</u> (diffúz)</p> <p>5. <u>Synovitis</u>: - több mint 2 ízületet érint, duzzadt, nyomás érzékeny VAGY : reggeli legalább két ízületet érintő ízületi merevség</p> <p>6. <u>Serositis</u>: a. Típusos pleuralis fájdalom ≥ 1 napig VAGY : pleuralis folyadék VAGY : pleuralis dörzsölés b. Típusos pericardialis fájdalom ≥ 1 napig VAGY : pericardiális folyadék VAGY : pericardiális dörzsölés VAGY : pericarditis electrokardiográfiás jelei (kizárva egyéb pericarditis okot)</p>	<p>7. <u>Veseérintettség</u>: * Vizelet protein/kreatinine arány - (vagy 24 órás gyűjtött vizelet) alapján a fehérjeürítés ≥ 500 mg/24ó VAGY: az üledékben vvt-k, cylinderek</p> <p>8. <u>Neurológiai tünetek</u>: - Epilepszia - Pszichózis - Mononeuritis multiplex - Myelitis - Perifériás vagy cranialis neuropathia - Akut confusus állapot</p> <p>9. <u>Hemolitikus anémia</u></p> <p>10. <u>Leukopenia</u> ($\leq 4,000/\text{mm}^3$ legalább egyszer) VAGY: <u>Lymphopenia</u> ($\leq 1,000/\text{mm}^3$ legalább egyszer)</p> <p>11. <u>Thrombocytopenia</u> ($\leq 100,000/\text{mm}^3$) legalább egyszer</p> <p>II. Immunológiai Kritériumok</p> <p>1. ANA pozitívítás</p> <p>2. Anti-dsDNS antitest (legalább kétszerese a normál tartománynak)</p> <p>3. Anti-Sm pozitívítás</p> <p>4. Antifoszfolipid antitestek: Pozitív lupus antikoaguláns Fals-pozitív szifilis szerológiai teszt Közepes vagy magas titerben pozitív anti-kardiolipin antitest (IgG, IgM vagy IgA) Pozitív anti-béta2-glycoprotein I (IgG, IgM vagy IgA)</p> <p>5. Alacsony komplement szintek alacsony C3, C4, CH50</p> <p>6. Direkt Coombs pozitívítás hemolízis jelei nélkül.</p>
--	--

5. táblázat: Az SLE diagnosztikai algoritmus

2 vagy több lupusra jellemző **klinikai tünet** jelenléte esetén



3.1.5. Prognózis

Habár az SLE terápiaja és így a túlélés jelentős fejlődésen és változásokon ment keresztül, a hosszantartó és komplett remisszió elérése - ami 5 év klinikai és laboratóriumi aktivitás hiányát jelenti - mai napig nehéz feladat elé állítja a klinikust, a betegek mindössze 1.7%-nál sikerül ezt a célt elérni (70).

Számos külső és belső faktor befolyásolhatja a betegség kimenetelét, úgymint rossz szociális háttér, a betegség 50 év utáni vagy 18 év előtti kezdete, férfi nem, illetve szintén a betegség kialakulásának idején mért alacsony komplement szint. De gyakorlatilag a betegség lefolyása során az összes SLE-ben előforduló tünetek megjelenése prognosztikai jelleggel bír, mind a szervkárosodást, a betegség lefolyást, mind a túlélést illetően. Sajnos, a betegek jelentős hányada (20-40%) még mindig nem

reagál megfelelően az immunszuppresszív kezelésre. A lupus nephritises betegek mintegy 50%-ánál végstádiumú veseelégtelenséggel kell számolnunk. A „flare” vagy más néven betegség aktivitása, fellángolása egy jellegzetes jelensége az SLE-nek. Lupus nephritis esetén a renalis flare 20-40%-ra tehető. SLE-ben a kezelés következményeként jelentkező, ezzel szorosan összefüggő mortalitás nehezen választható szét a betegségre jellemző mortalitástól (70-71).

Mivel az SLE krónikus betegség, a lefolyást gyakran komplikálják változatos tünetek, illetve a különböző súlyosságú flare-ek. A diagnózis, a prognózis és kezelés szempontjából tehát a klinikusnak fontos meghatározni a betegség aktivitást, amely ebben a betegségben egészen egyéni meghatározást, felmérést kíván. A betegség aktivitást a betegség okozta szervi károsodásoktól is fontos külön választani. Így tehát az SLE felmérésben 4 fontos szempont van: 1. a pontos diagnózis, 2. betegség aktivitás, 3. a betegség okozta célszerv károsodás, 4. a beteg egészségére gyakorolt hatásának, közérzetének felmérése a betegség lefolyása során. Éppen ezért talán az SLE-ben található a legtöbb felmérési, követési index, amely pontos és aktuális képet adhat a beteg állapotáról. A betegség aktivitást felmérő index a Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), European Consensus Lupus Activity Measure (ECLAM), British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) Index (72). A betegség károsodást felmérő index a Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) (69).

A betegség túlélése az utóbbi évtizedekben jelentősen nőtt. Ennek oka, hogy a cardiovascularis megbetegedések, a fertőzések és daganatok száma csökkent illetve korábban kerülnek felismerésre, és természetesen a terápiás lehetőségek száma nőtt és minősége is javult. A betegség lefolyásban és túlélésben az immunszerológiai változások és a vesebiopszia eredménye meghatározó jelentőségű. A mortalitási tényezőt lényegesen javítja az SLE korai felismerése, a prognosztikai faktorok felmérése és az időben elkezdett adekvát terápia (73).

3.1.6. Terápia

Az SLE komplex betegség, számos megjelenési formája, különböző súlyosságú lefolyása miatt sokszor nehezen állítható fel az egyértelmű prognózis és a megfelelő kezelési terv. Szisztémás jellegénél fogva a multidiszciplináris megközelítést és integrált, egységes kezelési elvet igényel (74-76). (6. és 7. táblázat)

6. Táblázat. Terápiás ajánlás enyhe vagy közepesen súlyos SLE kezelésére (serositis, arthritis, bőrtünetek) (Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. 2015 *The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Dtsch Arztebl Int*, 112:423-32.)

Indikáció	Gyógyszeres terápia	Evidencia szint	Hatásosság	Dózis
Első vonalbeli szerek	Hydroxichloroquin vagy Chloroquin	2(21)	A(21)	≤6.0-6.5 mg/kg ttkg/nap ≤3.5-4 mg/kg ttkg/nap -Férfiak esetén: (Magasság mínusz 100) mínusz 10% -Nők esetén: (mínusz 100) mínusz 15%
Nem megfelelő terápias válasz vagy a GC-t nem lehet csökkenteni (7.5 mg-nak megfelelő hosszan alkalmazott GC dózis)	Azathioprin (AZA)	4(21)	B(21)	2-3 mg/ttkg/nap
	vagy Methotrexate (MTX)	2(21)	A(21)	15-20 mg/hét
	vagy Mycofenolat Mofetil (MMF)	6(21)	D(21)	2 g/nap
Adjuváns terápia antitest pozitív SLE esetén amennyiben a standard terápia nem hatékony	Belimumab	-	-	10 mg/ttkg iv. infúzióban adva (1órán keresztül), majd ezt követően 14 nap múlva, majd ezt követően havonta (4 hetente)

7. táblázat: Terápiás ajánlás súlyos SLE kezelésére (Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. 2015 The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. Dtsch Arztebl Int, 112:423-32.)

Indikáció	Gyógyszeres kezelés	Evidencia szint	Erősség	Dózis
Az antimaláriás szerek folytatása	Hydroxochloroquin	3(10)	C(10)	≤ 6-6.5 mg/ttkg/nap
Indukciós kezelés	GC kezelés kombinációban	1(10)	A(10)	i.v. 500-750 mg methylprednisolon-nal indítva 3 egymást követő napon (3 evidencia szint és C erősség); aztán per os 0.5 mg/ttkg/nap GC 4 héten keresztül fokozatosan csökkentve (C erősség)
	vagy Mycophenolat mofetillal (MMF)	1(10)	A(10)	3 g/nap vagy 2.16 g/nap mycophenolsav 6 hónapig, (leginkább proteinuria esetén)
	vagy cyclofoszfamiddal (alacsony dózis és iv.) (CYC)			A teljes dózis 3 g/nap (6 × 500 mg kéthetente 3 hónapon keresztül)
	vagy azathioprin (AZA)	2(10)	B(10)	2 mg/ttkg/nap fenntartó dózis, azokban a betegekben akiknek nincs mellékhatás vagy az MMF vagy a CYC-et nem tolerálta illetve nem elérhető
Fenntartó kezelés, amennyiben az indukciós kezelésre megfelelő terápiás választ kaptunk	Alacsony dózisú GC kombinációban			5.0–7.5 mg/nap PED
	vagy mycophenolat mofetillal (MMF)	1 (10)	A (10)	2 g/nap vagy 1.44 g/day mycophenolsav
	vagy azathioprinnal (AZA)	1 (10)	A (10)	2 mg/ttkg/nap MMF vagy AZA 3 évig, (3 evidencia szint, C erősség); majd a GC lassú csökkentése
Terápiára refrakter esetek vagy kontraindikáció esetén	Calcineurin gátlók (cyclosporine A, tacrolimus) Rituximab (anti-CD20)			

3.2. Rheumatoid arthritis

Az arthritis és az ízületi betegségek már az ókorban is leírásra kerültek. Krisztus előtt 1500-ban Ebers Papyrus a rheumatoid arthritishez hasonló tüneteket jegyzett le. Valószínű ez az első igazi, hiteles „referenciája” ennek a betegségnek. Később, egyiptomi mummiáknál találtak rheumatoid arthritisről szóló tanulmányokat. Hippocrates Krisztus előtt 400-ban az arthritisről általánosságban írt feljegyzéseket majd Galen használta először az első században a „rheumatizmus” terminust. Később Paracelsus (1493-1511) fedezte fel az arthritis kialakulásában fontos patológiás anyagokat a különböző ízületekben Thomas Sydenham volt, aki a krónikus arthritis egyik formájának nevezte, majd ezt megerősítette Beauvais 1880-ban. Brodie ezeken túlmenően a rheumatoid arthritis progresszív folyamatát ismerte el, amely az inakat, a synoviumot is megtámadja. Ő volt az, aki rájött arra, hogy a synovitis és a porckárosodás szorosan összefügg egymással (77).

A reumatoid arthritis a leggyakrabban előforduló gyulladásos ízületi megbetegedés, amely a populáció 0.5-1%-át érinti. Habár ez a prevalencia konstansnak tűnik, függetlenül a földrajzi lokalizációtól és a rasszoktól, azért van némi különbség a különböző populációk között. Így pl. Kínában ritkább az előfordulása a betegségnek, míg a Pima Indiánok esetén Észak-Amerikában gyakrabban jelenik meg (78). Habár, kétségkívül az ízületi érintettség a legtipusosabb megjelenési formája ennek a betegségnek, az immunrendszert érintő dysregulációnak köszönhetően számos extra-artikuláris manifesztációja is lehetséges. De valóban, mégis az elsődleges megjelenésű ízületi gyulladás a legjellegzetesebb tünete és célpontja a kezelésnek mai napig. Az ízületek felépítésében és működésében fontos synoviális sejtek burjánzása, mint egy lokalizált tumor, a környezetet - ízületi porcot, subchondralis csontot, inakat és ízületi szalagokat - jelentősen károsíthatja. Ez a bonyolult, számos gyulladásos mediátor, faktor által irányított folyamat során viszonylag gyorsan kialakulnak a fenotípusos tünetek, ezért kiemelt jelentőségű a korai, agresszív kezelés a morbiditás és mortalitás szempontjából egyaránt (79).

3.2.1. Etiológia

Habár a rheumatoid arthritis (RA) etiológiája nem ismert, számos tanulmány megerősíti azt a tényt, hogy környezeti és genetikai faktorok egyaránt felelősek a betegség kialakulásáért (80-81).

A genetikai háttérnek kétség kívül kulcsfontosságú szerepe van az RA etiológiájában. Az MHC II gének közül a DR4 β harmadik hypervariabilis régiójában egy 5 aminosavat tartalmazó része (QKRAA, úgy nevezett shared epitóp) hozható kapcsolatba leginkább az RA megjelenésével. A DRB*0401, DRB*0404, DRB*0101, DRB*1402 genotípusok hajlamosítanak leginkább az RA kialakulására. Bizonyos etnikai csoportokban - így a görög, pakisztáni, chilei és afro-amerikai - azonban ez a szoros összefüggés nem áll fenn. Bizonyos DR4 epitópok - pl. a DERA - azonban érdekes módon protektív szereppel bírnak. Erre többféle magyarázat is lehet. Egyrészt az, hogy ezek a régiók hozzájárulnak a regulátor T-setek aktivitásához a DQ régióhoz kapcsolódó MHC II lókusznak köszönhetően (81). Másrészt az is kétségtelen tény, hogy önmagában a shared epitóp nem független rizikótényező az RA kialakulásában, ugyanakkor az anti-citrullinált peptidekkel már más a helyzet. Mindenesetre az is egyértelmű, hogy az anti-citrullinált peptid pozitív, nem-differenciált gyulladós ízületi betegségek progressziója, illetve ezen kórképek 1 éven belül történő RA-ba való progressziója a HLA-DR genotípustól jelentősen függhet. Mindez azt sugallja, hogy a shared epitópok hozzájárulnak a károsító immunfolyamatokhoz, de igazából az anti-citrullinált peptidek sokkal szorosabb kapcsolatban állnak az RA kialakulásával. Egy tanulmány alapján a shared epitópok és az anti-citrullinált peptidek együttesen még intenzívebb és súlyosabb megjelenésű RA-hoz vezethetnek (80).

Mint a legtöbb autoimmun betegség esetén, RA is dominálónan nőknél fordul elő (2-3:1), habár korántsem olyan mértékben, mint Hashimoto-thyreoiditis (21-50:1), SLE (9-10:1) és az autoimmun diabetes mellitus (5:1) esetében. Az ösztrogén illetve a fibroblast-jellegű synoviocytaikon lévő ösztrogén receptor patogén szerepe ebben a betegségben is felmerül, bár ez korántsem egyértelmű. Mindenesetre ez utóbbi stimulálása metalloproteináz képződést idéz elő. A női fogamzásgátló tabletták patogén szerepét számos tanulmány igazolta. A nullparitás is hajlamosító tényező lehet, de ez

sem igazolódott teljes mértékben (82). A terhesség gyakran a betegség remissziójához vezethet, azonban sajnos nem ritka a terhesség utáni flare. A terhesség protektív szerepében leginkább az IL-10, az alpha-foetoprotein és a celluláris immunitás dominanciáját feltételezik. Ehhez járul még a terhesség során fellépő immunogenitás szerepe, amely a paternális HLA-antigének ellen irányul (83).

Számos környezeti faktor szerepe feltételezhető RA kialakulásában. A dohányzás a leginkább bizonyított kockázati tényező, ugyanis az már egyértelműen bizonyított, hogy a dohányzó emberek broncho-alveolaris lavage során nyert folyadékában citrullinált peptideket mutattak ki. A krónikus dohányzás, mint erős stimuláló faktor, így azokban a személyekben, akik genetikai hajlammal rendelkeznek, jelentősen megnöveli az RA kialakulását (80-81,84). A környezeti ágensek közül a baktériumok és vírusok (Mycobaktériumok, Mycoplasmák, Epstein-Barr vírus, Parvovírus, CMV, Herpes-simplex, Varicella-Zoster) számos mechanizmuson keresztül képesek befolyásolni az immunrendszert. A veleszületett immunitás aktiválódásán keresztül synovitis kialakulását idézhetik elő. Ebben a folyamatban a patogén-asszociált receptoroknak van kiemelkedő szerepük, azon belül is a Toll-like receptoroknak (TLR2, TLR4 és TLR9), amelyek az első védelmi vonalat képezik a szervezetünkben a külső patogén ágensekkel szemben. A Toll-like receptorok a kórokozót felismerve gyors gyulladáshoz vezetnek, aktiválva az antigén-prezentáló sejteket, majd később a szerzett immunitást is bekapcsolódik a folyamatba. Ennek a folyamatnak az eredményeképp az RA-s synoviális folyadékban így exogén (bakteriális peptidoglikán és DNS) és endogén (hő-sokk protein, fibrinogén, hyaluronan) antigének is kimutathatóak. Hasonlóan ahhoz, ami a dohányzás során történik, itt is egy olyan gyulladáshoz vezetnek, ami során a keletkezett gyulladáshoz vezető faktorok, citrullinált fehérjék gerjeszteni képesek újabbak kialakulását. Ez lehet a magyarázata, miért nehéz kórokozót, mint patogén tényezőt kimutatni az RA-s betegek ízületi folyadékában (85). A másik lényegesnek tűnő patogén tényezők az inflammaszómák lehetnek, azonban ezek szerepe még nem egyértelműen bizonyított. Leginkább az emelkedett koncentrációban mért IL-1 és IL-18 citokinek utalnak az inflammaszómák szerepére (86). A kórokozók patogén szerepében nem elhanyagolható a molekuláris mimikri jelensége, ugyanis az EBV és Escherichia coli gp110 fehérjéinek bizonyos szekvenciái megegyeznek az arthritis kialakulásáért felelős HLA-DR fehérjék bizonyos

szekvenciáival. Olyan beteg esetén, aki HLA-DR4, HLA-DR14 vagy HLA-DR-1 szekvenciával rendelkezik a T-sejtek a korábbi EBV fertőzés során észlelt epitópokat ismernek fel ismételtelen és így képesek a gyulladáshoz vezető folyamatokat beindítani. RA-ban a synovialis T-sejtek fokozott immunválasszal reagálnak így megerősítve a molekuláris mimikri szerepét a QKRAA-tartalmazó proteinek és az arthritis kialakulása között (87).

