

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Szentkereszty-Kovács Zita

**Az alkoholfogyasztás és az obezitás genetikai hátterének
vizsgálata pikkelysömörös betegekben**

DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Az alkoholfogyasztás és az obezitás genetikai hátterének vizsgálata pikkelysömörös betegekben

Dr. Szentkereszty-Kovács Zita

Témavezető: Dr. Törőcsik Dániel



DEBRECENI EGYETEM

EGÉSZSÉGTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK	3
2. BEVEZETÉS	6
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
3.1. A bőr funkciója	7
3.2. A bőr szövettana	7
3.2.1. Epidermis	7
3.2.2. Dermis	8
3.2.3. Subcután zsírszövet	9
3.3. A pikkelysömör	10
3.3.1. A pikkelysömör klinikuma	10
3.3.2. A pikkelysömör patológiája	15
3.3.2.1. Szövettani eltérések pikkelysömörben	15
3.3.2.2. A pikkelysömör kialakulásában résztvevő immunsejtek	17
3.3.2.3. A pikkelysömör kialakulásának sejszintű alapja	19
3.3.3. A pikkelysömör genetikai háttere	21
3.3.3.1. SNP vizsgálatok	21
3.3.3.2. GWAS (teljes genom asszociációs vizsgálatok)	22
3.3.3.3. Genetikai kapcsolttság a pikkelysömörben	23
3.3.4. Terápiás lehetőségek pikkelysömörben	25
3.3.4.1. Topikális terápia	25
3.3.4.2. Fénykezelés	26
3.3.4.3. Szisztémás terápia (nem biológiai)	27
3.3.4.4. Biológiai terápiák	30
3.3.5. A pikkelysömör komorbiditásai	32
3.3.6. Alkohol és pikkelysömör	36
3.3.6.1. Az alkohol szerepe pikkelysömörben	36
3.3.6.2. Az alkohol sejszintű hatása a pikkelysömörös tünetekre	36
3.3.6.3. Az alkohol hatása az immunrendszerre	38
3.3.6.4. A pikkelysömör szerepe az alkoholfogyasztásban	41
3.3.6.5. Stressz és mentális rendellenességek a pikkelysömörös betegeknél	41
3.3.6.6. Alkoholfogyasztás és függőség kapcsolata a pikkelysömörös betegeknél	42
3.3.7. Obezitás és pikkelysömör	44
4. CÉLKITŰZÉS	46
5. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK	47
5.1. SNP Szelekció	48
5.1.1. Alkoholfogyasztással asszociált SNP szelekció	48
5.1.2. Obezitással asszociált SNP szelekció	49
5.2. DNS preparálás	49
5.3. Genotípus meghatározás	49
5.4. Statisztikai analízis	50
6. EREDMÉNYEK I.	52
EREDMÉNYEK II.	57
7. MEGBESZÉLÉS	67
8. ÖSSZEFOGLALÁS	75
9. SUMMARY	76
10. FÜGGELÉK	77
11. IRODALOMJEGYZÉK	78
12. TÁRGYSZAVAK	91
13. KEYWORDS	92
14. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	93
15. PUBLIKÁCIÓS LISTA	94
16. AZ ÉRTEKEKEZÉST MEGALAPOZÓ KÖZLEMÉNYEK	96

1. RÖVIDÍTÉSEK

ADH1B: alkohol dehidrogenáz 1B

ADIPOQ: adiponektin

AhR: aryl hydrocarbon receptor

ALDH: aldehyd dehidrogenáz

AP1: aktivátor protein 1

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test

BDNF: agyi eredetű növekedési faktor

BMI: testtömeg index

BSA: Body Surface Area

CASPAR: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis

CCHCR1: coiled-coil alpha-helical rod protein

CCL20: C-C motif kemokin ligand 20

CD: cluster of differentiation

cDC: konvencionális dendritikus sejt

CDSN: corneodesmosin

CDT: szénhidrát-deficiens transferrin

CHGR: Center of Human Genetic Research

CHRM2: muscarinerg acetilcholin receptor 2

CXCR3: C-X-C motif chemokine receptor 3

CYP2E1: citokróm P450 enzim 2E1 izoformája

DDC: dopa dekarboxiláz

DLQI: Dermatology Life Quality Index

FTO: alfa-ketoglutarát-függő dioxigenáz

GABRA2: gamma-aminovajsav receptor alfa-2 alegység

GABRG1: gamma-aminovajsav receptor gamma-1 alegység

GGT: gamma glutamyl transzferáz

GPMSPP: General Practitioners' Morbidity Sentinel Stations Program

GRIN2A: glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A

GWAS: teljes genom asszociációs vizsgálat

HaCaT: spontán transzformálódott aneuploid immortalis keratinocita sejtvonal felnőtt humán bőrből

HLA: humán leukocita antigén

HPA-tengely: hypothalamikus-pituitaris-adrenalis

HTR1B: 5-hydroxytryptamine receptor 1B

IBD: inflammatory bowel disease

iDC: inflammatórikus dendritikus sejt

IFN: interferon

IL: interleukin

IL23R: interleukin-23 receptor

JAK: Janus-kináz

KGFR: keratinocita növekedési faktor receptor

LEPR: leptin receptor

MACE: major cardiac event

MAF: Mutation Analysis Core Facility

MAOA: monoamin-oxidáz -A

MAPK: mitogén aktivált protein kináz

MC4R: melanocortin 4 receptor

MetS: metabolikus szindróma

MHC: fő hisztokompatibilitási komplex

MOP: metoxipsoralen

NADH: nikotinamid adenin dinukleotid

NAFLD: nem alkoholos zsírmáj

NEGR1: neuronal growth regulator 1

NFKBIZ: NF- κ B inhibitor zeta

NF- κ B: nukleáris faktor-kappa B

NLRP3: pyrin domain-containing protein 3

NO: nitrogén monoxid

NOD-like receptor: nukleotid kötő oligomerizációs domain-like receptor

NPY: neuropeptid Y

OPRM1: opioid receptor mú 1

OPRK1: opioid receptor kappa 1

p75^{NTR}: neurotrophin receptor p75

PASI: Psoriasis Area and Severity Index

PBMCs: perifériás vér mononuclearis sejtjei

pDC: plazmocitoid dendritikus sejt

PDE4: foszfodiészteráz 4

PEth: foszfatidiletanol

PKC: protein kináz C

POMC: proopiomelanocortin

PPARG: peroxizóma proliferátor által aktivált gamma receptor

PRR: mintázat felismerő receptor

PSOR: psoriasis susceptibility region

PUVA: psoralen+UVA

ROS: reaktív oxigén gyök

S100A9: S100 kalciumkötő A9 fehérje

SLC6A3: solute carrier family 6 member 3

SNP: single nucleotide polymorphism, egy pontos nukleotid polimorfizmus

STAT: szignál transzducer és transzkripció aktivátor

sTNF-R1: szolubilis TNF receptor 1

TACE: TNF alfa konvertáló enzim

Th: T helper lymphocytá

THEM18: transzmembrán fehérje 18

TNF: tumor necrosis faktor

TNFR2: tumor necrosis faktor receptor 2

TPHZ: triptofán -hidroxiláz 2

TrkB: tropomyosin receptor kináz B

UPC2: sterol uptake control protein 2

UV: ultra viola

XeCl: xenon clorid

2. BEVEZETÉS

A pikkelysömört (psoriasis) már az ókori Rómában is ismerték, bár ekkor elnevezése még összemósódott egyéb hámlást okozó bőrbetegségekkel. Önálló diagnózisként 1808-ban írták le először, psora leprosa és leprosa grecorum változatban, a 'psoriasis' kifejezést csak 1841-ben vezette be Ferdinand Hebra, aki a kórkép mai napig aktuális klinikai leírását fogalmazta meg (1). A betegség kialakulásának oka számtalan vizsgálat központi kérdése volt az utóbbi fél évszázadban. Köszönhetően a molekuláris biológiai vizsgálmódszereknek fejlődésének és eredményeinek, mára a kezdetekben csupán hámsejt defektussal magyarázott kórállapot mögött egy immunrendszer által erősen befolyásolt, számos gyulladásos kaszkád útvonalat magában foglaló, krónikus szisztémás betegség patomechanizmusa tárul(t) fel. Multifaktoriális eredete miatt az iniciáló momentumokat a környezeti faktorokon túl genetikai predispozíció is meghatározza, mely részeként az utóbbi évtizedben 60-nál is több pikkelysömörre hajlamosító lókuszt sikerült feltérképezni az emberi genomban (2). Komorbiditásai változatosak: csaknem valamennyi szervrendszer érintve lehet, az ízületeket involváló arthritis psoriaticától a kardiovaszkuláris és metabolikus betegségeken át, különböző pszichiátriai kórképekig (depresszió, dependenciák) (3). Bár a terápiát tekintve a biológiai ágensek a bőr, illetve az esetleges ízületi tünetek kezelésben mára megnyugtató megoldást jelentenek csaknem valamennyi pikkelysömörben szenvedő számára, eredményeink megerősítik annak szükségességét, hogy az érintett betegek ellátása további ismeretek beépítését és egyénre szabott stratégiákat kíván az eltérő komorbiditások miatt. Munkánk során ezek közül a metabolikus szindróma részét képező obesitas, továbbá a különböző társuló abúzusok sorából a fokozott alkohol fogyasztás kapcsolatát kívántuk alaposabban feltárni a pikkelysömörrel, a genetikai faktorok szintjén.

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

3.1 A bőr funkciói

Funkcionalitás szempontjából a bőr védelmi, úgynevezett barrier szerepe kiemelkedő, hiszen nemcsak a külső mechanikus-, termikus-, toxikus-, és patogén ártalmakkal szemben jelent védelmet, hanem a hő-, nedvesség-, és elektrolit háztartás szabályozásában is központi szereppel bír. Egyre bővülő sejtszintű ismereteink, ugyanakkor rávilágítottak arra is, hogy a bőrnek jelentős immunkompetenciája is van (4, 5).

3.2 A bőr szövettana

A bőr szövettanilag három különböző rétegből épül fel, melyek: az epidermis (hám), a dermis (írha) és a subcutan zsírszövet.

3.2.1 Epidermis

Az epidermist, mint többrétegű elszarusodó laphámot túlnyomórészt keratinocyták építik fel, melyeket desmosomák kapcsolnak össze egymással, a bazális sejtsoron pedig hemidesmosomák rögzítenek a bazális membránhoz. Négy rétege különíthető el, melyek a külvilág felé haladva a: stratum basale, stratum spinosum, stratum granulosum és stratum corneum, mely mellett a tenyereken és talpakon ismert egy ötödik réteg, a stratum lucidum is (6).

Az említett rétegekben a keratinocyták és kapcsolóstruktúráik molekulárisan különböző módon épülnek fel, hiszen alapvető karakterbeli változásokon mennek át az alatt a kb. 28 nap alatt, míg a bazális rétegben elhelyezkedő gyors osztódási ciklussal rendelkező leánysejtek a proliferációs

szakaszból a differenciáción át az apoptózis útjára lépve a stratum corneum legfelső rétegét már mag nélküli, elhalt, lapos corneocytaként érik el.

Bár a keratinocyták nem csontvelő eredetű sejtek, bizonyítottan részt vesznek immunreakciókban is, hiszen mintázatfelismerő receptoraikkal (PRR) (pl. Toll-like receptorok, nukleotid kötő oligomerizációs domain (NOD)-like receptorok) képesek érzékelni a kórokozókra jellemző, konzervált molekuláris mintázatokat (PAMPs), mint például a különböző virális nukleinsavak, peptidoglikánok, lipoproteinek, lipopoliszacharidok, melyek jelenlétére gyulladásos mediátorok és antimikrobiális fehérjék termelésével adnak választ (7).

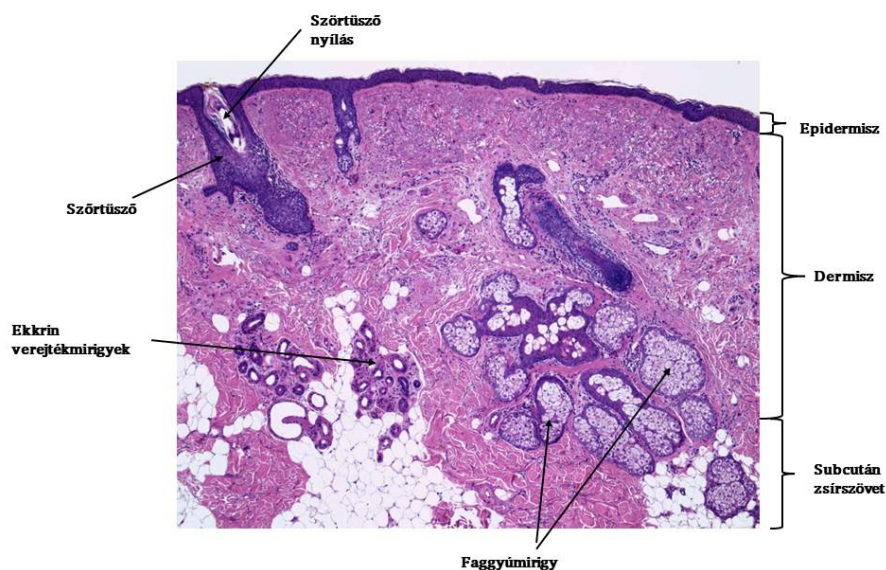
Az epidermisben megtalálhatóak még a keratinocyták pótlásáért felelős őssejtek (8), Langerhans-sejtek, melyek antigén prezentáló funkciót töltenek be, Merkel-sejtek, melyek a basalis keratinocyták között elhelyezkedve tactilis ingereket közvetítenek a velük összeköttetésben álló szenzoros idegsejtekkel, továbbá a pigment termelésért felelős melanocyták, melyek főleg a basalis rétegben jellemzőek (6, 9).

