

# A GLÜKOKORTIKOID RECEPTOR POLIMORFIZMUSOK SZISZTÉMÁS AUTOIMMUN BETEGSÉGEKBEN

Doktori tézisek

**Dr. Bazsó Anna**

Semmelweis Egyetem

Molekuláris orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kiss Emese, D.Sc.,

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

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Szabó Attila, D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nagy Zsolt, Ph.D., egyetemi adjunktus,  
Dr. Sallai László, Ph.D., osztályvezető főorvos

Budapest

2019

## **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 pathomechanizmust tekintve, azonban az autoimmun betegségek pontos etiológiája még mai napig tisztázatlan.

A glükokortikoidok - vagy más néven kortikoszteroidok - mai napig a legtöbb esetben elsőként választott, sikeresen alkalmazott, költség-hatékony gyulladáscsökkentő és immunszuppresszív terápiás szerek számos autoimmun betegségben. Ugyanakkor amellet, hogy klinikailag és molekulárisan is igazolt immunmoduláns hatékonyságuk, a mellékhatás profiljuk sajnos számottevő lehet, főként, ha a terápiás alkalmazásuk hosszabb időtartamot vesz igénybe.

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. Ezen túlmenően rendkívüli jelentőséggel bírt a glükokortikoidok (GC) gyulladáscsökkentő hatásának felfedezése és alkalmazása. Azóta, a GC-kat széles körben használjuk számos autoimmun és gyulladással járó betegségben. Az Egyesült Államokban 2008-ban mintegy 44 millió vényt írtak fel, így látható, hogy a különböző indikációkban (per os, helyileg vagy inhalációsan) alkalmazott GC ezidáig is standard medikációként maradt meg: transzplantáció után, súlyos allergiás reakciók során, autoimmun flare során és kemoterápiában adott szupplementációs kezelésként. A szteroidok hatásmechanizmusa,

immunszuppresszív és molekuláris hatása diverz és szerteágazó, pontos ismerete mai napig kihívások elé állítja a kutatókat és klinikusokat egyaránt.

A glükokortikoidok endogén gyulladáscsökkentő hatása, illetve annak elmaradása szintén hozzájárul bizonyos betegségek - köztük az autoimmun kórképek - kialakulásához. A szisztémás autoimmun betegségek közé tartozó szisztémás lupus erythematosus és rheumatoid arthritis patogenezisében a hypothalamo-hypophyeesalis rendszer károsodása, ezáltal az adrenokortikotrop hormon és kortizol szint eltolódása jelentős szerepet tölt be. Mind az exogén, mind az endogén glükokortikoidok a sejten belül intracelluláris glükokortikoid receptorokhoz (cGR) kötődve GC-cGR komplexet hoznak létre, ami ezt követően a nucleusba transzlokálódik és mint egy homodimer, a DNS megfelelő részéhez (GRE, GC responsive element) kötődik. Transzkripciós és translációs 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.

A glükokortikoidoknak a klinikumban is ismert gyors hatásáért több mechanizmust is feltételezünk, amelyért a nem genom-szintű szabályozás a felelős. A betegségek kialakulása, lefolyása, klinikai manifesztációk megjelenése azonban - eddigi tanulmányok alapján - mégis jelentős mértékben a DNS-hez történő kötődéstől és az ezáltal létrejött folyamatoktól függenek.

Munkámban a glükokortikoid receptor polimorfizmusokat, a transzkripciós és translációs 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 gyulladásoz 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. A szisztémás lupus erythematosus (SLE) krónikus, relapszusokkal járó, gyulladásoz betegség, amely a szervezet bármely szervét vagy szövetét érintheti, elsősorban a 20-30 közötti életévben jelentkezik. A betegségre alapvetően jellemző folyamat a szervezet saját sejtjeit, szöveit toleráló és felismerni képes immunsejtek, immunmechanizmusok károsodása során képződött autoreaktív immunsejtek és autoantitestek rendellenes megjelenése, folyamatos képződése és lerakódása. A reumatoid arthritis a leggyakrabban előforduló gyulladásoz 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. Annak ellenére, hogy kétségkívül az ízületi érintettség a legtipusosabb megjelenési formája ennek a betegségnek, az immunrendszert érintő diszregulációnak 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. Ennek a bonyolult, számos gyulladásoz mediátor, faktor által irányított folyamatnak a során viszonylag gyorsan

kialakulnak a fenotípusos tünetek, így kiemelt jelentőségű a korai és agresszív kezelés a morbiditás és mortalitás szempontjából egyaránt.

