

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
SZENT-GYÖRGYI ALBERT ORVOSTUDOMÁNYI KAR
BŐRGYÓGYÁSZATI ÉS ALLERGIOLÓGIAI KLINIKA
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYI DOKTORI ISKOLA

GENETIKAI VIZSGÁLATOK PSORIASISBAN

Ph.D. értekezés tézisei

Dr. Képiró László



Témavezetők:
Prof. Dr. Széll Márta
Prof. Dr. Gyulai Rolland

Szeged

2023.

A dolgozat alapját képező publikációk listája

- I. **Képiró L**, Széll M, Kovács L, Keszthelyi P, Kemény 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;Feb;75(2):159-62. doi: 10.1016/j.humimm.2013.11.006. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24269700.
IF: 2.138 (Q2) (Independent citation: 22 Self citation: 2 Cumulative: 24)
- II. **Képiró L**, Széll M, Kovács L, Keszthelyi P, Kemény L, Gyulai R. The association of *HLA-C* and *ERAP1* polymorphisms in early and late onset psoriasis and psoriatic arthritis patients of Hungary. *Postepy Dermatol Alergol* 2021;Feb;38(2):43-51. doi: 10.5114/ada.2021.104277. Epub 2021 Mar 10. PMID: 34408565.
IF: 1.664 (Q2) (Independent citation: 2 Self citation: 0 Cumulative: 2)

Egyéb publikációk

- III. Dalmády S, Kiss M, **Képiró L**, Kovács L, Sonkodi G, Kemény L, Gyulai R. Higher levels of autoantibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis than in patients with psoriasis vulgaris. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:474028. doi: 10.1155/2013/474028. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23573111.
IF: 2.934 (Q2) (Independent citation: 25 Self citation: 2 Cumulative: 27)

- IV. Mahil SK, Twelves S, Farkas K, Setta-Kaffetzi N, Burden AD, Gach JE, Irvine AD, **Képiró L**, Mockenhaupt M, Oon HH, Pinner J, Ranki A, Seyger MMB, Soler-Palacin P, Storan ER, Tan ES, Valeyrie-Allanore L, Young HS, Trembath RC, Choon SE, Szell M, Bata-Csorgo Z, Smith CH, Di Meglio P, Barker JN, Capon F. AP1S3 Mutations Cause Skin Autoinflammation by Disrupting Keratinocyte Autophagy and Up-Regulating IL-36 Production. *J Invest Dermatol* 2016;Nov;136(11):2251-2259. doi: 10.1016/j.jid.2016.06.618. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27388993.
IF: 6.287 (D1) (Independent citation: 77 Self citation: 7 Cumulative: 84)
- V. Rózsa T, **Képiró L**, Mareczky Zs, Varga E, Korom I, Husz S, Kemény L, Bata-Csörgő Zs, Cutan polyarteritis nodosa esete. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2014;90:4 pp.162-165.,4 p.
IF: 0 (Independent citation: 0 Self citation: 0 Cumulative: 0)
- VI. Gubán B, Kui R, **Képiró L**, Bebes A, Groma G, Kemény L, Bata-Csörgő Zs, Abnormális STAT1 aktivitás pikkelysömörben. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2016;92:1 pp.18-21.,4 p.
IF: 0 (Independent citation: 0 Self citation: 0 Cumulative: 0)
- VII. **Képiró L**, Kinyó Á, Kemény L, Bata-Csörgő Zs, Zoon plazmasejtes balanitis. *Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle* 2017;93(2).pp.79-81.,ISSN 0006-7768.
IF: 0 (Independent citation: 0 Self citation: 0 Cumulative: 0)

1. Bevezetés

A pikkelysömör (psoriasis) egy idült, multifaktorális, T-sejt mediált gyulladásoos bőrbetegség, mely a népesség 2-3%-át érinti. A psoriasis típusos bőrtünetei a megvastagodott, pikkelyesen hámló erythemas plakkok. A plakkos psoriasis mellett megkülönböztetünk inverz, guttált és erythodermiás psoriasist. A pustuláris psoriasis egy teljes különböző megjelenésű betegség steril pustulákkal a testen vagy csak az ujjakon, tenyereken és talpakon.