3.2.2. *Dermis*

A dermis (irha) a bőr kötőszöveteként funkcionál, annak anyagcsere folyamatainak, keringésének, beidegzésének, esetleges sérülést követő reparatív folyamatainak helyszíne, de bőrünk szerkezeti rugalmasságát is biztosítja (10). A sejt elemek, mint a fibroblastok, endothelsejtek, különböző immunsejtek, mint például dendritikus sejtek, makrophágok, hízósejtek, granulociták, limfocyták és plazmasejtek (5) mellett, jelentős intercellularis állományból épül fel, amit főleg a fibroblastok által termelt kollagén és elasztikus rostok, illetve proteoglikánok és glükoproteinek alkotnak (11). Papilláris és reticularis rétegekre oszlik, ahol a reticularis dermisben testtájtól függően találhatóak meg az eccrin és apocrin verejtékmirigyek, továbbá a faggyúmirigyek és a szőrtüszők nagyobb része az aktuális növekedési fázistól függően (4, 12).

3.2.3. Subcután zsírszövet

A subcutis a dermis és anatómiai lokalizációtól függően a vázizomzat vagy simaizom fasciája, illetve akár a periosteum között elhelyezkedő, lobulusokra tagozódott, septumokkal határolt zsírszövet. Sejtes elemeket tekintve leginkább adipocytákból épül fel, de mesenchymális őssejtekben is gazdag, illetve vér-, és nyirokereket, továbbá immunsejteket mint például makrophágokat is tartalmaz (13). A thermoreguláció és mechanikai védelem mellett patogének elleni védekezésben és gyulladásos folyamatok szabályozásában betöltött szerepét is egyre több adat támasztja alá (14).



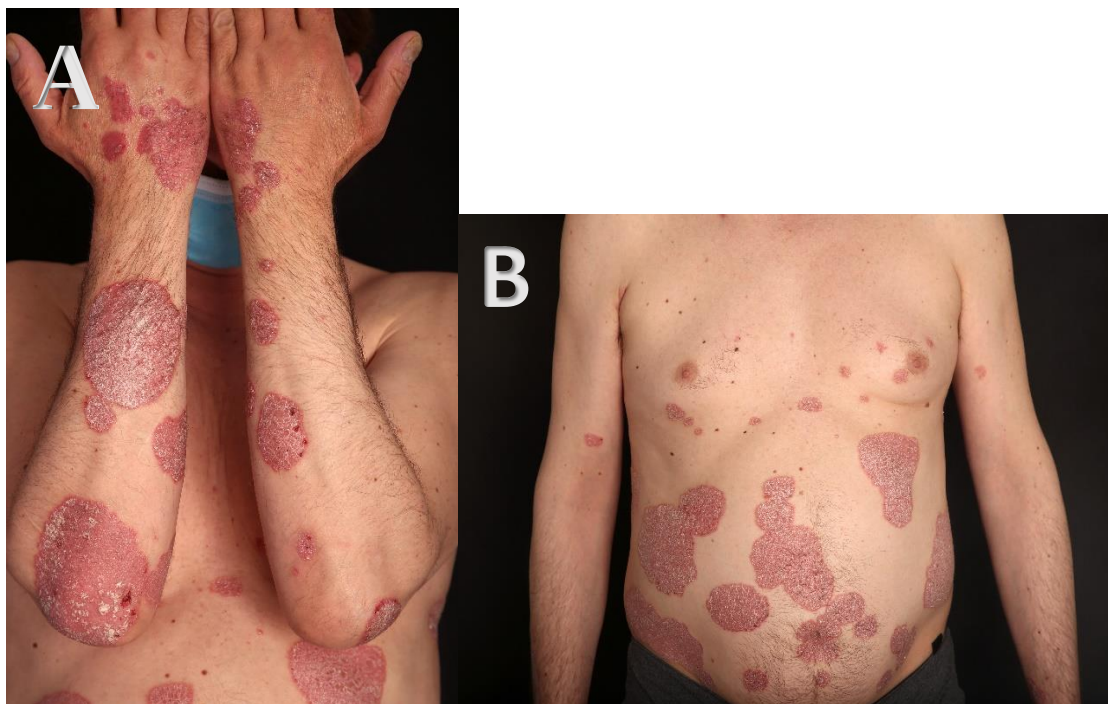
1. ábra: normál humán bőr szövettani felépítése. Hematoxinilin-eozin festés, nagyítás: 50X.
(A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának szövettani anyagából.)

3.3 A pikkelysömör

A pikkelysömör egy krónikus, multifaktoriális okok miatt kialakuló, immun-mediált, gyulladásos betegség, mely bár a legszembetűnőbb tüneteket az emberi bőrön okozza, immun-pathogenezisének egyre részletesebb feltárásával mára egy bizonyítottan szisztémás kórképként írható le (15). Földrajzi eloszlást tekintve meglehetősen különböző - 0.1%-4% közötti - prevalenciával fordul elő, közel 120 millió embert érintve világszerte (16, 17). A nemek közti előfordulásban nem mutat különbséget, a kialakulás kezdete pedig, bár ritkán már kisgyermekkorban is megjelenhet, átlagosan a harmincas évek elejére tehető. Ugyanakkor fontos megemlíteni, hogy már a megjelenése kapcsán is elkülöníthetünk két altípust, az úgynevezett korai kezdetű (<40 év) és késői kezdetű (≥ 40 év) típusokat (18).

3.3.1 A pikkelysömör klinikuma

A pikkelysömör morfológiáját tekintve a papulosquamosus betegségek közé tartozik, leggyakoribb formája a krónikus plakkos psoriasis, a *psoriasis vulgaris* (19). Klasszikus bőrtünetei a környezettől élesen elhatárolódó, vastag ún. plakkok, melyek felszínét ezüstös pikkelyek fedik, alatta pedig a bőr erythemás vagy lazac rózsaszín. A pikkelyeket eltávolítva a bőrfelszínen gyakran pontszerű vérzések jelentkeznek (Auspitz -jel), jelezve a bőr kifejezett erezettségét a papillaris dermisban. Egy adott plakk terápia nélkül is dinamikusan változhat: a széli részek kifelé terjedve növekedésnek indulhatnak, miközben a plakk közepe spontán feltisztul, így mintegy annuláris megjelenést kölcsönözve a léziónak. A típusos predilekciós helyek a könyök, a térd, a hajas fejbőr, a lumbosacralis régió és a köldök, de a test bármely területén kialakulhat tünet (2. ábra). Amikor a betegség aktív stádiumban van, a traumának vagy nyomásnak kitett lokalizációkban új tünet jelenhet meg, ezt Köbner-jelenségnek nevezzük (20).



2. ábra: Jellegzetes, ezüstösen fénylő plakkok psoriasis vulgarisban.

A. Felsővégtagi lokalizáció. B. Törzsi lokalizáció.

(A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának képanyagából.)

A bőrtünetek karakterisztikáját illetően további típus a *guttált psoriasis* (3. ábra), mely az összes eset 2% -át adja (18) és általában gyerek-, vagy fiatal felnőtt korban a legjellemzőbb. Kialakulását az esetek kétharmadában pharyngitis vagy tonsillitis előzi meg, felvetve a streptococcalis szuperantigének szerepét (21), melyet alátámaszt az is, hogy az esetek felében emelkedett antisreptolysin O, illetve anti-DNáz B titereket írtak le (22). Bár néhány hét vagy hónap után a tünetek spontán visszahúzódhatnak, ugyanakkor az esetek kb. 40%-ban krónikus plakkos formába való átmenet jellemzi (23).



3. ábra: Guttált psoriasis a tenyereken.

(A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának képanyagából.)

A *psoriasis erythrodermia* sokkal inkább egy éppen fellángoló epizód komplikációja, semmint külön entitás, a testfelület 80%-át meghaladó erythémás, hámló érintettséggel. Az elektrolit háztartás felborulása és annak kardiológiai vonatkozásai, a hypothermia következményeként akár életet is veszélyeztető állapot (24).

A psoriasis pustulosus formáiban az erythema és a steril pustula a két legmeghatározóbb komponens. Klinikai megjelenést tekintve 3 típusa különíthető el (4. ábra):

1. *Generalizált pustulosus psoriasis (von Zumbusch)*, mely egy akut és súlyos psoriasis forma, magas láz, izomgyengeség, leukocytosis kíséri. Szisztémás vagy potens lokális kortikoszteroid hirtelen elhagyása, hypokalcaemia vagy akár terhesség is szerepet játszhat a kialakulásában (25).
2. A *palmoplantaris pustulosis-t (Barber -típus)* a tenyereken és a talpakon jelentkező sárgás steril pustulák jellemzik, melyek idővel barnásvörös maculákká alakulnak. A betegség leginkább középkorú (30-60 év közötti), dohányzó nőknél fordul elő (26).

3. *Acrodermatitis continua Hallpopeau*, egy ritka psoriasis forma, az ujjak distalis percreire lokalizálódó pustulákkal, amit a körömlemez felválása gyakran kíséri (27).



4. ábra: Psoriasis pustulosa altípusai.

A. Generalizált psoriasis pustulosa. B. Palmoplantaris psoriasis pustulosa. C. Acrodermatitis continua Hallpopeau.

(A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának képanyagából)

A további altípusok inkább lokalizációjuk szempontjából tekinthetők külön formáknak, csak úgy, mint a *psoriasis inversa*, melyre az axilláris és inguinalis hajlatban, illetve interglutealisan megjelenő fénylő felszínű, élesen körülhatárolt plakkok jellemzőek, míg a hámlás kevésbé (5. ábra).



5.ábra: Psoriasis inversa. A. Intraglutearis lokalizációban. B. Inguinalis lokalizációban.

(A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának képanyagából.)

Sebopsoriasis a hajas fejbőrön és az arc seborrheára hajlamos régióiban (szemöldök, nasolabialis redő) fordul elő (6. ábra).



6. ábra: Sebopsoriasis.

(A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának képanyagából.)

A lokalizáció szempontjait véve alapul itt említhetjük a *köröm psoriasist* is, hozzátevé, hogy bár a psoriasis vulgaris eseteinek akár 40-50%-ában megfigyelhetők psoriasisra jellemző körömtünetek (28, 29), úgy mint a körömlemez pontozottsága, a körömlemez alatt megjelenő (narancs)sárgás színű foltok („olajfolt”-tünet), a körömlemez felrostozódása (onychodystrophia) (7. ábra) és akár a köröm teljes elválása a körömágytól (onycholysis), de ezek akár bőrtünetek nélkül, önmagukban is jelen lehetnek. Fontos kiemelni, hogy a körömtünetek jelenléte mintegy kétszeresére emeli a pikkelysömör egyik leggyakoribb komorbiditásának, az arthritis psoriaticának kialakulási esélyét (30).



7. ábra: Köröm psoriasis. Olajfolt tünet és onychodystrophia a körmökön.

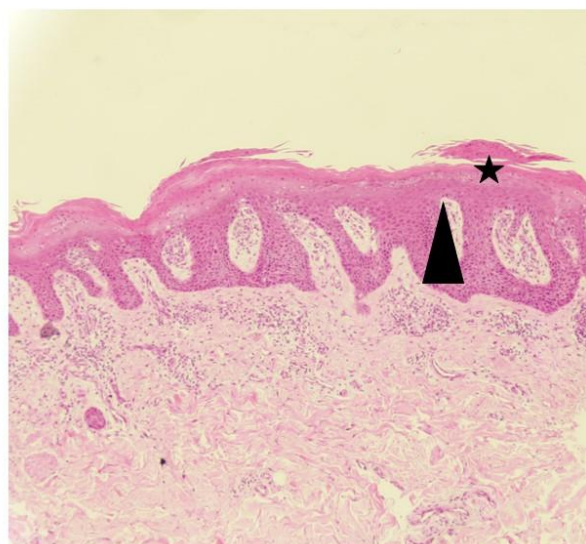
(A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának képanyagából.)

3.3.2. A pikkelysömör patológiája

3.3.2.a Szöveti eltérések pikkelysömörben

A leggyakrabban előforduló fenotípusban a psoriasis vulgarisban, az egészséges bőr szövettani megjelenéséhez képest, legszembetűnőbb eltérések az összefolyó parakeratosist (magot tartalmazó sejtek a szerurétegben) mutató hyperkeratosis, valamint az epidermis kiszélesedése (acanthosis), mely mellett a granularis réteg elvékonyodott vagy akár teljesen hiányozhat

(8.ábra). A suprapapillaris lemezek elvékonyodnak, illetve a magasabbra nyúló dermalis papillákban tágult kapillárisok mutatkoznak. Az epidermisben és a dermisben T-sejtek, továbbá antigén prezentáló sejtek alkotta gyulladásos infiltrátum figyelhető meg, mely mellett neutrophil leukocytákból álló gyülemek is fellelhetők, amit a parakeratotikus, hámló szarurétegben Munro-féle mikroabscessusoknak nevezünk. A stratum corneum mellett a spongiotikusan fellazult tüskés rétegben levő Kogoj-féle spongiform micropustulák, a psoriasis pustulosus formáját igazolhatják (31).



8.ábra: Psoriasis vulgaris szöveti képe. Hematoxilin-eozin festés. Nagyítás: 50x.

Parakeratotikus hyperkeratosis mellett kifejezett acanthosis (★),
illetve a stratum papillare meggyúlása (▲).

