

Válaszok Prof. Dr. Szegedi Andrea egyetemi tanár opponensi véleményére

Tisztelettel köszönöm Prof. Dr. Szegedi Andrea egyetemi tanárnak, hogy elvállalta doktori értekezésem bírálatát. Kérdéseire és kritikai megjegyzéseire az alábbiakban válaszolok:

1. Lehet-e különbséget tenni a korábban még nem érintett és a korábban már érintett tünetmentes bőr között? Pl. a szöveti rezidens T sejtek eloszlása különbözik-e?

A klinikailag tünetmentes psoriasisos bőr számos tekintetben különbözik a korábban még nem érintett pikkelysömörös bőrtől. Bár szövettani vizsgálattal a sikeres kezelést követően a bőr szerkezetének csaknem teljes normalizálódását lehet látni, több citokin (IL-12p35, MX1, IL-22, IL-17, és IFN γ) gén expressziós szintje nem csökken vissza a normális szintre.(1) Ezeket a géneket ma az úgynevezett reziduális betegség genomikai profil gyűjtőnéven említik.(1, 2) Feltehető, hogy a bőrtünetek klinikai gyógyulását követően a bőrben hosszú távon megmaradó szöveti rezidens memória T sejtek (tissue resident memory [T_{RM}]) felelősek a fenti jelenségért. A T_{RM} sejtek helyi adaptív immunitást és igen hatékony védelmet biztosítanak a visszatérő fertőzésekkel szemben, ugyanakkor patogenetikai szerepük több gyulladásos betegség (köztük bőrbetegségek) esetén is felmerült, illetve igazolódott. Az emberi bőrben található mintegy 20 milliárd T sejt 50-70%-a expresszálja a T_{RM} sejtekre jellemző CD103 és CD69 markereket.(3) A T_{RM} sejtek a bőrben heterogén csoportot alkotnak, eltérő sejtfelszíni markereket expresszálnak és különböző citokineket termelnek. Legújabb eredmények szerint például a CD49a pozitív T_{RM} sejtek elsősorban γ -interferont, míg a CD49a negatív sejtek interleukin (IL)-17-et termelnek.(4) Mivel a T_{RM} sejtek eloszlása a bőr különböző területein igen változatos, ez alapját képezheti a különböző bőrbetegségekben észlelt jellegzetes lokalizációs mintázatoknak. Psoriasisban például a klinikai tünetek teljes eltűnését követően akár évekkel később is megtalálhatóak a korábbi plakk területén az IL-17 termelésre képes TRM sejtek, melyek a tünetek lokalizált kiújulásában szerepet játszhatnak.(5)

2. a. Mutatott-e eltérést a TNFSF15 vizsgálatnál a kontroll, a psoriasisos és arthritis psoriaticás betegek életkora és nemi összetétele?

A bevont betegek és a kontrollok átlag életkora és nemi összetétele némileg különbözött, ugyanis az átlag életkor a csak bőrtünetekkel rendelkező psoriasisos betegek csoportjában 50,7 év, az arthritis psoriatica csoportban 54,3 év, míg a kontroll csoportban 40,39 év volt, a két csoportban a férfiak aránya 39%, 58 illetve 49% volt. A csoportok közötti eltérések nem voltak statisztikailag szignifikánsak.

b. Mennyi volt az arthritis psoriaticás betegek PASI értéke? Nem kellett volna elemezni a teljes psoriasis csoportot?

Az arthritis psoriaticás betegek bőrtüneteinek kiterjedtségéről nincs adatunk, túlnyomó többségüket a reumatológiai intézetekben kezelték. A teljes psoriasisos populáció adatainak összevont elemzése megtörtént, az eredeti közleményben ezek az adatok is szerepelnek.(6) A teljes psoriasisos populációban az rs6478109 SNP esetén a heterozigóták aránya szignifikánsan magasabb volt, mint az egészséges populációban, illetve a C haplotípussal rendelkező egyének aránya ugyancsak szignifikánsan alacsonyabb volt a teljes psoriasisos csoportban, mint az egészséges kontrollok esetén. Mivel az arthritises betegek csoportjában ezek az eltérések nem volt szignifikánsak, feltételezhető, hogy a teljes psoriasisos populáció esetén az eltéréseket a csoport nem arthritises tagjai okozzák.

c. A 43. oldalon tett megjegyzést, miszerint „a TNFSF15 gén rs6478109 SNP-je hozzájárul a psoriasis hajlamhoz” a bíráló túlzónak tartja.

