

*DOTE Bőrgyógyászati Klinika (igazgató: Hunyadi János dr., egyetemi tanár)
és III. Belgyógyászati Klinika¹ (igazgató: Szegedi Gyula dr., egyetemi tanár)*

Az UV sugárzás hatása a La és Ro antigén-mRNS-ek expressziójára humán keratinocitákban: kapcsolata autoimmun betegségekkel

Effect of UV irradiation on the expressions of La and Ro antigen-mRNAs in human keratinocytes relationship with autoimmun diseases

SZEGEDI ANDREA DR., BAKOS BEÁTA DR., HUNYADI JÁNOS DR., SEBŐK PÉTER¹, SEMSEI IMRE DR.¹

ÖSSZEFOGLALÁS

Az La/SS-B és Ro/SS-A autoantigének ellen termelődő antitestek nem csupán diagnosztikai értékűek, de patogenetikai szerepet is játszhatnak több autoimmun betegségben (Sjögren-szindróma, subacut cutan lupus erythematosus stb.), ahol az UV-sugárzás közismerten indukáló kofaktor-ként szerepel. Célul tűztük ki annak tanulmányozását, hogy 20 mJ/cm² UV-B sugárdózis hatására hogyan változik a HaCaT sejtekben a Ro ill. az La antigén expressziója. Ennek során 3 Ro [46 kD (kalretikulín), 52 kD, 60 kD], valamint az La alternatív mRNS-vágás során keletkező 2 La forma mRNS szintjének változását vizsgáltuk. A különböző mRNS-ek bazális szintjének megállapítása után a polimeráz láncreakció technikával végrehajtott méréseink eredményei azt mutatják, hogy az 52 kD és 60 kD Ro-mRNS szintek változatlanok maradnak a besugárzást követő 48 óra eltelte után is, míg a kalretikulín mRNS szintje emelkedik, az La exon 1' forma szintje pedig enyhe csökkenést mutat az idő előrehaladásával. Mivel az La exon 1' mRNS az NF- κ B transzkripció faktor szabályozása alatt áll, az UV-sugárzás indukálta aktív oxigénfajta szerepet játszhatnak az mRNS szint változásában. Ismerve az NF- κ B elemnek és az La autoantigének immunbetegségekben betöltött szerepét, az La exon 1' mRNS szintben végbe ment eltérés része lehet egyes autoimmun betegségek etiológiájának.

Kulcsszavak:

autoimmun betegségek - La és Ro antigének - UV sugárzás - génexpresszió - keratinocita

SUMMARY

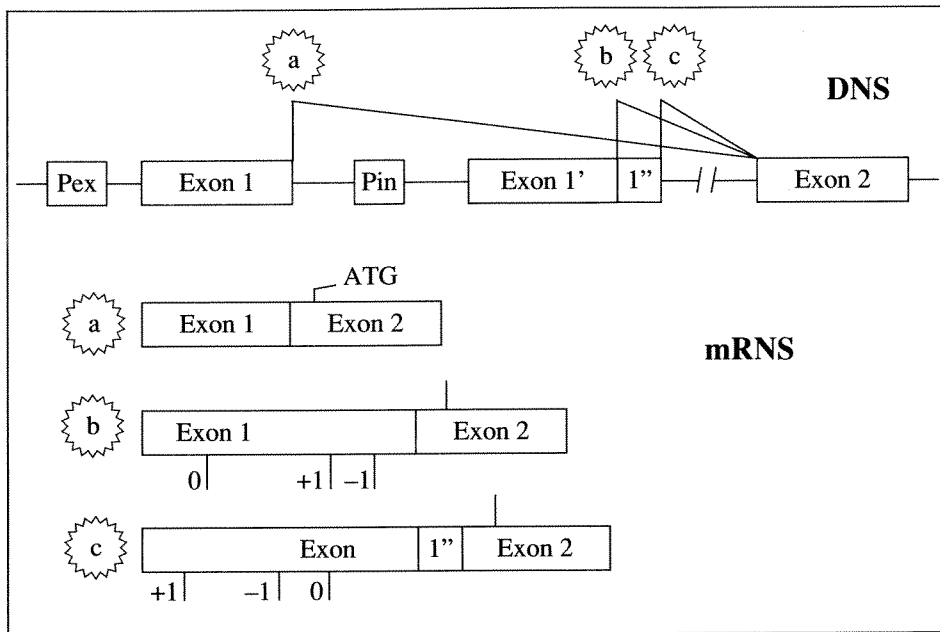
Antibodies produced against the Ro/SS-A and La/SS-B autoantigens are not only of diagnostic value but they may even play a role in the pathogenesis of several autoimmune diseases (Sjögren's syndrome, systemic subacut cutan lupus erythematosus etc.) where UV irradiation is a well known cofactor. The goal of our research was to study the possible alterations of mRNA levels of 3 different Ro species [46 kD (calreticulín), 52 kD, 60 kD] and that of 2 La species produced by alternative splicing in human keratinocytes and HaCaT cells after 20 mJ/cm² dose of UV-B irradiation. After establishing the basic mRNA levels of the Ro and La species, the results of our research done by using polymerase chain reaction technique show unaltered levels of 52 kD and 60 kD Ro mRNAs studied after 48 hrs of irradiation, but the mRNA levels of calreticulín increases, and a slight decrease of the La exon 1' mRNA levels has been revealed as a function of time. Since the La exon 1' mRNA is under the control of NF- κ B transcription factor the active oxygen species induced by UV irradiation may play a role in the change of the mRNA levels. Knowing the roles of NF- κ B and La autoantigen in immune diseases the altered mRNA levels of La exon 1' could contribute to the etiology of certain autoimmune diseases.