Az I. típusa (korai megjelenésű psoriasis- early onset psoriasis - EO-PV) 40 éves kor előtt kezdődik, rosszabb a prognóza mint a II. típusnak (késői megjelenésű psoriasis – late onset psoriasis –LO-PV), gyakoribb a családi halmozódás és a *HLA-C*06* pozitivitás. A pikkelysömörös betegek 75%-a a korai megjelenésű csoportba tartozik. A késői megjelenésű psoriasis 40 éves kor felett jelentkezik kevésbé súlyos klinikai tünetekkel és ritkább családi halmozódással jár.

A pikkelysömörrre hajlamosító legfőbb faktor (*PSORS1*) a 6-os kromozómán található. Ez a lókus tartalmazza a *HLA-B13* and *HLA-Cw6* alléleket, melyek a legfontosabb genetikai hajlamosítók tényezők. Számos gén egyetlen nukleotidot érintő polimorfizmusát (SNP) azonosították már a pikkelysömörrre hajlamosító fakorként; a *HLA-Cw*0602*, *IL23R*, *LCE3C*, *LCE3B-del*, *TNFSF15*, *ERAP1*, *TNIP1*, *RNF113*, *IFIH1*, *IL23R*, *IL12B* és a *TYK2* géneket, az IL-23/IL-17 citokin hálózatot és a tumor nekrozis faktor (TNF) útvonalat (pl. IL-12, IL-17, IL-23 és TNF- α). Azonban úgy tűnik, hogy a pustuláris psoriasis genetikailag is különböző, főleg az *IL36RN*, *APIS3* és a *CARD14* génekkal hozható összefüggésbe.

Az arthritis psoriatica egy szeronegatív, ízületeket érintő gyulladás, mely a pikkelysömörös betegek 25%-át érinti különböző mértékű oligoarthritis, polyarthritis és spondylitis formájában. Típusos megjelenési formái a dactylitis, az interphalangealis ízületi gyulladás, az arthritis

mutilitans és az enthesitis is. Főleg a CASPAR (classification criteria for psoriatic arthritis) kritériumok alapján állítják fel a diagnózist.

Az arthritis psoriatica összefüggésben áll a *HLA-B*27*, *HLA-B13*, *HLA-B57*, *HLA-B39*, *HLA-Cw6* és a *HLA-Cw7* allélekkel, az IL-23/IL-17 citokin hálózattal és a TNF útvonallal (pl. IL-12, IL-17, IL-23 és TNF- α).

Úgy tűnik, hogy a tumor nekrozis faktor alfa (TNF α) az egyik legfontosabb kiváltója a limfociták és a keratinociták zavart aktiválódásának és kulcs citokinként szerepel a psoriasis és az arthritis psoriatica pathomechanizmusában. A tumor nekrozis faktor szupercsalád 15-ös számú fehérjéje (TNFSF15, melyet más néven TNF szupercsalád A ligandként - TL1A és vascularis endotheliális sejt növekedést gátlóként - VEGI ismerjük) egy TNF-szerű faktor, mely főleg az endothel sejteken jelenik meg. TNFSF15 gátolja az endothel sejt és az endothel progenitor sejt átalakulást és fokozza a T-sejt aktivitást, a Th1 citokin termelést és a dendrikus sejtek érését. A TNFSF15 fontos szerepet játszik a gyulladós bélbetegségek (IBD), az atherosclerosis, a rheumatoid arthritis és a krónikus gyulladós bőrbetegségek pathomechanizmusában.

Az *endoplazmatikus retikulum aminopeptidáz 1 (ERAP1)* gén szerepét közölték spondylitis ankylopoeticában (AS), psoriasisban és Bechet-kórban. Az ERAP1 fehérje a cink metallopeptidáz enzimek M1 családjába tartozik és az endoplazmatikus retikulumba szállított fehérjék N-terminusát szabja méretre így hozzájárulva MHCI által bemutatott antigén repertoár kialakításához. A HLA-C*06:02 elősegíti a melanociták elleni autoimmun választ az autoantigének bemutatásával, psoriasisban az ERAP1 készíti a melanocita autoantigént; az NH₂-terminusnál méretre szabja a fehérjéket, amelyek így megfelelő hosszúak lesznek ahhoz, hogy a HLA-C*06:02 bemutassa azokat. Az ERAP1 fehérje szintén hozzájárul a gyulladós citokinek membránhoz kötött receptorjainak (IL-1R2, TNFR1 és IL-6R) sheddingjéhez.