Egyetértek a bírálóval, hogy a 43. oldalon tett megállapítás, miszerint „a TNFSF15 gén rs6478109 SNP-je hozzájárul a psoriasis hajlamhoz” valóban kissé túlzó, és szerencsésebb lett volna a „hozzájárulhat” kifejezést használni.

d. Van-e adat más bőrbetegségben a C haplotípus hasonló megjelenésére, mint psoriasisban?

A TNFSF15 gén polimorfizmusainak, illetve a gén különböző haplotípusainak esetleges patogenetikai szerepét eddig csak néhány betegségben vizsgálták. A legtöbb adat gyulladásos bélbetegségekben (colitis ulcerosa, Crohn betegség) áll rendelkezésre, emellett spondylarthritisen, diverticulitisben, illetve az általunk vizsgált psoriasisban vannak még adatok. Más bőrbetegségben tudomásom szerint nem publikáltak adatokat a TNFSF15-ről.

3. Nem végeztek-e el a fenti genetikai elemzéseket a fiatalokon kezdődő psoriasis csoportra szűkítve?

A TNFSF15 esetén nem végeztük el az elemzést a korai és a késői megjelenésű psoriasis csoportokra történő bontással. Mivel az ERAP1 több gyulladásos kórképpel is csak HLA-függő módon asszociált, a HLA-C pedig igen erősen a korai megjelenésű psoriasisal társul, az ERAP1-re vonatkozó vizsgálataink során kézenfekvő volt a korai és a késői megjelenésű psoriasis csoportok elkülönítése. Hasonló jellegű irodalmi adat ugyanakkor a TNFSF15 esetén nem állt rendelkezésre, ezért itt a vizsgálatok során nem különítettük el a betegcsoportokat a psoriasis megjelenésének életkora szerint. Ugyanakkor nem kizárt, hogy bizonyos asszociációk a TNFSF15 esetén is csak további alcsoport képzés esetén válnának 'láthatóvá', így a vizsgálatokat a későbbiekben érdekes lenne elvégezni.

4. A HLA-Cw*0602 rs10484554 SNP erős hajlamosító a tényező mind a bőrtünetekkel mind az ízületi tünetekkel járó pikkelysömör szempontjából? Ez csak akkor mondható ki, ha a vizsgált arthritis psoriaticás betegeknek soha sem volt és vizsgálat idején sem volt bőrtünete.

Az rs10484554 SNP, amely 34,7 kb távolságra fekszik a HLA-C transzkripció starthelyétől, az egyik legerősebb psoriasis-asszociált SNP.(7) Korábbi vizsgálatok alapján az rs10484554*T allél csaknem valamennyi HLA-Cw*0602 haplotípus esetén kimutatható psoriasisban.(7) Egyesült Államokból származó mintákon az rs10484554*T allél frekvenciája 0,325 volt a psoriasisos illetve 0,15 a kontroll populációban, (OR: 2,8 [95% CI: 2,4-3,3]). Ugyanebben a vizsgálatban Egyesült Királyságból származó mintákon az rs10484554 ugyancsak magasan szignifikáns asszociációt mutatott ($P=6.86 \times 10^{-11}$) az arthritis psoriaticával, bár az rs10484554*T allél frekvenciák eltérőek voltak (PsA: 0,19, kontroll: 0,07, OR: 2,4 [95% CI: 1,8-3,1]).(7) Hasonlóan tehát saját vizsgálatainkhoz, korábbi irodalmi adatok szerint is az arthritis psoriatica esetén igen erős (valójában a legerősebb) genetikai asszociáció mutatható ki a HLA-C-vel.(7-9) Természetesen az állítás úgy is megfogalmazható, hogy az rs10484554 SNP (illetve a HLA-Cw*0602) általánosságban a psoriasis betegséggel asszociált, és ezen belül nem lehet eldönteni, hogy a bőr vagy az ízületi tünetek szempontjából jelent-e kifejezettebb rizikó tényezőt. Mivel az arthritis psoriaticás betegek túlnyomó többsége élete során valamikor pikkelysömörös bőrtünetekkel is rendelkezik, illetve az arthritis psoriaticás betegek jelentős részének van psoriasis vulgaris családtagja (mely a genetikai vizsgálatok eredményeit befolyásolhatja), még nehezebben eldönthető, hogy az elsődleges asszociáció a psoriasisos arthritis vagy a psoriasisos bőrtünet.

5. a. Vannak-e adatok arra, hogy a psoriasisos bőr jobban átjárható (pl. TEWL, barrier funkciók)?