(A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának szövettani anyagából /Dr. Veres I./)

3.3.2.b A pikkelysömör kialakulásában résztvevő immunsejtek

Az elmúlt 20 év immunológiai és genetikai kutatásai, valamint azok eredményeinek összekapcsolása a klinikai megfigyelésekkel, lehetővé tették a pikkelysömör pathogenezisének korábban ismeretlen momentumainak feltárását, melyben kulcsfontosságú volt a veleszületett és a szerzett immunrendszer közötti párbeszéd és a gyulladás úgynevezett „feed-forward amplifikáció”-jának azonosítása az IL-23/Th-17/IL-17 fő tengellyel (32).

Neutrophil granulocyták

A neutrophil granulocyták a veleszületett immunrendszer leggyakoribb sejtípusai pikkelysömörben. Rövid élettartamuk (kb. 24 órán át életképesek) során, amennyiben szükséges a keringésből elsőként érkeznek a szervezetben végbemenő gyulladással járó történések helyére és ott több lépcsős folyamat során pusztítják el az esetleges patogéneket. Ennek a folyamatnak a részei a fagocitózis, a degranuláció, a reaktív oxigén gyök (ROS) képzés, és az úgynevezett neutrophil extracelluláris csapdák (neutrophil extracellular traps NETs) kialakítása, melyet psoriasisban is azonosítottak (33). Pikkelysömörben először a dermisbe, majd az epidermisbe vándorolnak, ahol kialakítják a szövettani sajátosságok részletezésénél már említett Munro-féle microabscessusokat. Epidermotrophizmusuk alapján párbeszédet is feltételeznek a neutrophilek és a keratinocyták között, amelyben a gyulladást indukáló tengely egyik meghatározó tagjává, az interleukin (IL) 17-é a közvetítő szerep (34, 35).

T sejtek a pikkelysömörben

Számos tanulmány alátámasztotta, hogy a psoriasisos bőrben megnövekedett számban vannak jelen T-limphocyták, melyek attól függően, hogy CD4 vagy CD8 pozitívak, különböző, az adott csoportra jellegzetes citokin-mintázattal rendelkeznek. A CD4+ helper sejtek esetében ez a T-helper (Th)1, Th17 illetve Th22 sejteket, a CD8+ citotoxikus limphocyták (Tc) esetén pedig a Tc1, Tc17 illetve Tc22 sejteket jelentik. Leginkább interferon gammát (IFN- γ), IL-17-et illetve IL-22-t termelnek (36), mely a nevezéktan alapját is adta. A regulatórikus T sejtek (Treg) bár szintén jelen vannak a pikkelysömörös bőrben, illetve a perifériás vérben, de szupresszor, és ezzel együtt szabályozó funkciójukat hiányosan látják el a pikkelysömörben, ami magyarázhatja a CD4+ sejtek megnövekedett proliferációját (37).

Dendritikus sejtek

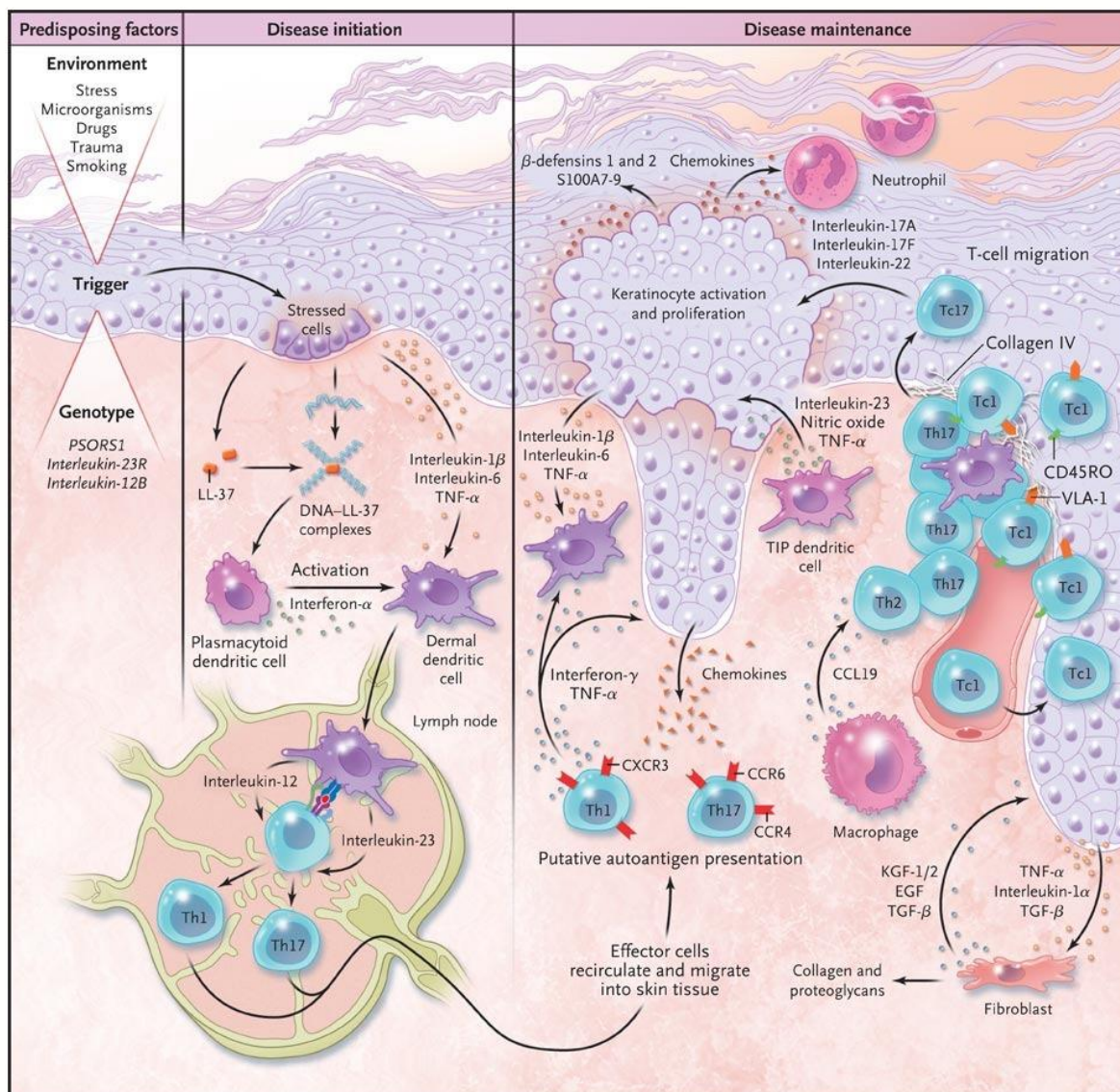
A dendritikus sejtek közül a plazmacitoid (pDC) sejteknek kitüntetett szerepe van a psoriasis kialakulásában, mivel rendelkeznek azon képességgel, hogy elősegítik a konvencionális dendritikus sejtek (cDC) érését és a monocyták inflammatórikus dendritikus sejtekké (iDC) differenciálódását. Az érett cDC-k és iDC-k által termelt TNF α , IL-12 és IL-23 a Th1, Th22, Th17 érési folyamatát biztosítja (38).

Langerhans sejtek

A Langerhans sejteknek kettős státusza van a psoriasis kialakulásában, melynek oka, hogy egyszerre szekretálnak pro- (IL-23) és anti-inflammatórikus (IL-10) citokint, így pontos szerepük tisztázása érdekében további vizsgálatokra van szükség (38).

3.3.2.c A pikkelysömör kialakulásának sejtszintű alapja

Jelenleg az egyik, talán leginkább megalapozott hipotézis szerint, a genetikai prediszpozícióval párhuzamosan különböző ún. „triggerfaktorok”, mint környezeti stresszorok és pathogének (főleg *Streptococcusok*), trauma, valamint például dohányzás és alkohol fogyasztás érvényesülhetnek, melyek hatására a keratinocyták antimikrobiális peptidjeinek termelése megnő. Ilyen antimikrobiális peptid a cathelicidin (LL37), ami a károsodott keratinocytákból felszabadult saját DNS-sel és RNS-sel képez komplexet, mely képes mind a cDC-ket, mind a pDC-ket aktiválni, azokat interferon alfa (IFN- α), TNF, és nitrogén oxid (NO) termelésére készíteni, ami tovább erősíti a gyulladást. A cDC-k a lokális nyirokcsomóba vándorolva, IL-23 és IL-17 termeléssel Th1 és Th17 típusú sejteket aktiválnak, melyek visszajutva a bőrbe IL-17A/F és IL-22 citokineket termelnek, amik a keratinocyták fokozott proliferációját eredményezik és vezetnek a már bemutatott, a pikkelysömörre jellegzetes megvastagodott epidermis kialakulásához, mely során a 28 napos érési ciklus néhány napra csökken le. Ugyanakkor, indukálják további proinflammatorikus mediátorok (antimikrobiális peptidek, citokinek, kemokinek) termelését is, melyek neutrophil granulocytákat, illetve makrofágokat és további DC-ket vonzanak a bőrbe, ezzel tovább erősítve a gyulladásos folyamatokat (9.ábra).



9. ábra: A psoriasisos plakk kialakulásának sémája (39). [Nestle és mtsai. után.]

A különböző környezeti-, és a genetikai faktorok közötti kölcsönhatás beindítja az események kaszkádját, melynek során a DNS-LL37 komplexek a pDC-ket aktiválva IFN α termelésen át cDC-ket aktiválnak, melyek a regionális nyirokcsomókba vándorolnak. Itt elindul a naív T-sejtek olyan effektor T-sejtekké differenciálódása, mint Th17, Th1 vagy Tc17, majd ezek recirkulálnak a bőrbe és kulcsmozzanatként IL-17A/F és IL-22 citokineket termelnek, melyek a keratinocyták proliferációját fokozzák, antimikrobális peptidok termelését is beindítják.

3.3.3. A pikkelysömör genetikai háttere

A családban halmozottan előforduló pikkelysömörös megbetegedések viszonylag korán felvetették az öröklődési hajlam lehetőségét. Az első, ezt bizonyító populációs vizsgálatok már 1960-as évek elején napvilágot láttak (40). Jelen tudásunk szerint, amennyiben mindkét szülőnél ismert psoriasis, úgy gyermekük 50% eséllyel örökölheti, míg, ha csak az egyik szülő érintett, úgy ez az esély 16%-ra csökken. Ha viszont egy pikkelysömörös gyermek egyik szülőjénél sem ismert a betegség, akkor a testvérnek 8% esélye van, hogy nála is kialakul psoriasis (41).

Ikervizsgálatok tanúsága szerint monozigóta ikrek esetében - elég magas - 35% és 72% közötti a konkordancia, dizigóta ikrek esetében ez a ráta csupán 15%-23% közé esik (42, 43). A genetikai meghatározottság szerepének bizonyíthatóságát csak tovább növelte, hogy monozigóta, pikkelysömör szempontjából konkordáns ikreknél a kialakulás ideje, a tünetek súlyossága és lokalizációja is sok hasonlóságot mutatott, de nem volt 100%-os a környezeti faktorok befolyásoló szerepe miatt (44).

3.3.3.a SNP vizsgálatok

Az egyponthos nukleotid polimorfizmus (single nucleotide polymorphism -SNP) egy olyan DNS szekvenciában bekövetkező változás, mely egyetlen nukleotidot érint, és az előfordulási gyakorisága a populációban eléri az 1%-ot. A Hapmap (haplotípus térkép) ezen SNP-knek a katalógusa, mely a leggyakoribb SNP-k gyűjteményeként értelmezhető (45, 46). A humán genomban több, mint 11,5 millió SNP-t írtak le, mely közül a legtöbb nincs hatással a fenotípusra, egyrészt mert vagy nem-kódoló szakaszon található, vagy mert szinonim SNP, azaz a kódolt aminosav nem változik meg. Ugyanakkor a kódoló szakaszokat érintő SNP-k

befolyásolhatják az általuk kódolt fehérje struktúráját és funkcióit, így szerepet kaphatnak patológiás folyamatok kialakításában is.

3.3.3.b GWAS (teljes genom asszociációs vizsgálatok)

A technológia fejlődése a molekuláris biológiában lehetővé tette, hogy elinduljanak a teljes genom asszociációs vizsgálatok (genome wide association study - GWAS), amelyben már nem csak egy bizonyos, célzottan kiválasztott SNP analízise lehetséges, hanem akár az adott egyénben előforduló valamennyi SNP-t egyszerre, objektíven is lehet vizsgálni, azaz az SNP-k kiválasztásához nem szükséges elméleti megfontolás vagy kutatási előzmény. Ez utóbbi azt is jelenti, hogy sokkal nagyobb eséllyel tárhatók fel a pathogenezisre nézve genetikai eltérések, melyek új útvonalak azonosításának és ezzel együtt új terápiás lehetőségeknek is az alapjait képezhetik. A GWAS sikeressége nagyban hozzájárult ahhoz, hogy célzott genotipizáló eszközök jöhessenek létre, csak úgy, mint az ImmunoChip, amely immun-mediált betegségekkel összefüggő SNP-k elemzésére specializálódott, vagy az Exome chip, mely kizárólag kódoló régiókban található SNP-kére (2).

Az első psoriasis-sal kapcsolatos GWAS vizsgálatot 2007-ben végezték el, mely során 25 125 SNP-t vizsgáltak 466 betegnél egy 500 fős kontrollcsoporthoz hasonlítva (47). Ugyanakkor, ahogyan egyre több nemzetközi kutatási együttműködés született és a jelentős költségigény anyagi fedezete is elérhetővé vált, úgy az elemszámok is fokozatosan növekedek, így napjainkban már a 20 000 fő körüli vizsgálati csoportok és 280 000 fős kontrollcsoportok sem ritkák (48). Amennyiben a vizsgálati és kontrollcsoportok közötti különbség szignifikáns az adott SNP-re nézve, akkor a kapcsolódás valószínűsíthető közte és az adott betegség között. A módszertani előrelépésnek köszönhetően, ma már 60-nál is több pikkelysömörre hajlamosító

lókuszot sikerült azonosítani (2), amelyeken a betegség pathogenezisében kiemelkedő szerepet játszó fehérjéket kódoló gének találhatók.