Európai populációban három *ERAPI* változatot, az rs27524 (nem kódoló), az rs27432 (intron) és az rs30187 (Lys528ARG), találtak génállomány-szinten psoriasisra hajlamosító polimorfizmusként. Továbbá domináló episztaztist találtak a *HLA-Cw*0602* és az *ERAPI* rs30187 egyetlen nukleotidot érintő polimorfizmusok (Single Nucleotide Polymorphism - SNP) között. Han kínai populációban az *ERAPI* SNP-k vagy az *ERAPI* SNP-ekkel kapcsoltsági egyensúlyozatlanságban (linkage disequilibriumban – LD)) álló gén varriációk fontos szerepét igazolták a psoriasis pathogenezisében. Román *HLA-B27* pozitív arthritis psoriaticás betegek esetében szoros összefüggést találtak az rs30187 SNP és a CC rs30187/rs27044 haplotípus között. Átfogó metaanalízisek összefüggéseket mutattak ki az rs27524 és az rs30187 polimorfizmusok és a psoriasisra való hajlam között.

2. Célkitűzések

A *TNFSF15* gén szerepet játszik az immunmediált emberi betegségek széles körében, ezért a vizsgálat első részében a *TNFSF15* gén kapcsolatát terveztük vizsgálni a psoriasis és az arthritis psoriaticával.

Mivel jelenleg a psoriasist a betegség kezdete és az arthritis jelenléte alapján lehet legjobban alcsoportokra osztani, így a vizsgálat második részében feltételeztük, hogy ha a betegeket korai és késői megjelenésű psoriasisos csoportokba valamit csak bőrtünettel illetve arthritissel is rendelkező alcsoportokba osztjuk, akkor képesek leszünk új összefüggéseket találni az *ERAPI* genotípusok és a betegség fenotípusai között. Továbbá az *ERAPI* úgy tűnik, hogy *HLA* függő módon összefüggésben van különböző multifaktoriális gyulladáso betegségekkel, ezért szintén célként tűztük ki, hogy megvizsgáljuk ezekben a homogén psoriasis alcsoportokban a *HLA-Cw*0602* és az *ERAPI* közötti kapcsolatot.

3. Anyagok és módszerek

A genomikai vizsgálatokat 319 magyar kaukázusi psoriasis vulgarisos beteg (továbbiakban PsV), 200 etnikailag megegyező multifaktoriális gyulladási betegségben és IDB-ben nem szenvedő egészséges kontroll személy bevonásával végeztük. A 319 psoriasis vulgarisos betegből 105 személynél diagnosztizáltak arthritis psoriaticát (továbbiakban PsA) a CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kritériumoknak alapján. Azon psoriasisos betegek, akiknek csak bőrtüneteik voltak, a cutan psoriasis alcsoportba (továbbiakban PsC) kerültek. Azon betegek, akinél a betegség 40 éves kor előtt kezdődött, kerültek a korai megjelenésű psoriasis alcsoportba (későbbiekben EO-PsV, EO-PsA, EO-PsC), akinél pedig a betegség 40 éves kor felett kezdődött, kerültek a késői megjelenésű psoriasis alcsoportba (későbbiekben LO-PsV, LO-PsA, LO-PsC).

Genomi DNS-t izoláltunk a betegek és a kontroll személyek vénás véréből a QIAGEN (Hilden, Németország) erre a célra kifejlesztett BioRobot EZ és EZ1 DNA BLOOD kitjeivel. A *TNFSF15* gén öt SNP-jét, az *ERAPI* gén öt SNP-jét és a *HLA-Cw*0602* gén két SNP-jét genotipizáltuk polimeráz láncreakció (PCR) elvégzése után mutáció specifikus TaqMan próbával (Assay-On-Demand SNP Genotyping Kit; Applied Biosystems, Foster City, U.S.A.). A PCR reakció végén a végpontelemzést a Bio-Rad CFX 96 real-time PCR géppel (Hercules, CA) végeztük el.