Számos korábbi vizsgálat igazolta, hogy a (tünetes) psoriasisos bőr sokkal jobban átjárható, mint a normál bőr. A transepidermális vízvesztés (TEWL) a pikkelysömörös plakokban 2-20-szorosára emelkedik a tünetmentes bőrhöz viszonyítva. (10, 11) A bőr barrier funkciójának több további fontos

komponense, így az epidermális hidratáltság, a természetes nedvesítő faktor (natural moisturizing factor) mennyisége, a szabad zsírsavak koncentrációja szintén jelentősen csökkent a tünetes psoriasisos bőrben.(10) Ugyanakkor a tünetmentes pikkelysömörös bőr esetén a leggyakrabban vizsgált barrier funkciók nem vagy nem szignifikáns módon változnak csak meg. Sikeres kezelés hatására a károsodott barrier funkciók többnyire visszarendeződnek, sőt egyes vizsgálatok szerint a barrier regenerálódása meg is előzi a klinikai tünetek javulását.(10, 12)

b. Az 54. oldalon mutatott eltérések mennyire psoriasis specifikusak? Vannak-e adatok más pl. hyperkeratosissal vagy gyulladással járó bőrbetegségben?

Az ATR-FTIR spektroszkópiás vizsgálataink alapján igazoltuk, hogy a tünetmentes pikkelysömörös epidermisben a fehérje szerkezet eltér az egészséges bőrtől. Jelenleg azonban pontosan nem ismert, hogy ez a szerkezeti változás melyik fehérjé(ke)t érinti. Mivel az általunk alkalmazott módszert (hámréteg celluluszal történő eltávolítása ATR-FTIR spektroszkópiával kombinálva) eddig szinte kizárólag különböző kémiai anyagok bőrbe történő penetrációjának vizsgálatára alkalmazták, így más betegségben ugyanilyen eredmények nem állnak rendelkezésre. Ugyanakkor az elmúlt években *in vivo* konfokális Raman spektroszkópiával vizsgálták atopiás dermatitisben a stratum corneum összetételét, amivel többek között a psoriasisos bőrhöz hasonlóan a másodlagos protein szerkezet módosulását is észlelték.(13) Bár mindkét vizsgáló módszer az epidermis összetételéről ad információt, azonban az eredmények közvetlenül nem összevethetők egymással. Összefoglalva tehát elmondható, hogy az általunk észlelt fehérje szerkezeti eltérésekről egyértelműen nem eldönthető (elsősorban adatok hiányában), hogy csak a pikkelysömörre jellegzetesek-e.

6. a. Mi az irodalmi tudás napjainkban a CD4⁺CD25^{magas}Foxp3⁺ Treg sejtekről?

Az elmúlt évek kutatásai alapján kiderült, hogy a CD4⁺ természetes Treg sejtek heterogének, és legalább 2 nagy csoportra oszthatók. Az úgynevezett centrális Treg sejtek többnyire a másodlagos nyirokszervekben találhatók, míg az effektor Treg-ek a nem limfoid szövetekben, illetve kisebb részben a másodlagos nyirokszervekben. Mindkét Treg populáció igen hatékonyan képes gátolni más T sejtek aktiválódását *in vitro*.(15) Az centrális Treg sejtek Foxp3^{alacsony}CD45RA⁺ fenotípust mutatnak, míg az effektor Treg-ek Foxp3^{magas}CD45RA⁻ expressziót.(15) A magas Foxp3 expressziót mutató effektor Treg sejtek többsége a centrális Treg-ekből származik, ugyanakkor kisebb részük a CD4⁺Foxp3⁻ nem-Treg sejtekből is kialakulhat.(16) A centrális Treg sejtek túlélése szempontjából az IL-2 receptor (CD25) szignalizáció kritikus, így ezek a sejtek nagy mennyiségben expresszálják felszínükön a CD25 molekulát. Az effektor Treg-ek homeosztatiszikus proliferációja ugyanakkor az ICOS (inducible T cell costimulator) molekulától függ, ezért az effektor Treg-ek ICOS^{magas} fenotípust mutatnak.(17)

b. Mit alkalmaznak ma a kutatásban leggyakrabban a Treg azonosítására?