Key words:

autoimmune diseases - La and Ro antigens - UV irradiation - gene expression - keratinocytes

A Ro/SS-A és La/SS-B autoantigének ellen termelődő antitestek az autoimmun betegségek egy csoportjában igen nagy gyakorisággal fordulnak elő. Ide sorolható a neonatális lupus erythematosus (NLE), primer Sjögren-szindróma (pSS), a subacut cutan lupus erythematosus

(SCLE), az antinukleáris antitest (ANA) negatív szisztémás lupus erythematosus (SLE) és a homozigóta C2, C4 deficienciához társuló SLE (27). Az utóbbi évek kutatásai alapján bizonyossá vált, hogy ezen antitestek nem csupán diagnosztikai értékűek a felsorolt kórképekben,



1. ábra

Az La autoantigén három különböző mRNS formája. A 3 forma keletkezési folyamatának vázlatos bemutatása az alternatív mRNS-vágás során, valamint a 3 mRNS szerkezetének szemléltetése az 5' terminálisnál. a = exon 1 forma; b = exon 1' forma; c = exon 1'' forma. A fehérjekódoló szakasz kezdő ATG-jét (exon 2) és a többi lehetséges kezdő ATG-eket bejelöltük. A +, - és 0 jelek a 2-es exon ATG-jéhez viszonyított pozícióeltéréseket jelölik.

de patogenetikai szerepet is játszanak a tünetek kialakulásában (36, 24). Ezt támasztja alá pl. az a tény is, hogy NLE-ben az anyából a placentán átjutó keringő anti-Ro antitestek a magzat szervezetében veleszületett szív ingerületvezetési zavarhoz és SCLÉ-hez hasonló bőrtünetek kialakulásához vezetnek, és néhány hónap után az anyai antitest szintjének csökkenésével párhuzamosan a bőrtünetek nyomtalanul eltűnnek (22). Emellett immundeficiens egerekbe iv. adott Ro ellenes antitestek kötődnek a beültetett humán bőr bazális keratinocitáihoz, és SCLÉ-hez hasonló immunfluorescens képet hoznak létre, s ez a kötődés UV fény hatására fokozódik (21). Az UV sugárzás szerepét az említett autoimmun betegségek patomechanizmusában számos vizsgálati eredmény már korábban is megalapozta (12, 23 stb.).

A Ro antigének normál esetben a sejtmagban és a citoplazmában, az La antigének pedig csak a sejtmagban lokalizálódnak, noha az La kivándorolhat a citoplazmába, s esetenként mindkét antigén a sejtfelszínre is kijut, pl. UV fény hatására (3). Az antigénkomplexumok kismolsúlyú RNS-ből, valamint La és Ro fehérje komponensekből épülnek fel (28). A Ro-nak 3 különböző gén által kódolt 46, 52 és 60 kD-os formái vannak (17, 13, 27), melyekből a 46 kD-os forma homológna bizonyult a kalretikulinnal (26). Előző munkánk szerint (37) az La antigénnek is léteznek különböző alakjai, de ezek alternatív mRNS-vágás termékei (1. ábra).