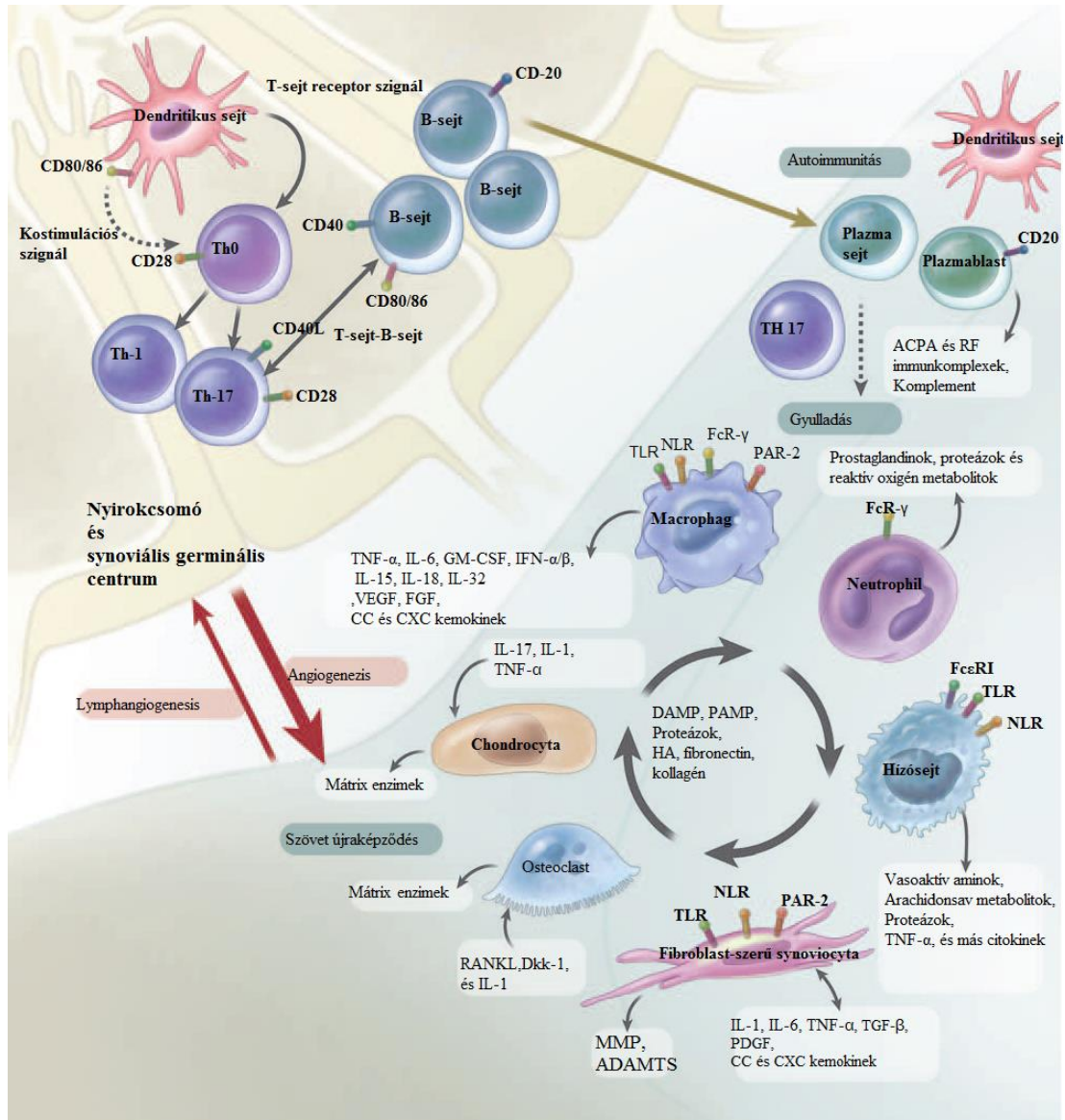
3.2.2. Pathogenezis

A synoviumnak kettős szerepe van a homeostasisban: egyrészt a porc súrlódásának kivédése a synovialis folyadék képződésével, másrészt a porc felépítéséhez és biológiai folyamataihoz szükséges tápanyagok szállítása, ellátása. A synoviális rendszer belső vonala korántsem képez egy szilárd barriert, azaz teljes védő szerepet, hiszen a basal membrán és tight junction-ok között számot hégzag van, amely relatív szabad áramlást, ki- és belépést jelent a különböző sejteknek, fehérjéknek a synoviális folyadékból és folyadékba (88). Az RA pathogenezisének szintén két kulcsfontosságú lépése van. Egyrészt az elsődleges védelmi felületét képezi: a különböző citokinek és proteázok által aktiválják a synoviocytaikat, amelyek száma a gyulladáshoz vezető folyamat során lényegesen növekszik. Számos pro-inflammatorikus citokin kulcsszerepet játszik ebben a folyamatban, úgymint pl. az IL-1, IL-6 és a tumor-necrosis faktor, ezek fontos terápiás célpontok is (89). A pathogenezis másik lényeges lépése az adaptív immunválasz, immunsejtek megjelenése a synoviumban, ezek mintegy fele CD4 memória sejt. A B-sejtek, plasmablastok, plazmasejtek többsége RF-et vagy ACPA-t képez, ezek azonban inkább az ektópiás germinális centrumokban képződnek. Ez azt bizonyítja, hogy az antitest-képződés folyamata egy érési folyamaton megy keresztül a megváltozott fehérjék hatására. A gyulladáshoz vezető folyamatban az antigénprezentáló folliculáris sejtek, macrophagok és hízósejtek szintén jelen vannak, azonban a neutrophil granulocytaik rendszerint hiányoznak (90).

A porc és csont károsodása a synovialis érintettség után az RA kardinális tünete. Ez a folyamat azonban lényegesen heterogenitást mutat az ACPA pozitív és negatív, illetve azon betegek esetében, akiknél egyéb antitest pozitivitás mutatható ki. Ennél a folyamatnál is jelentős szerepe van a macrophagoknak, de itt már a neutrophil granulocytaik, számos citokin és mátrix-metallo-proteináz (MMP), kollagenázok is

aktívan közreműködnek. A végső stádiumú pannus képződésben is ezen enzimek és sejtek dominálnak. Ugyanakkor természetesen jelen vannak a gyulladáscsökkentést serkentő MMP inhibitorok is, azonban ezek elegendőek a csontkárosodási folyamatok megállításában vagy fékezésében (91). A csontok eróziójában legnagyobb szerepe az osteoclastok érésének és aktiválódásának van. Az osteoclastok aktivációjában a T-sejtek által termelődött nuclearis-faktor- κ B receptor aktivátor (RANK) és ligandjának (RANKL) kapcsolódása, a macrophagok által termelt TNF- α , IL-6, IL-1 játszik leginkább szerepet. Így az osteoclastok, az általuk termelt proteázok - úgymint pl. a cathepsin K - segítségével képesek a szövet-szintű károsításra. Az ACPA initialis porckárosító szerepe itt is felszínre kerül azáltal, hogy interakcióba lépve az osteoclastok és osteoclast prekursorok által képzett citrullinált peptidekkel további osteoclast éréshez és aktivációhoz vezet (90,92).

A cytokin-hálózatnak kiemelkedő szerepe van a gyulladással járó folyamatban, azáltal, hogy integrálja a pro-inflammatorikus és a szövetkárosító aktivitást. Természetesen a TNF- α domináns szerepe a betegség pathogenezisében vitathatatlan, azonban a legújabb kutatások alapján a cytokin hierarchia korántsem ilyen egyértelmű, sőt igencsak széles határok között mozog. A synovialis sejtek által termelt cytokinek paracrin és autocrin módon képesek a gyulladást fokozni (93). Az ACPA-indukált IL-8 képződés valószínűleg szintén az első vonalbeli cytokinek közé tartozik a korai arthritis kialakulásában. A gyulladással járó folyamatba bekapcsolódó sejtek és az általuk képződött cytokinek egy autonóm feedback mechanizmuson keresztül tartják fenn a celluláris aktivitást és az immun effektor funkciót, egyben a gyulladáscsökkentés egyik kulcsfontosságú folyamatát, az apoptosist is jelentősen gátolják. Habár az anti-inflammatorikus folyamatokat katalizáló, macrophagok, neutrophilek és fibroblastok által termelt lényeges inhibitorok (IL-1RA, szolubilis TNF receptorok, IL-10, IL-35) is jelen vannak, ezek jelenléte és mértéke nem elégséges ahhoz, hogy féket jelentsenek a gyulladással járó kaszkádnak (86,93-94). További lényeges szerepet játszanak a Janus-kinázok, mivel bizonyos cytokinek- beleértve az IL-6 család tagjait, interferonokat, IL-15-öt, IL-7-et- aktiválják a Janus-kinázt, azáltal, hogy képesek nem specifikus módon kapcsolódni a receptorához. Így a JAK inhibitorok, különösen a JAK1 inhibitorok a STAT aktiválódást gátolva szintén az egyik terápiás lehetőséget jelentenek az RA kezelésében (95). (3. ábra)



3. ábra: A veleszületett/innate és a szerzett immunválasz szerepe a rheumatoid arthritis pathogenezisében (McInnes IB, Schett G. (2011) The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 365:2205-19.)

3.2.3. Klinikai tünetek

Korai arthritises szakasz

Igazából enyhe, alig megfigyelhető elváltozások jellemzőek ebben a fázisban. Leginkább mindkét kezen a II-es és a III-as metacarpophalangealis ízületek duzzadnak

meg, de számos interphalangealis ízület is érintett lehet, igaz általában csak enyhe duzzanat formájában (96).

Kialakult RA szakasz

A már deformitásokkal, subluxatiókkal járó ízületi deformitások jellemzőek ebben a szakaszban, amelyek a metacarpophalangealis ízületeket érintik. A hattyúnyak deformitás leggyakrabban az V ujjat érintve illetve a Z deformitás a jobb kéz hüvelykujját érinti leggyakrabban (97).

Késő, súlyos szakasz

Jelentős deformitással, mozgás beszűküléssel járó szakasz, amely már érinti a csuklókat és bokákat is. A kéz rtg felvételén súlyos károsodás látszik, csonterosiókkal, ízületi résszűkületekkel, porcvesztéssel, és mutiláló elváltozásokkal. A radius és ulna disztális része összecsiszhat a kéztőcsontokkal. A gerinc cervicalis szakaszán a synovialis hyperplasia által létrejött súlyos pannus képződés atlanto-axialis károsodást okozhat, amely a gerincevelőbe kompressziós benyomatot képezhet. Emellett a reumás csomók száma és kiterjedése is növekszik leggyakrabban az ujjak dorsalis, lateralis oldalán. A vasculitises elváltozások a körömágyakat is érintheti periungualis vasculitis formájában (97).

3.2.4. Diagnózis

Nincs általános, nemzetközileg elfogadott egyértelmű diagnosztikai kritériumrendszer, viszont létezik egy olyan klasszifikációs kritériumrendszer, amely magába foglalja a klinikai manifesztációkat és a szerológiai jellemzőket. Ezek alapján azonban felállítható a diagnózis. Természetesen az ízületi érintettség a legjellemzőbb tünete az RA-nak, ez azonban számos más betegségben is előfordul. A kisízületi duzzanat és fájdalom, amely elsősorban az MCP, PIP vonalat érinti valamint a könyök, csukló, váll, térd, csípő illetve az atlanto-axialis, a C1 és C2 ízületek gyulladása prognosztikus jelentőségű RA-ban. Jellemzően szimmetrikus és polyartikuláris betegségről van szó. De még ezek alapján is nehéz a korai szakaszban elkülöníteni más

betegségektől (vírusos arthritis, Lyme-arthritis, kötőszöveti betegségek, perifériás spondylarthritis, arthritis psoriatica, osteoarthritis, metabolikus szindrómák) (97).

A klasszifikációs kritérium rendszer magas specifitású, de alacsony szenzitivitású rendszer. A klinikai kutatásokban és mindennapi rutinban használt ACR/EULAR által 2010-ben felállított rendszer segít azon betegek megítélésében, akik legalább egy klinikailag is észlelhető ízületi duzzanattal rendelkeznek és ez a tünet vagy tünetek nem illeszthetők be egyéb betegségbe (98).

3.2.5. Prognózis

Mivel szisztémás betegségről beszélünk, a fokozott gyulladásozó mechanizmusok, akut-fázis reakció számos extra-artikuláris tünehez is vezethet, a szem, tüdő, szív és más szervek lehetnek érintettek. A reumás csomók és a vasculitis többnyire az RA súlyosabb formájában alakul ki. Habár a kardiovaszkuláris betegségek gyakoriak RA-ban, az utóbbi évtizedekben az interstitialis tüdőbetegség az egyik legsúlyosabb extra-articularis manifesztációként ismert. Ezen kívül nem ritka egyéb autoimmun betegségekkel történő társulása, úgymint a Sjögren-szindrómával, ez utóbbi tovább növeli a lymphoma és amyloidosis kialakulásának lehetőségét. További komorbiditást jelenthet a fibromyalgia és az autoimmun thyreoiditis is (99).

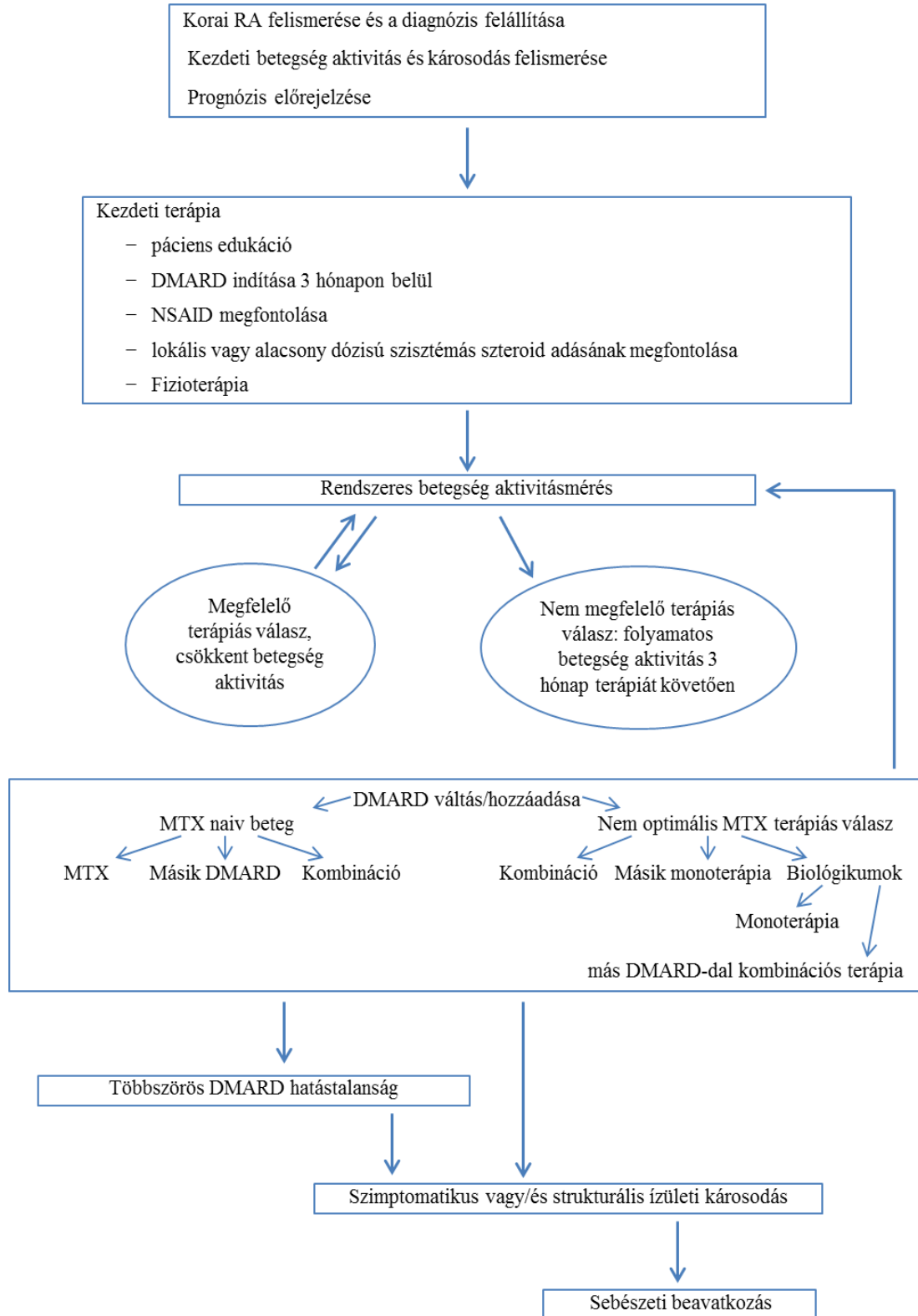
Összefoglalva, az RA diagnózisának, prognózisának felállításában genetikai, szerológiai, környezeti faktorok együttesen kiemelkedő szerepet játszanak. Mintegy 100 genetikai rizikó ismert, ugyanakkor eddigi ismereteink alapján ezek a tényezők az RA klinikai megjelenéséhez csupán kis mértékben járulnak hozzá. A szerológiai faktorok- bizonyos antitestek, mint pl. az ACPA- képesek a betegség kialakulását 6-10 évvel már előre jelezni a betegek 2/3-ban (86,97).

3.2.6. Terápia

Az elmúlt két évtizedben jelentős változások és fejlődés ment végbe az RA kezelési stratégiájában. (8. táblázat) A hagyományos immunszuppresszív szerek mellett végre a korai felismerés és kezelés kiváló eredményeket hozott. Elsődleges feladat és

már teljes mértékben elvárható terápiás célt kell, hogy jelentsen számunkra a komplett remisszió. Nem utolsó szempont az sem, hogy a kezelési hatékonyság illetve hatástalanság mérése, követése nemzetközileg egységes elven történik (betegség aktivitási index [DAS28], egészségi állapotot kiértékelő kérdőív [HAQ]) (100). A „Treat-to-Target” (TTT) elv mintegy 15 éve az innovatívnak számító biológiai terápia és a hagyományos betegség-lefolyást módosító szerek helyes és megfelelő alkalmazása, alacsony betegség aktivitás illetve a remisszió elérése, radiológiai progresszió gátlása, csökkentése és egy jó életminőség elérésének céljából jött létre nemzetközi konszenzus alapján. Ez a specifikus kezelési algoritmus vagy stratégia számos, komplex és kombinált kezelési elvet próbál leegyszerűsíteni a klinikusok, szakemberek és kutatók számára. A TTT követése során kétségtelenné vált az a tény, hogy a korai agresszív terápia vezet leginkább a legkiválóbb eredményekre. Végül, a biológiai és egyéb célzott terápiák, valamint a korszerű, állandóan fejlődő molekuláris vizsgálatok érájában a hagyományos szerekkel kiegészítve lehetőség nyílik az egyénre szabott kezelési stratégia felállítására is (101-102). (9. táblázat)

8. táblázat: A rheumatoid arthritis ACR ajánlás szerinti terápiás algoritmus
(ACR: *Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. Arthritis Rheum* 46:328-346, 2002 alapján)



9. táblázat: Az RA kezelésében leggyakrabban alkalmazott terápiás szerek

Kezelés	Ajánlott dózis
Betegség lefolyást befolyásoló szerek	
Methotrexat (MTX)	7.5 mg-25 mg/hét
Hydroxychloroquin	200 mg
Leflunomid	10 mg-20 mg
Szulfaszalazin	500 mg-2000 mg
Biológiai terápia	
Etanercept	25 mg-50 mg/hét sc.
Adalimumab	40 mg kéthetente sc.
Infliximab	3-10 mg /kg havonta vagy két havonta iv.
Abatacept	10 mg/ttkg 1.,15.,30. napon majd havonta iv.infúzióban vagy hetente 125 mg sc.
Rituximab	500 mg-1000 mg 6 havonta iv. infúzióban (1000 mg 2 hét különbséggel)
Anakinra	100 mg sc. hetente

3.3. A glükokortikoidok élettani hatásai

A glükokortikoidok (GC) vagy kortikoszteroidok számos fiziológiai és patológiás tulajdonsággal rendelkező hormonok, amelyek hatását—glükokortikoid receptorokon (GR) keresztül fejtik ki. A GC-nak az immunrendszer modulálása mellett jelentős szerepe van az embriogenezisben, gyulladásos reakciókban, a viselkedés- és magatartás kialakulásában, változásában, és nem utolsósorban a túlélésben. A glükokortikoidok neve onnan származik, hogy képesek a proteineket és lipideket glükózzá konvertálni a hypothalamo-hypophysealis (HPA) tengely aktivációján keresztül (103).

A GC hatása sokszor egyénenként és még egy egyénen belül a különböző szöveteken keresztül is különböző lehet, amely folyamatokat egyelőre csak részben tudunk magyarázni a molekuláris heterogenitásával vagy azzal, hogy a biológiailag aktív ligandja is eltérően viselkedhet, vagy különböző arányban képződhet a különböző

szövetekben. Ez a szövet- és egyén specifikus diverzitás teszi érthetővé azt a tényt, hogy ugyan a GC a mai napig egyik leggyakrabban és sikeresebben használt terápiás szer mind az immunológiai vagy akár a daganatos betegségekben. Mégis bizonyos betegekben nem érjük el a kívánt terápiás hatást, illetve számos mellékhatással kell szembenéznünk (104-105).

3.4. A glükokortikoid receptor (GR)

3.4.1. A glükokortikoid receptor szerepe a szteroid érzékenység szövet szintű szabályozásában

Az egyik legáltalánosabb és számos folyamatot katalizáló, befolyásoló szteroid a kortizol, amely felelős a szervezet homeostasisának fenntartásáért. Ennek működése is a GR-en valamint a szövet-szintű szabályozáson keresztül valósul meg. Ebben kulcsfontosságú szerepet tölt egy enzim, a 11β -hydroxysteroid dehydrogenáz (11β -HSD), melynek két izoformája van. A 11β -hydroxysteroid dehydrogenáz 2 típus 2 (11β -HSD2), amely a kortizolt kortizonná, egy inaktív metabolittá, illetve a 11β -hydroxysteroid dehydrogenáz 1 típus (11β -HSD1) az inaktív kortizont aktív kortizollá alakítja át. A 11β -HSD2- amely legnagyobb mértékben a vesében képződik- legfontosabb feladata, hogy a GC családba tartozó, igen nagy affinitású mineralkortikoid receptoroktól védje a kortizolt. Ezzel ellentétben, a 11β -HSD1 szerepe biztosítani a kortizol biohasznosulását olyan GC-érzékeny szervekben, mint a máj, zsírszövet, tüdő és a központi idegrendszer (106).