### **Célkitűzés**

Munkám során a glükokortikoid receptor gén funkcionális aktivitással járó genetikai polimorfizmusainak szerepét kívántam tanulmányozni két szisztémás autoimmun betegségben, SLE-ben és RA-ban. Kutatásom célja az endogén glükokortikoidok hatása a betegség kialakulására, illetve klinikai tünetek megjelenésére és a terápiás válaszra. Nem foglalkoztam jelen munkában az exogén úton bevitt, terápiás céllal alkalmazott GC hatékonyságának összefüggéseit a GCR polimorfizmusaival. A *BclI*, az N363S, A3669G, 9 $\beta$  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 laboratóriumi és immunszerológiai adatait. A DNS mintákon végzett molekuláris vizsgálatok a Semmelweis Egyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Laboratóriumában történtek (Prof. Dr. Patócs Attila irányításával).

Kutatásom során az alábbi konkrét célokat tűztem ki:

- 1) Tanulmányozni kívántam a GR gén irodalmi adatok alapján három leggyakrabban vizsgált polimorfizmusának (*BclI*, N363S és A3669G) lehetséges pathogenetikai szerepét az SLE kialakulásában.
- 2) Vizsgáltam három GR gén polimorfizmusának (*BclI*, N363S, 9 $\beta$ ) szerepét az RA kialakulásában.

- 3) Vizsgálni kívántam az SLE-re jellemző klinikai tünetek és az immunszerológiai markerek, valamint a *BcII*, az N363S és az A3669G genetikai variánsok közötti összefüggést.
- 4) Tanulmányozni kívántam az RA-ra jellemző klinikai tünetek, az immunszerológiai markerek valamint a *BcII*, N363S, 9 $\beta$  polimorfizmusok összefüggését.
- 5) Összefüggést kerestem az RA-ban alkalmazott TNF $\alpha$  és a *BcII*, N363S, 9 $\beta$  gén polimorfizmusok között.

## **Betegek, Módszerek**

### **1. Glükokortikoid receptor érzékenység vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegekben**

#### **Betegek demográfiai adatai és klinikai adatok**

Munkám során SLE-ben szenvedő betegek klinikai-, immunszerológiai - és genetikai adatait dolgoztam fel. A *BcII*, 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 ( $47,9 \pm 13,1$ ). A kontroll csoportba 160 hazai, egészséges populációból származó személy tartozott. A betegek és a kontroll személyek, a klinikai adataik felhasználásához illetve a genetikai vizsgálatok elvégzéséhez, részletes tájékoztatást követően, beleegyező nyilatkozatot írtak alá.

A kutatás során összefüggést kerestem 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/American College of Rheumatology) SLE klasszifikációs kritériumoknak megfelelően. A kritériumrendszer tizenegy klinikai, valamint 6 immunológiai kritériumot különböztet meg. A klinikai kritériumok közé az akut illetve a krónikus lupusos bőrtünetek, szájnnyálkahártya fekélyek, alopecia, arthritis, serositis, veseérintettség, neurológiai érintettség, hemolitikus anémia, leukopénia és trombocitopénia, míg az immunológiai kritériumok közé ANA, anti-DNS, Sm-antitest, antifoszfolipid antitestek, alacsony komplementszint és direkt Coombs-teszt pozitivitás tartoznak. 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 egy immunszerológiai tünetet igazolni kell, vagy biopsziával igazolt lupus nephritis jelenléte szükséges anti-DNS vagy antinukleáris antitest pozitivitással.

## **2. Glükokortikoid receptor érzékenység vizsgálata rheumatoid arthritisben szenvedő betegekben**

### **Betegek demográfiai adatai és klinikai adatok**

Munkám során 146 kaukázusi származású, az American College of Rheumatology (ACR) 2010-ben felállított klasszifikációs kritériumrendszere alapján besorolt rheumatoid arthritisben szenvedő beteget vizsgáltam. A kontroll csoportba 160 hazai, egészséges személy tartozott. A kontroll populáció megegyezett a korábbi vizsgálatban (SLE) szereplő adatokkal. A nők aránya 90,51% és 69,37% volt a beteg és az egészséges populációban. A betegek átlag életkora a beteg populációban

58,28±12,04 év, míg a kontroll populációban 52,7±14,7 év volt. A rheumatoid arthritis megjelenésének átlagideje 50,44±14,62 volt. A betegek rheuma faktor (RF) pozitívak és anti-citrullinált peptid (anti-CCP) pozitívak voltak vagy csonterozióval rendelkeztek. A radiológiai adatok az összes betegnél rendelkezésünkre álltak, az RF a betegek 100%-nál, aCCP 95,21%-nál, anti-DNS 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 $\alpha$  (n=65, 44,52%) terápiában részesülők csoportjába osztottuk. Anti-TNF $\alpha$  kezelésben azok a betegek részesültek, akiknél a betegség legalább két csDMARD kezelés ellenére is aktivitást mutat. A betegség aktivitást a betegség aktivitási index-szel mértük (DAS28> 3,2).