A CD4⁺ természetes Treg sejtek legmegbízhatóbban a Foxp3 expresszió alapján azonosíthatók. Mivel a Foxp3 csak a sejtmagban van jelen, és a jelenlegi módszerekkel történő kimutatása a sejtek fixálását és permeabilizálását igényli, élő sejteket ezzel az eljárással nem lehet izolálni. Számos olyan sejtfelszíni molekulát sikerült azonosítani, melyek a Treg sejteken a többi T sejttől eltérő expressziós mintázatot mutatnak (pl. CD25, CTLA-4, GITR, CD103, CD127, CD73, CD39), azonban ezek a molekulák sem specifikus markerei a Treg sejteknek. A CD25 pozitivitás alapján történő izolálás (pl. mágneses gyöngyök segítségével) általában 75%-80-os tisztaságú Treg sejteket eredményez.(18) A CD25^{magas} sejtek flow citometriás szeparálása ennél nagyobb tisztaságú Treg populációt tesz lehetővé, azonban a magas expresszió küszöbértékének meghatározása ebben az esetben mesterséges és nem könnyen reprodukálható. A többi sejtfelszíni módszerrel (pl. CTLA-4, CD39) sem érhető el tiszta Treg populáció, illetve a vizsgálatok számos esetben egérmodellen történtek, illetve a módszerek reprodukálhatósága kérdéses.(19) Mindezek miatt jelenleg a Treg sejtek izolálásakor általában kombinált módszereket

célszerű alkalmazni, és a szeparált sejteket minden esetben részletes fenotípusos és funkcionális vizsgálatoknak kell alávetni a Treg jelleg igazolására. Fontos továbbá szem előtt tartani, hogy a T sejtek rendkívül jelentős plaszticitással rendelkeznek, így mind *in vivo* mind *in vitro* képesek fenotípus változtatásra, ami tovább nehezíti tiszta populációk elkülönítését.

- c. *A GARP expressziót fehérje szinten is tudták bizonyítani? Melyik közleményben írták ezt le? A 78. oldalon leírt közleményben (J. Immunol) miért nem a GARP alapján szeparálták a Treg sejteket?*

(A válasz megegyezik Prof. Dr. Prohászka Zoltán 3.d. kérdésére adott válasszal.) Az első közlemények 2009-ben számoltak be arról, hogy a GARP mRNS mintegy 100x nagyobb mennyiségben expresszálódik az aktivált Treg-ekben mint a nyugvó vagy aktivált nem Treg sejtekben.(20) Mi első ízben 2005-ben, kongresszusi előadáson számoltunk be saját vizsgálatainkról, melyek a GARP-ot, mint a CD4⁺CD25⁺ Treg sejtek specifikus markerét azonosították.(21) 2005-ben nyújtottuk be, majd 2006-ban került közzétételre az a szabadalmunk, mely a Treg-ek azonosítására és izolálására alkalmas, a GARP expresszió alapuló módszert írta le.(22) Későbbi vizsgálatok megerősítették vizsgálataink eredményeit, és igazolták, hogy a Treg sejtek egyedülálló módon expresszálják a GARP fehérjét a sejtfelszínen, és a GARP nélkülözhetetlen szerepet játszik a Treg sejtek működésében.(23-25) A pikkelysömörös Treg sejtek vizsgálatakor,(26) melyeket 2000 és 2003 között végeztünk, még nem volt ismert a GARP szerepe, így a sejtek szeparálására ezt a módszert nem tudtuk alkalmazni.

7. a. *Történt-e közlés a TRPA1 pikkelysömörben betöltött szerepének vizsgálatáról?*

A TRPA1 pikkelysömörben betöltött szerepének vizsgálatáról készült kézirat a doktori értekezés benyújtását követően került beküldésre a Journal of Investigative Dermatology című folyóirathoz (Ágnes Kemény, Xenia Kodji, Szabina Horváth, Rita Komlódi, Éva Szőke, Zoltán Sándor, Anikó Perkecz, Csaba Gyömörei, György Sétáló, Susan D Brain, Erika Pintér, Rolland Gyulai: TRPA1 acts in a protective manner in imiquimod-induced psoriasiform dermatitis in mice).

b. *A TRP receptoroknak szerepük lehet a Köbner jelenségben?*

A TRP csatornák exogén és endogén kémiai és biológiai anyagok, fizikai és kémiai noxák felfogására specializálódtak. Az általunk vizsgált TRPA1 és TRPV1 receptorok patogenetikai szerepe jól ismert krónikus viszketéssel járó kórképekben.(27-29) Mivel a viszketést, illetve a vakarás hatására kialakuló mechanikai stresszt a Köbner jelenség egyik lehetséges okának tartják, a TRP receptoroknak indirekt módon szerepe lehet a Köbner jelenség kiváltásában. Ezen túlmenően, mások, illetve saját eredményeink szerint is a TRPV1 és TRPA1 receptorok jelen vannak a CD4⁺ T sejtek felszínén, és szerepet játszanak a limfociták aktivációjában, citokin termelésében, differenciálódásában.(30, 31) Így a TRP receptorok közvetlenül is részt vehetnek a bőrben található T sejtek különböző ingerekre kialakuló aktiválódásában, és ezáltal a Köbner jelenségben is szerepük lehet – erre azonban jelenleg egyértelmű kísérleti bizonyíték nincs.