3.3.3.c Genetikai kapcsoltság a pikkelysömörben

Miután a humán leukocyta antigének (HLA) vizsgálhatóvá váltak az 1970-es években és néhány évtized alatt a molekuláris genetikai vizsgálatok képesek voltak jól behatárolt kromoszómális régiókban megtalálható betegségekre jellemző géneket azonosítani, a kapcsoltsági vizsgálatok (linkage analysis) fénykorukat élték. A monogén betegségek esetében ugyan extrém mértékben sikeresek voltak, de hamar bebizonyosodott, hogy multifaktoriális rendellenességek esetén nem ezek a legideálisabb vizsgálat típusok. Mégis, a psoriasis immunpatogenezisét megerősítendően, számos gén került azonosításra, melyek közül talán a legfontosabb az antigén prezentáció szempontjából fontos *HLA-C* volt, tekintve, hogy szerepe az immunválasz kialakításban, az antigének $CD8^+$ T lymphocytáknak történő bemutatásához elengedhetetlen (49). Variánsa a *HLA-Cw*0206* mutatja a legerősebb kapcsoltságot a pikkelysömör korai kezdetű típusával. Bár a multifaktoriális háttér miatt így is összesen az allélt hordozók 10%-nál alakul ki a betegség, de ez a felfedezés jelentőségét nem kérdőjelezi meg (50). Kiemelendő továbbá a Th17 aktivációban résztvevő fehérjéket kódoló gének közül az *IL12B* és *IL23A* (51), továbbá az interleukin 23 receptor-t kódoló gén (*IL23R*) (47), és az NF- κ B inhibitor zeta-t (*NFKBIZ*) kódoló gén, ami az IL-17 szignalizáció célpontja a keratinocytákban (52).

A kapcsoltsági analízisek további eredménye volt, hogy kilenc különböző psoriasisra hajlamosító kromoszóma régiót, úgynevezett Psoriasis Susceptibility (PSORS 1-9) régiót sikerült azonosítani, bár ezek közül csak a PSORS1-et validálták teljességgel igen nagyszámú kohorton (53).

A PSORS1 a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) régióhoz tartozik, a 6. kromoszóma rövid karján (6p21.3) helyezkedik el, amelyen több pikkelysömörrel kapcsoltságot mutató gén is megtalálható, úgy mint a *HLA-C*, vagy a coiled-coil alpha-helical rod protein-t kódoló *CCHCR1* és a corneodesmosin-t kódoló *CDSN* gének (54). Bár a *CCHCR1* funkciójáról viszonylag kevés ismerettel rendelkezünk, azt tudjuk, hogy a *CDSN* a keratinocytákban található corneodezmozint kódolja, mely a pikkelysömörben megváltozott desquamations folyamatokban játszik szerepet (55).

A PSORS2 és PSORS4 esetében a kapcsoltsági jelek bár gyengébbek voltak, de mivel azokat több független vizsgálat is azonosította, ezért valódi hajlamosító lókuszként tekinthetünk rájuk, szemben a fennmaradó PSORS régiók (PSORS-3,-5,-6,-7, -8, -9) -kal, melyek szerepét megerősítő eredmények populáció függőnek bizonyultak (53).

A PSORS2 régióban kiemelendő, a caspase recruitment domain family member 14-et kódoló génben (*CARD14*) levő mutáció (56). A *CARD14* egy adapter fehérje, ami a TNF receptor associated factor 2 dependens NF- κ B (TRAF2) jelátvitelben vesz részt (57). Az eddig megismert *CARD14* mutációk az NF- κ B útvonal aktivitásának fokozásán keresztül, megnövekedett mértékű pro-inflammatorikus citokinek termeléséhez vezetnek (58).

A PSORS4 régióban az *Epidermal Differentiation Complex* (*EDC*) (59), egy evolúciósan konzervált szegmens, ami több mint 60, a keratinocyták terminális differenciációjában résztvevő gént tartalmaz (60). Ezek közül a late cornified envelope 3B-t (*LCE3B*) és a 3C-t (*LCE3C*) kódoló gének emelendők ki, amelyek erős asszociációt mutatnak a pikkelysömörrel, ezzel is alátámasztva, hogy a bőr barrier funkciójának károsodása komoly jelentőséggel bír a psoriasis patogenezisében (61).

3.3.4 Terápiás lehetőségek pikkelysömörben

A terápiás irányelv legmeghatározóbb eleme a betegség súlyosságának megítélése, erre orvosi vonatkozásban a legelterjedtebb az úgynevezett Psoriasis Area and Severity Index – Psoriasis Felszín és Súlyossági Index (PASI), mely a tünetek kiterjedtsége mellett az egyes bőrtünetek aktivitását (erythema, infiltráció, hámlás) is figyelembe veszi (62). Az index 0-72 közötti értékekkel fejezi ki a pikkelysömör súlyosságát. További mérőszám az érintett testfelszín százalékban történt megadása, a Body Surface Area (BSA) (63). A páciensek által megadott mérőszámok közül a gyakorlatban a Dermatology Life Quality Index – Bőrgyógyászati Életminőség Index (DLQI) a leginkább alkalmazott. A DLQI 10 kérdéssel (összesen 30 pont) méri a pikkelysömörnek a beteg életminőségére gyakorolt hatását (63). Ezek alapján enyhe ($PASI \leq 10$ vagy $BSA \leq 10$ és $DLQI \leq 10$), és közép-súlyos-súlyos ($PASI > 10$ vagy $BSA > 10$ és $DLQI > 10$) betegségtypust különítünk el (64, 65). Hangsúlyozandó, hogy a Nemzetközi Psoriasis Tanács 2020-ban kiadott egy módszertani ajánlást, mely szerint a korábbi enyhe-, közép-súlyos-, és súlyos klasszifikáció helyett, a szisztémás terápia beállításának legalább egy kritérium teljesülése a feltétele az alábbi három közül: több, mint 10%-os testfelszíni érintettség, speciális anatómiai régiókban fennálló tünetek (hajasfejbőr, tenyerek, talpak, genitália), illetve a helyi terápiára adott válaszmentesség (66).

3.3.4.a Topikális terápia

Az emollientek használata valamennyi páciens esetében ajánlott és kedvező hatású, tekintve hogy a bőr gyulladása általánosságban annak barrier károsodásához vezet. Amennyiben a tünetek a teljes testfelszín 3-5%-nál kisebb területet érintenek, úgy a lokális gyulladáscsökkentő kezelések, mint a kortikoszteroidok, D3 vitamin analógok, calcineuron inhibitorok, illetve ezek különböző kombinációi alkalmazhatóak krémek, zsíros kenőcsök, oldatok vagy gélek

formájában. A kátrány és a dithranol használatát ma már a modernebb, kompakt kiszerezésű, a páciens által is könnyedén alkalmazható készítmények kezdik kiszorítani, de fekvőbeteg bőrgyógyászati ellátást biztosító intézményekben még ma is a terápiás repertoár részei (67).

3.3.4.b Fénykezelés

Az ultraviola sugárzás (UV), amennyiben azt a bőr valamely kromofórja abszorbeálja, fotokémiai reakciót alakít ki, amely terápiásan is felhasználható. Endogén kromofórok között megkülönböztetünk nuclearisakat (pl.:DNS) és extranuclearisakat (pl.:porfirin, melanin, különböző kinázok), exogén kromofórok közé pedig fotoszenzibilizáló gyógyszerek tartoznak (pl.: psoralen) (68). UV hatására a DNS-ben timin dimerek képződnek, melyek lokálisan különböző immunmediátorok képződését is generálják, amelyek hatása viszont már szisztémás is (69). A Langerhans-sejtek mind szerkezetileg (dendrit és felszíni marker vesztés), mind funkcionálisan (antigén prezentáló képesség károsodása, Th1 sejtek proliferációját stimuláló hatás elvesztése) károsodnak és a Treg-ek indukálta apoptózis révén számuk is csökken (70). További hatások tekintetében a keratinocytákban a sejtproliferáció átmeneti (24h-48h) gátlása következik be, amely az epidermalis hyperproliferációt csökkenti, valamint csökken a T-sejtek, leginkább a Th1 sejtek száma (71, 72).

Pikkelysömörben leginkább a szűk spektrumú UVB (narrow-band UVB) fényforrások phototerápiás használata a legelterjedtebb, melyek polichromatikus fényt bocsátanak ki, azonban emissziós spektrumukat főleg a 311-313 nm-es sugárzás alkotja. A terápiás ajánlás heti 3-5 kezelést foglal magában 4-6 héten át egy ciklus alatt (73).

További típus a fotokemoterápia, melyet 1974-ben vezettek be, és a 8-methoxipsoralent (MOP) valamint az UVA sugárzás kombinációját takarja (74, 75). A fényérzékenyítő anyag alkalmazása történhet szisztémás (orális bevétel kapszula formájában) illetve lokális (krém,

oldat), valamint fürdő formájában a tünetek lokalizációja és kiterjedésétől függően. Míg a lokális PUVA-t elsősorban a tenyéren és a talpon, valamint a hajas fejbőrön (turbán PUVA), addig a fürdő PUVA-t a testszerte megjelenő psoriasisos bőrtünetek során célszerű alkalmazni.

Hazai kutatási és fejlesztési vonatkozása miatt különösen fontos megemlíteni az 1996-ban bevezetett célzott UVB fototerápiát, melyet egy xenon clorid (XeCl) excimer lézeralapú fényterápiás készülék biztosít. A lézer a leadott energia egészét 308 nm-es hullámhosszon, a psoriasisban hatásos spektrum középső tartományában emittálja, továbbá biztosítja a pikkelysömörös bőrtünetek célzott kezelését, a környező ép bőrfelület megkímélése mellett (76, 77).

Phototerápia során a kumulatív dózisok okozta fénykárosodás és photocarcinogenezis rizikója okán megfelelő körültekintés szükséges a kezelő bőrgyógyász részéről.

3.3.4.c Szisztémás terápia (nem biológiai)

Középsúlyos-, és súlyos pikkelysömör hosszú-, és rövidebb távú kezelésére számos alternatíva áll rendelkezésre.

1. Methotrexát:

A sejtosztódást gátló szerek (citosztatikumok) közül az antimetabolitok közé tartozó folsav antagonistája, melynek citotoxikus és immunmoduláns hatása egyaránt van. Hatásmechanizmusa három alappillérrre épül: i., a dihidrofolátreduktáz gátlásán keresztül a purin és pirimidin szintézist akadályozza, ii., az intracelluláris transzmetiláció gátlásával a polyamin képződést csökkenti, valamint iii., a gyulladásos területeken növeli az adenzin mennyiségét mely így immunszuppresszív és anti-inflammatórikus hatást vált ki (78). Leginkább gastrointestinális (nausea, diaorrhea, vomitus), hepatikus (cirrhosis/fibrosis), pulmonális (fibrosis) és

haematológiai (anaemia, leuko-, és thrombocytopaenia) mellékhatásai ismertek (79). A per os alkalmazható készítmény mellett subcutan adható verziója is használatos. Monoterápiában és biológiai terápiával kombináltan is alkalmazzák, utóbbi esetben a potencírozó hatása, illetve a monoklonális ellenanyag elleni antitestképződés gátlása céljából.

2. Acitretin

Az acitretin egy szisztémásan használt szintetikus retinoid (A-vitamin származék), mely a keratinocytá prolifерációt normalizálja, de a proinflammatorikus citokinek (IL-6, IFN- γ) szintjét is csökkenti. Teratogén hatása miatt fogamzóképes nőknél alkalmazása rendkívüli körülmények között igényel még a gyógyszer szedésének befejezését követő időszakra is kiterjedő fogamzásgátlási megkötésekkel, így ebben a beteg populációban alkalmazása fokozott óvatosságot igényel (80). Alacsony dózisban hatékonysága közép-súlyos-, illetve súlyos plakkos psoriasis esetén gyakran nem éri el a kívánt mértéket, míg nagyobb dózisban alkalmazva a bőrt és nyálkahártyákat érintő kiszáradást okozó mellékhatásai fokozottabban érvényesülnek (81). Ugyanakkor tenyérre-, illetve talpra lokalizálódó psoriasis formákban igen meggyőző a hatékonysága (82).

3. Cyclosporin-A

A nem citotoxikus immunszuppresszív szerek, calcineuron-inhibitor csoportjába tartozik a Cyclosporin-A, mely az intracelluláris cyclophilinhez kötődve képez komplexet, amely gátolja a calcineurin működését, ezáltal elmarad az aktivált T sejt nukleáris faktor aktivációja és T-lymphocytá eredetű citokinek (IL-2,3,4, TNF α , IFN- γ) termelődése is gátlódik (83). Elsősorban indukciós kezelésként alkalmazzák, hosszútávú kezelésként maximum két évig adható, mivel hosszabb alkalmazás jelentősen megnöveli bőrdaganatok kialakulásának lehetőségét (84).

Mellékhatásként hypertensio, nephrotoxicitás, gingiva hyperplasia, hypercholesterinaemia és hirsutismus jelentkezhetnek a leggyakrabban (85).

4. Aprelimast

Az aprelimast egy foszfodiészteráz 4 (PDE4) gátló, amely immunmoduláns hatását a pro-inflammatorikus citokinek ($\text{TNF}\alpha$, IL-2 és IL-12) csökkentésén és az anti-inflammatorikus citokinek (pl. IL-10) szintjének növelésén keresztül éri el. Mellékhatásként nausea, diarrhoea és súlyvesztés jelentkezhet (86).