A kortizol a sejtbe történő diffúziója után vagy inaktiválódik vagy a citoszolban lévő GR-rel kötődve és heterokomplexet képezve szignál transzdukciót indít el. A GR moduláris protein egy N-terminális transzaktivációs domain-ből (AF-1), egy centralis DNS-t kötő domain-ből (DBD), egy „hinge-régióból” (HA) és egy C-terminális ligand-kötő domain-ből (LBD) áll. Az LBD-n belül található egy ligand-dependens transzaktivációs domain (AF-2), nuclearis lokalizációs jel (NLS) és egy protein-protein interakciós domain. A GR heterokomplex egy a hő-sokk proteinből (HSP90) - ami

kapcsolatban áll bizonyos co-chaperonokkal - és egy számos tetratricopeptid ismétlődésű (TPR) domaint tartalmazó proteinből áll (107). A ligand megkötésével a GR komplex újrendeződése történik és importin-mediálta nuclearis transzlokációja következik be. A gén-expresszió cis regulációja jön létre a ligand-aktivált GR homodimerek és a DNS között. A GR serkenti a κ B inhibitor (I κ B) gén expresszióját, valamint a „glükokortikoid-érzékeny régió” (GREs) és a negatív GREs-t aktiválva a Fas ligand (FASL) gén transzkripcióját gátolja. A génexpresszió trans regulációja során a GR kötődése történik más transzkripciós faktorokhoz. A ligand-aktivált GR a DNS-hez kötött Stat5-tel együtt aktiválják az insulin-like growth factor-1-t (IGF-1) transzkripcióját a Stat5-érzékeny részen keresztül (Stat5-RE). Ugyanakkor a ligand-aktivált GR az NF κ B p65 alegységével együtt a p65 kötődését gátolja meg a κ B-érzékeny részhez (κ B-RE), így végső soron gátolja az NF κ B-mediált fractalkine (CX3CL1) gén expresszióját (106-107).

3.4.2. A glükokortikoid receptor szerkezete, működése, izoformái

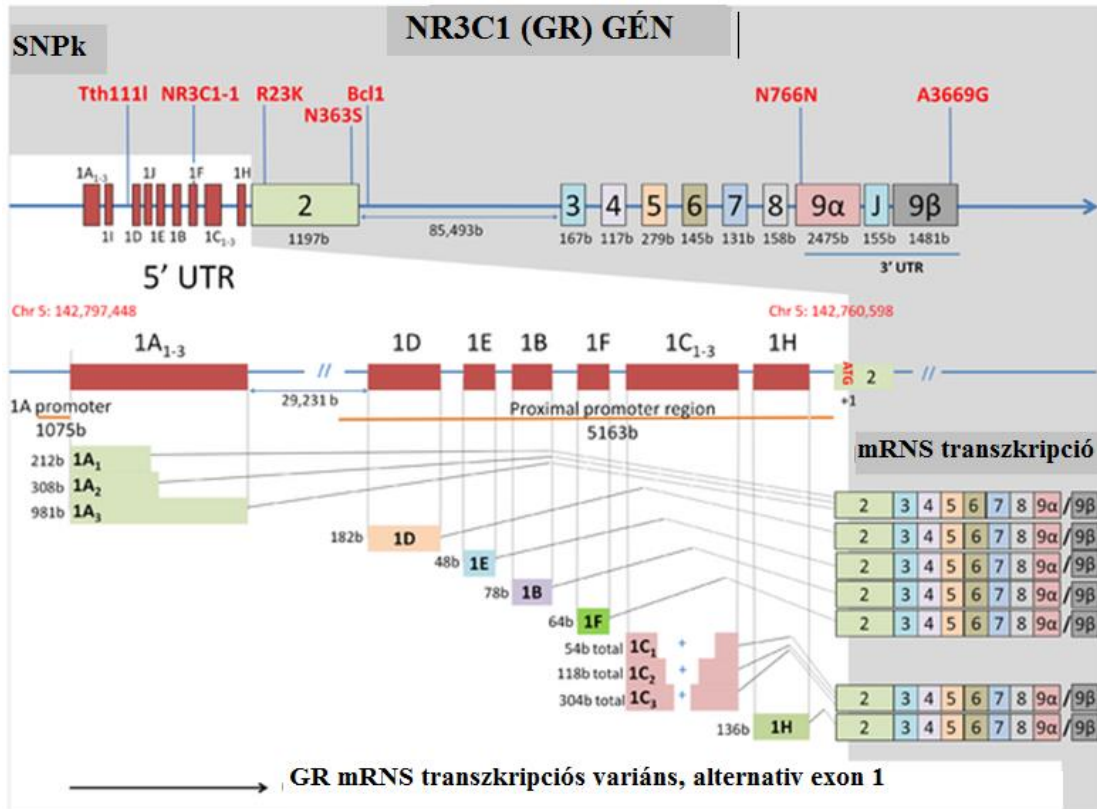
A glükokortikoid receptor (GR) a ligand-kötő transzkripciós faktorok szuperfamiliájának és a nuclearis receptorok szuperfamiliájának tagja. A glükokortikoid gén az 5-ös kromoszómán helyezkedik el és 9 exont tartalmaz. A GR 5 fő szubtypusát különítjük el, úgymint GR α , GR β , GR γ , GR-A és GR-P, de ezen kívül még további 8 receptor képződhet a GR mRNS alternatív transzlációja során (108). A GR legismertebb formája, prototípusa a GR α izoforma. A GR α -t olyan modulok építik fel, amely egy egyedi immunogén N-terminális részt, egy központi DNS-kötő domaint (DBD) és egy C-terminális ligand kötő domaint (LBD) tartalmaznak. A ligand-független transzaktivációs domain (AF-1) az N-terminuson belül található, amíg a ligand-függő transzaktivációs domain (AF-2), a nuclearis lokalizációs szignál és a protein-protein interakciós domain a C-terminális régióhoz közel helyezkedik el. Az érett GR α képes a citoplazmában elhelyezkedő ligand megkötésére. A ligand megkötésével konformáció változáson megy keresztül, amely lehetővé teszi a fehérjének, hogy egy nuclearis lokalizációs szignálon keresztül történjen meg a sejtmagba történő importin-mediált bejutása (108).

A klasszikus GR α prototípus mellett létezik egy másik variáns, a GR β . A két izoforma a 2-8 exon által kódolt N-terminális részben megegyezik és csak a C-terminális részében különbözik. A GR α 777 aminosavból áll és tartalmaz egy, a 9 α exon által kódolt 50 C-terminális részt, amíg a GR β rövidebb fehérje, 742 aminosavból áll, amiből az utolsó 15 egyedi és a 9 β exon kódolja. A GR β nem kötődik endogén vagy szintetikus agonistákhoz, hanem a GR α mediált gén transzkripciót antagonizálva, GR α inhibitoroként működik. A GR β képes az IL-5 és az IL-13 citokin promotert a hiszton-deacetilázon keresztül gátolni. Összefoglalva, a sajátos és egyedi C-terminális rész miatt képes különbözni a GR β ligand szelektivitása és transzkripciós képessége (108-109). (4. ábra)

A szövetek glükokortikoid rezisztanciája és érzékenysége elsődleges szempont a szteroid terápiaiban. Számos tanulmány alapján úgy tűnik a celluláris GR α :GR β aránytól függ leginkább a glükokortikoid rezisztencia. Ugyanakkor, Torrego és munkatársai kutatásaik során nem mértek emelkedett GR β szintet és citokin indukált glükokortikoid rezisztenciát PBMC sejtekben (110). A klinikai eredmények jelentősen különböznek. Leukémiás, illetve más egyéb betegségben szenvedő egyéneknél észlelt glükokortikoid rezisztenciában magas celluláris GR β szintet mértek a GR α -hoz viszonyítva, de ugyanez a szoros kapcsolat azonban más tanulmányokban már nem igazolódott. A GR α :GR β arányának jelentősége mai napig tisztázatlan és valószínű számos szöveti és egyéni faktor játszik benne szerepet (111).

3.4.3. A glükokortikoid receptor gén polimorfizmusai

A glükokortikoid receptor gén polimorfizmusok felelősek a GR funkciók diverzitásáért, amellyel magyarázni tudjuk, hogy a glükokortikoidokra adott válasz egyénenként sokszor mutat kisebb-nagyobb eltérést mind adott autoimmun, gyulladásos, haematológiai, onkológiai, metabolikus betegségekben, de akár egészséges egyéneknél is. A *BcII* és az N363S variáns fokozott glükokortikoid érzékenységgel jár, míg az ER22/23EK és az A3669G esetében csökkent érzékenységet mutattak ki (108). (4. ábra)



4. ábra: A glükokortikoid receptor gén (*NR3C1*) szerkezete. (Sinclair D, Fullerton JM, Webster MJ, Shannon Weickert C (2012) *Glucocorticoid Receptor 1B and 1C mRNA Transcript Alterations in Schizophrenia and Bipolar Disorder, and Their Possible Regulation by GR Gene Variants*. PLOS ONE 7(3): e31720. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031720>.)

3.4.3.1. A *BclII* polimorfizmus

A *BclII* variáns egy restriktációs fragment polimorfizmus, amely a 2. intronban helyezkedik el és a populáció 37%-ban fordul elő. A *BclII* gén polimorfizmus fokozott glükokortikoid érzékenységgel jár, ennek következtében sokkal kisebb az esély számos, súlyos autoimmun megbetegedés kialakulására (112). Ezen polimorfizmus esetén középkorú férfiaknál szélesebb csípő, nagyobb BMI és hasi körfogat volt mérhető, megnövekedett hasi visceralis zsírtömeggel. Ugyanez a szoros asszociáció már fiatal férfiak esetén nem volt kimutatható. Nők esetében *BclII* gén polimorfizmus szintén megnövekedett testtömeg, subcutan zsírszövet és testzsír volt igazolható. Habár mind az N363S és a *BclII* variáns hozzájárul a fokozott glükokortikoid érzékenységhez, haematológiai megbetegedésekben nem figyeltek meg számottevő eredményt ezen variánsok esetén nagyobb dózisu, szisztémás szteroid adását követően. Nem egyértelműek azonban azok az eredmények sem, miszerint *BclII* and N363S polimorfizmus is hajlamosít magasabb vérnyomásra és emelkedett koleszterin szint megjelenésére. A *BclII* polimorfizmus és a major depresszió kapcsolatát számos kutatás erősítette meg. Ezeknél a betegeknél magasabb ACTH szintet mértek, illetve az antidepresszáns kezelésre is rosszabb választ adtak (113-114).

3.4.3.2. Az N363S polimorfizmus

Az N363S polimorfizmus az egyének 4%-ban fordul elő, a GR N terminusánál helyezkedik el és a 2. exon kódolja. Az N363S esetében szerényebb GR transzkripcionális aktivitás jelenik meg, azonban ez is megnövekedett glükokortikoid szenzitivitással jár együtt. Megfigyelések szerint azonban nemcsak megnövekedett glükokortikoid érzékenységgel, hanem megnövekedett testtömeg index-szel, koronária artériás megbetegedéssel és csökkent csontdenzitással járhat együtt az N363S aktivitás. Ezekre az ellentmondásos összefüggésekre egyelőre nem ismert a pontos válasz (115-116).

3.4.3.3. Az A3669G polimorfizmus

Az A3669G gén polimorfizmus a 3' nem-átíró régióban helyezkedik el, amely eredménye a GR β mRNS megnövekedett stabilitása és ezáltal a GR β protein fokozott képződése. A domináns-negatív GR β jelenléte kedvező metabolikus paraméterekkel jár együtt. Az európai populáció mintegy 27.6%-a heterozigóta az A3669G gén variánsra, ez csökkent centrális obezitással és csökkent össz-koleszterin szinttel és megnövekedett magas denzitású lipoproteinnel jár együtt férfiakban. Ez a megfigyelés is etnikai különbségeket mutat, ugyanis ugyanez az összefüggés Dél-Afrikában nem igazolódott. Így, az A3669G az eddigi eredmények alapján nem igazán felel meg egy valós metabolikus profilt jellemző és azt előre megjósolható „prediktor” faktornak. Érdekes megfigyelés az is, hogy az A3669G kevésbé szerepel a NF κ B-regulatív gén IL-2 transz-repressziójában, mint a vad-típusú GR β . Továbbá, az A3669G szerepét igazolták a csökkent immunszuppresszióban is (119). A3669G variáns jelenléte esetén magasabb a rheumatoid arthritis megjelenése és alacsonyabb a *Staphylococcus aureus* nazalis infekció előfordulásának esélye. Homozigóta A3669G variáns esetén a pro-inflammatórikus fenotípus, megnövekedett myocardialis infarktus és a koszorúér szívbetegség előfordulása is gyakoribb. Ezen polimorfizmus esetében a bipoláris depresszió és a bipoláris depresszióban szenvedők hypomaniás epizódjainak száma, előfordulása lényegesen kisebb. Összefoglalva, a GR β polimorfizmus A3669 jelentős szerepet játszhat a fent említett betegségek kialakulásában illetve protektív szereppel bír bizonyos pszichiátriai betegségekben (117-119).

3.4.3.4. Az ER22/23EK polimorfizmus

Az ER22/23EK polimorfizmus a populáció 3%-ban fordul elő a 2. exonban található, ennek eredményeképpen egy arginin (R) helyére egy lysin (K) kerül az N terminálisban. Ez a polimorfizmus glükokortikoid rezisztenciával hozható összefüggésbe. Érdekes, hogy gyermekekben akut lymphoid leukemia esetében nem mutatható ki a GR rezisztencia és az ER22/23EK kapcsolata. Ugyanakkor ezen

polimorfizmus esetében kisebb mértékben alakul ki csökkent glükóz tolerancia, 2 típusú diabetes és a különböző kardiovaszkuláris megbetegedések illetve kedvezőbb a metabolikus profil. Azok a betegek, akik ezt a karriert hordozzák a kardiovaszkuláris megbetegedések utáni 4 éves túlélés esélye lényegesen kedvezőbb és esetükben alacsonyabb C-reaktív protein szintet mértek (120-121). A TthIII minor allélt hordozó ER22/23EK polimorfizmus csökkent GC szenzitivitással jár. Homozigóta TthIII polimorfizmus esetében nagyobb az unipoláris depresszió kialakulásának esélye. Ugyanakkor heterozigóta TthIII polimorfizmus hordozók esetében a bipoláris effektív zavarok előfordulása kisebb. Úgy tűnik tehát, hogy ebben az esetben a TthIII protektív szerepet tölt be. Az ER22/23EK polimorfizmus a demencia, az öregedéssel járó kognitív diszfunkciók esetén is védő szereppel bír. Egy másik felmérés alapján az ER22/23EK esetében gyakrabban fordult elő rekurrens major depresszió, viszont az antidepresszánsokra gyorsabban és jobban reagáltak (117).

3.5. A glükokortikoid receptor szerepe és hatása szisztémás autoimmun betegségekben

Évtizedek óta ismert a természetes és szintetikus glükokortikoidok immunmodulátor hatása szisztémás autoimmun és egyéb betegségekben is. A GC-k kivételes immunszuppresszív és gyulladáscsökkentő hatása, és a klinikai alkalmazását szintén elősegítő viszonylag alacsony költségterhelése mindenképp jelentős szerepet játszik abban, hogy a számos mellékhatás ellenére is mai napig a leggyakrabban alkalmazott terápiás szer ezekben a betegségekben. Az aktivált GC receptorok (GR) a különböző szteroid ligandok kapcsolódásával az immunszuppresszív folyamatok beindítását idézi elő. Ezen folyamatok közül a haemopoetikus eredetű sejtek apoptózisa, a pro-inflammatórikus citokin gének expressziójának gátlása jelenti az elsődleges célpontot a GC anti-inflammatórikus hatásában (122).

A GC-ok az immunrendszer mindkét alapvető folyamatát képesek befolyásolni: a veleszületett/innate immunitást, amely az első védelmi vonalat képezi a defenzív kórokozók ellen, valamint az adaptív/szerzett immunitást, amely a már magas-affinitású

ellenanyag képződésével képesek az idegen anyagok felismerésére és kiküszöbölésére. Ugyanakkor a két rendszert szimultán kerül működésbe, pl. a veleszületett immunitás kulcsfontosságú dendritikus sejtjeinek apoptózisának és az adaptív rendszer T limfocitáinak aktiválásával (123).

Az immunrendszer fiziológias működése során a patogének semlegesítésében fontos antigén-prezentáló sejtek (APC), egyéb fagocyták, nekrotikus, apoptotikus és más idegen sejtek eliminálása minden következmény nélkül lezajlik. Ugyanakkor azonban az APC és más fagocyták működésének zavara esetén ez a folyamat súlyosan károsodhat, amely az autoimmun betegségek kialakulásához vezethet (124).

Az autoimmunitásban és gyulladásos folyamatokban, ezáltal a glükokortikoid kezelésben kiemelt szerepe van a Th sejteknek. A Th1 sejtek által szekretált $IFN\gamma$ a gyulladásos macrofágok és a granulocyták fontos aktivátora. Az $IFN\gamma$ ugyancsak aktiválja a B-sejtek IgG2 képződését. A Th1 sejtek az autoimmunitás kialakulásában predomináns szerepet betöltő sejtípus és egyben az autoimmunitás pathogenezisében is kulcsfontosságú sejtípus. Ugyanakkor, a Th17 sejtek is vezető szerepet játszanak, ezen sejtek kifejezett jelenléte és emelkedett koncentrációja figyelhető meg gyulladásos bélbetegségben, pl. psoriasisban és RA-ban is. Összefoglalva, a számos immunológiai folyamatok közül két lényeges, a Th1 és a Th17 sejt által katalizált patológias folyamatok vezethetnek az autoimmunitás kialakulásához és egyben ezen sejtek jelenléte, koncentrációja korrelálhat a betegség súlyosságával is (123-124).

3.5.1. A glükokortikoid receptor szerepe és hatása szisztémás lupus erythematosusban

Ahogy korábban leírtuk, az SLE etiológiája igen komplex, így a betegség kezelése is komoly kihívást jelent. Hasonlóan más autoimmun betegségekhez, a betegség-aktivitás felmérése és a kezelési elvek is a különböző betegség-aktivitást felmérő indexek alapján történik (SLE-DAI, BILAG, SRI). Ezek együttesen adhatnak átfogó képet az aktuális betegség-aktivitásáról, valamint a terápiás válaszról. Számos innovatív felfedezés és bevezetett kezelési elv, terápiás szer ellenére, még mindig a glükokortikoidok az elsőként választott immunmoduláns szerek (1,72,99,125).

A homeosztázisban egyik legfontosabb hormon a GC, gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív hatásánál fogva transzkripciós faktorok kaszkádját és citokin hálózatot befolyásoló szereppel bír SLE-ben is (125). A GC-ra adott válasz SLE-s betegekben rendkívül változó lehet. Everdingen és munkatársai, valamint Gladman és munkatársai nem mutattak ki összefüggést a GR és a RA/SLE-s betegség aktivitás között, sőt Tanaka és munkatársai negatív kapcsolatot mutatott SLE-s betegek GR α expressziója és a betegség-aktivitás között, valamint pozitív korrelációt igazolt GC szenzitivitás és GR koncentráció kapcsolatában. Xiu Li és munkatársai azt találták, hogy GR α mRNA és protein expresszió PBMC-ben szignifikánsan alacsonyabb SLE-s betegekben, mint a kontroll személyekben. Ugyancsak igazolták, hogy GR α mRNA és protein expressziója szteroid-szenzitív SLE-s csoportban alulregulált volt, ami szorosan korrelált a SLEDAI-val (114-16). Mindezek az eredmények azt erősítik meg, hogy a GR α jelentős szereppel bír az SLE pathogenezisében. Yan-Feng Zou és munkatársai szoros összefüggést mutattak a GR genetikai polimorfizmusai és a GC hatékonysága között SLE-ben. A GR gén snp-k közül az rs4912905, rs17100234, rs7791443 növelik a GR β protein expresszióját és csökkentik a GR α protein megjelenését (126).

3.5.2. A glükokortikoid receptor szerepe és hatása rheumatoid arthritisben

A glükokortikoidok az RA terápiájában is jelentős szerepet töltenek be. A GR RA patogenezisében betöltött szerepe ugyanakkor ellentmondásos. Néhány tanulmány csökkent receptor denzitást írt le RA betegekben, ugyanakkor mások szerint kétfő- vagy háromszoros a celluláris és a nukleáris glükokortikoid-kötő helyek száma olyan nyúl synovialis fibroblastokban, amelyet előzőleg IL-1-gyel kezeltek meg, majd glükokortikoidokkal stimuláltak. Más gyulladáscsökkentő és autoimmun betegségekhez hasonlóan megnövekedett GR expressziót észleltek perifériás mononukleáris sejtekben. Szintén tanulmányok és kutatások bizonyították azt a tényt is, hogy kezelt RA-s betegek esetében az emelkedett kortizol szint pozitívan korrelált az immunológiai aktivitást jellemző paraméterekkel. A GR polimorfizmus képes modulálni a GC választ, így a GC hyper-és hyposzenzitivitás szoros kapcsolatban áll azzal a ténnyel, hogy fokozott vagy csökkent eséllyel alakuljon ki RA (127).