8. *A betegség súlyossága, az életminőség és a kezelési szokások felmérése kelet-közép-európai psoriasisos betegekben című részben magas a középsúlyos-súlyos betegek aránya (centrumok).*

Egyetértünk a bírálóval, hogy mivel a vizsgálatban részt vevő vizsgálóhelyek többsége egyetemi klinikán működő psoriasis központ volt, ez befolyásolhatta (a súlyosabb betegek irányába tolva el) a bevont betegek összetételét. Talán helyesebb lett volna a vizsgálat eredményeit nem „átlagos psoriasisos beteg”-re, hanem „átlagos középsúlyos-súlyos psoriasisos beteg”-re vonatkozóan interpretálni.

9. Irodalmi adatokkal alátámasztott, hogy a dohányzás a psoriasis súlyosbodását okozza? Milyen mechanizmussal? Súlyos vagy enyhe dohányzás is?

Számos korábbi epidemiológiai vizsgálat, illetve ezek elmúlt évek során megjelent metaanalízisei igazolták, hogy a dohányzás független rizikófaktor a psoriasis kialakulása szempontjából. (32, 33) Az aktív dohányzás a vizsgálatok szerint mintegy 1,7-2,0-szeres, míg a korábbi dohányzás valamivel kisebb relatív rizikót jelent a pikkelysömör megjelenése szempontjából. (32-34) A dohányzás mértékének (mind a napi elszívott cigaretták számának mind a dohányzás időtartamának) emelkedésével a psoriasis megjelenésének valószínűsége szignifikánsan nő. (34, 35) Egy 11 vizsgálatot átfogó metaanalízisben 8 vizsgálat esetén igazolódott, hogy a dohányzási státusz befolyásolja a pikkelysömör súlyosságát is. (32) Ugyanakkor nincs adat arra vonatkozóan, hogy a dohányzás azonnali vagy rövid távú hatást fejtene ki a pikkelysömör aktivitására, így a doktori műben „a dohányzás a psoriasis tüneteinek súlyosbodását okozza” megfogalmazás valóban félreérthető lehet.

Arra vonatkozóan, hogy a dohányzás milyen módon játszhat szerepet a psoriasis patogenezisében, egyelőre nincs közvetlen bizonyíték. Ismert ugyanakkor, hogy a dohányzás befolyásolja az immunfolyamatok szabályozását, többnyire az aktiváció, gyulladás irányába tolva el azokat. Dohányzóknál például számos gyulladásos citokin (pl. IL-17, TNF α , IFN γ) szérumban szintje jelentősen emelkedett. (36) A dohányzás továbbá emeli a reaktív oxigén származékok (ROS) expresszióját, aktiválja az NF κ B, MAPK illetve JAK-STAT útvonalakat, illetve a nikotin hatékonyan képes NETosis indukálni. (37, 38) Ezen túlmenően a dohányzás alapvető szerepet játszik a fehérjék citrullinációjában (lásd még 10.b kérdésre adott válasz), ami anti-citrullinált fehérje antitestek (ACPA) kialakulását eredményezheti, így autoimmun vagy immun-mediált folyamatok kialakulásához vezethet. (39) A dohányzás tehát potenciálisan számos útvonalon képes lehet a psoriasis patogenetikai folyamatainak befolyásolására – azt azonban, hogy ezek közül valójában melyek az igazán fontosak, jelenleg nem tudjuk.

10.a. Miért választották az anti-MCV tesztet (nem az anti-CCP-t)?

Munkánk kezdetekor már ismert volt, hogy anti-CCP antitestek 5,9%-15,7%-os gyakorisággal kimutathatók arthritis psoriaticában, (40-43) ugyanakkor nem állt rendelkezésre adat az anti-MCV-vel kapcsolatban.

b. A szöveti citrullinációnak van-e szerepe a psoriasis illetve a PsA patogenezisében?