A *TNFSF15* gén öt SNP-jét felhasználva állítottunk össze három haplotípust. A *HLA-C* státuszt az rs10484554 SNP genotipizálásával határoztuk meg. Az *ERAPI* gén három SNP-jét (rs30187, rs10050860, rs17482078) használtuk fel négy haplotípus összeállítására. Öt *TNFSF15*, öt *ERAPI* és két *HLA-Cw*0602* SNP és különböző *TNFSF15* és *ERAPI*

haplotípusok összefüggését vizsgáltuk EOP, LOP és arthritis psoriaticás betegcsoportokban.

A genotípusok, fő haplotípusok és SNP-k gyakoriságát χ^2 -teszttel és Fisher's exact teszttel számoltuk ki és hasonlítottuk össze az egyes csoportok között SPSS 15.0 (Chicago, IL) és Plink (v1.9) statisztikai programok segítségével. Az esélyhányadosokat (odds ratio-OR) 95%-os megbízhatósági intervallumban számoltuk. Többszörös teszteléses korrekciót használtunk minden összehasonlításhoz, amit a Benjamini-Hochberg 'FDR' eljárással végeztük az R (v3.2.3) statisztikai programmal $p < 0.05$ szignifikancia határértéket használva. A korábban már javasolt és mások által sikeresen használt 40 éves kort használtuk a betegek alcsoportokba osztásához a betegség kezdete szerint.

4. Eredmények

4.1.1. *TNFSF15* SNP genotípusok eloszlása az egészséges kontroll személyek és a betegek között

Az rs6478109 *TNFSF15* SNP genotípus eloszlása szignifikáns különbséget ($p=0,0052$) mutatott, amikor a PsV betegek csoportját hasonlítottuk össze az egészséges kontroll személyek csoportjával. Amikor a PsC betegek csoportját hasonlítottuk össze az egészséges kontroll személyek csoportjával, akkor a szignifikancia értéke $p=0,0046$ lett. A psoriasisos betegek között nagyobb arányban találtunk a *TNFSF15* rs6478109 ritka allélra heterozigóta személyeket mint az egészséges kontroll személyek között. Azonban ezen SNP genotípus eloszlása nem mutatott szignifikáns különbséget az egészséges kontroll személyek és a PsA betegek csoportja között. A másik négy SNP (rs3810936, rs6478108, rs7848647, rs7869487)

genotípus eloszlása sem mutatott szignifikáns különbséget az egészséges kontroll személyek és a PsV, PsC, PsA betegek csoportjai között.

4.1.2. A fő *TNFSF15* haplotípusok eloszlása az egészséges kontroll személyek és a betegek között

Szignifikáns különbséget ($p=0,0041$) mutatott a *TNFSF15* Haplotype C (rs3810937/rs6478108/rs6478109/rs7848647/rs7869487-AGTAA) haplotípus eloszlása az egészséges kontroll személyek és a PsV betegek csoportja között. Amikor a PsC betegek csoportját összehasonlítottuk az egészséges kontroll személyek csoportjával, akkor a $p=0,0250$ szignifikancia értéket találtunk, és közöl szignifikáns volt az érték ($p=0,0524$), amikor a PsA betegek csoportját hasonlítottuk össze az egészséges kontroll személyek csoportjával. Más szignifikáns különbséget nem találtunk összehasonlítva a Haplotype A and B (rs3810937/rs6478108/rs6478109/rs7848647/rs7869487-GACGA és AGTAG) haplotípusok eloszlását az egészséges kontroll személyek és a psoriasisos és az arthritis psoriaticás betegek csoportjai között.

4.2.1. AZ *ERAP1* és a *HLA-C* SNP genotípusok eloszlása az egészséges kontroll személyek és a betegek között

A *HLA-C* rs10484554 SNP genotípus eloszlása szignifikánsan ($p=5,9 \times 10^{-5}$) különbözik a PsV betegek és az egészséges kontroll személyek csoportja között. A mutáns *HLA-Cw*0602* allélt (rs10484554 SNP) hordozók aránya szignifikánsan magasabb a PsV betegek között mint az egészséges kontroll személyek között (58.3% és 36.5%). A másik öt *ERAP1* SNP (rs27524, rs27525, rs30187, rs17482078, rs10050860) és az rs10484545 *HLA-C* SNP esetében nem volt statisztikailag kimutatható

különbség a genotípusok eloszlásában az egészséges kontroll személyek és a PsV betegek csoportja között.