Célul tűztük ki annak tanulmányozását, hogy milyen összefüggés állhat fenn az La és Ro mRNS-ek esetleges expresszió változása és az UV sugárzásnak az említett au-

toimmun betegségekben játszott szerepe között. Ennek során vizsgáltuk, hogy az La mRNS különböző formái expresszálódnak-e normál humán keratinocitákban és a HaCaT sejtekben, valamint mértük a Ro és La mRNS formák expressziójának bazális értékét ezekben a sejtípusokban. Ezt követően az UV-B sugárzásnak a különböző Ro és La mRNS-ekre kifejtett hatását kívántuk tanulmányozni.

Módszerek

Sejtenyésztés és kezelés

Plasztikai műtét során nyert 2–6 cm² nagyságú bőr darab szubkután zsírszövetét eltávolítottuk, majd az 5 x 5 mm-es darabjait tripsziben (0,25%) emésztettük. Másnap az epidermiszből szuszpenziót nyertünk, melyet módosított DMEM (Sigma) tápfolyadékban (DMEM + 10% borjúsavó (GIBCO), 4 mM L-glutamin, 1% antibiotikum-antimikotikum) mosunk és a keratinocitákat KBM (Sigma) tápoldatban tenyésztettük tovább. A HaCaT sejteket pedig a módosított DMEM oldatban tenyésztettük.

A primer kultúrákat és a HaCaT sejteket UV-B sugárforrással (Saalman Multitester) 20 mJ/cm² dózissal sugároztuk be.

RNS izolálás és cDNS átírás

Az RNS-t a tenyésztett keratinocitákból és HaCaT sejtekből Ultraturax-szal tártuk fel Trizolban (Sigma), mely Chomczynski guanidin-tiocianát – fenol módszerén alapul (9, 10). Az RNS-t tovább tisztítottuk guanidin-hidrokloriddal (32).

Az RNS-ből reverz transzkriptáz segítségével cDNS-t készítettünk SuperScript készlet (GIBCO) segítségével.

Polimeráz lánreakció

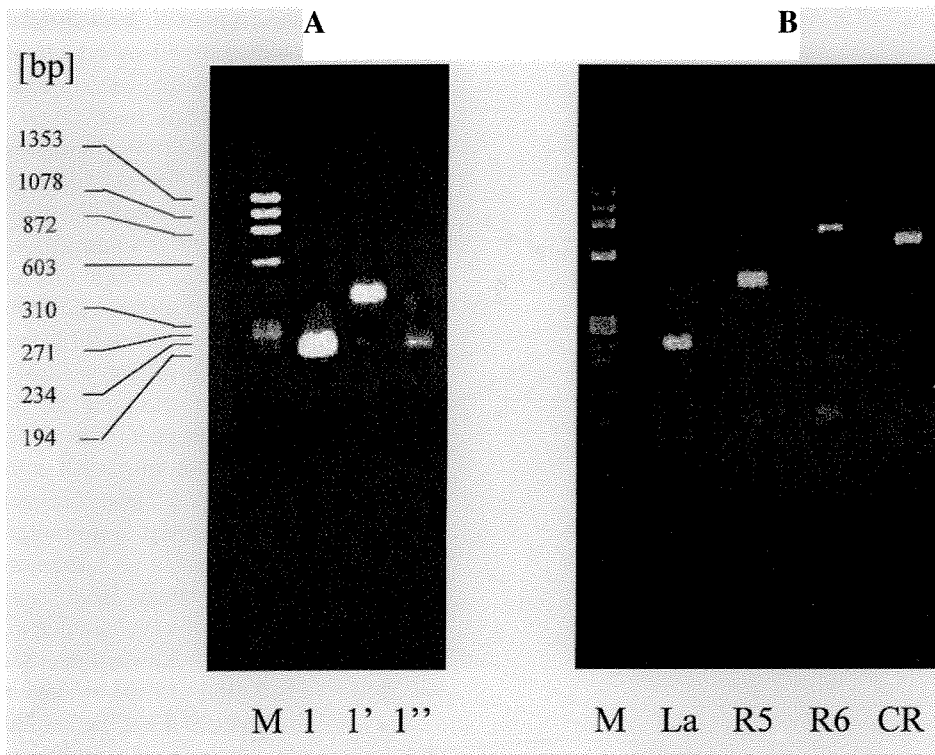
1. A Ro 46 kD-hoz tartozó (kalretikulin) mRNS erősítése: a következő primerpárt használtuk a reakcióhoz: 5': GAAACATGAGCA-GAACATCGACTGTG; 3': CAAAGTTATCATAGGCATAGAGACTACTGG, mely az eredeti cDNS szekvencia (25) 356 bázisától 1000 bázisig terjedően fogta közre az erősítendő génszakaszt, s így a termék 644 bp hosszú lett.