4. CÉLKITŰZÉSEK

Munkám során a glükokortikoid receptor gén funkcionális aktivitással járó genetikai polimorfizmusainak szerepét kívántam tanulmányozni két szisztémás autoimmun betegségben, SLE-ben és RA-ban. A kutatás célja az endogén glükokortikoidok hatása a betegség kialakulására, illetve a klinikai tünetek megjelenésére és a terápiás válaszra. Nem foglalkoztam jelen munkában az exogén úton bevitt, terápiás céllal alkalmazott GC hatékonyságának összefüggéseit a GCR polimorfizmusával. A *BclII*, az N363S, A3669G, 9 β polimorfizmusok vizsgálatához a betegek az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet (ORFI) Klinikai Immunológiai, Gyermek- és Felnőtt Reumatológiai Osztályán és Ambulanciáján kezelt és gondozott betegek közül kerültek ki. Kutatásom során feldolgoztam a random beválasztott definitív SLE és RA betegségben szenvedők klinikai, kémiai és immunszerológiai adatait. A DNS mintákon végzett molekuláris vizsgálatok a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumában történtek (Patócs Attila Professor Úr irányításával). Kutatásom során az alábbi konkrét célokat tűztem ki:

- 1) Tanulmányozni kívántam a GR gén irodalmi adatok alapján három leggyakrabban vizsgált polimorfizmusának (*BclII*, N363S és A3669G) lehetséges pathogenetikai szerepét az SLE kialakulásában.
- 2) Vizsgáltam három GR gén polimorfizmusának (*BclII*, N363S, 9 β) szerepét az RA kialakulásában.
- 3) Vizsgálni kívántam az SLE-re jellemző klinikai tünetek és az immunszerológiai markerek, valamint a *BclII*, az N363S és az A3669G genetikai variánsok közötti összefüggést.
- 4) Tanulmányozni kívántam az RA-ra jellemző klinikai tünetek, az immunszerológiai markerek valamint a *BclII*, N363S, 9 β polimorfizmusok összefüggését.
- 5) Összefüggést kerestem az RA-ban alkalmazott TNF α és a *BclII*, N363S, 9 β gén polimorfizmusok között.

5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

5.1. Vizsgált betegcsoportok

5.1.1. Szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek adatai

Munkám során az ORFI gondozott SLE-s betegek klinikai, immunszerológiai és genetikai adatait dolgoztam fel. Kutatásom során összefüggést kerestünk a betegekben leggyakrabban előforduló klinikai tünetek, a szteroid kezelés és a glükokortikoid receptor polimorfizmusok jelenléte között. Az SLE diagnózisát az ORFI-ban állították fel, amelyet revideáltam a 2012-es SLICC/ACR (Systemic Lupus International Collaborating Clinic) SLE klasszifikációs kritériumoknak megfelelően (3. táblázat) (69). A *BclII*, N363S és A3669G polimorfizmusok allélgyakoriságait az ORFI 104 szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegében vizsgáltam. Az összes vizsgált beteg szteroid kezelésben részesült, és a vizsgálat ideje alatt is hat hónapig fenntartó methylprednisolon terápiát kapott. Nemi megoszlás szerint 93 volt nő és 11 férfi. A betegek életkora 21-74 évig terjedt. A kontroll csoportba 160 hazai, egészséges populációból származó személy tartozott.

5.1.2. Rheumatoid arthritisben szenvedő betegek adatai

Munkám során 146 kaukázusi származású, az American College of Rheumatology (ACR) 2010-ben felállított klasszifikációs kritériumrendszere alapján besorolt rheumatoid arthritisben szenvedő beteget vizsgáltunk (98). A kontroll csoportba ugyan az a 160 hazai, egészséges személy tartozott, akik a lupusos vizsgálatban is a kontrollcsoportot alkották. A betegek rheuma faktor (RF) pozitívak és anti-citrullinált peptid (anti-CCP) pozitívak voltak vagy csontosíval rendelkeztek. A radiológiai adatok, az immunszerológiai eredmények (anti-CCP, RF és az anti-dsDNS) az összes betegnél a rendelkezésünkre álltak az RF a betegek 100%-nál, a CCP 95,21%-nál, anti-dsDNS 93,81%-ban volt rögzítve. A betegeket két, a konvencionális betegség lefolyását módosító antireumás gyógyszerekkel kezelt csoportba (csDMARDs) (n=81, 55,48%) és az anti-TNF α (n=65, 44,52%) terápiában részesülők csoportjába osztottuk. Anti-TNF α

kezelésben azok a betegek részesültek, akiknél a betegség legalább két csDMARD kezelés ellenére is aktivitást mutatott. A betegség aktivitást a betegség aktivitási indexszel mértük (DAS28 > 3,2). A kontroll populáció megegyezett a korábbi vizsgálatban (SLE) szereplő adatokkal.

A betegek és a kontroll személyek, a klinikai adataik felhasználásához illetve a genetikai vizsgálatok elvégzéséhez, részletes tájékoztatást követően, beleegyező nyilatkozatot írtak alá. A betegek a klinikai adataik felhasználásához, illetve a genetikai vizsgálatok elvégzéséhez, részletes tájékoztatást követően, beleegyező nyilatkozatot írtak alá. (SE TUKEB 12/2013).

5.2. Klinikai vizsgálatok és kémiai laborvizsgálatok

A kritériumrendszer tizenegy klinikai, valamint 6 immunológiai kritériumot különböztet meg. A klinikai kritériumok közé az akut illetve a krónikus lupusos bőrtünetek, szájnyálkahártya fekélyek, alopecia, arthritis, serositis, veseérintettség, neurológiai érintettség, haemolítikus anémia, leukopénia és trombocitopénia, míg az immunológiai kritériumok közé ANA, anti-DNS, Sm-antitest, antifoszfolipid antitest, alacsony komplementszint és direkt Coombs-teszt pozitivitás tartozik. Az SLE igazolásához klinikai tünetek és laboratóriumi immunszerológiai eltérések együttes jelenléte szükséges. A kórkép klasszifikációjához a 17 kritérium közül 4 kritériumnak teljesülnie kell, melyek közül legalább egy klinikai és immunszerológiai tünetet igazolni kell, vagy biopsziával igazolt lupus nephritis jelenléte szükséges anti-DNS vagy antinukleáris antitest pozitivitással.

A felsorolt tünetek igazolása többféle módon történik. A bőrtünetek szemmel láthatóak: a pillangó erythema egy jól látható körülírt vörhenyes laesio az arcon és az orrháton, míg a discoïd bőrelváltozás során egy szarupikkelyes, pigmentált bőrterület alakul ki, mely később atrofizál, majd depigmentáció és hegesedés jelenik meg. Az arthritis két vagy több perifériás ízület non-erozív gyulladást foglalja magába. A veseérintettség kivizsgálása első lépésben vizeletvizsgálattal történik. Legalább kettő, reggeli első közép-sugarú vizeletből határozzák meg a fehérje jelenlétét (> 0,5g/nap). A neurológiai

rendellenességek közé sorolják az olyan epilepsziás rohamok, illetve pszichotikus tünetek jelentkezését, amelyeknek más kimutatható oka nincsen. Ezeknek a klinikai tüneteknek a meglétét neurológiai konzílium állítja fel, melynek során szükség szerint MR, MR-angiográfiás és elektrofiziológiai vizsgálatokra kerül sor. A hematológiai tünetek közé leukopénia ($<4 \times 10^3$ sejt/ μL > 1 alkalommal), lymphopénia (<1500 sejt/ μL > 1 alkalommal), trombocitopénia ($<100 \times 10^3$ sejt/ μL a trombocita számot befolyásoló egyéb gyógyszerek szedése nélkül) és a hemolitikus anémia tartozik. Immunológiai markereknek tekintjük az anti-dsDNS, az Sm-antigén elleni antitestet, és az antifoszfolipid antitestek (anticardiolipin immunoglobulin G [IgG] vagy immunoglobulin M [IgM] vagy lupus antikoaguláns) jelenlétét a vérben. Fontos megjegyezni, hogy a diagnózis megállapításához az antinukleáris antitest titer egyéb gyógyszer indukálta lupust okozó szerek jelenlétének hiányában kell, hogy magas legyen.

5.3. Immunszerológiai vizsgálatok

SLE-s betegek esetében a következő immunológiai markereket vizsgáltuk: az anti-dezoxiribonukleinsav (anti-dsDNS), az Smith nukleáris antigén (Sm) elleni antitest, anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A és B (anti-SSA, anti-SSB) és az antifoszfolipid antitestek (anti-cardiolipin immunoglobulin G [IgG] és immunoglobulin M [IgM], lupus antikoaguláns, anti-Beta2-glükoprotein [anti-B2GPI], anti-riboszómális-P-protein antitest, anti-kromatin antitest, anti-C1q antitest, és a szérum komplement C3, C4 jelenlétét a vérben. RA-s betegek esetében a rheuma faktor (RF), anti-citrullinált peptid (anti-CCP), anti-DNS, anti-cardiolipin, anti-B2GPI antitest IgM és IgG antitestek szintek mérése történt.

Az anti-dsDNS, anti-riboszómális-P-protein, anti-kromatin, anti-C1q, anti-SSA, anti-SSB antitesteket ELISA (ORGENTEC Diagnostika GmbH, Mainz, Germany), a szérum komplement C3 és C4 jelenlétét, a RF-t nephelometriával (Siemens Healthcare Diagnostic Products GmbH, Marburg, Germany), az anti-CCP, anti-cardiolipin IgM és

IgG antitesteket ELISA (INOVA Diagnostics, San Diego, CA, USA) technikával mértük a gyártó utasítása szerint.

5.4. Betegség specifikus klinikai vizsgálatok

A betegség specifikus klinikai vizsgálatok és a klinikai tünetek igazolása a szakmai szabályai szerint történt, amelyhez adekvát fizikális vizsgálat és adekvát eszközös, képalkotó vizsgálatok tartoznak, úgymint echocardiographia, vesebiopszia, hisztopatológia, Röntgen és MR vizsgálatok (128).

5.5. Molekuláris genetikai vizsgálatok

5.5.1. Perifériás vérmintából történő DNS izolálás

A GR gén *BcII*, N363S és A3669G polimorfizmusainak kimutatása során első lépésben perifériás vérmintákból DNS-t izoláltunk. A DNS preparálása a betegek és a kontroll személyek EDTA-s vagy citrátos csőbe levett vérmintáinak centrifugálása során nyert frakcióból (buffy coat) történt Quiagen DNS-izoláló KIT (Qiamp DNA Blood Kit, Qiagen, USA) segítségével. A kapott DNS mintákat a felhasználásig -70°C -on tároltuk. A DNS izolálás során nyert mintákból a *BcII* és a N363S polimorfizmusok kimutatásához a II. Sz. Belgyógyászati Klinika Molekuláris Biológiai Laboratóriumában korábban beállított allél specifikus polimeráz láncreakciót (PCR) használtuk (129). Az A3669G polimorfizmus kimutatása Taqman allél diszkriminációs assay segítségével történt.

5.5.2. A *BclI* polimorfizmus kimutatása allél specifikus PCR módszerrel

A *BclI* polimorfizmus kimutatása az irodalomban korábban megjelent allél specifikus PCR reakció segítségével történt (1. ábra) (129). Az egyes reakciók során felhasznált DNS mennyisége 50 ng.

A kontroll fragmenst megjelenítő nem-specifikus, forward (F) és reverz (R) primerek 418 bázispár nagyságú DNS szakasz amplifikációját eredményezik. A mutáns allél megjelenítése egy arra specifikus forward (MF) és a nem specifikus R primerek segítségével történik, melyek egy 284 bázispár nagyságú DNS szakaszt mutatnak ki. A vad allél jelenléte esetén a nem specifikus F és egy a vad allélra specifikus reverz (VR) primer segítségével egy 177 bázispár nagyságú DNS szakaszt detektálhatunk.

A PCR reakció során amplifikálódott DNS szakaszokat méret szerint 2%-os agaróz gélelektroforézissel választottuk szét, majd etídium-bromid festést követően UV fényben tettük láthatóvá (129). Az így kapott gél képen minden egyes vizsgálat személy esetén a kontroll fragmensnek megfelelően látható egy 418 bázispár hosszúságú szakasz. A polimorf allélt homozigóta mutáns formában hordozó személyek esetén egy további 284, míg a polimorf allélt nem hordozó - homozigóta vad - személyek esetén egy 177 bázispár hosszúságú szakaszt láthatunk. A heterozigóta mutáns genotípus kimutatása során a kontroll fragmens mellett mindkét specifikus primernek megfelelően egy 284 és egy 177 bázispár méretű DNS fragmentum jelenik meg. (2. ábra)

A	
forward primer (F)	5'-AGAGCCCTATTCTTCAAAC-3'
reverz primer (R)	5'-GAGAAATTCACCCCTACCAAC-3'
mutáns forward primer (MF)	5'-GACAAGTTATGTCTGCTGATG-3'
vad reverz primer (VR)	5'-CAATTCCTCTCTTAAAGAGATTG-3'

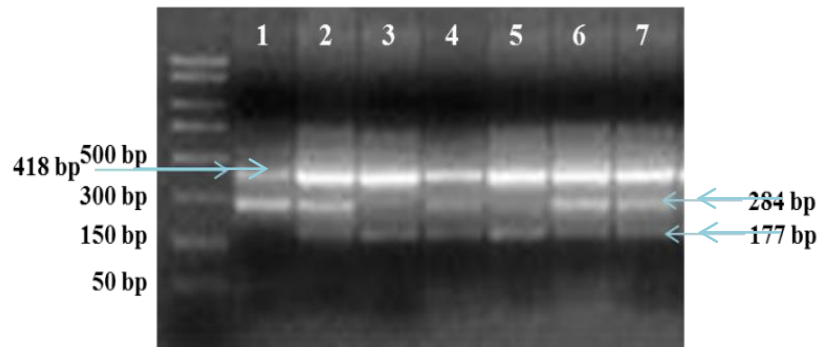
B

- F- 2,5 µl
- R- 2,5 µl
- MF -2,5 µl
- VR- 2,5 µl
- Bioline ImmoMix-12,5 µl
- desztillált víz- 0,5 µl
- DNS- (25 ng/µl) 2 µl

C

1. 95 °C, 7 perc
2. 95 °C, 1 perc
3. 56 °C, 1 perc
4. 72 °C, 1.5 perc (34*2 ciklusig)
5. 72 °C, 10 perc
6. 4 °C

5. ábra: A BclI polimorfizmus kimutatása. A PCR reakció primereinek nukleotid szekvenciája (A). A PCR reakció összetétele- (B). A PCR program paraméterei (C).



6. ábra: A BclI polimorfizmus kimutatása során amplifikálódott DNS szakaszok szétválasztása etídium-bromid-agaróz gélelektroforézissel

Az első oszlopban lévő mintában a vizsgált polimorfizmus homozigóta pozitív (+/+), a második oszlopban heterozigóta (+/-) formában van jelen, míg a harmadik mintában polimorf allél jelenléte nem mutatható ki (-/-).

5.5.3. Az N363S polimorfizmus kimutatása allél specifikus PCR módszerrel

Az N363S polimorfizmus kimutatásához tervezett allél specifikus PCR reakcióban a kontroll fragmenst megjelenítő nem-specifikus F és R primerek mellett egy allélspecifikus mutáns reverz (MuR) primer szerepel. A PCR reakcióhoz használt primerek szekvenciái, a PCR reakcióelegy összetétele és a PCR reakció paraméterei a 3. ábrán láthatóak.

A kontroll fragmens megjelenítéséért felelős F és R primerek minden esetben egy 357 bázispár nagyságú DNS szakasz amplifikációját eredményezik, míg a mutáns allél jelenléte esetén F és MuR primerek segítségével egy további 306 bázispár nagyságú fragmentum is detektálható. Az így kapott DNS fragmentumok megjelenítése szintén 2%-os etídium-bromid-agaróz gélelektroforézis segítségével történik (4. ábra) (130). Irodalmi adatok, valamint a II. Sz. Belgyógyászati Klinika Molekuláris Biológiai Laboratóriumának korábbi mérési eredményei szerint az N363S polimorfizmus homozigóta mutáns formában történő előfordulási gyakorisága 0%, így a homozigóta- és heterozigóta mutáns egyéneket nem különítettük el.

A

forward primer (F)	CCAGTAATGTAACACTGCCCC
reverz primer (R)	TTCGACCAGGGAAGTTCAGA
mutáns forward primer (MuR)	ATCCTTGGCACCTATTCCAAC

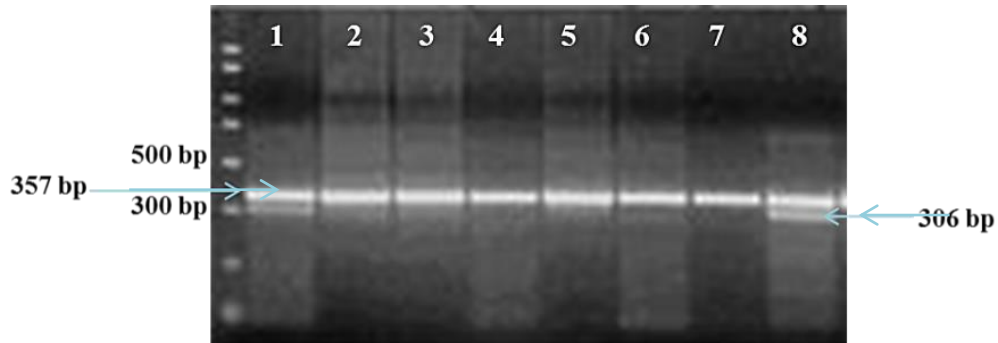
B

- F- 5,0 µl
- R- 2,5 µl
- MuR- 2,5 µl
- ImmoMix- 25 µl
- desztillált víz- 10 µl
- DNS- 5,0 µl

C

1. 95 °C, 5 perc
2. 95 °C, 1 perc
3. 63 °C, 1 perc
4. 72 °C, 1 perc (34*2 ciklusig)
5. 72 °C, 10 perc
6. 4 °C

7. ábra: Az N363S polimorfizmus kimutatása. A PCR reakció primereinek nukleotid szekvenciája (A). A PCR reakció összetétele (B). A PCR program paraméterei (C).



8. ábra: Az N363S polimorfizmus kimutatása során amplifikálódott DNS szakaszok szétválasztása etídium-bromid-agaróz gélelektroforézissel. Az 1-es és a 8-as minta esetében a polimorf allélt heterozigóta formában van jelen (+/-), míg a 2-es mintában a polimorf allél nem detektálható (-/-).

5.5.4. Az A3669G polimorfizmus kimutatása valós idejű PCR módszerrel

Az A3669G polimorfizmus kimutatására Taqman allél-diszkriminációs módszert használtam. A módszer a fragmens DNS szakaszok olvadáspontjának elemzésén alapul, illetve a reakcióhoz adunk egy fluoreszcens festékkel jelölt próba primert (Taqman próba). Ez egy 3' végén módosított primer, amit a Taq-polimeráz enzim nem tud hosszabbítani, így a 3'-5' exonukleáz aktivitásával nukleotidokra bontja. Ennek következtében monokróm fényel indukálva 530 nm-es fényt emittál, aminek erőssége arányos a reakció során képződő DNS fragmentumok mennyiségével. A módszer előnye, hogy az eredmények a reakcióval egy időben folyamatosan követhetők. A PCR reakcióhoz alkalmazott TaqMan Fast Universal PCR Master Mix, No. AmpErase UNG ún. hot-start DNS polimerázt tartalmazott, melynek nincs szüksége aktivációs lépésre. A primer szettet az Applied Biosystems cégtől rendeltük (Group 850 Lincoln Centre Drive Foster City, CAA). A reakciót 7500 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems) készülékkel vizualizáltuk. A reakció leírását az 5. ábra mutatja.

A

12,5 µl TaqMan egyetemes PCR keverék

18 µM forward próba

18 µM reverz próba

5 µM FAM-mal jelölt Taqman próba

DNS templát (4ng/µl) 10 ng

B

20 sec 95 °C,

40 ciklus, ciklusonként 3 mp 95°C –on és 30 mp 60 °C-on.