A *HLA-C* rs10484554 SNP genotípus eloszlása szignifikánsan különbözött a PsC ($p=0,0007$) és a PsA ($p=0,0007$) betegek csoportjai és az egészséges kontroll személyek csoportja között. A PsA betegek csoportjában (de a PsC betegek csoportjában nem) a három *ERAPI* SNP (rs10050860, rs27525 és rs17482078) genotípus eloszlása szignifikáns különbséget mutatott ($p=0,0252$, $p=0,0453$, $p=0,0453$). Mindhárom SNP esetében a vad allélt hordozó betegek aránya magasabb volt az egészséges kontroll személyek csoportjához képest, ami azt sugallja, hogy ezen SNP-k ritka allélja lehet, hogy védelmet nyújt az arthritis psoriaticára való fogékonyással szemben. Nem találtunk különbséget az *ERAPI* rs27524 és rs30187 SNP-k és a *HLA-C* rs10484545 SNP esetében az egészséges kontroll személyek csoportja és a psoriasisos betegek csoportjai között, még akkor sem, ha az arthritis psoriaticás betegeket kiválogattuk.

További alcsoportokba osztottuk a betegeket a betegség kezdete szerint (korai és késői megjelenésű forma). Csak a *HLA-C* rs10484554 SNP esetében találtunk szignifikáns különbséget a korai megjelenésű csoportban. A betegek további alcsoportokba sorolása sem eredményezett további szignifikáns különbségeket az rs10484545 *HLA-C* SNP esetében. Az *ERAPI* (rs10050860, rs27525 and rs17482078) SNP-ék esetében, melyekről korábban kiderült, hogy összefüggésben állnak az arthritis psoriatica kialakulásával, az alcsoportokra osztása után csak a tendenciát ($p=0,0663$, $p=0,0663$ és $p=0,0997$) sikerül igazolnunk az EO-PsA kialakulásával kapcsolatban.

4.2.2. AZ *ERAPI* haplotípusok eloszlása az egészséges kontroll személyek és a betegek között

Az *ERAPI* rs17482078, rs10050860, rs30187 és rs2287987 SNP-k szoros kapcsoltsági egyensúlyozatlanságban (LD) állnak egymással. Ezért megvizsgáltuk, hogy az rs17482078/rs10050860/rs30187 haplotípusai összefüggésben állhatnak-e a psoriasisra való hajlammal. Azt találtuk, hogy az *ERAPI* Haplotype B (rs17482078/rs10050860/rs30187-CCT) hajlamosító faktorként szerepel a LO-PsV ($p=0,0409$) és a LO-PsA ($p=0,0413$) kialakulásában.

4.2.3. *HLA-C* and *ERAPI* közötti kölcsönhatások a betegcsoportokban

Korábbi publikációkból tudjuk, hogy az *ERAPI* variációi befolyásolják a psoriasisra való hajlamot különösen azokban a személyekben, akik hordozzák a *HLA-C* hajlamosító allélt, ezért mi a *HLA-C* pozitív psoriasisos és arthritis psoriaticás betegek körében vizsgáltuk az *ERAPI* SNP-k előfordulását. Az *ERAPI* SNP-k előfordulását *HLA-C* pozitív (legalább egy rs10484554 hajlamosító allélt hordozó) személyek és *HLA-C* negatív személyek között hasonlítottuk össze. Az *ERAPI* rs27524 SNP *HLA-C* pozitív személyekben 1,74-szeresére növeli a kockázatot psoriasis ($p=0,0454$) és 2,33-szorosára az arthritis psoriatica ($p=0.0185$) kialakulására. Az *ERAPI* rs27525 SNP 58%-kal csökkentette az arthritis psoriatica kialakulásának kockázatát *HLA-C* pozitív személyekben ($p=0,0339$). Úgy tűnik, hogy az *ERAPI* rs27525 SNP védi a *HLA-C* pozitív személyeket az arthritis psoriaticára való fogékonysággal szemben. Egyéb összefüggéseket nem találtunk az *ERAPI* rs30187, rs10050860 és rs17482078 SNP-k esetében a *HLA-C* pozitív személyek között, még akkor sem, amikor a betegeket korai és késői megjelenésű betegcsoportokba soroltuk.