A citrullináció esetleges patogenetikai szerepét felvetették psoriasisban. Fontos azonban megjegyezni, hogy a citrullináció a normál epidermis kialakulásában, az epidermális barrier fenntartásában igen fontos szerepet játszik. A keratinocyták terminális differenciálódása során a K1 és K10 keratin, illetve a (pro)fillagrin citrullinálódnak. (44) A citrullináció hatására a keratin fehérjék képesek lesznek egymáshoz, illetve más strukturális fehérjékhez (pl. loricrin, desmoplakin) kapcsolódni. A profillagrin citrullinációja a fehérje konformációs változását eredményezi, melynek hatására intracelluláris proteázok képesek lesznek a profillagrint kisebb alegységekre vágni. Az így létrejött fillagrin a loricrinnal együtt alapvető jelentőségű a már citrullinált kollagén molekulák rendezett mátrixszá alakításában. Érdekes módon a K1 keratin psoriasisban alacsonyabb mértékben citrullinált, mint a normál bőrben. (45) Ez éppen ellentétes a reumatoid arthritisben észlelt fokozott citrullinációval, és a jelenség patogenetikai szerepe is kérdéses. Ugyanakkor mások, illetve saját vizsgálataink szerint is az ACPA antitestek az arthritis psoriaticás betegek egy kisebb részében egyértelműen kimutathatók, de nincsenek jelen a csak bőrtünetekkel rendelkező betegekben. Az ACPA antitestek jelenléte arthritis psoriaticában általában súlyosabb tünetekkel (erozív betegség, DMARD használat) és RA-ra jellegzetes tulajdonságokkal (HLA-DRB1 shared epitóp jelenléte, poliartikuláris betegség) asszociált. (46) Összességében azonban úgy gondolom, jelenleg nem áll rendelkezésre elég adat a szöveti citrullináció és az ACPA antitestek patogenetikai szerepéről psoriasis és arthritis psoriatica esetén.

c. Az anti-MCV pozitivitás, mint PsA-ra utaló érték miatt újra kell gondolni az ACPA pozitivitás értékét az RA/PsA elkülönítésében?

Az arthritis psoriaticás betegek egy részében az általunk és mások által is észlelt ACPA pozitivitás miatt véleményem szerint nem szükséges újra gondolni az ACPA pozitivitás jelentőségét az RA/PsA elkülönítésében. Az ACPA, ezen belül az anti-CCP és anti-MCV pozitivitás a rheumatoid arthritis igen specifikus markere.(47) Ezzel szemben az ACPA antitestek előfordulása arthritis psoriaticában lényegesen ritkább, mint rheumatoid arthritisben, illetve az antitestek nem csak PsA-ban, hanem más autoimmun (SLE, Sjögren szindróma, szisztémás sclerosis) és immunmediált betegségben (spondylitis ankylopoietica, osteoarthritis, fibromyalgia) is előfordulhatnak.(40, 41) Másfelől az antitest titerek saját és mások vizsgálataiban is általában alacsonyabbak voltak, mint az RA-ban szokásos értékek.(41) Továbbá, bár az ACPA antitestek jelenléte igen specifikus markere az RA-nak, a diagnózis felállítása mind RA mind PsA esetén komplex, több klinikai, radiológiai és laboratóriumi paramétert is figyelembe vesz. Így, a jellegzetes diagnosztikus kritériumok megléte esetén az esetleges ACPA pozitivitás sem jelent majd problémát a korrekt diagnózis felállításában. Az anti-MCV antitestek jelenléte ugyanakkor a psoriasisos betegek esetén előre jelezheti az esetleges későbbi ízületi gyulladás kialakulását, illetve az ACPA antitestek PsA-ban súlyosabb tüneteket (erozív betegség, DMARD használat szükségessége) jelezhetnek.