9. ábra: Az A3669G PCR reakció összetétele 25 µl végtérfogatra vonatkoztatva (A) és PCR program paramétere (B).

5.6. Statisztikai módszerek

Az adatok elemzéséhez a Statistica (7.0 verzió, Statsoft Inc) szoftvert használtuk. Az egyes polimorfizmusok vizsgálata során a Hardy-Weinberg egyensúly nem mutatott eltérést. A polimorfizmusok allélgyakoriságát χ^2 -próba segítségével számoltuk ki. A demográfiai adatok értékeléséhez Student-féle T próbát használtuk. A polimorfizmusok összefüggését a klinikai tünetekkel χ^2 -próbával, illetve Fischer-féle egzakt teszttel elemeztük. Az eredmények értékelése során a csoportok közti eltéréseket $p < 0,05$ szignifikancia szint elérése esetén tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

6. EREDMÉNYEK

6.1. A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek eredményei

6.1.1. A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek és a kontroll személyek demográfiai adatai

A vizsgálataink során 104 SLE-ben szenvedő beteget és 160 egészséges kontroll személy adatait dolgoztuk fel. A nő/férfi arány a betegekben jól tükrözte a betegségre jellemző női dominanciát, a női betegek a csoport 89%-át tették ki. A kontroll csoportban a nő/férfi arány 111/49 volt. A betegek átlag életkora $47,9 \pm 13,1$ év volt, míg a kontroll populációt $52,73 \pm 14,7$ átlag életkor jellemezte, nem mutatott szignifikáns eltérést a két csoport között. Az SLE kezdete $31,1 \pm 13,2$ év volt (10. táblázat).

10. táblázat: Az SLE-betegek és az egészséges kontroll személyek demográfiai adatai

Adatok ábrázolása: átlag \pm szórás

	Beteg	Kontroll
Betegek száma	104	160
Nő/férfi arány	93/11	111/49
Átlag életkor (év)	$47,9 \pm 13,1$	$52,7 \pm 14,7$
Betegség kezdete (év)	$31,1 \pm 13,2$	

6.1.2. A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek immunszerológiai vizsgálati eredményei

A betegek immunszerológiai adatai alapján színes vagy sokféle immunszerológiai eltérést igazoltunk. Szinte mindegyik betegnél kimutatható volt antinukleáris antitest és nagy részükben anti-DNS antitest megléte is. Közepes abundanciát mutatott az anti-Sm antitest, mely vese, illetve központi-idegrendszeri érintettségre utalhat, az anti-SS-A antitest mely subacut cutan erythematosust valószínűsít, valamint az antifoszfolipid szindrómára jellemző anti-cardiolipin, anti- β -2-glikoprotein I antitest és a lupus antikoaguláns előfordulása. A vizsgált összes immunszerológiai paraméter megoszlását a betegekben a 11. táblázat mutatja be.

11. táblázat: Az SLE-betegek immunszerológiai vizsgálatainak eredményei

Immunszerológiai markerek	Előfordulási gyakoriság (%)
antinukleáris antitest	92,31
anti-DNS antitest	66,35
anti-Sm antitest	25,96
anti-C1q antitest	5,77
antiriboszómális protein P antitest	4,81
anti-SS-A antitest	39,42
anti-SS-B antitest	17,31
anti-cardiolipin antitest	31,73
anti- β -2-glikoprotein I antitest	22,12
lupus antikoaguláns	21,15
anti-C3, -C4 komplement antitest	6,73
antikromatin antitest	37,50

6.1.3. A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek klinikai paraméterei

Az általunk vizsgált betegcsoportban a SLE-re jellemző klinikai tünetek gyakoriságát a 12. táblázat mutatja be.

12. táblázat: SLE-betegek körében leggyakrabban előforduló klinikai tünetek

SLE tünetek	Betegek száma	Tünet +	Tünet -	SLE tünetek előfordulási gyakorisága (%)
Arthritis	102	76	26	75
Arthalgia	102	63	39	62
Pillangó erythema	101	43	58	43
Fényérzékenység	100	33	67	33
Raynaud-szindróma	100	33	67	33
Központi idegrendszeri tünetek	100	34	66	34
Pszichiátriai tünetek	101	14	87	14
Vese érintettség	99	35	64	35
Kardiovaszkuláris tünetek	100	48	52	48

6.1.4. A GR gén *BclI*, N363S és A3669G polimorfizmusának allélgyakorisága szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegekben és a kontroll személyekben

Az SLE-ben szenvedő betegekben a *BclI* polimorfizmus előfordulási gyakorisága szignifikánsan alacsonyabb volt kontroll populációhoz viszonyítva (0,26 vs. 0,35; $p=0,025$). Az N363S és A3669G polimorfizmusok allél gyakorisága nem mutatott

eltérést a beteg és a kontroll populáció között. (N363S: 0,03 vs. 0,03, $p=0,873$; A3669G: 0,16 vs. 0,22, $p=0,179$) (13. táblázat).

13. táblázat: Allélgyakoriságok kontroll személyekben és szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegekben

Jelölés: -/- nem hordozó, +/- heterozigóta, +/+ homozigóta hordozó. BcII polimorfizmus citozin (C)/guanin (G) cserét, N363S polimorfizmus adenin (A)/ guanin (G) cserét, míg az A3669G polimorfizmus adenin (A)/guanin (G) cserét eredményez

	SLE	Egészséges kontroll	p-érték
BcII			
CC (-/-)	58 (56%)	62 (39%)	0,025
CG (+/-)	38 (37%)	82 (51%)	
GG (+/+)	8 (8%)	16 (10%)	
allélgyakoriság	0,26	0,35	
N363S			
AA (-/-)	98 (94%)	150 (94%)	
AG (+/-)	6 (6%)	10 (6%)	
GG (+/+)	0	0	
allélgyakoriság	0,03	0,03	
A3669G			0,179
AA (-/-)	74 (71%)	100 (63%)	
AG (+/-)	27 (26%)	48 (30%)	
GG (+/+)	3 (3%)	12 (7,5%)	
allélgyakoriság	0,16	0,22	

6.1.5. A humán glükokortikoid receptor gén általunk vizsgált polimorfizmusainak összefüggése szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek klinikai és immunszerológiai paramétereivel

6.1.5.1. A BclI polimorfizmus kapcsolata a klinikai tünetekkel

Statisztikailag szignifikáns összefüggést tudunk kimutatni a *BclI* polimorfizmus hordozása és az SLE pszichiátriai tünetei között ($p=0,02$), míg globálisan a központi idegrendszeri tünetek tekintetében a p -érték a szignifikancia határán volt ($p=0,06$). A *BclI* polimorfizmust hordozó betegekben gyakoribbak voltak az SLE következtében kialakuló központi idegrendszeri és pszichiátriai manifesztációk (8. táblázat). Az általunk vizsgált további klinikai paraméterek nem mutattak szignifikáns összefüggést a *BclI* polimorfizmussal. (14. táblázat)

14. táblázat: A BclI polimorfizmus jelenlétének összefüggése a központi idegrendszeri pszichiátriai tünetekkel

KIR: Központi idegrendszeri manifesztáció

	KIR manifesztáció nincs	KIR manifesztáció van	Összes beteg (n=100)	KIR tünetek előfordulási gyakorisága
BclI nem hordozó	42	15	57	26%
BclI hordozó	24	19	43	44%
				$p=0,06$
	Pszichiátriai tünet nincs	Pszichiátriai tünet van	Összes beteg (n=101)	Pszichiátriai tünetek előfordulási gyakorisága
BclI nem hordozó	53	4	57	7%
BclI hordozó	34	10	44	23%
				$p=0,02$

6.1.5.2. Az N363S polimorfizmus kapcsolata a klinikai tünetekkel

Az N363S polimorfizmus és az SLE vizsgált klinikai tünetei között nem találtunk kimutatható szignifikáns összefüggést. (15. táblázat)

15. táblázat: Az N363S és a szisztémás lupus erythematosus klinikai paramétereinek közötti összefüggések statisztikai elemzése

	N363S (p-érték)
Arthritis	0,17
Arthralgia	0,67
Pillangó erythema	1,00
Fényérzékenység	1,00
Raynaud szindróma	0,17
Központi idegrendszeri tünetek	0,10
Pszichiátriai tünetek	0,59
Vese érintettség	0,66
Kardiovaszkuláris tünetek	0,21

6.1.5.3. Az A3669G polimorfizmus kapcsolata a klinikai tünetekkel

Az A3669G polimorfizmus hordozása szintén a pszichiátriai tünetekkel mutatott összefüggést. Ugyanakkor a BcII polimorfizmussal ellentétben, az A3669G polimorfizmust hordozók körében ezek a tünetek ritkábban fordultak elő a nem hordozókhöz képest ($p=0,04$). (16. táblázat) Az SLE-ben vizsgált további klinikai paraméterek nem mutattak összefüggést a GR β -án található polimorfizmussal.

16. táblázat: Az A3669G polimorfizmus jelenlétének összefüggése a pszichiátriai tünetekkel

	Pszichiátriai tünet nincs	Pszichiátriai tünet van	Összes beteg (n=101)	Pszichiátriai tünetek előfordulási gyakorisága
A3669G nem hordozó	58	13	71	18%
A3669G hordozó	29	1	30	3%
				p=0,04

6.2. A reumatoid arthritisen szenvedő betegek eredményei

6.2.1. A reumatoid arthritisen szenvedő betegek és kontroll személyek demográfiai adatai

A nő/férfi arány 90,51% és 69,37% volt a beteg és az egészséges populációban. A betegek átlag életkora a beteg populációban $58,28 \pm 12,04$ év, míg a kontroll populációban $52,7 \pm 14,7$ év volt. A reumatoid arthritis megjelenésének átlagideje $50,44 \pm 14,62$ volt.

6.2.2. A reumatoid arthritisen szenvedő betegek immunszerológiai vizsgálati eredményei

A vizsgálat során a klinikai, immunszerológiai paraméterek és a glükokortikoid gén polimorfizmusok közötti összefüggést kerestük. A 146 RA-s beteg klinikai

paraméterei a vizsgálat során került felmérésre, ezek közé tartozott a fájdalom szint felmérése (VAS), a betegség aktivitási index (DAS28) és a beteg funkcionális állapotát felmérő index (HAQ). A keresztmetszeti vizsgálat során minden beteg az EULAR által definiált alacsony betegség aktivitású, vagy remisszióban volt. A betegek 34%-a és 71%-a kapott szisztémás és lokális GC kezelést rövid ideig betegsége lefolyása során, ugyanakkor a vizsgálat idején 52% és 0%-uk kapott szisztémás és lokális GC kezelést. A betegek kevesebb, mint 7,5 mg prednisolon equivalens dózisú GC-t kaptak a vizsgálat idején. A dózisok összehasonlításához a GC dózisokat hydrocortison ekvivalens dózisba számoltuk át és így hasonlítottuk össze őket.

6.2.3. A rheumatoid arthritisben szenvedő betegek demográfiai és betegség-specifikus paraméterei

Ezen vizsgálat során az RA-s csoport és a kontroll csoport átlag életkora hasonló volt. Nem volt meglepő, hogy az RA-s csoportban a nők aránya lényegesen magasabb volt, mint a kontroll csoportban (90,41% és 69,38%, $p < 0,00001$).

Anti-TNF α kezelést a betegek 44,52%-a kapott. Az anti-TNF α -val kezelt betegeknél a betegség megjelenése szignifikánsan alacsonyabb életkorban történt, mint azoknál a betegeknél, akik nem részesültek anti-TNF α kezelésben. A betegek 95,20%-ában mind az RF és mind az anti-CCP pozitív volt. Az anti-TNF α -val kezelt és a nem kezelt csoport között nem volt szignifikáns különbség az anti-CCP és RF szintek között, azonban ha bontjuk a két csoportot a 40U feletti, a 20-40 U között és 20 U alatti, illetve 20 feletti és 20 alatti CCP-vel vagy RF-ral rendelkezőkre, szignifikáns különbség igazolódott ($p=0,003$ and $p=0,014$).

Nem volt szignifikáns különbség az anti-dsDNS szintek között az anti-TNF α -val kezelt és a nem kezelt csoport között. (17. táblázat)

17. táblázat: A vizsgált és a kontroll populáció demográfiai adatai és sajátosságai

	Kontroll populáció (n=160)	RA-s betegek (n=146)	RA-s betegek, anti-TNF α kezeléssel (n=65)	RA-s betegek anti-TNF α kezelés nélkül (n=81)	p-érték (TNF α -val vs TNF- α nélkül)
Átlag életkor (SD)	52,7 \pm 14,7	58,28 \pm 12,04	58,35 \pm 12,49	58,23 \pm 11,76	0,952
A betegség átlagos időtartama (év)	NA	7,84 \pm 7,60	11,49 \pm 9,08	4,91 \pm 4,37	<0.001
A betegség megjelenésekor betöltött életkor (év)	NA	50,44 \pm 14,62	46,86 \pm 16,16	53,32 \pm 12,64	0.008
Nem (nő/férfi)	111/49	132/14	62/3	70/11	0,058
Anti-CCP szint (U) (mean \pm SD)	NA	499,7 \pm 617,4	584,9 \pm 619,8	431,0 \pm 610,8	0.145
>40U		81/139(58,3%)	44/62(71,0%)	37/77 (48,1%)	0.003
20-40U		10/139 (7,2%)	6/62 (9,7%)	4/77 (5,2%)	
<20U		48/139(34,5%)	12/62(19,4%)	36/77 (46,8%)	
RF szint (IU/ml) (mean \pm SD)	NA	165,1 \pm 412,0	214,5 \pm 474,3	125,4 \pm 352,1	0.206
>20 IU/ml		69/139(49,6%)	38/62(61,3%)	31/77 (40,3%)	0.014
\leq 20 IU/ml		70/139(50,4%)	24/62(38,7%)	46/77 (59,7%)	
Anti-DNS szint (IU/ml) (mean \pm SD)	NA	11,5 \pm 17,9	11,3 \pm 16,6	11,7 \pm 19,1	0.892
>30 IU/ml		10/137 (7,3%)	3/62 (4,8%)	7/75 (9,3%)	0.252
\leq 30 IU/ml		127/137(92,7%)	59/62(95,2%)	68/75 (90,7%)	

6.2.4. A GR SNP-k allélfrekvenciái

A *BclII* allélfrekvenciája szignifikánsan alacsonyabb volt RA-s betegeknél a kontroll populációhoz képest ($p=0.0104$). Ez az eredmény arra enged következtetni, hogy a *BclII* polimorfizmus jelenléte az RA kialakulása szempontjából védő funkcióval rendelkezik, nagyobb GR érzékenységgel jár együtt. Nem volt szignifikáns kapcsolat az N363S vagy 9 β allélfrekvenciák és az RA megjelenése között (18. táblázat).

18. táblázat: A *BclII*, N363S és a 9 β gén polimorfizmus előfordulása RA-s betegeknél és az egészséges kontroll személyekben

Genotípus	Kontroll populáció (n=160)	RA-s betegek (n=146)	RA-s betegek anti-TNF α kezeléssel (n=65)	RA betegek anti-TNF α kezelés nélkül (n=81)
BclII				
nem hordozó	62	83	36	47
heterozigóta hordozó	82	50	24	26
homozigóta hordozó	16	13	5	8
allél frekvencia	0.356	0.260	0.262	0.259
N363S				
nem hordozó	150	134	59	75
heterozigóta hordozó	10	12	6	6
homozigóta hordozó	0	0	0	0
allél frekvencia	0,031	0,041	0,046	0,037
9β				
nem hordozó	100	90	39	51
heterozigóta hordozó	48	56	26	30
homozigóta hordozó	12	0	0	0
allél frekvencia	0,225	0,192	0,200	0,185

6.2.5.A különböző genotípusok és az immunszerológiai paraméterek közötti asszociációk

Nem volt különbség a *BclII* és N363S karrierhordozók és nem-hordozók között az életkort illetően. A 9 β karriert hordozók idősebbek voltak - habár nem szignifikánsan - a kontroll populációhoz képest a betegség megjelenésekor (53,00 vs. 48,85, $p=0,095$). Nem volt szignifikáns kapcsolat a GR SNP hordozás és az RA betegség aktivitási indexek között. Ugyanakkor, a nyomásérzékeny ízületek száma alacsonyabb tendenciát mutatott a *BclII* homozigóta formájában a heterozigótákhoz képest ($2,69\pm 3,07$ vs. $6,18\pm 6,16$; $p=0,053$). Meglepő eredmény, hogy a *BclII* allél homozigóta formájában lényegesen magasabb anti-DNS szintet mértünk, mint a heterozigóta formában ($20,15\pm 26,65$ vs. $7,63\pm 7,73$ IU, $p=0,005$). Ez a különbség az anti-TNF α kezelés nélküli betegek esetében is elmondható ($22,75\pm 33,40$ vs. $7,20\pm 7,85$ IU, $p=0,0345$), ugyanakkor az anti-TNF α -val kezelt betegeknél csak tendencia mutatkozott ($16,00\pm 11,98$ vs. $8,083\pm 7,73$, $p=0,069$). (19. táblázat) Az anti-CCP szint szignifikánsan alacsonyabb volt az anti-TNF α heterozigóta 9 β betegek esetében a nem-hordozókhöz képest ($388,7\pm 485,1$ U vs. $708,8\pm 668,1$ U, $p=0,0467$).

Mivel az RA-s betegek GC terápiája viszonylag rövid, nem találtunk lényeges összefüggést a GC terápia, a GC átlag dózis és a GR polimorfizmusok között. Ugyancsak nem volt kapcsolat a testtömeg index (BMI) vagy a GC kezelés alatti BMI változás és az SNP-k között.

19. táblázat: A különböző BclI hordozók és az anti-DNS szintek összefüggése

	anti-DNS szint (IU/ml)	p-érték
nem hordozók	12,53±20,32	0,005
heterozigóta BclI hordozók	7,63±7,73	
homozigóta BclI hordozók	20,15±26,65	
Anti-TNFα kezelésben nem részesülő betegek		
nem hordozók	12,26±19,86	0,035
heterozigóta BclI hordozók	7,20±7,85	
homozigóta BclI hordozók	22,75±22,4	
Anti-TNFα-val kezelt betegek		
nem hordozók	12,88±21,19	0,069
heterozigóta BclI hordozók	8,08±7,73	
homozigóta BclI hordozók	16,0±11,98	

7. MEGBESZÉLÉS

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) számos klinikai tünettől és immunszerológiai marker eltéréssel járó krónikus, autoimmun betegség (1). A nemi különbözőség, a környezeti faktorok, a hormonális státusz és a hypothalamo-hypophysealis-mellékvese kéreg rendszer működésének zavara egyaránt hozzájárul a betegség kialakulásához (14,16,18). Az említett predisponáló vagy etiológiai tényezők egyaránt hozzájárulhatnak az immunrendszer toleranciájának, az immunsejtek és a különböző finoman hangolt immunfolyamatok összhangjának elvesztéséhez (12).

A glükokortikoidok (GC) a szervezet számos fiziológiás és patológiás folyamatában vesznek részt. A GC-k szerepe az alapvető metabolikus folyamatok és a vérnyomás szabályozása mellett a gyulladásos mechanizmusokban kiemelt jelentőségű. A kortizol szint változása bizonyos neuropszichiátriai folyamatok, a kognitív funkciók, a viselkedés és a stresszre adott válaszban játszik szintén prominens szerepet (6,103).

Munkám során azt vizsgáltam, hogy a glükokortikoid receptor gén polimorfizmus - amely alapvetően meghatározza a GC-ra adott érzékenységet - milyen patológiás szereppel bír az SLE kialakulásában és a betegség megjelenésének diverzitásában.

Az eredmények alapján a *BclI* polimorfizmus prevalenciája alacsonyabb volt az SLE-s csoportban szemben az egészséges kontroll csoporttal. Ez az eredmény alátámasztja azokat a korábbi megfigyeléseket, miszerint a *BclI* polimorfizmus növeli a glükokortikoidok iránti érzékenységet és ennek következtében egyfajta preventív szereppel bír az SLE kialakulásával szemben is (125,131).