5. Értékelés

Elsőként közöltük a *TNFSF15* gén variációinak vizsgálatát magyar populációban. Eredményeik alapján elmondható, hogy a *TNFSF15* gén rs6378109 SNP-je hozzájárul a psoriasis kialakulásához és ez a hajlam sokkal erősebb, ha a psoriasisban vagy az arthritis psoriaticában szenvedő betegeket külön elemezzük. Szignifikáns különbséget találtunk a *TNFSF15* Haplotype C eloszlásában az egészséges kontroll személyek és a PsC betegek csoportja között. A Haplotype C aránya magasabb volt az egészséges kontroll személyek csoportjában mint a psoriasisos csoportban. Ez az eredmény azt sejteti, hogy a Haplotype C védelmet nyújthat a psoriasisra való fogékonysággal szemben.

A psoriasis összefüggésben van a *PSORS1* betegségre hajlamosító lókusszal az MHC1-es régióban a 6-os kromoszómán. A *PSORS1* lókuszban a *HLA-Cw6* gén mutatja a legerősebb összefüggést a psoriasisal: a betegek kb. 60%-a hordozza a *HLA-Cw*0602* allélt. A *HLA-C* pozitív betegeknél hamarabb kezdődik a betegség, nagyobb eséllyel lesz guttált vagy eruptív típusú psoriasisuk, erősebb tünetekre számíthatnak és gyakoribb fellángolásokra a felső légúti fertőzések után mint a *HLA-C* negatív társaik.

A vizsgálat második részében megerősítettük a korábban már leírt genetikai kapcsolatot a psoriasis és a *HLA-Cw6* és *ERAPI* gének között. Nagyon szoros kapcsolatot találtunk a *HLA-Cw*0602* rs10484554 SNP és a PsV között, és ez a kapcsolat még a PsC és a PsA alcsoportokban is jelentős volt. Érdekes módon csak az EO-PsV csoportban találtunk összefüggést *HLA-C*-vel. Az *ERAPI* rs27525, rs17482078 and rs10050860 SNP-k ritka alléljait hordozó betegek aránya magasabb volt az egészséges kontroll személyek csoportjához képest, ami azt sugallja, hogy ezen SNP-k ritka alléljai lehet, hogy védelmet nyújtanak a psoriasisra való fogékonysággal szemben. Ezek az összefüggések szintén megfigyelhetők voltak, amikor a

psoriasisos betegek alcsoportjait az alapján vizsgálatuk, hogy van-e arthritisük vagy nincs. A betegek beosztása a betegség kezdete alapján korai (<40 év) vagy késői (≥40 év) megjelenésű betegségekre azt eredményezte, hogy ezen SNP-k vizsgálata során még erősebb kapcsolat igazolódott a korai megjelenésű betegségekkel.

Azok az arthritis psoriaticás betegek, különösen a korai megjelenésű csoportban, akik hordozzák az *ERAPI* rs27525 és rs17482078 SNP-eket, úgy tűnik védettek lehetnek a betegségekre való fogékonysággal szemben. Azon személyek, akik az *ERAPI* rs10050860 SNP ritka allélját hordozzák lehet, hogy védettek a psoriasisra való fogékonysággal szemben, különösen akkor ha arthritis psoriaticájuk is van és betegségük korán kezdődött. A fenti eredmények alapján elmondható, hogy ezen három SNP (rs27525, rs17482078, rs10050860) hordozása védelmet nyújthat az arthritis psoriaticára való fogékonysággal szemben.

A belga spondylitis ankylopoeticás populációban rizikó faktorként talált rs17482078/rs10050860/rs30187-CCT haplotípust, a mi vizsgálatukban Haplotype B-ként (rs17482078/rs10050860/rs30187-CCT) jelöltük és rizikófaktorként azonosítottuk a LO-PsV ($p=0,0409$) és a LO-PsA ($p=0,0413$) betegek csoportjaiban. A Haplotype A (rs17482078/rs10050860/rs30187-CCC), Haplotype C (rs17482078/rs10050860/rs30187-TTC) és Haplotype D (rs17482078/rs10050860/rs30187-TTC) haplotípusok esetében nem találtunk kapcsolatot a psoriasisal és az arthritis psoriaticával. Ezen adatok alapján elmondható, hogy a Haplotype B-nek, mely a spondylitis ankylopoetica esetében rizikófaktorként szerepel, a psoriasisban az arthritis megjelenésében lehet szerepe.