### **3. Immunszerológiai vizsgálatok**

SLE-s betegek esetében a következő immunológiai markereket vizsgáltuk: az anti-dezoxiribonukleinsav (anti-dsDNS), az Sm nukleáris antigén (Sm) elleni antitest, anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A és B (anti-SSA, anti-SSB) és az antifoszfolipid antitestek (antkardiolipin immunoglobulin G [IgG] és immunoglobulin M [IgM], lupus antikoaguláns, anti-Beta2-glikoprotein [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, az 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.

#### **4. Molekuláris genetikai vizsgálatok**

A GR gén *BclI*, N363S és A3669G polimorfizmusainak kimutatása során első lépésben perifériás vérmintákból DNS-t izoláltunk. A DNS preparálása a betegek és a kontroll személyek EDTA 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  $-70^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk. A DNS izolálás során nyert mintákból a *BclI* és a N363S polimorfizmusok kimutatásához a II. Sz. Belgyógyászati Klinika Molekuláris Biológiai Laboratóriumában korábban beállított allél specifikus polimeráz láncreakciót (PCR) használtuk. Az A3669G polimorfizmus kimutatása Taqman allél diszkriminációs assay segítségével történt.

#### **5. 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.

## Eredmények

### 1. Glükokortikoid receptor érzékenység vizsgálata szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegekben

#### 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.

#### 1.2. *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,  $p=0,179$ )

#### 1.3. *A szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek immunszerológiai vizsgálati eredményei*

A kutatásom során az SLE-ben szokásos sokszínű immunszerológiai eltéréseket találtam. 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- $\beta$ -2-glikoprotein I antitest és a lupus antikoaguláns előfordulása.

#### ***1.4. A humán glükokortikoid receptor gén vizsgált polimorfizmusainak összefüggése szisztémás lupus erythematosusban szenvedő betegek klinikai paramétereivel***

Statisztikailag szignifikáns összefüggést tudtunk kimutatni a *BcII* polimorfizmus hordozása és az SLE pszichiátriai tünetei között ( $p=0,02$ ), míg a központi idegrendszeri tünetek tekintetében a  $p$ -érték a szignifikancia határán volt ( $p=0,06$ ). A *BcII* polimorfizmust hordozó betegekben gyakoribbak voltak az SLE következtében kialakuló központi idegrendszeri és pszichiátriai kórképek. További klinikai paraméterek nem mutattak szignifikáns összefüggést a *BcII* polimorfizmussal.

Az N363S polimorfizmus és az SLE vizsgált klinikai tünetei között nem találtam kimutatható szignifikáns összefüggést.

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 hordozókhoz képest ( $p=0,04$ ). Az SLE-ben vizsgált további klinikai paraméterek nem mutattak összefüggést a GR $\beta$ -án található polimorfizmussal.

## **2. Glükokortikoid receptor érzékenység vizsgálata reumatoid arthritisen szenvedő betegekben**

### ***2.1. A reumatoid arthritisen 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 $\alpha$  kezelést a betegek 44,52%-a kapott. Az anti-TNF $\alpha$ -val kezelt betegeknél a betegség megjelenése szignifikánsan alacsonyabb életkorban történt, mint azoknál a betegeknél, akik nem részesültek anti-TNF $\alpha$  kezelésben. A betegek 95,20%-ában mind az RF és mind az anti-CCP pozitív volt. Ugyanakkor, az anti-TNF $\alpha$  kezelésben részesülteknek szignifikánsan magasabb volt az anti-CCP és RF szintje szemben az anti-TNF $\alpha$  kezelésben nem részesültekkel ( $p=0.003$  and  $p=0.014$ ).

Nem volt szignifikáns különbség az anti-DNS, az anti-CCP, az RF szintek között az anti-TNF $\alpha$ -val kezelt és a nem kezelt csoport között. A vizsgálat során a klinikai, immunszerológiai paraméterek és a glükokortikoid gén polimorfizmusok közötti összefüggést kerestem. 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 lévő 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 dózisu GC-t kaptak a vizsgálat idején. A dózisok összehasonlításához a GC dózisokat hydrocortison ekvivalens dózisba számoltuk át és így hasonlítottuk össze őket.

## **2.2. A humán glükokortikoid receptor gén általunk vizsgált**

### ***polimorfizmusainak összefüggése rheumatoid arthritisben szenvedő betegek klinikai paramétereivel***

A *BclI* allélfrekvenciája szignifikánsan alacsonyabb volt RA-s betegeknél a kontroll populációhoz képest ( $p=0,0104$ ). Ez az eredmény arra enged következtetni, hogy a *BclI* polimorfizmus jelenléte az RA kialakulása szempontjából védő funkcióval rendelkezik, nagyobb GR érzékenységgel jár együtt. Nem volt szignifikáns kapcsolat az N363S vagy 9 $\beta$  allélfrekvenciák és az RA megjelenése között.