Irodalomjegyzék

1. Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Lowes MA, Krueger JG. Resolved psoriasis lesions retain expression of a subset of disease-related genes. *J Invest Dermatol*, 2011; 131: 391-400.
2. Kim J, Nadella P, Kim DJ, Brodmerkel C, Correa da Rosa J, et al. Histological Stratification of Thick and Thin Plaque Psoriasis Explores Molecular Phenotypes with Clinical Implications. *PLoS One*, 2015; 10: e0132454.
3. Watanabe R, Gehad A, Yang C, Scott LL, Teague JE, Schlapbach C, et al. Human skin is protected by four functionally and phenotypically discrete populations of resident and recirculating memory T cells. *Sci Transl Med*, 2015; 7: 279ra239.
4. Cheuk S, Schlums H, Gallais Serezal I, Martini E, Chiang SC, Marquardt N, et al. CD49a Expression Defines Tissue-Resident CD8+ T Cells Poised for Cytotoxic Function in Human Skin. *Immunity*, 2017; 46: 287-300.
5. Cheuk S, Wiken M, Blomqvist L, Nylen S, Talme T, Stahle M, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol*, 2014; 192: 3111-3120.
6. Kepiro L, Szell M, Kovacs L, Keszthelyi P, Kemeny L, Gyulai R. Genetic risk and protective factors of TNFSF15 gene variants detected using single nucleotide polymorphisms in Hungarians with psoriasis and psoriatic arthritis. *Hum Immunol*, 2014; 75: 159-162.
7. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet*, 2008; 4: e1000041.
8. Bowes J, Barton A. The genetics of psoriatic arthritis: lessons from genome-wide association studies. *Discov Med*, 2010; 10: 177-183.
9. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayeart R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol*, 2013; 74: 1333-1338.
10. Takahashi H, Tsuji H, Minami-Hori M, Miyauchi Y, Iizuka H. Defective barrier function accompanied by structural changes of psoriatic stratum corneum. *J Dermatol*, 2014; 41: 144-148.
11. Grice K, Sattar H, Baker H. The cutaneous barrier to salts and water in psoriasis and in normal skin. *Br J Dermatol*, 1973; 88: 459-463.
12. Brazzelli V, Barbagallo T, Prestinari F, Rona C, De Silvestri A, Trevisan V, et al. Non-invasive evaluation of tacalcitol plus puva versus tacalcitol plus UVB-NB in the treatment of psoriasis: "right-left intra-individual pre/post comparison design". *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2005; 18: 755-760.
13. Verzeaux L, Vyumvuhore R, Boudier D, Le Guillou M, Bordes S, Essendoubi M, et al. Atopic skin: In vivo Raman identification of global molecular signature, a comparative study with healthy skin. *Exp Dermatol*, 2017.
14. Gonzalez FJ, Valdes-Rodriguez R, Ramirez-Elias MG, Castillo-Martinez C et al. Noninvasive detection of filaggrin gene mutations using Raman spectroscopy. *Biomed Opt Express*, 2011; 2: 3363-6.
15. Miyara M, Yoshioka Y, Kitoh A, Shima T, Wing K, Niwa A, et al. Functional delineation and differentiation dynamics of human CD4+ T cells expressing the FoxP3 transcription factor. *Immunity*, 2009; 30: 899-911.
16. Vukmanovic-Stejić M, Zhang Y, Cook JE, Fletcher JM, McQuaid A, et al. Human CD4+ CD25hi Foxp3+ regulatory T cells are derived by rapid turnover of memory populations in vivo. *J Clin Invest*, 2006; 116: 2423-33.
17. Smigielski KS, Richards E, Srivastava S, Thomas KR, Dudda JC, Klonowski KD, et al. CCR7 provides localized access to IL-2 and defines homeostatically distinct regulatory T cell subsets. *J Exp Med*, 2014; 211: 121-136.
18. Di Ianni M, Del Papa B, Cecchini D, Bonifacio E, et al. Immunomagnetic isolation of CD4+CD25+FoxP3+ natural T regulatory lymphocytes for clinical applications. *Clin Exp Immunol*, 2009; 156: 246-53.
19. Mandapathil M, Lang S, Gorelik E, Whiteside TL. Isolation of functional human regulatory T cells (Treg) from the peripheral blood based on the CD39 expression. *J Immunol Methods*, 2009; 346: 55-63.
20. Wang R, Kozhaya L, Mercer F, Khaitan A, Fujii H, Unutmaz D. Expression of GARP selectively identifies activated human FOXP3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106: 13439-13444.
21. Garaczi E, Ferenczi K, Yan C, Goodman W, Sugiyama H, Gyulai R, et al. Glycoprotein A repetition predominant: a novel marker of human CD4+CD25high+ regulatory T cells (conference abstract). *Journal of Investigative Dermatology*, 2005; 124: A117.
22. Garaczi E, Sugiyama H, Gyulai R, Cooper K, McCormick T, University CWR, inventors; Methods and reagents for identifying/isolating t regulatory (treg) cells and for treating individuals. 2006 2006-10-5.
23. Probst-Kepper M, Balling R, Buer J. FOXP3: required but not sufficient. the role of GARP (LRRC32) as a safeguard of the regulatory phenotype. *Curr Mol Med*, 2010; 10: 533-539.
24. Stockis J, Colau D, Coulie PG, Lucas S. Membrane protein GARP is a receptor for latent TGF-beta on the surface of activated human Treg. *Eur J Immunol*, 2009; 39: 3315-3322.
25. Tran DQ, Andersson J, Wang R, Ramsey H, Unutmaz D, Shevach EM. GARP (LRRC32) is essential for the surface expression of latent TGF-beta on platelets and activated FOXP3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009; 106: 13445-13450.

26. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*, 2005; 174: 164-173.
27. Cevikbas F, Wang X, Akiyama T, Kempkes C, Savinko T, Antal A, et al. A sensory neuron-expressed IL-31 receptor mediates T helper cell-dependent itch: Involvement of TRPV1 and TRPA1. *J Allergy Clin Immunol*, 2014; 133: 448-460.
28. Liu B, Escalera J, Balakrishna S, Fan L, Caceres AI, Robinson E, et al. TRPA1 controls inflammation and pruritogen responses in allergic contact dermatitis. *Faseb j*, 2013; 27: 3549-3563.
29. Oh MH, Oh SY, Lu J, Lou H, Myers AC, Zhu Z, et al. TRPA1-dependent pruritus in IL-13-induced chronic atopic dermatitis. *J Immunol*, 2013; 191: 5371-5382.
30. Bertin S, Aoki-Nonaka Y, Lee J, de Jong PR, Kim P, Han T, et al. The TRPA1 ion channel is expressed in CD4⁺ T cells and restrains T-cell-mediated colitis through inhibition of TRPV1. *Gut*, 2016.
31. Bertin S, Aoki-Nonaka Y, de Jong PR, Nohara LL, Xu H, Stanwood SR, et al. The ion channel TRPV1 regulates the activation and proinflammatory properties of CD4⁺ T cells. *Nat Immunol*, 2014; 15: 1055-1063.
32. Richer V, Roubille C, Fleming P, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, et al. Psoriasis and Smoking: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis With Qualitative Analysis of Effect of Smoking on Psoriasis Severity. *J Cutan Med Surg*, 2015.
33. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 2014; 170: 304-314.
34. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol*, 2012; 175: 402-413.
35. Lee EJ, Han KD, Han JH, Lee JH. Smoking and risk of psoriasis: A nationwide cohort study. *J Am Acad Dermatol*, 2017; 77: 573-575.
36. Sokolove J, Wagner CA, Lahey LJ, Sayles H, Duryee MJ, Reimold AM, et al. Increased inflammation and disease activity among current cigarette smokers with rheumatoid arthritis: a cross-sectional analysis of US veterans. *Rheumatology (Oxford)*, 2016; 55: 1969-1977.
37. Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol*, 2011; 165: 1162-1168.
38. Lee J, Luria A, Rhodes C, Raghu H, Lingampalli N, Sharpe O, et al. Nicotine drives neutrophil extracellular traps formation and accelerates collagen-induced arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2017; 56: 644-653.
39. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, Kallberg H, Bengtsson C, Grunewald J, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 38-46.
40. Bogliolo L, Alpini C, Caporali R, Scire CA, Moratti R, Montecucco C. Antibodies to cyclic citrullinated peptides in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, 2005; 32: 511-515.
41. Fabien N, Olsson NO, Goetz J, Johanet C, Escande A, Bardin N, et al. Prevalence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide in patients with rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis: a French multicenter study. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2008; 34: 40-44.
42. Alenius GM, Berglin E, Rantapaa Dahlqvist S. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 398-400.
43. Inanc N, Dalkilic E, Kamali S, Kasapoglu-Gunal E, Elbir Y, Direskeneli H, et al. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*, 2007; 26: 17-23.
44. Senshu T, Kan S, Ogawa H, Manabe M, Asaga H. Preferential deimination of keratin K1 and filaggrin during the terminal differentiation of human epidermis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996; 225: 712-719.
45. Ishida-Yamamoto A, Senshu T, Takahashi H, Akiyama K, Nomura K, Iizuka H. Decreased deiminated keratin K1 in psoriatic hyperproliferative epidermis. *J Invest Dermatol*, 2000; 114: 701-705.
46. Korendowycz E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2005; 44: 1056-1060.
47. Whiting PF, Smidt N, Sterne JA, Harbord R, Burton A, Burke M, et al. Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*, 2010; 152: 456-464.

Pécs, 2017. szeptember 15.

Dr. Gyulai Rolland, PhD
egyetemi tanár