5. Fumársav észterek

Kis molekulák, melyek elsősorban a DC-k érését gátolják, ezzel egyidejűleg indukálják a T sejtek apoptózisát és akadályozzák a gyulladásos sejtek érfalon történő kilépését a gyulladt bőrben (87).

A dimethyl fumarát egy új változat, amelyet az Európai Gyógyszer Bizottság (European Medicines Agency, EMA) már engedélyezett a pikkelysömör kezelésére (88).

A dózist mindkét esetben fokozatosan kell növelni, az olyan mellékhatások miatt, mint a kipirulás-vagy a diarrhoea, ami a páciensek jelentős (40%) részénél jelentkezik, továbbá a lymphocytopaenia miatt, mely akár progresszív multifokális leukoencephalopathiát is előidézhet (18).

3.3.4.d Biológiai terápiák

A biológiai terápiák a farmakoterápia új éráját nyitották meg a psoriasis kezelésében, miután 2003-ban bevezetésre kerültek (89). Azóta sikerük töretlen, az újabb és újabb készítmények pedig mára már napi szinten jelen vannak a terápiás rezsimben. Az ide tartozó terápiák elsősorban citokinekkal, illetve az azokat gátló biológiai eredetű anyagokkal (sejtmembrán receptorok elleni többnyire monoklonális antitestek vagy egyéb molekuláris fúziós proteinek) történő válaszmódosító kezeléseket takarnak (1. táblázat)

	Típus	Biológiai célpont	Indikáció	Dózis	Hatékonyság	Leggyakoribb mellékhatások
Adalimumab	Anti-TNF	TNF	psoriasis, PsA (arthritis psoriatica)	80 mg kezdő dózis, 40 mg 1 hét múlva, majd 40 mg minden 2. héten subcutan (sc.)	PASI75: 71% (16.hét)	felső légúti infekciók, helyi bőrreakció a beadás helyén
Certolizumab Pegol	Anti-TNF	TNF	psoriasis, PsA	400 mg: 0, 2., és 4. héten, majd 200 mg minden 2. héten sc.	PASI75: 82% (16.hét)	felső légúti-, húgyúti infekciók
Etanercept	Anti-TNF	TNF	psoriasis, PsA	50 mg heti 2x sc.	PASI75: 59% (12. hét)	bőrreakció a beadás helyén, infekciók
Infliximab	Anti-TNF	TNF	psoriasis, PsA	5–10 mg/kg/ttkg 0., 2., 6., héten, majd minden 8. héten infúzióban	PASI75: 80% (10.hét)	felső légúti infekciók, parenterális beadással kapcsolatos esetleges szövődmények
Brodalumab	Anti-IL-17	IL-17RA (mely IL-17A, IL-17F, IL-17C, IL-17E [IL-25] gátlásához vezet)	psoriasis	210 mg hetente a 0–2. héten, majd minden 2. héten sc.	PASI 75: 86% (12.hét)	candida és tinea infekciók, bőrreakció az injekció beadásának helyén

Ixekizumab	Anti-IL-17	IL-17A	psoriasis, PsA	60 mg kezdő dózis, majd 80 mg a 2., 4., 6., 8., 10., és 12. héten majd 80 mg minden 4. héten sc.	PASI75: 90% (12.hét)	felső légúti infekciók, candida és tinea infekciók, bőrreakciók a beadás helyén
Secukinumab	Anti-IL-17	IL-17A	psoriasis, PsA	300 mg hetente a 0–4., majd havonta 1x, sc.	PASI75: 82% (12.hét)	felső légúti infekciók, candida és tinea infekciók
Guselkumab	Anti-IL-23	IL-23	psoriasis	100 mg a 0. és 4. héten majd minden 8. héten, sc.	PASI90: 73% (16.hét)	felső légúti infekciók, tinea, és herpes simplex infekció
Risankizumab	Anti-IL-23	IL-23	psoriasis	150 mg a 0. és a 4. héten, majd minden 12. héten, sc.	PASI90: 75% (16.hét)	felső légúti infekciók, tinea infekció
Tildrakizumab	Anti-IL-23	IL-23	psoriasis	100 mg a 0. és 4.héten, majd minden 12. héten, sc.	PASI75: 64% (12.hét)	felső légúti infekciók, bőrreakció a beadás helyén
Ustekinumab	Anti-IL- 12/23	IL-12, IL- 23	psoriasis, PsA	45 mg (ha testsúly< 100kg) 90mg (ha>90kg) a 0., 4., és 12. héten, majd 12 hetente, sc.	PASI75: 64% (12.hét)	felső légúti infekciók

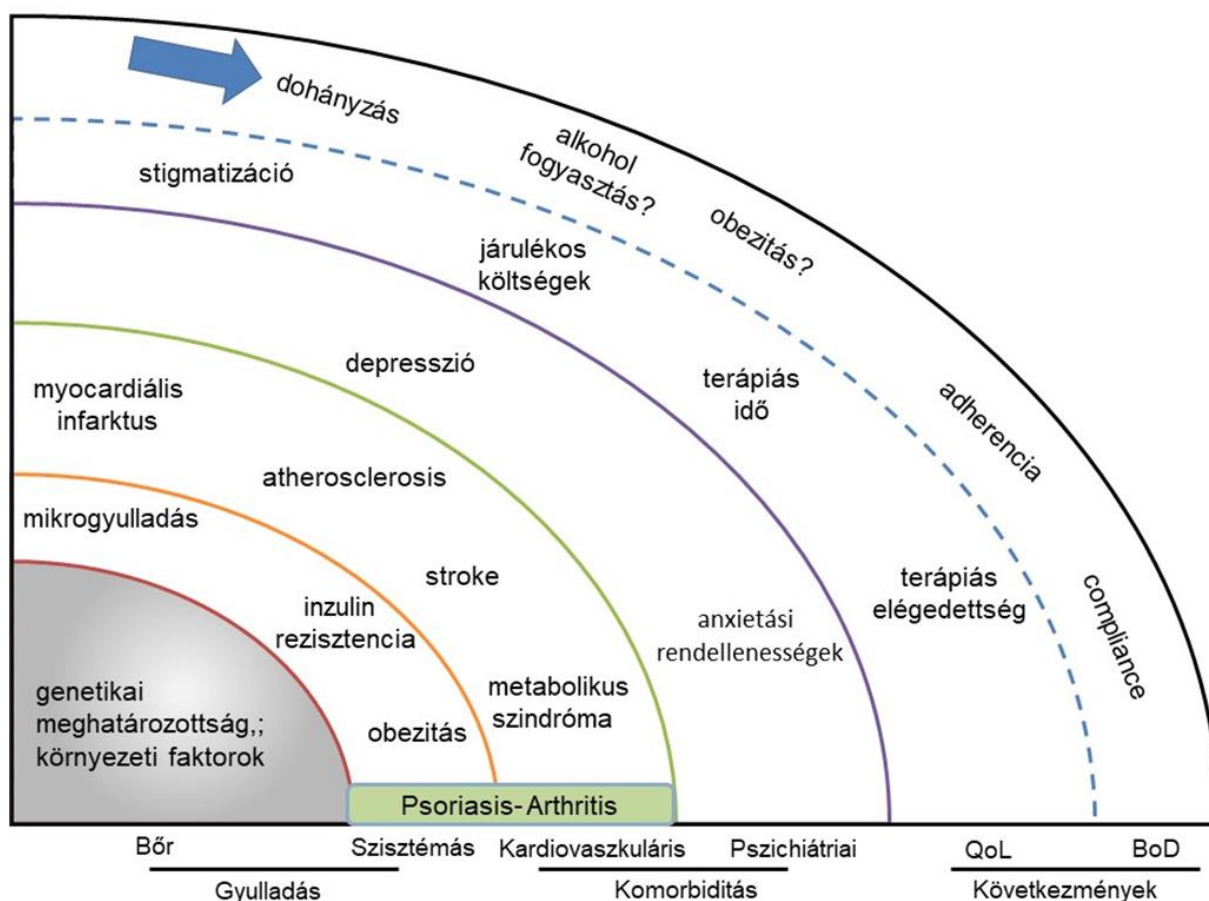
1. táblázat: Az elérhető biológia terápiák hatékonysága és leggyakoribb mellékhatásai (18). [Griffiths és mtsai. után.]

PASI75: azon betegek százalékos aránya, akik a kezelés során legalább 75% -os javulást értek el kiinduló PASI értékükhöz (bázisérték) képest.

PASI90: azon betegek százalékos arányát mutatják, akik a kezelés során legalább 90% -os javulást értek el kiinduló PASI értékükhöz (bázisérték) képest.

3.3.5 A pikkelysömör komorbiditásai

A pikkelysömör, ahogy az már említésre került, nem pusztán a bőr gyulladásása, hanem egy szisztémás gyulladás, melyen keresztül számos komorbiditással is társulhat, nagyban hozzájárulva a psoriasis morbiditási és mortalitási mutatóihoz. A komorbiditások ugyanakkor jelentősen befolyásolják az életminőséget és a betegségterhet is, amelynek számos következménye van mind az adott páciensre, a családtagokra, mind pedig az ellátórendszerre nézve (10. ábra).



10. ábra: A pikkelysömör egymáson nyugvó szférái. A genetikai és környezeti faktorok által iniciált bőr-, és szisztémás gyulladás a komorbiditásokon át befolyásolja a páciens életminőségét és a megélt betegségterhet (90). [Mrowietz és mtsai. után.]

A figyelem középpontjában jelenleg is a kardiovaszkuláris betegségek állnak, tekintve, hogy a súlyos psoriasisos betegek várható élettartamának kb. 6 évvel való csökkenéséhez vezetnek (91). Számos epidemiológiai vizsgálat rávilágított arra, hogy a pikkelysömör súlyosságával egyenes arányban álló rizikó növekedés figyelhető meg a major kardiovaszkuláris események (MACE-major adverse cardiovascular events) összességének tekintetében, melybe beletartozik a myocardiális infarktus, a stroke és cardiovascularis eredetű halál is (3).

Az arthritis psoriatica (PsA) a muszkoszkéletális rendszer szeronegatív gyulladásos megbetegedése, mely az ízületeket, az enthesiseket és a gerincet is érintheti (92). Ez a leggyakoribb komorbiditás a pikkelysömörös betegek körében, ugyanis átfogó irodalmi adatok alapján a psoriasisos esetek mintegy 25-30%-ában kialakul (93, 94). Jellemzői között vannak a perifériás arthritis, az enthesitis, dactylitis, az axiális spondyloarthritis és a körömre lokalizált tünetek, amelyek önmagukban vagy egymással kombináltan is jelentkezhetnek (11.ábra). A nemek közötti eloszlás megegyezik, és általában 30-50 éves kor között alakul ki (95). Strukturális károsodás és funkcionalitásbeli gyengülés a kezdeti tünetektől számított 2 éven belül az esetek felében bekövetkezik (96). A pikkelysömörös bőrtünetek döntő többségben (kb. 80%-ban) évekkal megelőzik az arthritis kialakulását, de olykor éppen fordítva, az ízületi tünetek jelentkeznek hamarabb (97) és ez akár késleltetheti is helyes diagnózis felállítását (98). Napjainkban a CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kritériumrendszer a leginkább elfogadott és alkalmazott a betegség tüneteinek klasszifikációja és a diagnózis felállítása szempontjából, mely az arthritis, psoriasis, körömelváltozás, dactylitis, periarticularis csontképződés és szeronegativitás megítélésén alapul (92).



11.ábra: Dactylitis arthristis psoriaticában a kéz kisízületeire lokalizáltan.

(A Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikájának képanyagából.)

Daganatos megbetegedés is valószínűbb a súlyos psoriasisban szenvedők körében, akik 41%-kal nagyobb eséllyel halnak meg valamilyen daganatos megbetegedésben, mint a nem psoriasisos páciensek (91). Ugyanakkor a pikkelysömör és malignitás kialakulása közti összefüggés korántsem egyértelmű, számos adat utal arra, hogy abban az alkalmazott kezelések is szerepet kaphatnak (99). Összefoglaló vizsgálatok alapján a laphám eredetű daganatok, a felső emésztőtraktusi, a légúti, a máj, a pancreas, a húgyúti daganatok és a lymphomák kialakulásának kockázatát a psoriasisos populációban emelkedettnek találták (100).

A gastrointestinalis megbetegedések közül bizonyos kutatások felvetették a gyulladásos bélbetegségek (IBD) két formájának, a colitis ulcerosanak és a Crohn betegségnek, társulását pikkelysömörrel. Hipotézisüket a részben közös genetikai háttérre és gyulladásos útvonalakra alapozták (101-103). Az ezen területen folytatott tanulmányok eredményei azonban viszonylag heterogének, egyes vizsgálatok valóban statisztikailag szignifikáns adatokkal támasztják alá a

hipotézist (104), ugyanakkor több tanulmány csak a Crohn tekintetében (105), vagy egyáltalán nem talált összefüggést (106).

A nem alkoholos zsírmáj (NAFLD) a nyugati országokban igen elterjedt, metaanalízis alapján gyakoribb a pikkelysömörös betegek körében a nem pikkelysömörös populációhoz képest (107).

A vérszirszintekben levő eltérések, a magas vérnyomás és a cukorbetegség, és így a metabolikus szindróma (mely a dyslipdaemia, a magas vérnyomás, az inzulinrezisztencia és az obesitas együttes fennállását foglalja magában) szintén gyakrabban társul pikkelysömörrel (108, 109). Armstrong és mtsai. egy 24 vizsgálatot magába foglaló metaanalízisben másfélszer nagyobb rizikót állapítottak meg magas vérnyomás kialakulása tekintetében (109), és 1,27-szeres relatív kockázatot a diabetes mellitusban pikkelysömörös betegek körében a kontroll populációhoz képest (110), míg a metabolikus szindróma több mint kétszeres valószínűséggel fordul elő a psoriasisos pácienseknél az átlagpopulációhoz képest (OR=2,14) (111).