2. A Ro 52 kD-hez tartozó mRNS-hez az alábbi primereket alkalmaztuk: 5': TCTAGGATTCACGAGAGTTTGTGC; 3': ATCTCTCTTTTCATTTCCAGGTATGCTC. Az erősített génszakasz hossza 448 bp, az eredeti szekvencia 526–973 bázisig (8).

3. A Ro 60 kD-hoz tartozó mRNS-nél a következő primerpárral végeztük az erősítést: 5': AGTCATTTAGTCAAGAAGGCAGAAC; 3': GACCTGTCTTAAGTTTCTAATGCG. Az eredeti cDNS szekvencia (5) 417 bázisától az 1187 bázisig terjed az erősített rész, ami 771 bp hosszú terméket eredményez.

4. Az La 1 exon mRNS-nél alkalmazott primerpárok a következők voltak: 5': CTTCTGTGGCCGGAACCTTAAAG; 3': CTGTTGTTAGACGGTTCAACCTGTTG, ahol a 3' primer a többi La forma 3' primere is volt. Az eredeti cDNA szekvenciában (37) a –31-es pozíciótól a 190 bázisig terjedt az erősített rész, így 221 bp hosszú lett az erősített DNS.

5. Az La 1' exon mRNS-hez az 5' primer az alábbi volt: TTCTAGTCTCACCG-AAGGCTTGTG. A primer pozíciójából eredően (–237) az erősített rész 427 bp hosszú (37).



2. ábra

A Ro és LA mRNS-ek PCR-rel történő kimutatása.

- A. Az La autoantigén mRNS-einek kimutatása PCR-rel humán keratinocitákban. A jelintenzitás kifejezi az RNS szintek arányát. M = Φ X174 marker (Sigma); 1 = exon 1 forma; 1' = exon 1' forma; 1'' = exon 1'' forma.
- B. A Ro és La autoantigén mRNS-einek kimutatása PCR-rel humán keratinocitákban. M = Φ X174 marker (Sigma); La = az La 1 és 1' mRNS-ei; R5 = Ro 52 kD-os forma; R6 = Ro 60 kD-os forma; CR = kalretikulin.

6. Az La 1'' exon mRNS-nél alkalmazott 5' primerként a következő oligot használtuk: TTTCAGTGTGAAACGGGAAAACGTG. Az erősített DNS 428 bp hosszú.

Az erősítésnél alkalmazott körülmények az alábbiak voltak: denaturálás: 94 °C, 15"; hozzáillesztés: 65–71 °C (a primerektől függően), 15"; szintézis: 72 °C, 30", és 40–45 ciklusban végeztük a DNS erősítést Perkin Elmer 9600 készülékben, 25 μ l végtérfoogatban, Amplitaq/Stoffel polimerázzal (Perkin Elmer), annak standard oldatösszetételében.

Az erősítésekben kapott DNS-t 3%-os agaróz gélen futtattuk, majd etidium-bromiddal festve UV fényben tettük láthatóvá. A futtatás eredményét polaroid kamerával rögzítettük.

Eredmények

Keratinocitákban és HaCaT sejtekben az La antigén-mRNS 3 különböző formáját (2/a. ábra) elsőként sikerült kimutatnunk, ahol az La 1' forma expressziója lényegesen kisebb, ha azt lymphocytákhoz hasonlítjuk (nem mutatott). Kimutattuk a Ro antigén-mRNS mindhárom formáját is, ahol a bazális expresszió értéke az La 1 formához viszonyítva mindhárom Ro esetben kisebb volt (2/b. ábra), és a 60 kD-os mRNS szintje bizonyult a legkisebbnek.

Az UV sugárzás hatását a besugárzást követő 1, 3, 6 és 12 óra elteltével vizsgáltuk először, de nem tapasztaltunk változást az mRNS szintekben. Ezt követően 24 és 48 óra elteltével néztük az UV sugárzás hatását HaCaT sejtekben,