A kutatás egyik legérdekesebb kulcspontjaként azt az eredményt kaptuk, hogy a *BclI* karrier hordozás és a neuro-pszichiátriai tünetek szoros kapcsolatot mutattak. Ezek a tünetek lényegesen gyakrabban jelentkeztek abban az SLE-s csoportban, amelyik *BclI* pozitív volt, míg jóval kevésbé volt jellemző az A3669G hordozók esetében. Mindez annak ellenére adódott így, hogy a *BclI* fokozza, míg az A3669G hordozás csökkenti a GC érzékenységet. Ezért elvileg azt várnánk, hogy az SLE manifesztációjaként fellépő

pszichiátriai tünetek ilyen genetikai konstelláció mellett ritkábbak legyenek. Lehet persze, hogy éppen nem ennek ellenére, hanem éppen ezért, vagyis a GR funkcionális polimorfizmusai miatt kapjuk ezt az eredményt, amely egyébként megegyezik *Oosten* és munkatársai korábban leírt eredményeivel (112). Eddigi kutatások alapján a *BclII* polimorfizmus növeli, míg az A3669G polimorfizmus csökkenti a GR érzékenységet és jelentősen befolyásolja a pszichiátriai tünetek kialakulását (117).

A glükokortikoid receptor fokozott, krónikus stimulálása mind az exogén, mind az endogén GC hatására lényegesen befolyásolja az idegrendszeri-pszichiátriai folyamatokat. Még rövid ideig alkalmazott GC terápia is kiválthat hypomán tüneteket, depressziót és pszichózist. A GR különböző polimorfizmusainak szerepe rendkívül bonyolult és sokszor individuális különbségeket mutat. SLE-ben a genetikai fogékonyság mellett egyéb faktorok is hozzájárulnak, hajlamosítanak az egyik leggyakoribb neuro-pszichiátriai tünet, a depresszió kialakulásához (132). A noradrenalin, a szerotonin és a dopamin szint csökkenés áll a depresszió kialakulását magyarázó úgynevezett biogén amin hypothesis háttérében (133). A szteroid szint zavara, ezáltal a stressz nem megfelelő kompenzálása, szabályozása prominens szerepet tölt be a depresszió és a kognitív diszfunkciók kialakulásában (134).

A depresszió kialakulásában alapvető folyamat a neuroimmun tengely megváltozása. Fiziológias állapotban a stressz lefolyását néhány molekuláris mintázat jellemzi. Ezeket a mintázatokat az HPA tengely glükokortikoid szekréciójának fokozódása és a gyulladás csökkentéséért felelős negatív feedback visszaszorulása jellemzi (135), azonban ezek a folyamatok normális esetben átmeneti jellegűek és az egészséges szervezet képes kompenzálni, illetve helyreállítani a károsodásokat anélkül, hogy pathológiás folyamat alakulna ki. A depresszióban szenvedő betegek tünetei pozitív korrelációt mutat a napi ingadozásáért felelős kortizol szinttel. Két lényeges jellegzetessége a depressziónak 1) a kortizol által kiváltott reggeli tünetek mellett a 2) az esti fellángolás. Major depresszióban az immunsejtek GR szenzitivitása hozzájárulnak az HPA-tengely negatív visszacsatolásához. A GR szenzitivitásának megváltozása lehet az egyik kritikus pont a patomechanizmusban, ugyanakkor a megváltozott faktorok szerepe a receptorok koncentrációjának csökkenésében nem egyértelmű (136-137).

A megváltozott szövet-szintű kortizol szintén jelentős szereppel bír a hangulatingadozásban, a kognitív diszfunkciókban, a viselkedésben és a stresszre adott válaszban (137). A bipoláris affektív betegségekben szenvedő emberek sokkal intenzívebben reagálnak különböző stresszhatásokra minden helyzetben. A gyulladáscsökkentő válasz elégtelensége fokozott gyulladással paraméterek emelkedésével jár. A gyulladással citokinek emelkedése szoros kapcsolatban áll a fokozott microglia sejtek aktivitásával és a pszichiátriai betegségekkel (138). Ezek a citokinek befolyásolják a szerotonint és a glutamátot termelő idegsejtekkel, így a homeosztázis zavarásával a depresszió kialakulásához vezet. Mindezeket összevetve az HPA-tengely és a kortizolra adott GR érzékenység megváltozása, szoros kapcsolata igazolódik a neuroimmunológiai mechanizmusok hátterében (135-136).

Az emelkedett kortizol koncentrációja fontos szerepet tölt be más neuro-pszichiátriai betegségben is. Szoros kapcsolat igazolódott az emelkedett kortizol szint és a megnagyobbodott mellékvese között, amely következtésképpen az HPA-tengely hiperaktivitásához és a pszichózishoz vezet. A pszichózisban szenvedő emberek esetében az emelkedett kortizol és a hipocampalis struktúra megváltozása között pozitív korreláció áll fenn (139-140). Ugyancsak ilyen szoros kapcsolat áll fenn a kortizol szint megváltozása és az epilepsziás rohamok között (140). Emelkedett kortikoszteroid szintet mértek meningoencephalitisben szenvedő betegekben egészséges populációhoz viszonyítva (141). Guillan-Barré szindrómában a kortizol szint megváltozása a betegség lefolyásában lényeges szerepet tölt be (142).

Egyetemi doktori munkám során, a *BcII* polimorfizmus és az SLE-ben szenvedő betegek pszichiátriai tünetei között találtam szoros kapcsolatot. Természetesen *Vivlar* és munkatársai eredményeit is alapul véve az NP manifesztációk vaszkuláris vagy gyulladással eredete nem tisztázott teljesen. Az SLE neuropszichiátriai tünetei (NPSLE) megjelenéséhez szükséges a betegség aktivitás, autoantitestek jelenléte és egyéb társuló faktorok is (143-145).

Munkám során mind a neurológiai mind az egyéb, a betegség lefolyása során megjelent tünetet elemeztem. A betegség lefolyásának átlag ideje 20,12 (2,6±14,3) év volt és a klinikai tünetek az SLE első 5 évében jelentkeztek. Új neurológiai tünetek

megjelenése – a tankönyvi adatoknak megfelelően - nem volt jellemző a későbbi időszakban.

Negatív kapcsolatot találtam az A3669G és pszichiátriai tünetekkel rendelkező SLE-s betegek esetében. *Spijker* és munkatársai az A3669G snp protektív szerepét találták bipoláris depresszióban (146). Vizsgálataim során nem tudtam analizálni egyéb NP manifesztáció és a különböző GR snp-k kapcsolatát a betegek csoportonkénti alacsony száma miatt. Ugyanakkor, nem volt különbség az SLE-s és a kontroll populáció között az N363S és az A3669G allélek tekintetében.

Összefoglalva, kutató munkám eredményei szerint a *BcII* és az A3669G polimorfizmus potenciálisan szerepet játszik az SLE-s betegek esetében a betegség kialakulásában és a neuro-pszichiátriai tünetek megjelenésében. A jelenlegi eredmények alapján a *BcII* polimorfizmusok sokkal gyakrabban fordulnak elő a neuro-pszichiátriai tünetek esetében, amely a szövet-szintű GR gén expresszió által szabályozott endogén GC fokozott érzékenységgel jár együtt.

A GR gén funkcionális polimorfizmusai RA-ban is- hasonlóan SLE-hez- fokozott vagy csökkent GC szenzitivitással járhat, amely következtében a pro- illetve anti-inflammatorikus mechanizmusok különbözőképpen érvényesülnek. Az RA kialakulására hajlamosító genetikai faktorok komplexitásukból fakadóan felelősek lehetnek a betegség heterogén arculatát meghatározni, illetve jelentősen befolyásolják a kezelésre adott választ (80-81). A genetikai tényezők mellett a különböző citokin útvonalak ugyancsak lényeges szerepet játszanak az RA pathogenezisében. Ugyanakkor hangsúlyoznunk kell, hogy számos kutatás megerősíti azt a tényt, hogy hiába a citokin és genetikai heterogenitás a végső, közös patológias folyamat szinte kivétel nélkül minden RA-s betegben közel azonos (97).

A glükokortikoidok (GC) a glükokortikoid receptorokon keresztül (GR) jelentősen befolyásolják a citokin hálózatot. A különböző GR polimorfizmusok, mint a *BcII*, ER22/23EK, N363S, 9 β szoros kapcsolatban áll az RA kialakulására való hajlammal és a betegség megjelenésével. Ez fordítva is igaz, miszerint a pro-inflammatorikus citokinek szintén hatással vannak a GC szövet-szintű (paracrin)

szabályozására, ez a szoros kapcsolat hozzájárul más synovialis és gyulladássos sejt citokin termeléséhez, ezáltal ezen sejtek GC érzékenységéhez (112).

Munkám során azt vizsgáltam, hogy mely GR gén funkcionális polimorfizmusa áll kapcsolatban az RA kialakulásával és ezen belül a polimorfizmusok illetve különböző szerológiai és klinikai paraméterek közötti lehetséges korreláció milyen módon jelenik meg. Eredményeink alapján a *BcII* karriert hordozók esetében kisebb az előfordulása az RA kialakulásának. Azonban előző kutatások eredményeivel ellentétben nem találtam összefüggést az N363S és a 9 β gén polimorfizmusok illetve az RA kialakulására való hajlam között. Ennek többféle magyarázata lehet: 1) a különböző környezeti faktorok másrészt 2) az egyénileg különböző gén polimorfizmus snp-k jelenléte (147-150).

Kutatásom során lényeges szempontnak tartottam, hogy vizsgáljam a csak konvencionális betegség lefolyást módosító szerek (csDMARD) és az anti-TNF α kezelésben részesülő az RA-s betegek klinikai adatai viszonyulást, kapcsolatát a különböző GR gén polimorfizmusok között. Ezek alapján, nem találtam lényeges különbséget az átlag életkor és a nem eloszlást illetően az RA-s populáció és a kontroll csoport között, ugyanakkor az anti-TNF α -val nem kezelt (naív) csoportban a betegség megjelenése magasabb volt a TNF α kezelttel szemben. Mindezek alapján igazolódik az a tény, hogy fiatalabb betegek, magasabb aktivitású betegség és anti-CCP pozitivitás esetén sokkal rosszabb prognózis, kedvezőtlenebb lefolyás várható, így gyakrabban szorulnak ezek a betegek anti-TNF α kezelésre. Ugyanakkor a 9 β karriert hordozó RA-s betegek életkora is magasabb volt, mint a kontroll populációban, ez azonban nem volt szignifikáns különbség. A kutatásban szereplő GR polimorfizmusok nem különböztek az anti-TNF α -val kezelt és kezelésben nem részesült két csoport között az életkor és nemi eloszlást illetően.

Két fontosnak vélt eredmény született a vizsgálataim során. A *BcII* homozigóta RA-s betegek és azon betegek esetében, akik nem részesültek anti-TNF α kezelésben szignifikánsan magasabb anti-dsDNA szintet mértek, mint a heterozigóta hordozókban. Azon betegek, akik homozigóta *BcII* hordozók voltak és anti-TNF α kezelésben részesültek ez a különbség csak tendencia volt. A *BcII* polimorfizmus GC érzékenységet fokozó hatása adhat arra is magyarázatot, hogy ezen homozigóta hordozó

betegek esetében ha nem is szignifikánsan, de alacsonyabb volt az érzékeny ízületek száma. Ugyanez a tendencia volt mérhető azon betegek esetében, akik anti-TNF α kezelésben részesültek. Nem találtunk további összefüggést egyéb, általunk dokumentált klinikai, immunszerológiai és laboratóriumi paraméterekkel és a konvencionális DMARD kezeléssel. Ezek az eredmények azért is érdekesek, mert irodalmi adatok alapján jól ismert tény, hogy az anti-TNF α kezelés mellett az RA-s betegek egy viszonylag kis hányadában ANA és anti-dsDNS antitestek jelennek meg.

Az eredményeink megválaszolására azonban korábban igazolódott már néhány hipotézis. Eddigi ismeretink alapján az irodalomban még nem került leírásra illetve közlésre olyan tanulmány, amelyik a GR gén polimorfizmusok és az anti-DNS összefüggését elemezte volna. Az is érdekes eredmény volt, miszerint mérsékelten emelkedett anti-DNS szint volt jelen az anti-TNF α -val kezelt és nem kezelt RA-s populációban. A *BclII* gén polimorfizmussal történő szorosabb kapcsolat még meglepőbb volt, ismerve az eddigiekben igazolt *BclII* gén polimorfizmus GC szenzitivitást fokozó hatásának.

A *BclII* polimorfizmus jelenléte fokozott GC szenzitivitással és így anti-inflammatorikus hatással rendelkezik (113). Ugyanakkor a munkám során észlelt *BclII* polimorfizmus és az anti-DNS koncentráció emelkedés ellentmondásos jelenség. Számos kutatási eredmény alapján felállított evidencia erősíti meg azt a tényt, hogy az autoimmun betegségek kialakulásáért közös genetikai háttér felelős. Ezt igazolja az autoimmun betegségek családban történő halmozódása is. Az autoimmunitás kialakulásáért szintén számos komponens, mint a környezeti, hormonális és genetikai faktorok felelősek. Belső és külső patogének egyaránt szerepet játszanak a patomechanizmus diverzitásáért. Ezekért a különbségekért azonban nem csupán a különböző triggerelő faktorok, de a genetikai különbségek is felelősek. Tovább színesíti a képet, hogy a genetikai különbséghez a természetes szelekció is hozzájárul (149). A genetikai overlap adhat részben magyarázatot a vizsgálataim során észlelt emelkedett anti-dsDNS szint és a *BclII* polimorfizmus szoros kapcsolatára. A human leukocytá antigén (HLA) régió és az autoimmun betegségek kapcsolata mellett a többszörös autoimmun betegségek és az IL23R, TNFAIP3 and IL2RA régiók kapcsolata is ismert (147). A másik oldalon az is jól ismert tény, hogy

a tumor necrosis factor alpha (TNF α) RA-ban egyik kulcsszerepet játszó citokin, amelyik kiemelt jelentőségű a synoviális folyadék pathogenetikai változásában (88). Az anti-TNF α terápia az autoinflammatorikus és akár autoimmun betegségekben is sikeresen alkalmazott terápiás szer, különösen RA-ban. A TNF α gátlásával a Th2 cytokinek IL-10, and IFN- α szabadulnak fel (86,90).

A másik elmélet szerint a TNF- α szisztémás gátlásával a csökkent CD44 expresszió következtében a különböző sejtek apoptózisa is fokozott. Az-immunsejtek és synoviocyták fokozott apoptózisa szintén gyakoribb anti-dsDNS és más nuclearis antigén elleni antitestek termelődéséhez vezet (151-52).

A vizsgálati eredményeim alapján észlelt anti-dsDNS emelkedés mind az anti-TNF α -val kezelt, illetve kezelésben nem részesült csoportban és a *BcII* polimorfizmus kapcsolatának magyarázata lehet tehát az autoimmun betegségekért felelős multiplex génszakaszok vagy ezek polimorfizmusai. Habár bizonyos gének preventív vagy protektív szerepet töltenek be az autoimmun betegségek kialakulásában (pl. *BcII*), mégis egyéb gének képesek ennek funkcióját elnyomni vagy interferálni velük, és ezáltal autoimmun folyamatok indulhatnak be (152). Ez nemcsak a védő szerepet betöltő *BcII* gén polimorfizmus és az emelkedett anti-dsDNS szint kapcsolatára adhat választ, de arra is, hogy bár az antitest produkció emelkedett lehet RA-ban, lupus-szerű szindróma viszonylag ritkán alakul ki (153).

A fent tárgyalt immunfolyamatok, mechanizmusok segíthetnek megérteni azt a tényt, hogy hiába a *BcII* polimorfizmus által okozott fokozott GC érzékenységnek és gyulladáscsökkentő hatásnak, ezen kívül egyéb gén polimorfizmusok, belső és külső környezeti faktorok egymásra hatása, interferálása, esetleg összeadódása magyarázhatja az RA patomechanizmusát, kialakulását és a betegek GC terápiára adott különböző válaszát. (154-158, F1).

8. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Eredményeim alapján a *BcII* polimorfizmus prevalenciája alacsonyabb volt az SLE-s csoportban az egészséges kontroll csoporttal szemben. Ez az eredmény azokkal a korábbi megfigyelésekkel, miszerint a *BcII* polimorfizmus növeli a glükokortikoidok iránti érzékenységet azt igazolják, hogy ennek következtében a *BcII* polimorfizmus egyfajta preventív szereppel bír az SLE kialakulásával szemben.
2. A *BcII* karriert hordozók esetében kisebb az előfordulása az RA kialakulásának, a fokozott GC érzékenységnek megfelelően. Előző kutatások eredményeivel ellentétben nem találtam összefüggést az N363S és a 9 β gén polimorfizmusok, illetve az RA kialakulására való hajlam között. Ennek többféle magyarázata lehet: 1) a különböző környezeti faktorok, másrészt 2) az egyénileg különböző gén polimorfizmus snp-k módosító szerepe.
3. A *BcII* karrier hordozás és a neuro-pszichiátriai tünetek szoros kapcsolatot mutattak SLE-ben. Ezek a tünetek lényegesen gyakrabban jelentkeztek abban az SLE-s csoportban, amelyik *BcII* pozitív volt, míg jóval kevésbé volt jellemző az A3669G hordozók esetében.
4. Az anti-TNF α -val nem kezelt RA-s betegcsoportban a betegség megjelenése gyakoribb volt a TNF α kezeltekkel szemben. Mindezek megerősítik azt a tényt, hogy fiatalabb betegek, magasabb aktivitású betegség és anti-CCP pozitivitás esetén sokkal rosszabb prognózis, lefolyás várható, így gyakrabban szorulnak ezek a betegek anti-TNF α kezelésre. Ugyanakkor a 9 β karriert hordozó RA-s betegek életkora is magasabb volt, a kontroll populációban észlelthez képest, ez a különbség azonban nem volt szignifikáns. A kutatásban szereplő GR polimorfizmusok nem különböztek az anti-TNF α -val kezelt és kezelésben nem részesült két csoport között az életkor és nemi eloszlást illetően.
5. A homozigóta *BcII* hordozó RA-sok anti-dsDNS szintje szignifikánsan magasabb, mint a heterozigótáké. A TNF α -gátló kezeltek között a *BcII* homozigóta hordozók anti-DNS szintje magasabb volt, mint a heterozigóta hordozóké. A TNF α -gátlóval nem kezelték között a *BcII* homozigóta hordozók anti-DNS szintje szignifikánsan magasabb, mint a heterozigótáké. A TNF α -gátló kezeltek között a 9 β

polimorfizmust hordozók anti-CCP szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a nem-hordozóké.

Új eredmények:

A *BclII* polimorfizmus növeli a glükokortikoidok iránti érzékenységet és ennek következtében egyfajta preventív szereppel bír az SLE kialakulásával szemben is. A *BclII* karrier hordozás és a neuro-pszichiátriai tünetek szoros kapcsolatot mutattak, míg jóval kevésbé volt jellemző az A3669G hordozók esetében. A homozigóta *BclII* hordozó RA-sok anti-dsDNS szintje szignifikánsan magasabb, mint a heterozigótáké. Ez a hatás a TNF α -gátló kezeléstől függetlenül érvényesül, vagyis kimutatható mind a TNF α -gátlóval kezeltékben, mind az ilyen kezelésben nem részesülő RA-sok között. A TNF α -gátló kezelték között a 9 β polimorfizmust hordozók anti-CCP szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a nem-hordozóké. A vizsgálataim eredményeim alapján észlelt anti-dsDNS emelkedés mind az anti-TNF α -val kezelt, illetve kezelésben nem részesült csoportban és a *BclII* polimorfizmus kapcsolatának magyarázata lehet az autoimmun betegségekért felelős multiplex génszakaszok vagy ezek polimorfizmusai. Habár bizonyos gének preventív vagy protektív szerepet töltenek be az autoimmun betegségek kialakulásában (pl. *BclII*), mégis egyéb gének képesek ennek funkcióját elnyomni vagy interferálni velük, és ezáltal autoimmun folyamatok indulhatnak be.