A különböző pszichiátriai kórképek, csak úgy, mint a depresszió, anxiétás, szenvedélybetegségek (pl.: alkoholizmus) és szuicid magatartás is gyakrabban fordul elő psoriasisos betegek körében (112). Ugyanakkor arra a kérdésre a válasz, hogy a kapcsolat alapját pusztán az érintettek megváltozott életmódja, fokozott pszichés terhe, vagy akár valami sokkal összetettebb jelenti, még nem egyértelmű.

3.3.6 Alkohol és pikkelysömör

3.3.6.a Az alkohol szerepe pikkelysömörben

Számos összefoglaló közlemény és klinikai vizsgálat rávilágított arra, hogy a kifejezett alkohol fogyasztás független kockázati tényező a psoriasis kialakulásban, ami így a betegség hátterében húzódó és azt magyarázó mechanizmusok feltárását is elindította. Az alkoholfogyasztás képes rontani a már meglévő pikkelysömörös tüneteket, illetve alkohollal összefüggő betegségeket is kiválthat (pl. alkoholos májbetegség). Ismert továbbá, hogy alkoholistákban a pro-inflammatorikus citokinek szintje emelkedett, így amennyiben a pikkelysömörhöz rendszeres alkoholfogyasztás társul, az hozzájárulhat a gyulladásos folyamatok kialakulásához (113). Ugyanakkor, alkoholfogyasztás mellett a terápiás válasz is kevésbé megfelelő, ahogyan ezt egy korábbi metaanalízis is alátámasztotta (114).

3.3.6.b Az alkohol sejtszintű hatása a pikkelysömörös tünetekre

Az elfogyasztott alkoholt (etanolt) elsősorban az alkohol dehidrogenáz enzim család, kataláz és citokróm P450 2E1 izoformája (CYP2E1) metabolizálja acetaldehiddé, majd ezt az aldehid dehidrogenáz (ALDH) oxidálja acetáttá és acetyl-CoA-vá (115) (12.ábra). Az acetyl-CoA prekursora az acetonnak, ami az acetoecetsav decarboxilációjával keletkezik. Az etanol metabolizmusa során a redukált nikotinamid adenin dinukleotid (NADH) szintje megemelkedik, ami késlelteti az acetyl-CoA degradációját, ezáltal emeli a vérben az etanol szintet (116). Az etanol és metabolitjai (acetaldehid és aceton) sejtszinten mind indító-, mind erősítő faktorai lehetnek a pikkelysömör gyulladásos folyamatainak.



12. ábra: Az etanol lebontásának sémája

Alkohol hatása a keratinocytákra

Ismert, hogy az elfogyasztott és lebontott etanol mérhető mennyiségben az emberi bőrbe is bejut és passzív diffúzió vagy az eccrin mirigyek (főleg verejtékmirigyek) által kerül kiválasztásra (117-119). *In vitro* vizsgálatok igazolták, hogy az etanol és bomlásterméke, az acetone serkenti a HaCaT keratinocytákban a proliferációt és növeli különböző proliferáció-asszociált gének, mint az $\alpha 5$ integrin, cyclin D1 és keratinocyt növekedési faktor receptor (KGFR) mRNS expresszóját, amely által a bőr barrier funkciója károsodhat, permeabilitása fokozódhat (120). Az alkohol a lipid metabolizmusra is hatással lehet: az alkoholfogyasztás mértékének növekedésével a magas triglicerid szint rizikója is nő, mely befolyásolhatja a bőr barrier lipid összetételét (121).

Az alkoholt fogyasztók bőrében az etanol metabolizmus és acetaldehyd képződés során ROS képződnek, melyek képesek szabályozni a mitogén aktivált protein kináz/aktivátor protein 1 (MAPK/ AP1), a nukleáris faktor kappa- B (NF- κ B), illetve a Janus kináz/szignál transzducer és transzkripció aktivátor (JAK/STAT) szignál transzdukciós kaszkádokat humán keratinocytákban (122). Az oxidatív stressz, együtt a TNF α -val, egy pozitív visszacsatolási körfolyamat kialakulásához vezet, ami további ROS -, illetve gyulladásos citokinek (IL-1, IL-

6 és IL-8) termelését eredményezi, mely folyamatok szintén hozzájárulhatnak a psoriasis pathogeneziséhez (123). Az acetaldehid aktiválja a c-Jun-t is mRNS és fehérje szinten, amivel Jun/AP1 DNS kötő aktivitást indukál az orális keratinocytákban. Mivel az AP1 proteinek termelődése függ a keratinocyták differenciációjától, így feltételezhető, hogy az etanol megzavarhatja a keratinocyták proliferációját, ami szerepet kaphat a pikkelysömörös tünetek súlyosbodásában (124, 125).

A protein kináz C (PKC) izoenzimek családja olyan létfontosságú sejtfunkciókat szabályoz, mint a sejt növekedés, differenciáció és citokin termelés (126). A PKC izoenzimek jellegzetes kifejeződési mintázatát már leírták HaCaT sejtekben (127) és általánosan elfogadottá vált a nézet, hogy a PKC altípusok csökkent kifejeződése részt vehet a pikkelysömörre jellemző rendellenes sejtnövekedésben és differenciációban (128-130). Az ethanol és a PKC interakciója összetett és az ezzel kapcsolatos vizsgálati eredmények is ellentmondásosak, köszönhetően a számos különböző enzim altípusnak, vizsgált szövetnek és az eltérő alkohol koncentrációnak, amiket a különböző kísérletekben használtak (131-136), de az eredmények mégis azt sugallják, hogy az etanol PKC függően negatívan hat a sejtciklusra és a szöveti növekedésre psoriasisban.

3.3.6.c Alkohol hatása az immunrendszerre

Az etanol és a korábban részletezett metabolitjai mind a veleszületett, mind a szerzett immunrendszer működését befolyásolhatják, direkt vagy indirekt módon hatással lehetnek a különböző immunsejtekre.

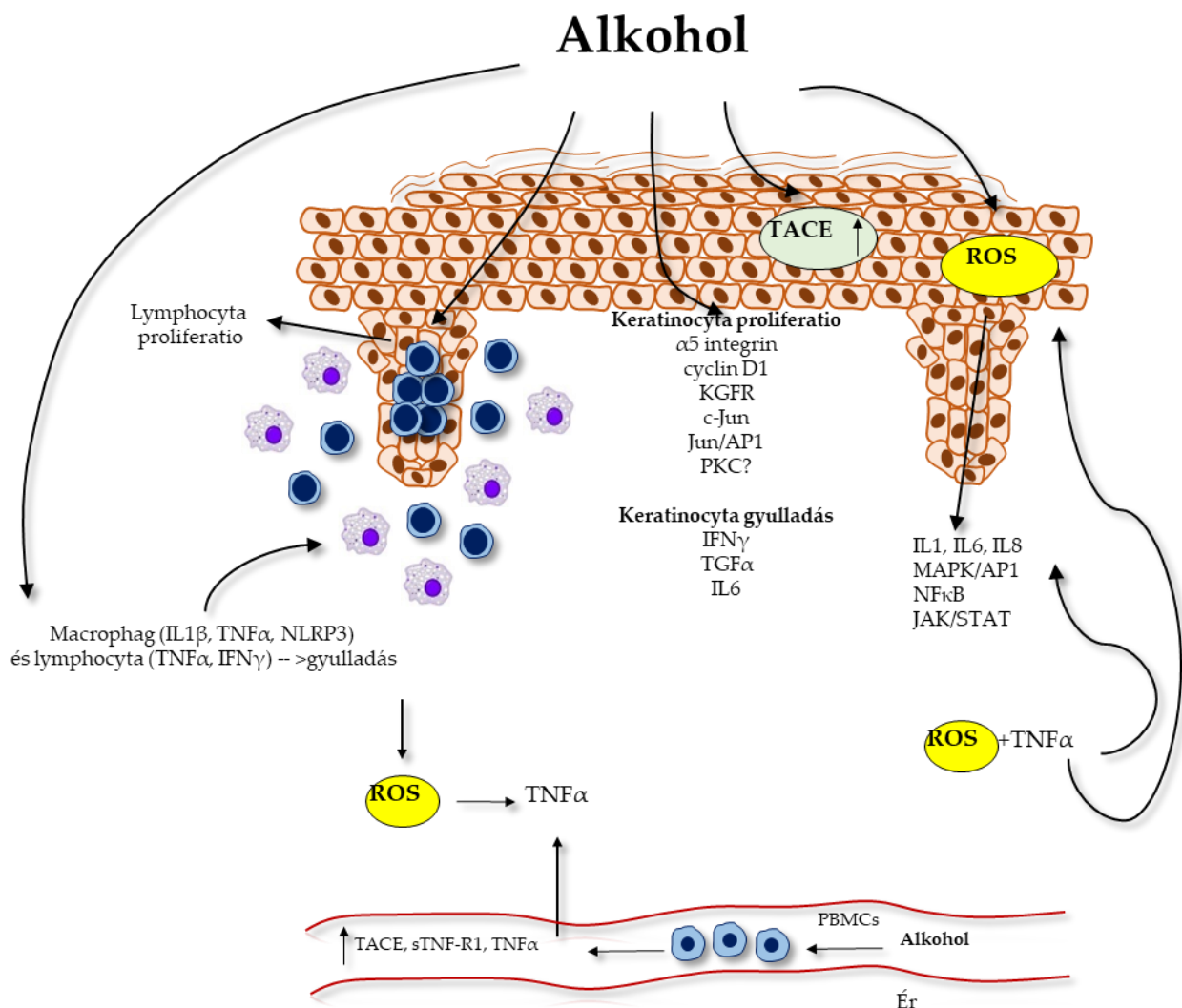
Míg a lymphocytákban az etanol növelheti az IFN- γ termelést, addig a perifériás vérben lévő monocyták és makrophágok esetében pedig azok TNF α termelését (118, 122). A makrophágokban az aryl hydrocarbon receptor (AhR) gátlásával fokozhatja a húgysav indukált NLR család pirin domén containing 3 (NLRP3) inflammaszóma aktivációját is és így

az IL-1 β termelést (137). A túlzott alkoholfogyasztás a perifériás vér mononuclearis sejtjeiben (PBMCs) megnövelheti a TNF α konvertáló enzim (TACE) expresszióját, mely enzim kifejeződését a pikkelysömörös léziókban is emelkedettnak találtak (138), és ez hozzájárulhat a pikkelysömörös betegek vérében mért emelkedett TNF α és szolubilis TNF-receptor 1 (sTNF-R1) koncentrációkhoz (139).

A keratinocyták és az immunsejtek kapcsolata a psoriasis kapcsán már jól ismert. Amikor psoriasisos betegek bőréből izolált keratinocyták felülszóját HUT 78 lymphocytá sejt kultúrákkal egyesítették, majd etanol kezelést alkalmaztak, megnövekedett IFN- γ , TGF α és IL-6 fehérje szinteket mértek. Ezen eredmények arra utalnak, hogy az etanol hatással lehet az epidermalis és immunsejtek közötti kommunikációra, felerősítve a Th1 sejtek válaszát (140). Rágcsálókön végzett kísérletek tovább erősítették az etanol szerepét a bőr gyulladásos folyamatainak kialakulásában: *in vitro* kísérletekben azt találták, hogy a tenyésztő folyadék etanollal való kiegészítését követően a C-C motif kemokin ligand 20 (CCL20) - ami egy alapvető kemoattraktáns molekula psoriasisban - expressziója kifejezetté vált a rágcsálókból származó normál keratinocytá sejtekben (141). Amikor pedig a kopasz egér bőrét etanollal kezelték, szignifikánsan emelkedett transepidermális vízvesztés, csökkent bőr hidratáltság, fokozódott TNF receptor 2 (TNFR2) kifejeződés, továbbá a ceramide és az I-es típusú kollagén csökkent termelése, illetve megnövekedett plazma TNF α koncentrációk voltak mérhetőek, mely eltéréseket az anti-TNF α antitest terápia javította (142). A rágcsálók rendszeres etanollal való táplálása negatívan hatott a dermalis T sejtek alcsoportjainak mind a mennyiségére-, mind a funkciójára (143). Immunfestéses vizsgálatok rávilágítottak arra, hogy azon C57BL/6 egerek bőrében, amelyek 5%-os etanolt kaptak az ivóvizükbe, az epidermalis T-lymphocytá infiltráció és az IL-17A, TNF α , valamint a CCL20 mRNS expresszió emelkedett volt. Ráadásul, amikor ezek az egerek etanolt és topikálisan imiquimodot is kaptak (az imiquimod-indukált bőr gyulladás jelenleg a legszélesebb körben elfogadott egérmodell a psoriasis kutatásban) (144),

kifejezett epidermalis megvastagodás és súlyosabb bőrgyulladás volt megfigyelhető, az emelkedett IL-17A, IL-22, IL-23 és S100A9 expresszió mellett (141).

Összességében ezen adatok mind azt támogatják, hogy az alkohol fogyasztás kedvezőtlenül hat a pikkelysömörös tünetekre, egyrészt sejtszinten hatva a keratinocyták proliferációjára, differenciációjára és barrier funkciójára, másrészt az immunsejtek gyulladásos citokin termelését módosítva immun diszfunkciót eredményezve (13. ábra).



13.ábra: Az etanol és metabolitjainak szerepe sejtszinten a pikkelysömör pathogenezisében.