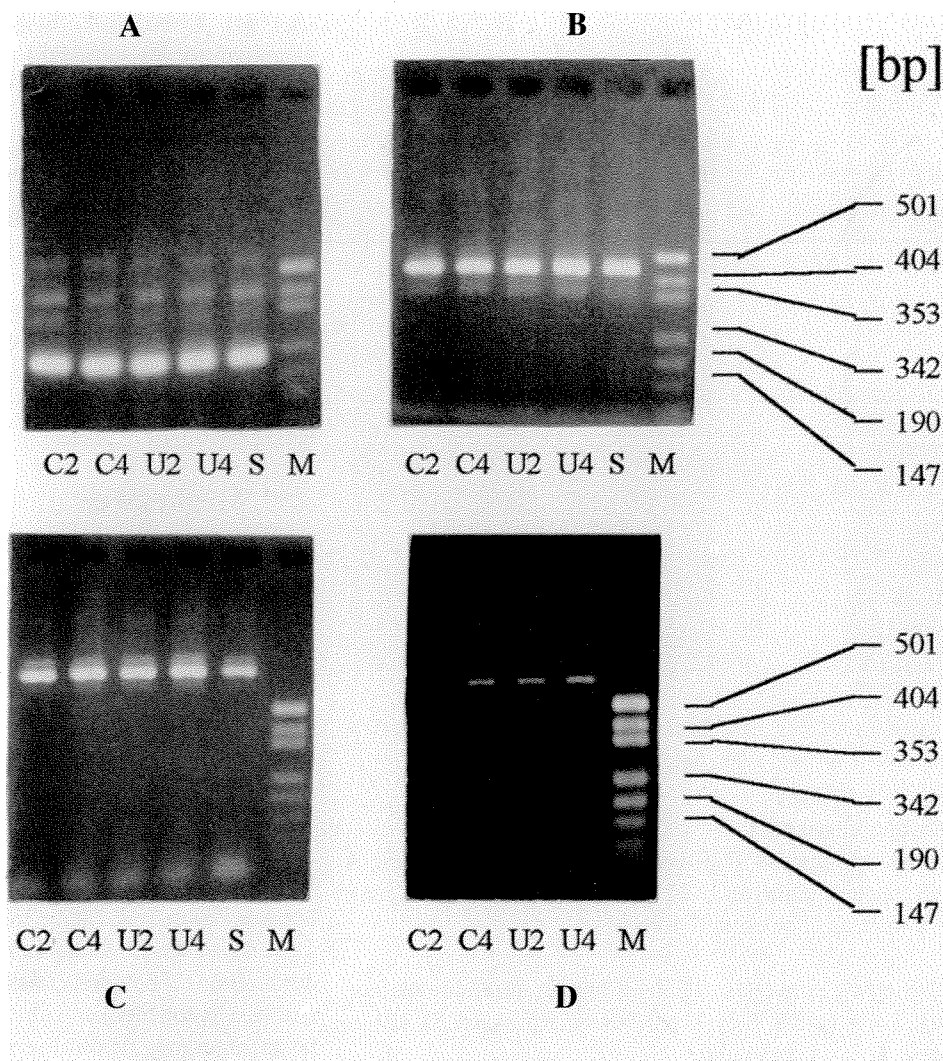
ahol azt tapasztaltuk, hogy megnövekedett a kalretikulin mRNS szintje a besugározatlan kontrollokhoz képest (3/d. ábra). Emellett némileg lecsökkent az La exon 1' mRNS szintje a besugárzás utáni 24 és 48 óra elteltével (3/a. ábra), míg az La 1 forma expressziója nem változott. Nem láttunk számottevő változást a Ro 52 és 60 kD-os formáinak mRNS szintjében sem (3/b. és c. ábrák).

Megbeszélés

Először 1969-ben Clark és mtsai (11) mutatták ki humán szöveti extraktumban immunodiffúziós módszerrel egy új antigén jelenlétét, mely SLE-s és Sjögren-szindrómás betegek szérumával adott reakciót. Azóta az Ro/SS-A antigén 3 különböző génjét, hasonlóan az La antigének különböző formáihoz, már részleteiben is leírták (37, 33, 15). A Ro és La antigének autoimmun betegségekben betöltött patogenetikai szerepe azonban még távolról sem tisztázott.

Régóta ismert az a megfigyelés, miszerint SCLE-s és NLE-s betegek bőrtünetei exacerbációt mutatnak UV fény, elsősorban UV-B hatására (35, 20). Kimutatták, hogy UV-B besugárzást követően mind a Ro/SS-A, mind az La/SS-B antigének megjelennek a keratinociták felszínén, ezáltal lehetőséget adva arra, hogy a keringő antitestek a sejtfelszíni antigénjeikhez kapcsolódhassanak (3, 14). Az antigén-antitest kötődés után ADCC reakció vagy komplement mediált lízis kialakulása következtében a sejt pusztulása, szövetkárosodás jöhet létre. Nem csupán a bőrtünetek kialakulása háttérben jut patogenetikai szerep az említett autoantitesteknek, de NLE-ben a komplett szívblokk kialakulásában is szerepet játszanak (38).