Teljesgenom-asszociációs vizsgálatok (GWAS) összefüggést találtak az *ERAPI* SNP-k és a *HLA-C* státusz között. Vizsgálatunkban az *ERAPI* rs27524 SNP *HLA-C* pozitív személyekben 1,74-szeres

kockázatemelkedést eredményezett a PsV ($p=0,0454$) és 2,33-szoros kockázatemelkedést eredményezett a PsA ($p=0,0185$) betegségre való hajlam kialakulásában. Azonban adataink alapján az rs27524 SNP önmagában nem áll kapcsolatban a PsV-re vagy a PsC-ra való fogékonyság kialakulásával és csak egy tendenciát találtunk arra, hogy hajlamosító faktor lehet LO-PsA-ra. Az *ERAPI* rs27525 SNP a *HLA-C* pozitív beteg körében 58%-kal csökkentette az arthritis psoriatica kialakulásának kockázatát ($p=0,0339$); ezért a két SNP együttes jelenléte védelmet nyújthat arthritis psoriaticára való fogékonysággal szemben.

6. Összefoglalás

Eredményeink alapján elmondható, hogy a *TNFSF15*, *ERAPI* és *HLA-C* gének genetikai variációi hozzájárulhatnak az immunmediált, multifaktoriális psoriasis bőrbetegség pathogeneziséhez különösen akkor, ha a betegség megjelenésének idejét is figyelembe vesszük. A *HLA-Cw*0602*-t hordozó személyek esetében nagyobb eséllyel fog a betegség korán, 40 éves kor előtt megjelenni, megerősítve a 40 éves korhatárt mint egy megfelelő biológiai tényezőt a pikkelysömörös betegek genetikai alcsoportokba osztásához. A teljes psoriasisos betegcsoportot különböző klinikai szempontok szerint alcsoportokra osztottuk; betegség kezdete, arthritis jelenléte vagy hiány. Ezzel az újszerű és gondos csoportosítással lehetőség nyílt új szempontok alapján vizsgálnunk a pikkelysömört.

Végezetül az eredményeink értelmezése az irodalmi adatok ismeretében azt sugallja, hogy az immunrendszert irányító gének polimorfizmusai kulcsfontosságúak számtalan multifaktoriális gyulladós betegségben és az etnikai hovatartozást is figyelembe kell vennünk vizsgálataink során.

7. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom témavezetőimnek, Prof. Dr. Széll Mártának és Prof. Dr. Gyulai Rollandnak, akik támogattak és segítettek a tudományos munkában. Hálás vagyok a tudományos útmutatásukért, nagy szakértelmükért, tanácsaikért, segítségükért és türelmükért.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Kemény Lajosnak a nagyszerű lehetőségért, hogy a Klinikán készíthettem el PhD munkám. Hálás vagyok a támogatásáért és az útmutatásért.

Köszönöm együttműködő partnereinknek, Dr. Kovács Lászlónak, Dr. Keszthelyi Péternek és Dr. Kui Róbertnek, hogy biztosították a genetikai vizsgálatokhoz felhasznált vérmintákat.

További köszönettel tartozom Tanácsné Bajkán Andreának a kísérletekben nyújtott segítségért, Viharosné Dósa-Rácz Évának, Oláh Péternek, Farkas Katalinnak és Tripolszki Kornéliának a statisztikai vizsgálatokkal és az *in silico* transzkripció faktor kötő elemzéssel kapcsolatos tanácsokért, valamint Martinovits Eszternek a tézis elkészítésében nyújtott segítségéért.

Hálásan köszönöm családomnak és barátaimnak a biztatást, a türelmüket, a feltétel nélküli támogatásukat és szeretetüket.

A munka a következő kutatási pályázatokkal valósult meg: OTKA NK77434, OTKA K73548, OTKA K105985 és TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV, TÁMOP-4.2.2-B-10/1-2010-0012.