Az etanol és az aceton növeli a proliferációt és az ahhoz kapcsolódó gének mRNS expresszióját a keratinocytákban, károsítva ezzel a bőr barrier funkciót. A képződő ROS-sal együtt, az etanol egy gyulladásos környezetet hoz létre, mely a lymphocytákban, makrophágokban és keratinocytákban számos szignál transzdukciós útvonalat befolyásol és vezethet a pro-inflammatorikus citokinek fokozott termeléséhez, ami a pikkelysömörre kedvezőtlenül hat. A túlzott alkohol fogyasztás egyik célpontja a PBMC-k megnövekedett TACE termelése, ami szerepet játszhat abban, hogy a pikkelysömörös betegek plazmájában a TNF-R1 és TNF α szintek emelkedettek.

3.3.6.d A pikkelysömör szerepe az alkohol fogyasztásban

Míg egy átfogó vizsgálat, mely majdnem 40 év adatait öleli fel, megállapította, hogy az alkoholfogyasztás összefüggésben áll a psoriasisal és számos, a betegséghez társuló komorbiditást is befolyásolhat (145), addig egy másik vizsgálat azt találta, hogy a pikkelysömör súlyos formája megnövekedett alkohol fogyasztáshoz vezethet (146).

3.3.6.e Stressz és mentális rendellenességek a pikkelysömörös betegekben

A pszichoszociális stressz, mint az egyik legfontosabb külső faktor, ami a pikkelysömört befolyásolni képes, meghosszabbíthatja, illetve akár el is indíthatja a psoriasis kialakulását az arra hajlamos egyéneknél (18). A psoriasis-pszichés stressz interakció magában foglalja a centrális és a perifériás hipotalamusz-hipofízis-mellékvesekéreg (HPA) tengely által felfokozott gyulladásos citokin termelést, a szimpatikus idegrendszer aktiválódását, mely így hibás adrenerg válaszhoz és a leukocyták redisztribúciójához vezet, továbbá a neuronális növekedést és a neuropeptid és neurotrophin expresszióban bekövetkező módosulásokat eredményez (147). A krónikus stressz azonban nem csak a pikkelysömört képes felerősíteni,

hanem számos mentális rendellenességet is. Pikkelysömörben szenvedőknél, a pszichiátriai betegségek incidenciája 24% és 90% között mozog (148). Egy, az Egyesült Királyságban, a lakosság körében végzett vizsgálat szerint a psoriasisos betegeknek emelkedett rizikója van a depresszió és az anxiétás kialakulására, valamint öngyilkosság elkövetésére az átlagpopulációhoz képest (112). Ezen kockázati elemekből a depresszió előfordulási gyakorisága tovább nő, amennyiben a pikkelysömörös tünetekhez viszketés is társul. Irodalmi adatok ugyanakkor azt is megerősítik, hogy a psoriasisban szenvedőknél az alvási rendellenességek mintegy 50%-ban, szexuális diszfunkció pedig mintegy 71,3%-ban fordul elő (149). Szomatoform rendellenességek, schizophrenia, más pszichózisok és bipolaritás szintén társulhatnak pikkelysömörrel (150).

A stressznek köszönhetően az életminőség romlik, a pszichés komorbiditások pedig további stresszt generálnak, így fenntartva az ördögi kört, amely gyakran valamilyen élvezeti szerhez kapcsolódó függőséghez vezethet. Sajnálatos módon, az alkohol fogyasztás és a pszichés szorongás között fennálló szoros összefüggés ellenére, a páciensek csak kis része folyamodik szakszerű segítségért (150).

3.3.6.f. Alkohol fogyasztás és függőség kapcsolata a pikkelysömörös betegekben

A különböző függőségre való hajlam emelkedett a pikkelysömörös populációban. Egy Németországban, 102 psoriasisos beteg körében a hat leggyakoribb függőséggel kapcsolatban végzett validált, önbevallásos kérdőív kitöltésén alapuló vizsgálat alapján Eyerich és munkatársai azt találták, hogy az alkohol-, nikotin-, és szerencsejáték abúzus rizikója szignifikánsan magasabb volt a pikkelysömörös vizsgálati csoportban az átlagpopulációhoz képest (151). Ezzel csak tovább erősítették azt az amúgy is egyre inkább körvonalazódó igényt,

hogy ebben a problémakörben is népegészségügyi prevenciók stratégiákra és interdiszciplináris megközelítésre van szükség.

Az alkoholfogyasztás és a betegség súlyossága közötti összefüggést többen is vizsgálták: míg McAleer és társai validált kérdőívek (Michigan Alcohol Screening Test, Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), CAGE) és biomarkerek, mint a gamma glutamyl transzferáz (GGT) és szénhidrát-deficiens transferrin (CDT) felhasználásával 135 közepesúlyos és súlyos krónikus plakkos típusú pikkelysömörben szenvedő betegnél nem találtak összefüggést (152), addig Kirby és munkatársai igen (153). Ugyanakkor egy kisebb elemszámmal dolgozó vizsgálat, mely a teljes vér foszfatidiletanol (PEth) szintjét használta az alkoholfogyasztás monitorozására, korrelációt írt le a pikkelysömör kiterjedése és az elfogyasztott alkohol mennyisége között (154).

Saját vizsgálatainkban, melyben mi is az AUDIT és CAGE kérdőíveket használtuk a potenciális alkohol problémákkal küzdő psoriasisos betegek kiszűrésére, a 214 bevont pikkelysömörös beteg közül mindösszesen 27 beteg vallotta be, hogy rendszeresen fogyaszt alkoholt, míg 34 azt teljesen negálta. Annak tükrében, hogy a magyar lakosság körében 10% körüli az alkohol problémákkal küszködők aránya, 40% pedig rendszeresen fogyaszt alkoholt (155), valószínűtlen, hogy a kapott válaszok hitelesek lennének, megerősítve azon általános tapasztalatot, hogy az ivási szokások feltérképezése és így a rájuk irányuló kezelési stratégiák ellátásba való beépítése erős egyéni és társadalmi falakba ütközik. A stigmatizáció annak ellenére is erős, és tabuként kezeli az alkoholizmust, hogy kialakulásában az öröklődési hajlam nemtől függetlenül 40-70% közöttire becsült az iker- és adoptálási vizsgálatok alapján (156, 157). A legtöbb gén, illetve SNP, amely az alkohol függőséghez köthető akár hajlamosító, akár protektív módon, vagy az alkohol metabolizmus vagy a neurotranszmisszió folyamatához kapcsolható (158, 159).

3.3.7 Obezitás és pikkelysömör

A metabolikus szindróma nemzetközi adatok alapján, több mint kétszeres valószínűséggel fordul elő a psoriasisos pácienseknél az átlagpopulációhoz képest (111, 160, 161). Amellett, hogy az obezitás egy alacsony fokú, de folyamatos pro-inflammatorikus miliót tart fent a $\text{TNF}\alpha$ és az IL-6 termelődésének elősegítésén keresztül, a terápiák - főleg a $\text{TNF}\alpha$ gátlók - hatékonyságát is befolyásolhatja (162, 163). Ezen eredmények ellenére a metabolikus szindróma és a kardiovaszkuláris betegségek irányába történő szűrés és utánkövetés nem része a pikkelysömörös betegek rutin gondozásának (160). Jól lehet, valóban nem teljesen tisztázott, hogy a pikkelysömör már a pathogenezis szintjén asszociált a metabolikus szindróma kialakulásával vagy maga a pikkelysömör kapcsán lecsökkent életminőség vezet olyan életmódbeli változásokhoz (pl. mozgásszegény életmód, túlzott kalóriabevitel, káros szenvedélyek, stressz), amely végül a metabolikus szindróma kialakulását okozza. Bár egy dán keresztmetszeti, populáció szintű ikervizsgálat, amelybe 37 481 ikerpárt vontak be, köztük dizigóta psoriasisra diszkonkordáns ikreket is, az obezitást az ikerpárok psoriasisos tagjában találta gyakoribbnak, míg monozigóta ikrekben kevesebb korrelációt fedeztek fel a pikkelysömör és az elhízás között (164), egy olyan, javarészt multifaktoriális betegségnél, mint az obezitás rendkívül nehéz a háttérben felmerülő genetikai komponensek pontos szerepét definiálni. Az eddig azonosított, obezitással asszociációt mutató 870 SNP-nek mindösszesen 5%-a mutatott direkt összefüggést a testtömeg index (BMI) érték megemelkedésével (165). Ezen SNP-k túlnyomó többsége olyan génekben találhatóak, melyek központi idegrendszeri szinten az étvágy-, és az éhségérzet szabályozásán túl (pl.: agyi eredetű növekedési faktor (*BDNF*), leptin receptor (*LEPR*), melanocortin 4 receptor (*MC4R*), neuronal growth regulator 1 (*NEGR1*), neuropeptid Y (*NPY*), transzmembrán fehérje 18 (*TMEM18*)) (166-170), az inzulin

szekréció és hatáskifejlődés útvonalában (adiponektin (*ADIPOQ*) (166, 171), az adipogenezisben (peroxiszóma proliferátor által aktivált gamma receptor (*PPARG*)) (172, 173) valamint az energia és lipid metabolizmusban (alfa-ketoglutarát-függő dioxigenáz (*FTO*), sterol uptake control protein 2 (*UPC2*)) (166, 174) vesznek részt.

4. CÉLKITŰZÉS

Kutatásainkkal a psoriasis és az alkohol fogyasztás, valamint az elhízás közötti kapcsolatot kívántuk alaposabban megismerni a genetikai faktorok szintjén.

1. Vizsgálatunkkal a magyar pikkelysömörös populációban kívántuk feltárni a genetikai hajlamot az alkoholfogyasztásra, melyhez kontrollként a magyar átlagpopulációt reprezentáló csoport szolgált. A legfrissebb irodalmi adatok alapján kiválasztott 23 alkohol fogyasztási szokással asszociált allél (158) és a pikkelysömör kapcsolatának vizsgálatával arra kerestük a választ, hogy a környezeti tényezőkön túl, tehetők-e genetikai tényezők is felelőssé a psoriasisos betegek alkohol fogyasztásáért.
2. Egy korábbi, a Klinikánkon is zajló vizsgálat, ami a gondozott psoriasisos betegpopuláció (n=377) klinikai és epidemiológia jellemzőit, továbbá az előforduló komorbiditásokat vizsgálta, azt találta, hogy az elhízás azon pikkelysömörös betegeknél volt gyakoribb, akik az ún. késői típusú csoportba tartoztak, azon belül is inkább az idősebbekben (175). Habár ez az eredmény sokkal inkább a környezeti tényezőket és a közös gyulladásos útvonalak szerepét erősítette, mégis több irodalmi adat áll rendelkezésre arra vonatkozóan, hogy a genetikai háttér nem lehet teljességgel kizárni az obezitás és a pikkelysömör kapcsolatában. Munkánk során célul tűztük ki, hogy megvizsgáljuk a genetikai faktorok esetleges szerepét a psoriasisos betegek obezitásában.

5. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Az alkohol fogyasztással asszociált SNP-k vizsgálatához összesen 776 pikkelysömörrel diagnosztizált beteg (580 a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinikai pikkelysömör szakrendelésének gondozásában, illetve 196 beteg a Semmelweis Egyetem Bőr, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika pikkelysömör szakrendelésének gondozásában) került bevonásra. Az obezitással kapcsolatos SNP-k vizsgálata pedig, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Bőrgyógyászati Klinika pikkelysömör szakrendelésének keretén belül gondozott 574 beteg részvételével zajlott. A diagnózist legalább két bőrgyógyász szakorvos állította fel egymástól függetlenül. A psoriasis súlyosságának megítélésre a nemzetközileg elfogadott PASI értéket használtuk. A tünetek és az indexérték alapján a súlyosság a következőképpen került felosztásra: ha a páciens csupán helyi kezelést kapott és/vagy PASI <10 volt terápia nélkül, akkor az enyhe kategóriába soroltuk, ha PASI ≥ 10 , akkor a súlyos psoriasis kategóriájába. Azon páciensek, akik szisztémás terápiában részesültek, mind a súlyos csoportba kerültek, függetlenül a PASI értéküktől.

Az adatgyűjtés a családi anamnézisre (családi halmozódást pozitívnak tekintettük, amennyiben legalább egy első fokú rokonnál nagyszülőig vizsgálva ismert volt pikkelysömör), a tünetek kialakulásának kezdetére (korai megjelenés: ≤ 40 év, késői megjelenés > 40 év), illetve a BMI meghatározására terjedt ki, ami alapján három különböző kategóriába soroltuk a betegeket (normál súlyú: BMI < 25, túlsúlyos: $25 \leq \text{BMI} < 30$, obez ≥ 30).

A kontroll csoport tagjai a magyar átlag populációt reprezentáló mintából (HG), a General Practitioners' Morbidity Sentinel Stations Program (GPMSSP) (176) keretein belül elkészült nemzeti regiszterből kerültek kiválasztásra kor, nem és régió szerint. A minta választási metódus és adatgyűjtés egyéb forrásban részletezett (177).

A kutatásban részt vevők tájékoztatást követően beleegyező nyilatkozatot adtak le. A vizsgálati protokollt a Debreceni Egyetem és a budapesti Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá összhangban a Helsink Deklarációban foglalt alapelvekkel (44753/2012/EKU; 21.11.2012).