9. MAGYAR NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÓ

Munkám során a glükokortikoid receptor gén funkcionális aktivitással járó genetikai polimorfizmusainak szerepét kívántam tanulmányozni két szisztémás autoimmun betegségben, SLE-ben és RA-ban. Az eredmények alapján a *BclII* polimorfizmus prevalenciája alacsonyabb volt az SLE-s csoportban szemben az egészséges kontroll csoporttal. Ezek az eredmények alátámasztják azokat a korábbi megfigyeléseket, miszerint a *BclII* polimorfizmus növeli a glükokortikoidok iránti érzékenységet és ennek következtében egyfajta preventív szereppel bír az SLE kialakulásával szemben is. A *BclII* karrier hordozás és a neuro-pszichiátriai tünetek szoros kapcsolatot mutattak. Ezek a tünetek lényegesen gyakrabban jelentkeztek abban az SLE-s csoportban, amelyik *BclII* pozitív volt, míg jóval kevésbé volt jellemző az A3669G hordozók esetében. Az eredmények alapján a *BclII* karriert hordozók esetében kisebb az előfordulása az RA kialakulásában, ebből következően fokozott GC érzékenységgel jár együtt. Előző kutatások eredményeivel ellentétben nem találtam összefüggést az N363S és a 9 β gén polimorfizmusok illetve az RA kialakulására való hajlam között. Ennek többféle magyarázata lehet; egyrészt a különböző környezeti faktorok, másrészt az egyénileg különböző gén polimorfizmus snp-k. Az anti-TNF α -val nem kezelt RA-s csoportban a betegség megjelenése magasabb volt a TNF α kezeltekkel szemben. Mindezek alapján igazolódik az a tény, hogy fiatalabb betegek, magasabb aktivitású betegség és anti-CCP pozitivitás esetén sokkal rosszabb prognózis, lefolyás várható, így gyakrabban szorulnak ezek a betegek anti-TNF α kezelésre. Ugyanakkor a 9 β karriert hordozó RA-s betegek életkora is magasabb volt, mint a kontroll populációban, ez azonban nem volt szignifikáns különbség. A homozigóta *BclII* hordozó RA-sok anti-dsDNA szintje szignifikánsan magasabb, mint a heterozigótáké. A TNF α -gátló kezelték között a *BclII* homozigóta hordozók anti-DNA szintje magasabb volt, mint a heterozigóta hordozóké. A TNF α -gátlóval nem kezelték között a *BclII* homozigóta hordozók anti-DNA szintje szignifikánsan magasabb, mint a heterozigótáké. A másik két érdekes eredmény, miszerint nem volt lényeges különbség az anti-DNA megjelenése az anti-TNF α -val kezelt és nem kezelt csoportban, illetve a 9 β polimorfizmust hordozók anti-CCP szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a nem-hordozóké.

10. ANGOL NYELVŰ ÖSSZEFOGLALÓ (ENGLISH SUMMARY)

We hypothesised that polymorphisms of glucocorticoid receptor gene, determining augmented or suppressed sensitivity to glucocorticoids, may have pathogenic significance in the development of SLE and RA, may alter the clinical pattern of the disease. We have found that the prevalence of *BclII* polymorphism was lower in the SLE group as compared to healthy controls. These findings are in concordance with the fact that *BclII* polymorphism increases glucocorticoid sensitivity and may have a preventive role in the development of SLE. Presently, our findings show that the more frequent appearance of the minor allele of *BclII* polymorphism is associated with a lower risk of developing RA by increasing GC sensitivity. In contrast to previous studies, we did not find associations between other investigated GR polymorphisms (N363S, 9 β) and the susceptibility to RA. One interesting association was found, however, between carrier status of *BclII* and neuro-psychiatric symptoms. These symptoms developed more frequently in the *BclII* positive SLE group and, in addition, these symptoms were less prevalent in the A3669G carriers. The *BclII* polymorphism increases while the A3669G polymorphism decreases the sensitivity of glucocorticoid receptors and may have influence on the development of psychiatric syndromes. The age at the onset of disease of RA patients without anti-TNF α was significantly higher compared to the patients with anti-TNF α treatment. However, the age of 9 β carrier RA patients was higher but not significantly, than controls, which is controversial knowing its effect causing relative GC resistance. Otherwise, carrying the 9 β SNP may result in the need of anti-TNF α treatment, which may contribute to the significantly lower anti-CCP levels in these patients compared to those not treated with anti-TNF α . Homozygous *BclII* patients in the RA population and also in the subgroup of patients not treated with anti-TNF α showed a significantly higher aDNA level compared to heterozygous carriers. Homozygous *BclII* patients treated with anti-TNF α showed only tendency. There was no correlation between the aDNA and aCCP levels in the two (anti-TNF α treated and not-treated) populations, either. According to the GC sensitizing effect of *BclII* results indicated lower tender joint count in homozygous carriers, although this association did not reach statistical significance. However, this tendency was consequent regardless of anti-TNF α therapy.

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Rekvig OP. (2018) Systemic Lupus Erythematosus: Definitions, Contexts, Conflicts, Enigmas. *Front Immunol*, 9:387.
2. Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. (2012) Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatol*, 51:1145-53.
3. Burns CM. (2016) The History of Cortisone Discovery and Development. *Rheum Dis Clin North Am*, 42:1-14.
4. Buttgereit F, Bijlsma WJ, Strehl C. (2018) Will we ever have better glucocorticoids? *Clin Immunol*, 186:64-66.
5. Tait AS, Butts CL, Sternberg EM. (2008) The role of glucocorticoids and progestins in inflammatory, autoimmune, and infectious disease. *J Leukoc Biol*, 84:924-931.
6. Smoak KA, Cidlowski JA. (2004) Mechanisms of glucocorticoid receptor signalling during inflammation. *Mech Ageing Dev*, 125:697-706.
7. Stahn C, Buttgereit F. (2008) Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 4:525-533.
8. Silverman MN, Sternberg EM. (2013) Glucocorticoid regulation of inflammation and its behavioral and metabolic correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci*, 1261: 55-63.
9. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. (1997) The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*, 9: A277-87.
10. Smith CD, Cyr M. (1988) The history of lupus erythematosus. From Hippocrates to Osler. *Rheum Dis Clin North Am*, 14:1-14.
11. Godman GC, Deitch AD, Klemperer P. (1958) The composition of the LE and hematoxylin bodies of systemic lupus erythematosus. *Am J Pathol*, 34:1-23.
12. Choi J, Kim TS, Craft J. (2012) The Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus – An Update. *Curr Opin Immunol*, 24: 651–657.
13. Weckerle CE, Niewold TB. (2012) The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. *Clin Rev Allergy Immunol*, 40: 42–49.

14. McMurray RW. (2001) Sex hormones in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front Biosci*, 6: E193-206.
15. Wan Asyraf WA, Mohd Shahrir MS, Asrul W, Norasyikin AW, Hanita O, Kong WY, Azmi MT. (2018) The association between serum prolactin levels and interleukin-6 and systemic lupus erythematosus activity. *Reumatismo*, 70:241-250
16. Mok CC, Lau CS. (2003) Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 56:481-90.
17. Casciola-Rosen L, Rosen A. (1994) Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus*, 6:175-80.
18. Nelson P, Rylance P, Roden D, Trela M, Tugnet N. (2014) Viruses as potential pathogenic agents in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 3:596-605.
19. James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. (1997) An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*, 100:3019-26.
20. Christou EAA, Banos A, Kosmara D, Bertsiak GK, Boumpas DT. (2019) Sexual dimorphism in SLE: above and beyond sex hormones. *Lupus*, 28: 3–10.
21. Farivar S, Shaabanpour Aghamaleki F. (2018) Effects of Major Epigenetic Factors on Systemic Lupus Erythematosus. *Iran Biomed J*, 22: 294–302.
22. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. (2017) Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 31:306-320.
23. Robinson GA, McDonnell T, Wincup C, Martin-Gutierrez L, Wilton J, Kalea AZ, Ciurtin C, Pineda-Torra I, Jury EC. (2019) Diet and lupus: what do the patients think? *Lupus*, 28:755-763.
24. Moulton VR, Suarez-Fueyo A, Meidan E, Li H, Mizui M, Tsokos GC. (2017) Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends Mol Med*, 23: 615–635.
25. Tsokos GC. (2011) Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med*, 365:2110–2121.

26. Burlingame RW, Rubin RL. (1996) Autoantibody to the nucleosome subunit (H2A-H2B) DNA is an early and ubiquitous feature of lupus-like conditions. *Mol Biol Rep*, 23:159-166.
27. Song D, Guo WY, Wang FM, Li YZ, Song Y, Yu F, Zhao MH. (2017) Complement Alternative Pathway's Activation in Patients With Lupus Nephritis. *Am J Med Sci*, 353:247-257.
28. Shi ZR, Cao CX, Tan GZ¹, Wang L. (2015) The association of serum anti-ribosomal P antibody with clinical and serological disorders in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*, 24:588-96.
29. Mofors J, Eliasson H, Ambrosi A, Salomonsson S, Skog A, Fore M, Ekbom A, Bergman G, Sonesson SE, Wahren-Herlenius M. (2019) Comorbidity and long-term outcome in patients with congenital heart block and their siblings exposed to Ro/SSA autoantibodies in utero. *Ann Rheum Dis*, 78:696-703.
30. Kyttaris VC, Krishnan S, Tsokos GC. (2006) Systems biology in systemic lupus erythematosus: Integrating, biology and immune function. *Autoimmunity* 39:705-709.
31. Hahn BH, Ebling F, Singh RR, Singh RP, Karpouzas G, La Cava A. (2005) Cellular and molecular mechanisms of regulation of autoantibody production in lupus. *Ann N Y Acad Sci*, 1051:433-441.
32. Beebe AM, Cua DJ, de Waal MR. (2002) The role of interleukin-10 in autoimmune disease: Systemic lupus erythematosus (SLE) and multiple sclerosis (MS). *Cytokine Growth Factor Rev*, 13:403-412.
33. Banchereau J, Pascual V. (2006) Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other diseases. *Immunity*, 25:383-392.
34. Grammer AC, Lipsky PE. (2002) CD154-CD40 interactions mediate differentiation to plasma cells in healthy individuals and persons with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 46:1417-1429.
35. Ueda H, Howson JM, Esposito L, Heward J, Snook H, Chamberlain G et al. (2003) Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*, 423:506-11.
36. Colonna L, Lood C, Elkon KB. (2014) Beyond apoptosis in lupus. *Curr Opin Rheumatol*, 26:459-66.

37. Rose LM, Latchman DS, Isenberg DA. (1995) Bcl-2 expression is unaltered in unfractionated peripheral blood mononuclear cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*, 34:316-320.
38. Walker SE, McMurray RW, Hourii JM, Allen SH, Keisler D, Sharp GC, Schlechte JA. (1998) Effects of prolactin in stimulating disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci*, 840:762-72.
39. Bynoe MS, Grimaldi CM, Diamond B. (2000) Estrogen up-regulates Bcl-2 and blocks tolerance induction of naive B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97:2703-2708.
40. Hemon P, Renaudineau Y, Debant M, Le Goux N, Mukherjee S, Brooks W, Mignen O. (2017) Calcium Signaling: From Normal B Cell Development to Tolerance Breakdown and Autoimmunity. *Clin Rev Allergy Immunol*, 53:141-165.
41. Raziuddin S, Nur MA, al-Wabel AA. (1990) Increased circulating HLA-DR+ CD4+ T cells in systemic lupus erythematosus. Alterations associated with prednisolon therapy. *Scand J Immunol*, 31:139-145.
42. Manoussakis MN, Papadopoulos GK, Drosos AA, Moutsopoulos HM. (1989) Soluble interleukin 2 receptor molecules in the serum of patients with autoimmune diseases. *Clin Immunol Immunopathol*,50:321-32.
43. van Vugt RM, Derksen RH, Kater L, Bijlsma JW. (1998) Deforming arthropathy or lupus and rhus hands in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 57:540-4.
44. Reilly PA, Evison G, McHugh NJ, Maddison PJ. (1990) Arthropathy of hands and feet in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*,17:777-84.
45. Tsokos GC, Moutsopoulos HM, Steinberg AD. (1981) Muscle involvement in systemic lupus erythematosus. *JAMA*, 246:766-8.
46. Glliam JN, Sontheimer RD. (1982) Skin manifestation of SLE. *Clin Rheum Dis*, 8:207-218.
47. Glliam JN, Sontheimer RD. (1982) Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin Rheum Dis*, 8:343-352.

48. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. (2004) The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*, 65:521-30.
49. Schwartz MM. (2007) The pathology of lupus nephritis. *Semin Nephrol*, 27:22-34.
50. Schwartz MM, Korbet SM, Lewis EJ; Collaborative Study Group. (2008) The prognosis and pathogenesis of severe lupus glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 23:1298-306.
51. Orens JB, Martinez FJ, Lynch 3rd JP. (1994) Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin N Am*, 20:159-193.
52. Fishback N, Koss MN. (1995) Pulmonary involvement in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*, 1:368-375.
53. Mathlouti A, Ben M'rad S, Merai S, Kovitz KL, Slabbynck H, Djenayah F. (1998) Massive pleural effusion in systemic lupus erythematosus: thoracoscopic and immunohistological findings. *Monaldi Arch Chest Dis*, 53:34-36.
54. Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. (2016) Heart involvement in systemic lupus erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*, 35:2437-48.
55. Du Toit R, Herbst PG, van Rensburg A, du Plessis LM, Reuter H, Doubell AF. (2017) Clinical features and outcome of lupus myocarditis in the Western Cape, South Africa. *Lupus*, 26:38-47.
56. Watad A, Tiosano S, Grysman N, Comaneshter D, Cohen AD, Shoenfeld Y, Amital H. (2017) The association between systemic lupus erythematosus and valvular heart disease: an extensive data analysis. *Eur J Clin Invest*, 47:366-371.
57. Kivity S, Agmon-Levin N, Zandman-Goddard G, Chapman J, Shoenfeld Y. (2015) Neuropsychiatric lupus: a mosaic of clinical presentations. *BMC Med*, 13:43.
58. Bertias GK, Boumpas DT. (2010) Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol*, 6:358-67.
59. Jafri K, Patterson SL, Lanata C. (2017) Central Nervous System Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*, 43:531-545.

60. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* (1999) 42:599-608.
61. Li Z, Xu D, Wang Z, Wang Y, Zhang S, Li M, Zeng X. (2017) Gastrointestinal system involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 26:1127-1138.
62. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, Scofield RH. (2015) Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*, 2:e000078.
63. Bamidele OF, Akintayo RO, Bojuwoye MO, Alabi TO, Akintayo FC, Bamidele OV. (2018) Thrombotic thrombocytopenic purpura as the first presentation in systemic lupus erythematosus. *Reumatologia*, 56:268-270.
64. Cozzani E, Drosera M, Gasparini G, Parodi A. (2014) Serology of Lupus Erythematosus: Correlation between Immunopathological Features and Clinical Aspects. *Autoimmune Dis*, 2014:321359.
65. Caza T, Oaks Z, Perl A. (2014) Interplay of infections, autoimmunity, and immunosuppression in systemic lupus erythematosus. *Int Rev Immunol*, 33:330-63.
66. Barile-Fabris L, Hernández-Cabrera MF, Barragan-Garfias JA. (2014) Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep*, 16:440.
67. Dammacco R. (2018) Systemic lupus erythematosus and ocular involvement: an overview. *Clin Exp Med*, 18:135-149.
68. Pons-Estel GJ, Andreoli L, Scanzi F, Cervera R, Tincani A. (2017) The antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun*, 76:10-20.
69. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. (2012) Derivation and Validation of Systemic Lupus International Collaborating Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*, 64: 2677–2686.
70. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Piccoli A, Todesco S. (2006) Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*, 119:700-6.
71. Ajay Jaryal, Sanjay Vikrant. (2017) Current status of lupus nephritis. *Indian J Med Res.* 145: 167–178.

72. Petri M, LAm GW. (2005) Assessment of systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 23:S120-S132.
73. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. (2018) Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol*, 14:1043-1053.
74. Fanouriakis A, Bertsias G. (2019) Changing paradigms in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*, 6:e000310.
75. Mok MY, Shoenfeld Y. (2016) Recent advances and current state of immunotherapy in systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Biol Ther*, 16:927-39.
76. Kuhn A, Bonsmann G, Anders HJ, Herzer P, Tenbrock K, Schneider M. (2015) The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*, 112:423-32.
77. Entezami PA, Fox DA, Clapham PJ, Chung KC. (2011) Historical Perspective on the Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Hand Clin*, 27: 1–10.
78. Silman AJ, Pearson JE. (2002) Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*, 4: S265–S272
79. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. (2018) Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res*. 2018; 6: 15.
80. Kevin D. Deane, M. Kristen Demoruelle, Lindsay B. Kelmenson, Kristine A. Kuhn, Jill M. Norris, V. Michael Holers. (2017) Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 31: 3–18.
81. Viatte S, Plant D, Raychaudhuri S. (2013) Genetics and epigenetics of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 9: 141–153.
82. Cutolo M, Villaggio B, Craviotto C, Pizzorni C, Seriolo B, Sulli A. (2002) Sex hormones and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 1:284-9.
83. Eudy AM, McDaniel G, Clowse MEB. (2018) Pregnancy in rheumatoid arthritis: a retrospective study. *Clin Rheumatol*, 37:789-794.
84. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. (2017) Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 31:3-18.

85. Goh FG, Midwood KS. (2012) Intrinsic danger: activation of Toll-like receptors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 51:7-23.
86. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW.(2010) Rheumatoid arthritis. *Lancet*, 376:1094-108.
87. Rashid T, Ebringer A, Wilson C. (2017) The link between *Proteus mirabilis*, environmental factors and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 35:865-871.
88. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. (2011) The synovium in rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J*, 5:107-14.
89. Bankó Z, Pozsgay J, Szili D, Tóth M, Gáti T, Nagy G, Rojkovich B, Sármay G. (2017) Induction and Differentiation of IL-10-Producing Regulatory B Cells from Healthy Blood Donors and Rheumatoid Arthritis Patients. *J Immunol*, 198:1512-1520.
90. Catrina AI, Joshua V, Klareskog L, Malmström V. (2016) Mechanisms involved in triggering rheumatoid arthritis. *Immunol Rev*, 269:162-74.
91. Itoh Y. (2017) Metalloproteinases in Rheumatoid Arthritis: Potential Therapeutic Targets to Improve Current Therapies. *Prog Mol Biol Transl Sci*,148:327-338.
92. Nevius E, Gomes AC, Pereira JP. (2016) Inflammatory Cell Migration in Rheumatoid Arthritis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*, 51:59-78.
93. Brennan FM, McInnes IB. (2008) Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*,118:3537-45.
94. Bustamante MF, Garcia-Carbonell R, Whisenant KD, Guma M. (2017) Fibroblast-like synoviocyte metabolism in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 19:110.
95. Malemud CJ. (2018) The role of the JAK/STAT signal pathway in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 10:117-127.
96. Papadopoulos IA, Katsimbri P, Katsaraki A, Temekonidis T, Georgiadis A, Drosos AA. (2001) Clinical course and outcome of early rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 20:205-10.

97. Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. (2018) Rheumatoid arthritis Nat Rev Dis Primers, 4:18001.
98. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ. (2010) 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum, 62:2569-2581.
99. Wasserman AM. (2011) Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. Am Fam Physician, 84:1245-52.
100. Burmester GR, Pope JE. (2017) Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. Lancet, 389:2338-2348.
101. Solomon DH, Bitton A, Katz JN, Radner H, Brown EM, Fraenkel L. (2014) Review: treat to target in rheumatoid arthritis: fact, fiction, or hypothesis? Arthritis Rheumatol, 66:775-82.
102. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. (2016) 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol, 68:1-26.
103. Vandewalle J, Luypaert A, De Bosscher K, Libert C. (2018) Therapeutic Mechanisms of Glucocorticoids. Trends Endocrinol Metab, 29:42-54.
104. Buttgereit F, Bijlsma JWJ, Strehl C. (2018) Will we ever have better glucocorticoids? Clin Immunol, 186:64-66.
105. Szappanos A, Nagy Z, Kovács B, Poór G, Tóth M, Rácz K, Kiss E, Patócs A. (2014) Tissue-Specific Glucocorticoid Signaling May Determine The Resistance Against Glucocorticoids In Autoimmune Diseases. Curr Med Chem, 2014 Dec 16.
106. Oakley RH, Cidlowski JA. (2013) The biology of the glucocorticoid receptor: new signaling mechanisms in health and disease. J Allergy Clin Immunol, 132:1033-44.
107. Necela BM, Cidlowski JA. (2004) Mechanisms of glucocorticoid receptor action in noninflammatory and inflammatory cells. Proc Am Thorac Soc, 1:239-46.