Vizsgálataink azt mutatják, hogy az egészséges egyedektől származó tenyésztett primer keratinocitákban és a HaCaT sejtekben jelen van az La mRNS 3 különböző formája és a Ro mRNS-ek bazális szintje is jól mérhető. A HaCaT sejteket – melyek spontán transzformált humán keratinociták és a bazális epidermis sejtjeinek jellemvonásait hordozzák – jó kezelhetőségük miatt igen sok kutató vizsgálja (19). Az alkalmazott UV sugárzás hatására a HaCaT sejtekben az 52 és 60 kD-os Ro, valamint az La exon 1 formáinak mRNS szintje nem változott. A kalreti-



3. ábra

Az UV sugárzás hatása a Ro és La mRNS-einek expressziójára HaCaT sejtekben.

A. Az La 1 exon ill. 1' exon mRNS-ek szintjének változása.

C2 = kontroll 24 órás (besugárzás nélkül); C4 = kontroll 48 órás; U2 = UV-besugárzott HaCaT sejtek 24 órával a besugárzást követően; U4 = UV besugárzott HaCaT sejtek 48 órával a besugárzás után; S = SCLE-s beteg bőrből izolált keratinocyták, UV besugárzás nélkül. M = molekulásúly marker.

B. A Ro 52 kD-os forma mRNS szintjének változása.

A jelzések a 3/a. ábra jelzéseivel megegyeznek.

C. A Ro. 60 kD-os forma mRNS szintjének változása.

A jelzések a 3/a. ábra jelzéseivel megegyeznek.

D. A kalretikulin mRNS szintjének változása.

A jelzések a 3/a. ábra jelzéseivel megegyeznek, kivéve, hogy itt nincs SCLE-s minta.

kulin mRNS szintje azonban a besugárzás után magasabb, mint a kontrollokban, ami jó megegyezést mutat Kawashima és mtsai. (19) eredményeivel. Ők a kalretikulin fehérje expressziójának növekedését észlelték egy másik transzformált humán epidermális keratinocita vonalon (A431), már 24 órával a besugárzást követően. Nemcsak a fehérjeszint változását figyelték meg, de növekedett a sejt felszíni antigén reprezentáció is, amit a megnövekedett specifikus antiszérum-kötődés jelzett.

presszióját az NF- κ B transzkripciós elem szabályozza (15). A transzkripciós elemre az aktív oxigén fajták (7, 30, 1) és a sejt redox állapota (31, 2) egyaránt befolyást gyakorol, s az UV sugárzásnál köztudottan megjelennek a szabadgyökök, és megváltozik a sejt redox állapota is. Számos további munka is arról tanúskodik, hogy az NF- κ B elem az immunrendszer egyik jelentős szabályzó eleme (4, 29, 18). A megváltozott exon 1 és exon 1' arány pedig valamilyen formában hathat egyes autoimmun fo-

Nem mutattak ki változást azonban az 52 és 60 kD-os Ro fehérjék expressziójában és sejt felszíni megjelenésében. Az La exon 1 formához tartozó mRNS szintje nem változott UV sugárzás hatására, viszont az exon 1' forma mRNS szintje némi csökkenést mutat. Korábbi munkánkban östradiol kezelés eredményeként is csökkenést tapasztaltunk az 1' forma expressziójában (34), s köztudottan mindkét faktor patogenetikai jelentőséggel bír az említett autoimmun betegségekben. A létrejött csökkenés nem lehet sejtpusztulás következménye, hiszen a Kawashima és mtsai által (15 mJ/m²) és az általunk (20 mJ/m²) alkalmazott dózisonál még csak igen kis százalékban figyelhető meg a sejtek apoptózisa (6). A kapott eredmények jelentőségét alátámasztja, hogy Sjögren-szindrómás betegekben is megfigyeltük az exon 1' forma mRNS-ének alacsonyabb szintjét (nem publikált eredmények).

Az észlelt mRNS-szint növekedés és csökkenés háttérben egyaránt állhatnak génexpressziót szabályozó tényezők és fehérjeszintézist befolyásoló faktorok. Elképzelhetően a kalretikulin megnövekedett sejt felszíni jelenléte indukálta az mRNS szintézisét, ami először az mRNS szint növekedését, majd a hozzá tartozó fehérje szintézisének növekedését is eredményezte.