## **2.3. A különböző genotípusok és az immunszerológiai paraméterek közötti asszociációk**

Nem volt különbség a *BclI* és N363S karrierhordozók és nem-hordozók között az életkort illetően. A 9 $\beta$  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 *BclI* homozigóta formájában a heterozigótákhoz képest (2,69 $\pm$ 3,07 vs. 6,18 $\pm$ 6,16;  $p=0,053$ ). Meglepő eredmény, hogy a *BclI* 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 $\alpha$  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 $\alpha$ -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 $\alpha$  heterozigóta 9 $\beta$  betegek esetében a nem-hordozókhöz képest (388,7 $\pm$  485,1 U vs. 708,8 $\pm$ 668,1 U, p=0,0467).

### 3. Következtetések

- 1) Eredményeim alapján a *BclII* polimorfizmus prevalenciája alacsonyabb volt az SLE-s csoportban az egészséges kontroll csoporttal szemben. Ez az eredmény azokkal a korábbi megfigyelésekkel, miszerint a *BclII* polimorfizmus növeli a glükokortikoidok iránti érzékenységet azt igazolják, hogy ennek következtében a *BclII* polimorfizmus egyfajta preventív szereppel bír az SLE kialakulásával szemben.
- 2) A *BclII* 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 $\beta$  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 *BclII* karrier hordozás és a neuro-pszichiátriai tünetek szoros kapcsolatot mutattak SLE-ben. Ezek a tünetek lényegesen gyakrabban

jelentkeztek abban az SLE-s csoportban, amelyik *BclII* pozitív volt, míg jóval kevésbé volt jellemző az A3669G hordozók esetében.

- 4) Az anti-TNF $\alpha$ -val nem kezelt RA-s betegcsoportban a betegség megjelenése gyakoribb volt a TNF $\alpha$  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 $\alpha$  kezelésre. Ugyanakkor a 9 $\beta$  kariert 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 $\alpha$ -val kezelt és kezelésben nem részesült két csoport között az életkor és nemi eloszlást illetően.
- 5) A homozigóta *BclII* hordozó RA-sok anti-dsDNS szintje szignifikánsan magasabb, mint a heterozigótáké. A TNF $\alpha$ -gátló kezeltek között a *BclII* homozigóta hordozók anti-DNS szintje magasabb volt, mint a heterozigóta hordozóké. A TNF $\alpha$ -gátlóval nem kezelték között a *BclII* homozigóta hordozók anti-DNS szintje szignifikánsan magasabb, mint a heterozigótáké. A TNF $\alpha$ -gátló kezeltek között a 9 $\beta$  polimorfizmust hordozók anti-CCP szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a nem-hordozóké.

## **Új eredmények:**

A *BcII* polimorfizmus növeli a glükokortikoidok iránti érzékenységet és ennek következtében egyfajta preventív szereppel bír az SLE kialakulásával szemben is. A *BcII* karrier hordozás és a neuro-pszichiátriai tünetek szoros kapcsolatot mutattak, míg jóval kevésbé volt jellemző az A3669G hordozók esetében. A homozigóta *BcII* hordozó RA-sok anti-dsDNS szintje szignifikánsan magasabb, mint a heterozigótáké. Ez a hatás a TNF $\alpha$ -gátló kezeléstől függetlenül érvényesül, vagyis kimutatható mind a TNF $\alpha$ -gátlóval kezeltékben, mind az ilyen kezelésben nem részesülő RA-sok között. A TNF $\alpha$ -gátló kezelték között a 9 $\beta$  polimorfizmust hordozók anti-CCP szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a nem-hordozóké. A vizsgálataim eredményeim alapján észlelt anti-dsDNS emelkedés - mind az anti-TNF $\alpha$ -val kezelt, illetve kezelésben nem részesült csoportban - és a *BcII* 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. *BcII*), mégis egyéb gének képesek ennek funkcióját elnyomni vagy interferálni velük, és így autoimmun folyamatok indulhatnak be.

## **Irodalomjegyzék**

### **A Doktori értekezéshez kapcsolódó közlemények**

- Bacsó 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.

### **5.1. 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: 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, Servcic K, Sterba G, Vereckei E, Winkler V, Poór Gy. (2012) A biológiai és a hagyományos betegségmódosító terápia hatékonyságának összehasonlító vizsgálata magyarországi rheumatoid arthritises betegekben: 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- $\alpha$  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*, 15: 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 (1): 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, Csernátóny Z, Szekanecz Z, Maródi L. (2005) Krónikus multifocalis osteomyelitis. Gyermekgyógyászat, 56:182-186.

## **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. Clin Exp Rheumatol. 2019 Nov 20.