108. Lu NZ, Cidlowski JA. (2004) The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms. *Ann N Y Acad Sci*,1024:102-23.
109. Oakley RH, Sar M, Cidlowski JA. (1996) The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function. *J Biol Chem*, 271:9550-9.
110. Torrego A, Pujols L, Roca-Ferrer J, Mullol J, Xaubet A, Picado C. (2004) Glucocorticoid receptor isoforms alpha and beta in in vitro cytokine-induced glucocorticoid insensitivity. *Am J Respir Crit Care Med*,170:420-5.
111. Huang M, Inukai T, Kagami K, Abe M, Shinohara T, Watanabe A, Somazu S, Oshiro H, Goi K, Goto H, Minegishi M, Iwamoto S, Urayama KY, Sugita K. (2018) Splicing variant profiles and single nucleotide polymorphisms of the glucocorticoid receptor gene in relation to glucocorticoidsensitivity of B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Hematol Oncol*, 36:245-251.
112. van Oosten MJ, Dolhain RJ, Koper JW, van Rossum EF, Emonts M, Han KH, Wouters JM, Hazes JM, Lamberts SW, Feelders RA. (2010) Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene that modulate glucocorticoid sensitivity are associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*,12: R159.
113. Szappanos A, Patócs A, Tőke J, Boyle B, Sereg M, Majnik J, Borgulya G, Varga I, Likó I, Rác K, Tóth M. (2009) *BclI* polymorphism of the glucocorticoid receptor gene is associated with decreased bone mineral density in patients with endogenous hypercortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 71:636-43.
114. Clément K, Philippi A, Jury C, Pividal R, Hager J, Demenais F, Basdevant A, Guy-Grand B, Froguel P. (1996) Candidate gene approach of familial morbid obesity: linkage analysis of the glucocorticoid receptor gene. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 20:507-12.
115. Tremblay A, Bouchard L, Bouchard C, Després JP, Drapeau V, Pérusse L. (2003) Long-term adiposity changes are related to a glucocorticoid receptor polymorphism in young females. *J Clin Endocrinol Metab*, 88:3141-5.
116. Kaymak Cihan M, Karabulut HG, Yürür Kutlay N, Ilgın Ruhi H, Tükün A, Olcay L. (2017) Association Between N363S and *BclI* Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) and Glucocorticoid Side Effects During

- Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. *Turk J Haematol*, 34:151-158.
117. Moraitis AG, Block T, Nguyen D, Belanoff JK. (2017) The role of glucocorticoid receptors in metabolic syndrome and psychiatric illness. *J Steroid Biochem Mol Biol*,165:114-120.
 118. van Rossum EF, Lamberts SW. (2004) Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res*, 59:333-57.
 119. Syed AA, Irving JA, Redfern CP, Hall AG, Unwin NC, White M, Bhopal RS, Weaver JU. (2006) Association of glucocorticoid receptor polymorphism A3669G in exon 9beta with reduced central adiposity in women. *Obesity*, 14:759-64.
 120. Gross KL, Cidlowski JA. (2008) Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. *Trends Endocrinol Metab*, 19:331-9.
 121. van Rossum EF, Feelders RA, van den Beld AW, Uitterlinden AG, Janssen JA, Ester W, Brinkmann AO, Grobbee DE, de Jong FH, Pols HA, Koper JW, Lamberts SW. (2004) Association of the ER22/23EK polymorphism in the glucocorticoid receptor gene with survival and C-reactive protein levels in elderly men. *Am J Med*, 117:158-62.
 122. Flammer JR, Rogatsky I. (2011) Minireview: Glucocorticoids in autoimmunity: unexpected targets and mechanisms. *Mol Endocrinol*, 25:1075-86.
 123. Pelaia G, Vatrella A, Cuda G, Maselli R, Marsico SA. (2003) Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. *Life Sci*, 72:1549-61.
 124. Schoneveld OJ, Gaemers IC, Lamers WH. (2004) Mechanisms of glucocorticoid signalling. *Biochim Biophys Acta*, 1680:114-28.
 125. Bazsó A, Szappanos Á, Poór G, Shoenfeld Y, Kiss E. (2015) The Influence of Tissue-Specific Glucocorticoid System on the Inflammatory Microenvironment. *Immunome Res*, 11: 1-3.
 126. Bazsó A, Szappanos Á, Patócs A, Poór G, Shoenfeld Y, Kiss E. (2015) The importance of glucocorticoid receptors in systemic lupus erythematousus. A systematic review. *Autoimmun Rev*, 14:349-51.

127. Verschueren P, Westhovens R. (2018) The use of glucocorticoids in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 57:1316-1317.
128. Boini S, Guillemin F. (2001) Radiographic scoring methods as outcome measures in rheumatoid arthritis: properties and advantages. *Ann Rheum Dis*, 60: 817–827.
129. Gergics P, Patocs A, Majnik J, Balogh K, Szappanos A, Toth M, Racz K. (2006) Detection of the Bcl I polymorphism of the glucocorticoid receptor gene by single-tube allele-specific polymerase chain reaction. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 100:161-6.
130. Majnik J, Patócs A, Balogh K, Tóth M, Rác K. (2004) A rapid and simple method for detection of Asn363Ser polymorphism of the human glucocorticoid receptor gene. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 92:465-8.
131. Koper JW, van Rossum EF, van den Akker EL. (2014) Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes and their expression in health and disease. *Steroids*, 92: 62-73.
132. Figueiredo-Braga M, Cornaby C, Cortez A, Bernardes M, Terroso G, Figueiredo M, Mesquita CDS, Costa L, Poole BD. (2018) Depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: The crosstalk between immunological, clinical, and psychosocial factors. *Medicine (Baltimore)*, 97:e11376.
133. Ghasemi M, Claunch J, Niu K. (2019) Pathologic role of nitrenergic neurotransmission in mood disorders. *Prog Neurobiol*, 173: 54-87.
134. McEwen BS. (2005) Glucocorticoids, depression, and mood disorders: structural remodeling in the brain. *Metabolism*, 54:20-3.
135. Cutolo M, Buttgerit F, Straub RH. (2011) Regulation of glucocorticoids by the central nervous system. *Clin Exp Rheumatol*. 29:S-19-22.
136. Brouwer JP, Appelhof BC, van Rossum EF, Koper JW, Fliers E, Huyser J, Schene AH, Tijssen JG, Van Dyck R, Lamberts SW, Wiersinga WM, Hoogendijk WJ. (2005) Prediction of treatment response by HPA-axis and glucocorticoid receptor polymorphisms in major depression. *Psychoneuroendocrinology*, 31:1154-63.
137. Hodes, G.E., V. Kana, and C. Menard. (2015) Neuroimmune mechanisms of depression. *18:1386-93*.

138. Girshkin L, Matheson SL, Shepherd AM, Green MJ. (2014) Morning cortisol levels in schizophrenia and bipolar disorder: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 49: 187-206.
139. Chaumette B, Kebir O, Mam-Lam-Fook C, Morvan Y, Bourgin J, Godsil BP, Plaze M, Gaillard R, Jay TM, Krebs MO. (2016) Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 63:262-70.
140. Zhang SW and Liu YX. (2008) Changes of serum adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels during sleep seizures. *Neurosci Bull*, 24:84-8.
141. Holub M, Beran O, Lacinová Z, Cinek O, Chalupa P. (2006) Interferon-gamma and cortisol levels in cerebrospinal fluid and its relationship to the etiology of aseptic meningoencephalitis. *Prague Med Rep*, 107:343-53.
142. Strauss J, Aboab J, Rottmann M, Porcher R, Polito A, Ikka L, Durand MC, Orlikowski D, Devaux C, Lofaso F, Annane D, Gaillard JL, Sharshar T. (2009) Plasma cortisol levels in Guillain-Barre syndrome. *Crit Care Med*, 37:2436-40.
143. Hanly JG. (2007) Avoiding diagnostic pitfalls in neuropsychiatric lupus: the importance of attribution. *Lupus* 26:497–503.
144. Hanly JG. (2004) ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: limitations and revisions to neuropsychiatric variables. *Lupus*, 13:861–4.
145. Vivaldo JF, de Amorim JC, Julio PR, de Oliveira RJ, Appenzeller S. (2018) Definition of NPSLE: Does the ACR Nomenclature Still Hold? *Front Med (Lausanne)*, 31;5:138.
146. Spijker AT, van Rossum EF, Hoencamp E, DeRijk RH, Haffmans J, Blom M, Manenshijn L, Koper JW, Lamberts SW, Zitman FG. (2009) Functional polymorphism of the glucocorticoid receptor gene associates with mania and hypomania in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 11: 95-101.
147. Quax RA, Koper JW, Huisman AM, Weel A, Hazes JM, Lamberts SW, Feelders RA. (2015) Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and in the glucocorticoid-induced transcript1 gene are associated with disease activity and response to glucocorticoid bridging therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 35:1325-1333.

148. Firestein GS, McInnes IB. (2017) Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*, 46:183-196.
149. Herrera C, Marcos M, Carbonell C, Mirón-Canelo JA, Espinosa G, Cervera R, Chamorro AJ. (2018) Association between allelic variants of the human glucocorticoid receptor gene and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*, 17:449-456.
150. Quax RA, de Man YA, Koper JW, van Rossum EF, Willemsen SP, Lamberts SW, Hazes JM, Dolhain RJ, Feelders RA. (2012) Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and disease activity during pregnancy and the postpartum period in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 14: R183.
151. Buch MH, Johnsen A, Schiff M. (2019) Can switching to abatacept therapy in patients with rheumatoid arthritis on background methotrexate reverse TNF-inhibitor-induced antinuclear autoantibody/double-stranded DNA autoantibody conversion? An analysis of the AMPLE and ATTEST trials. *Clin Exp Rheumatol*, 37:127-132.
152. Williams EL, Gadola S, Edwards CJ. (2009) Anti-TNF-induced lupus. *Rheumatology (Oxford)*, 48:716-720.
153. Donn R, Payne D, Ray D. (2007) Glucocorticoid receptor gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 67:342-345.
154. Ramos PS, Shedlock AM, Langefeld CD. (2015) Genetics of autoimmune diseases: insights from population genetics. *J Hum Genet*, 60:657-664.
155. Quax RA, Koper JW, Huisman AM, Weel A, Hazes JM, Lamberts SW, Feelders LA. (2015) Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and in the glucocorticoid-induced transcript1 gene are associated with disease activity and response to glucocorticoid bridging therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 35:1325-1333.
156. Richard-Miceli C, Criswell LA. (2012) Emerging patterns of genetic overlap across autoimmune disorders. *Genome Med*, 4:6.
157. Bazsó A, Szappanos Á, Rásonyi R, Nagy E, Farkas A, Várnai B, Patócs A, Kiss E, Poór G. (2019) Polymorphisms of human glucocorticoid receptor gene in systemic lupus erythematosus: a single-centre result. *Clin Rheumatol*, 38:1979-1984.

158. Bazsó A, Szappanos Á, Kövesdi A, Rásonyi R, Nagy E, Patócs A, Poór G, Kiss E. (2019) The potential pathogenic role of glucocorticoid receptor polymorphisms in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 18:102362.

12. SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

12.1. A Doktori értekezéshez kapcsolódó közlemények

- Bazsó A, Szappanos Á, Poór G, Shoenfeld Y, Kiss E. (2015) The Influence of Tissue-Specific Glucocorticoid System on the Inflammatory Microenvironment. *Immunome Res* 11: 1-3.
- Bazsó A, Szappanos Á, Kövesdi A, Rásonyi R, Nagy E, Patócs A, Poór G, Kiss E. (2019) The potential pathogenic role of glucocorticoid receptor polymorphisms in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*, 18:102362.
- Bazso A, Szappanos A, Patocs A, Poor G; Shoenfeld Y, Kiss E. (2015) The importance of glucocorticoid receptors in systemic lupus erythaematosus. A systematic review. *Autoimmun Rev* 14: 349-351.
- Bazsó A, Szappanos Á, Rásonyi R, Nagy E, Farkas A, Várnai B, Patócs A, Kiss E, Poór G. (2019) Polymorphisms of human glucocorticoid receptor gene in systemic lupus erythematosus: a single-centre result. *Clin Rheumatol* 38:1979-1984.

12.2. A Doktori értekezéstől független közlemények

- Kiss E, Bazsó A, Poór G. (2015) A gyógyszermentes remisszióról rheumatoid arthritisben. *Magyar Reumatol*, 56: 26-31.
- Szabo MZ, Palfi P, Bazso A, Poor G, Kiss E. (2015) Antineutrofil citoplazmatikus antitest asszociált vasculitisek korszerű kezelése: Recent advances in the treatment of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides. *Orv Hetil*, 156: 1653-1660.
- Bazsó A, Szodoray P, Szappanos Á, Korda J, Pálfi P, Kiss E, Poór G. (2015) Systemic autoimmune, rheumatic diseases and coinciding psoriasis: Data from a large single-centre registry and review of the literature. *Mediat Inflamm*, 2015:

Paper: 657907.

- Bazsó A, Szodoray P, Sütő G, Shoenfeld Y, Poór Gy, Kiss E. (2015) Importance of intestinal microenvironment in development of arthritis. A systemic review. *Immunol Res*, 61: 172-176.
- Bazsó A, Poór Gy, Kiss E. (2014) Autoimmun betegségek társulása psoriasisal egy betegünk kapcsán. (2014) *Magyar Reumatol*, 55 (4): 226-228.
- Bazso A, Bazso T, Szodoray P, Poor G, Kiss E. (2014) Aseptic necrosis at multiple localisations in a lupus patient with lymphoma. *Osteoporosis Int*, 25:1415-1417.
- Sámson Z, Bazsó A, Kiss E. (2012) A Takayasu arteritis korai diagnosztizálásának lehetőségéről két betegünk kapcsán. *Magyar Reumatol*, 53: 250-254.
- Bazsó A, Polgár A, Mester Á, Vereckei E, Kiss E. (2012) Sacroileitis előfordulása szisztémás sclerosis miatt gondozott betegeinkben. *Magyar Reumatol*, 53: 255; 258-259; 261.
- Juhász P, Mester Á, Bíró J, Héjj G, Apáthy Á, Bálint P, Bazsó A, Donáth J, Gaál R, Gomez I, Hittner Gy, Hodinka L, Hunka A, Király M, Kiss Cs, Kiss E, Korda J, Márkus I, Mikó I, Orbán I, Ormos G, Ortutay J, Penczner G, Polgár A, Ruzicska É, Schmidt Zs, Seszták M, Sevcic K, Sterba G, Vereckei E, Winkler V, Poór Gy. (2012) A biológiai és a hagyományos betegségmódosító terápia hatékonyságának összehasonlító vizsgálata magyarországi rheumatoid arthritises betegeinkben: az ABRAB-vizsgálat első eredményei. *Magyar Reumatol*, 53: 63-73.
- Bazsó A, Molnár MJ, Kiss E, Poór Gy. (2011) Szisztémás lupus erythematosus és spinalis muscularis atrophia együttes előfordulása. *Magyar Reumatol*, 52: 172-175.
- Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Balogh Z, Kiss E. (2011) Overlapping juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology International*, 31: 695-698.
- Szodoray P, Tarr T, Bazso A, Poor G, Szegedi G, Kiss E. (2011) The immunopathological role of vitamin D in patients with SLE: data from a single centre registry in Hungary. *Scand J Rheumatol*, 40: 122-126.
- Sevcic K, Orbán I, Brodszky V, Bazsó A, Balogh Z, Poór G, Kiss E. (2011)

Experiences with tumour necrosis factor- α inhibitors in patients with juvenile idiopathic arthritis: Hungarian data from the National Institute of Rheumatology and Physiotherapy Registry. *Rheumatology (United Kingdom)*, 50: 1337-1340.

- Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Ravelli A, Filocamo G, Hernandez Huirache HG, Rodriguez Lozano AL, Pringe AB, Vilca I, Martini A. (2010) Agreement between multi-dimensional and renal-specific response criteria in patients with juvenile systemic lupus erythematosus and renal disease. *Clin Exp Rheumatol*, 28: 424-433.
- Bazsó A, Poór G, Gergely P, Kiss E. (2010) Új terápiás célpontok szisztémás lupus erythematosusban a patogenezis tükrében. *ORV HETIL*, 151 (18): 735-740.
- Bazso A, Consolaro A, Ruperto N, Pistorio A, Viola S, Magni-Manzoni S, Malattia C, Buoncompagni A, Loy A, Martini A, Ravelli A. (2009) Development and testing of reduced joint counts in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*, 36: 183-190.
- Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, Malattia C, Viola S, Martini A, Ravelli A. (2009) Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthrit Care Res*, 61: 658-666.
- Kiss E, Bazsó A, Poór Gy. (2009) Osteoporosis kezelése, gondozása a napi gyakorlatban az immunológus szemével. *Magyar Reumatol*, 50: 10-12.
- Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Poór G, Kiss E, Balogh Z. (2009) Megacolon és ízületi gyulladás. *Orvosi Hetilap*, 150: 1083-1087.
- Bazsó A, Sevcic K, Orbán I, Sütő G, Poór G, Kiss E, Balogh Zs. (2009) Association of juvenile idiopathic arthritis and functional constipation. *Int J Clin Rheumatol*, 4: 673-680.
- Ruperto N, Bazsó A, Ravelli A, Malattia C, Filocamo G, Pistorio A, Rodriguez Lozano AL, Viola S, Martini A. (2007) The Paediatric Rheumatology International Trials Organization (Printo). *Lupus*, 16: 670-676.
- Bazsó A, Csernátóy Z, Szekanecz Z, Maródi L. (2005) Krónikus multifocalis osteomyelitis. *Gyermekgyógyászat*, 56:182-186.

12.3. Függelék

A PhD értekezés véleményezése alatt elfogadott, de még meg nem jelent a doktori értekezéshez kapcsolódó első szerzős, eredeti közlemény:

F1. Bazsó A, Kövesdi A, Rásonyi R, Nagy E, Patócs A, Poór G, Kiss E. Glucocorticoid receptor polymorphisms in rheumatoid arthritis. A single centre results. Clinical and Experimental Rheumatology-ban elfogadva 2019.09.02-án.

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönettel tartozom:

Poór Gyula professzor úrnak, aki a munkahelyem, az Országos Rheumatológiai és Fizioterápiás Intezeten belül lehetőséget adott a PhD munkám elvégzésére illetve mindvégig kitartásra ösztönzött.

Ligeti Erzsébet professzor asszonynak és Mandl József professzor úrnak, a Molekuláris Orvostudományok Doktori Iskola vezetőinek, akik a Doktori Iskola keretein belül a PhD munkámat támogatták.

Kiss Emese professzor asszonynak, témavezetőmnek aki mind szakmailag mind emberi nagyságával, méltóságával pályám kezdete óta támogatott és segített a PhD munkám során is.

Patócs Attila professzor úrnak, aki a PhD munkám érdemi, a molekuláris genetikai részének megvalósításához a laboratóriumi háttérrel biztosította.

Kolléganőmnek, Szappanos Ágnes adjunktusnőnek, aki a PhD munka alapötletének kidolgozásában illetve a kutatás szerves részében segített és együttműködött.

Kövesdi Annamáriának, aki szintén a PhD munka szerves részében segített mind a genetikai vizsgálat során mind a koncepció kidolgozásában.

Rásonyi Ritának és Nagy Eszternek, akik a kémiai, immunszerológiai és genetikai laborvizsgálatok során segítettek.

Várad Blankának és Kolonics-Farkas Abigélnek az adat- és eredmények feldolgozásában és a rektori pályázatban betöltött szerepükért és segítségükért.

Tatárné Édelkraut Helgának, aki az adatfeldolgozásban betöltött segítségéért.

Kollégáimnak, Orbán Ilonka és Sevcic Krisztina főorvosnőknek, akik betegek vérvételének engedélyezésével és adataival segítették a munkámat.

A Klinikai Immunológia, Gyermekek- és Felnőtt Reumatológiai Osztály összes dolgozójának, hogy a betegek vérvételeivel segítették a munkámat.

A Pfizer Kft-nek és ezen belül Kelemen Juditnak és Hajós Mártának, MSD Pharma Hungary Kft-nak, ezen belül Parádi Zoltánnak és a Johnson and Johnson Pharmaceuticals Hungaria Kft-nak és ezen belül Szabó Júliának és Bondár Andreának, hogy anyagi és szakmai támogatásukkal segítették kutatásomat.

Petri Péternek és Várszegi Csillának, akik a doktori disszertáció formai munkájában, prezentációjában adtak nagy segítséget.

Családomnak, akik mindvégig mellettem álltak, türelmükkel és legfőképpen szeretetükkel támogattak és segítettek.