Legújabb kutatásaink szerint az La exon 1' mRNS ex-

lyamatok patológiai történéseire, amit a Sjögren-szindróma betegeknek az egészségesektől eltérő exon 1 : exon 1' aránya is jelzi. Márészről viszont az mRNS szint csökkenése fokozott fehérjeszintézist is jelezhet, hiszen az intenzív antigénprezentációs folyamatokat a génextpressziót reguláló folyamatok nem feltétlenül tudják azonnal kompenzálni.

Köszönetnyilvánítás:

Munkánkat az ETT (343/96, T-11), OTKA (T 19631; F 16689) és Mecénatúra (DOTE 4/96) támogatások tették lehetővé.

IRODALOM

- Andalibi A., Liao F., Imes C. és mtsai.: Oxidized lipoproteins influence gene expression by causing oxidative stress and activating the transcription factor NF-kappa B. *Biochem. Soc. Trans.* (1993) 21, 651–655.
- Anderson M. T., Staal F. J. T., Gitler C. és mtsai.: Separation of antioxidant-initiated and redoxregulated steps in the NF-kB signal transduction pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* (1994) 91, 11527–11531.
- Bachmann M., Chang S-H., Slor és mtsai.: Shutting of the autoantigen La between nucleus and cell surface after UV irradiation of human keratinocytes. *Exp. Cell Res.* (1990) 191, 171–180.
- Bauerle, P. A., Henkel, T.: Function and activation of NF-kappa B in the immune system. *Ann. Rev. Immunol.* (1994) 12, 141–179.
- Ben-Cherit E., Gandy B. J., Tan E. M. és mtsai.: Isolation and characterization of a cDNA autoantigen. *J. Clin. Invest.* (1989) 83, 1284–1292.
- Benassi L., Ottani D., Fantini F. és mtsai.: 1,25-dihydroxyvitamin d3, transforming growth factor B1, calcium and ultraviolet B radiation induce apoptosis in cultured human keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* (1997) 109, 276–282.
- Berberich I., Shu G. L., Clark, E. A.: Cross-linking CD40 on B cells rapidly activates nuclear factor-kB. *J. Immunol.* (1994) 153, 4357–4366.
- Chan E. K. L., Hael J. C., Buyon J. P. és mtsai.: Molecular definition and sequence motifs of the 52 kD component of human SS-A/Ro autoantigen. *J. Clin. Invest.* (1991) 87, 68–76.
- Chomczynski P.: A reagent for the single-step simultaneous isolation of RNA, DNA and proteins from cell and tissue samples. *Bio Techniques* (1993) 15, 532–535.
- Chomczynski P., Sacchi N.: Single-step method of RNA isolation by guanidium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal. Biochem.* (1987) 161, 156–159.
- Clark G., Reivhlin M., Tomasi T. B.: Characterization of a soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J. Immunol.* (1969) 102, 117–122.
- Epstein J. H.: Photobiology of lupus erythematosus. *Cutis* (1975) 15, 212–216.
- Frank M. B., Mattei M-G.: Mapping of the human 60 000 Mr Ro/SS-A locus: the genes for three Ro/SS-A autoantigens are located on separate chromosomes. *Immunogenetics* (1994) 39, 428–431.
- Furukawa F., Kashiara-Sawami M., Lyons M. B. Is mtsai.: Binding of antibodies to the extractable nuclear antigens SS-A/Ro and SS-B/La is induced on the surface of human keratinocytes by ultraviolet light (UVL): implications for the pathogenesis of photosensitive cutaneous lupus. *J. Invest. Dermatol.* (1990) 94, 77–85.
- Grözl D., Tröster H., Semsei I. és mtsai.: Analysis of expression of the gene coding for the nuclear autoantigen La/SS-B using reporter gene construct. *Biochim. Biophys. Acta* (1997) elfogadva.
- Harley J. B.: Ro/SS-A antibody and antigen in congenital complete heart block. *Arthritis Rheum.* (1985) 29, 1321–1325.
- Itoh K., Itoh Y., Frank, M. B.: Protein heterogeneity in the human Ro/SS-A ribonucleoproteins. The 52- and 60 kD Ro/SS-A autoantigens are encoded by separate genes. *J. Clin. Invest.* (1991) 87, 177–186.
- Kaltschmidt C., Kaltschmidt B., Lannes-Vieira J. és mtsai.: Transcription factor NF-kB is activated in microglia during experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* (1994) 55, 99–106.
- Kawashima T., Zappi E. G., Lieu T. S. és mtsai.: Impact of ultraviolet radiation on the cellular expression of Ro/SS-A-autoantigenic polypeptides. *Dermatol.* (1994) 189 (S), 6–10.
- Lee L. A., David, K. M.: Cutaneous lupus erythematosus. *Curr. Probl. Dermatol.* (1989) 1, 161–200.
- Lee L. A., Gaitner K. K., Coulter S. N. és mtsai.: Pattern of cutaneous immunoglobulin G deposition in subacute cutaneous lupus erythematosus is reproduced by infusing purified anti-Ro (SSA) antibodies into human skin-grafted mice. *J. Clin. Invest.* (1989) 83, 1556–1562.
- Lee L. A., Weston W. L.: New findings in neonatal lupus syndrome. *Am. J. Dis. Child.* (1984) 138, 233–236.
- Le-Feber W. P., Norris D. A., Ryan S. R. és mtsai.: Ultraviolet light induces binding of autoantibodies to selected nuclear antigens on cultured human keratinocytes. *J. Clin. Invest.* (1984) 74, 1545–1551.
- McCauliffe D. P., Lux F., Lieu T-S. és mtsai.: Ro/SS-A and the pathogenic significance of its antibodies. *J. Autoimmun.* (1989) 2, 375–381.
- McCauliffe D. P., Lux F., Lieu T-S. és mtsai.: Molecular cloning, expression, and chromosome 19 localization of a human Ro/SS-A autoantigen. *J. Clin. Invest.* (1990) 85, 1379–1391.
- McCauliffe D. P., Zappi E., Lieu T-S. és mtsai.: A human Ro/SS-A autoantigen is the homologue of calreticulin and is highly homologous with onchocercal ral-1 antigen and an alysia „memory molecule”. *J. Clin. Invest.* (1990) 86, 332–335.
- McCauliffe D. P., Sontheimer, R. D.: Molecular characterization of the Ro/SS-A autoantigens. *J. Invest. Dermatol.* (1993) 100, 73–79.
- Pruijn G. J. M., Slobbe R. L., Venrooij van W. J.: Structure and function of La and Ro RNPs. *Mol. Biol. Rep.* (1990) 14, 43–48.
- Read M. A., Whitley M. Z., Williams A. J. és mtsai.: NF-kappa B and I kappa B alpha: an inducible regulatory system in endothelial activation. *J. Exp. Med.* (1994) 179, 503–512.
- Rooney J. W., Dubois P. M., Sibley C. H.: Cross-linking of surface IgM activates NF-kappa B in B lymphocyte. *Eur. J. Immunol.* (1991) 21, 2993–2998.
- Schreck R., Albersmann K., Bauerle P. A.: Nuclear factor kappa B: an oxidative stressresponsive transcription factor of eukaryotic cells (a review). *Free Rad. Res. Comm.* (1992) 17, 221–237.
- Semsei I., Ma Sh., Cutler R. G.: Tissue and age specific expression of the proto-oncogene myc family throughout the life span of the C57BL/6J mouse strain. *Oncogene* (1989) 4, 465–471.
- Semsei I., Tröster H., Bartsch H. és mtsai.: Isolation of rat cDNA clones coding for the autoantigen SS-B/La: Detection of species specific variations. *GENE* (1993) 126, 265–268.
- Semsei I., Szegedi A., Sebők P. és mtsai.: Az La és Ro antigén-mRNS-ek expressziójának változása 17- β -östradiol hatására humán keratinocitákban, in vitro. (1997) közlésre benyújtva.
- Sontheimer R. D.: Subacute cutaneous lupus erythematosus. *Clin. Dermatol.* (1985) 3, 58–68.
- Sontheimer R. D., McCauliffe D. P.: Pathogenesis of anti-Ro/SS-A autoantibody-associated cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol. Clin.* (1990) 8, 751–758.
- Tröster H., Metzger T., Semsei I. és mtsai.: One gene, two transcripts: Isolation of an alternative transcript encoding for the autoantigen La/SS-B from a library of a patient with primary Sjögrens' syndrome. *J. Exp. Med.* (1994) 180, 2059–2067.
- Zehner M., Gyimesi E., Csipő I. és mtsai.: Az anti-Ro/SS-A és anti-La/SS-B autoantitestek és klinikai jelentőségük. *Orvosképzés* (1991) 66, 112–123.

Érkezett: 1998. II. 12.

Közlésre elfogadva: 1998. III. 17.