5.1 SNP szelekció

5.1.1 Alkoholfogyasztással asszociált SNP-k kiválasztása

Vizsgálatunkhoz egy, már korábban GWAS vizsgálatokra épülő részletes irodalmi adatok alapján kiválasztott SNP-kből összeállított panelt használtunk (158), amelyben szereplő SNP-k az alkohol metabolizmus és a dependenciával kapcsolatos útvonalakban részt vevő enzimeket kódoló génekhez tartoznak, úgymint alkohol dehidrogenáz (*ADH1B*, *ADH1C*), aldehid dehidrogenáz (*ALDH1A1*, *ALDH2*), dopaminerg (solute carrier family 6 member 3 (*SLC6A3*), dopa dekarboxiláz (*DDC*)), GABAerg (gamma-aminovajsav receptor alfa-2 alegység (*GABRA2*), gamma-aminovajsav receptor gamma-1 alegység (*GABRG1*)), szerotonerg (5-hydroxytryptamine receptor 1B (*HTR1B*), monoamin-oxidáz -A (*MAOA*), triptofán -hidroxiláz 2 (*TPH2*)), kolinerg (muscarinerg acetilcholin receptor 2 (*CHRM2*)), glutamaterg (glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2A (*GRIN2A*)) és opioid (proopiomelanocortin (*POMC*), opioid receptor mű 1 (*OPRM1*), opioid receptor kappa 1 (*OPRK1*)) útvonalak neurotranszmitterei, illetve egy a neuronális fejlődésben és a neurogenesisben résztvevő fehérjét kódoló génben (*BDNF*) található SNP.

5.1.2 Obezitással asszociált SNP szelekció

Kutatásunk ugyanazt a 20 obezitással asszociációt mutató SNP-ket tartalmazó panelt alkalmazta, amit korábban a magyar átlag populációban végzett vizsgálat is (178). Az SNP-k kiválasztása szisztematikus irodalmi áttekintés alapján (PubMed), GWAS adatokra támaszkodva történt, különös tekintettel azokra, melyek szignifikáns összefüggést mutattak obezitással és a minor allélfrekvenciájuk meghaladta az 5%-ot az európai származású populációs mintában a HapMap adatbázis alapján (CEU) (www.hapmap.org).

5.2. DNS preparálás

A DNS izolálás etildiamin-tetraecetsavval antikoagulált vérmintákból történt a MagNA Pure LC DNS Izolációs Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország) használatával a gyártó protokollja szerint. A kivont DNS minták MagNA Pure LC DNS Isolation Kit -Large Volume Elution Buffer (Roche Daignostics) -rel kerültek leoldásra és a mérésekig -30°C -on tároltuk.

5.3 Genotípus meghatározás

A kiválasztott SNP-k genotipizálását a Mutation Analysis Core Facility (MAF) of Clinical Research Center, Karolinska University Hospital (Stockholm, Svédország) végezte a Mass Array platform with iPLEX Gold Chemistry (Sequenom) segítségével. A validálás, konkordancia elemzés és minőség ellenőrzés a MAF protokollja szerint történt, így biztosítva a sikeres genotipizálását a DNS mintáknak. A HLACw*0602 genotipizálása a szakirodalomban korábbiakban már részletezett módon történt (179).

5.4 Statisztikai analízis

A statisztikai elemzés STATA 12.0 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) és SPSS 25. (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 Armonk, NY: IBM Corp.) statisztikai programokkal történt. Két különböző csoport életkor szerinti összehasonlítása során a Mann-Whitney U tesztet és a χ^2 tesztet alkalmaztuk. Továbbá χ^2 teszttel vizsgáltuk a Hardy-Weinberg egyensúly (HWE) fennállását, valamint azt, hogy a vizsgált két populációnk esetében allél- és genotípus gyakorisági különbségek azonosíthatóak-e. Az összesen 43 vizsgált SNP-ből az rs1386496 (TPH2 gén) genotípus eloszlása eltért a Hardy-Weinberg egyensúlytól a HG populációban ($p < 0.001$), így azt a további elemzésből kizártuk. Annak érdekében, hogy csökkentsük a fals pozitív eredmények előfordulását, a p -érték küszöb értékét 0,002-nél határoztuk meg (Bonferroni korrekció), a többi esetben a szignifikancia értéke $p < 0,05$ volt. Lineáris regressziós modelleket használtunk annak érdekében, hogy a nem és az életkor zavaró hatását kiszűrjük a különböző vizsgálati populációinkban. A psoriasisos betegek mintáit megvizsgáltuk a családi halmozódás, a betegség kialakulása szerinti életkor alapján és a súlyossági kategóriák tekintetében is.

Alkohol fogyasztással kapcsolatos SNP-k vizsgálata esetében az asszociációs elemzéseket additív, domináns és recesszív modellek alapján végeztük. Az eredmények további megerősítése érdekében két magyarországi (Budapest vs. Debrecen) psoriasis központ populációt is összehasonlítottuk.

Obezitással asszociált SNP-k vizsgálata esetében az asszociációs elemzéseket additív modell szerint végeztük el, az életkort és a nemet kovariánsként használva, a PLINK v1.07 szoftver (Center of Human Genetic Research (CHGR), Boston, MA, USA) segítségével.

Az asszociációs elemzések statisztikai erejének meghatározásához a Quanto 1.2-es verziójú szoftvert (Department of Population and Public Health Sciences, Keck School of Medicine of University Southern California, Los Angeles, CA, USA) alkalmaztuk.

6. EREDMÉNYEK I.

(Alkoholfogyasztásra hajlamosító SNP-k tekintetében)

A pikkelysömörös és a magyar átlagpopuláció összehasonlítása

Az átlagéletkor a pikkelysömörös páciensek körében $49,15 \text{ év} \pm 16,82$ volt, míg a HG populációban $45,53 \pm 14,62$ év. Az átlagéletkor a két vizsgálati csoportban szignifikánsan eltért a Mann-Whitney U teszt szerint ($p < 0,001$). A férfiak aránya a pikkelysömörös csoportban szignifikánsan magasabb volt (psoriasisos betegek: 60,6% szemben HG: 46,8%, $p < 0,001$). Az allélfrekvenciáik a vizsgálati csoportokban, amit a genotípus eloszlásból tudtunk kiszámolni, az 2. táblázatban találhatóak.

Miután az *ALDH2* rs671 és *SLC6A3* rs6530 SNP-k monomorphikusak voltak mindkét csoportban, így azok a további elemzésből kizárásra kerültek, a különbség csupán az alkohol dehidrogenáz 1 B-t kódoló génben (*ADH1B*) levő SNP (rs1229984) esetében maradt szignifikáns a többszörös teszt korrekció után. Összehasonlítva az rs1229984 allélfrekvencia eloszlását a C rizikó allél szignifikánsan magasabb prevalenciát mutatott a pikkelysömörös csoportban a HG populációhoz képest (94,46% szemben 92,04%, $p < 0,001$). Szignifikáns különbségek a két vizsgálati csoport között az asszociációs elemzésekben az additív (OR additív=1,58; 95% CI 1,23–2,03; $p < 0,001$) és a recesszív modellben (OR recesszív=1,58; 95% CI 1,22–2,04; $p = 0,001$) voltak láthatóak, de a domináns modellben nem (OR domináns=4,29; 95% CI 0,55–33,08; $p = 0,163$) (2. táblázat).

gén	SNP	rizikó allél	rizikó allél frekvencia a psoriasisos betegek körében, N=776	rizikó allél frekvencia az általános populációban N=2967	p	modell	OR (95% CI)	p
POMCs	rs1866146	G	0,3807	0,3955	0,299	ADD	0,94 (0,83-1,06)	0,3295
						DOM	0,85 (0,72-1,01)	0,059
						REC	1,08 (0,86-1,36)	0,505
POMC	rs6713532	C	0,2627	0,2619	0,951	ADD	0,999 (0,87-1,14)	0,9885
						DOM	1,06 (0,89-1,25)	0,518
						REC	0,79 (0,55-1,12)	0,185
GABRG1	rs2221020	C	0,5183	0,5176	0,958	ADD	0,99 (0,89-1,12)	0,9233
						DOM	0,94 (0,78-1,14)	0,525
						REC	1,04 (0,87-1,25)	0,652
GABRA2	rs567926	G	0,3997	0,3954	0,762	ADD	1,01 (0,90-1,14)	0,8607
						DOM	1,05 (0,88-1,25)	0,5801
						REC	0,96 (0,76-1,2)	0,694
GABRA2	rs279871	T	0,6112	0,6126	0,92	ADD	0,99 (0,88-1,12)	0,9327
						DOM	1,13 (0,89-1,43)	0,3079
						REC	0,93 (0,78-1,10)	0,3799
GABRA2	rs279858	C	0,3914	0,3869	0,751	ADD	1,02 (0,90-1,15)	0,7629
						DOM	1,11 (0,93-1,31)	0,2532
						REC	0,89 (0,71-1,13)	0,3399
ADH5	rs1154400	C	0,3377	0,3405	0,843	ADD	0,97 (0,86-1,10)	0,6861
						DOM	0,98 (0,83-1,17)	0,8557
						REC	0,93 (0,71-1,21)	0,573
ADH4	rs7694646	A	0,3191	0,3043	0,272	ADD	1,07 (0,94-1,21)	0,3234
						DOM	1,06 (0,90-1,25)	0,5137
						REC	1,06 (0,89-1,53)	0,278
ADH4	rs1800759	G	0,5885	0,5932	0,746	ADD	0,9991 (0,89-1,13)	0,9888
						DOM	0,86 (0,69-1,07)	0,1691
						REC	1,098 (0,92-1,30)	0,2906
ADH1B	rs1229984	C	0,946	0,9204	0,001	ADD	1,58 (1,23-2,03)	0,000371
						DOM	4,29 (0,55-33,08)	0,163
						REC	1,58 (1,22-2,04)	0,001
ADH7	rs1154458	C	0,4207	0,412	0,543	ADD	1,06 (0,95-1,20)	0,3015
						DOM	1,05 (0,88-1,25)	0,5672
						REC	1,14 (0,92-1,41)	0,2906
SLC6A3	rs463379	G	0,7849	0,7746	0,396	ADD	1,05 (0,91-1,21)	0,5035
						DOM	1,56 (1,01-2,40)	0,04589
						REC	0,99 (0,84-1,18)	0,9367
HTR1B	rs130058	T	0,7167	0,7234	0,608	ADD	0,96 (0,85-1,10)	0,582
						DOM	1,08 (0,79-1,47)	0,631
						REC	0,92 (0,78-1,09)	0,3355
OPRM1	rs1799971	G	0,132	0,1311	0,927	ADD	0,99 (0,83-1,18)	0,8785
						DOM	1,01 (0,83-1,22)	0,9315
						REC	0,69 (0,31-1,51)	0,3493
DDC	rs3779084	G	0,21	0,2019	0,487	ADD	1,06 (0,93-1,21)	0,37
						DOM	1,05 (0,88-1,25)	0,6003
						REC	1,2 (0,89-1,60)	0,2352
CHRM2	rs324650	A	0,5026	0,5117	0,531	ADD	0,96 (0,85-1,08)	0,4842
						DOM	0,94 (0,78-1,14)	0,5233
						REC	0,95 (0,79-1,15)	0,6137
OPRK1	rs6985606	T	0,4735	0,4734	0,994	ADD	1,004 (0,89-1,13)	0,9522
						DOM	1,01 (0,84-1,22)	0,8812
						REC	0,99 (0,81-1,21)	0,9533
ALDH1A1	rs610529	G	0,4397	0,4467	0,63	ADD	0,98 (0,87-1,10)	0,7383
						DOM	1,05 (0,88-1,26)	0,6057
						REC	0,88 (0,71-1,09)	0,2373
BDNF	rs6265	C	0,8197	0,8003	0,093	ADD	1,15 (0,98-1,33)	0,08108
						DOM	1,27 (0,79-2,05)	0,3276
						REC	1,16 (0,97-1,38)	0,09954
GRIN2A	rs2072450	C	0,8687	0,8641	0,646	ADD	1,17 (0,90-1,27)	0,443
						DOM	1,3 (0,69-2,42)	0,4179
						REC	1,06 (0,87-1,29)	0,549
MAOA	rs979606	T	0,6849	0,6832	0,916	ADD	1,013 (0,873-1,176)	0,862
						DOM	NA*	NA*
						REC	NA*	NA*

*NA-not applicable/nem alkalmazható, rs979606 X-hez kötött volt

2. táblázat: A vizsgált SNP-k allélfrekvencia eloszlása. Többszörös teszt korrekció után az rs1229984 (*ADH1B*) esetében maradt szignifikáns különbség a psoriasisos és HG populáció között.

A pikkelysömörös csoport stratifikált elemzése

A pikkelysömörös vizsgálati csoporton belül, számos további szempont szerint kategorizálva hoztunk létre további alcsoportokat úgy, mint családi halmozódás szemben sporadikus előfordulással, korai megjelenés (≤ 40 év) szemben késői megjelenéssel (>40 év), enyhe (PASI érték <10), szemben a súlyos tünetekkel (PASI érték ≥ 10 vagy szisztémás terápiában részesül). A pikkelysömörös alanyok száma az alcsoport elemzés során elegendő volt ahhoz, hogy 80%-os statisztikai erőt és 1,9 -es esélyhányadost érjen el (feltételezve, hogy az eset-kontroll arány legalább 1,8 volt és $\alpha=0,05$). A statisztikai erő az Epiinfo 7.2 StatCalc kalkulátorral került kiszámításra. Szignifikáns eredményt a μ -opioid receptor-t kódoló *OPRM1* génben található SNP, az rs1799971 esetében kaptunk, amikor a családi halmozódással rendelkezőket a sporadikus csoportba tartozókhoz hasonlítottuk. A „G” allél jelenléte kétszeresére emelte a családi halmozódás esélyét a sporadikus előforduláshoz képest mind az additív, mind pedig a domináns modellben (OR additív= 1,99; 95% CI 1,36–2,91; $p<0,001$, OR domináns=2,01; 95% CI 1,35–3,01; $p<0,001$) (3. táblázat).

Fenotípus csoportok	additív (GG vs. AA) OR (95% CI)	p-érték	recesszív (GG vs. GA+AA) OR (95% CI)	p-érték	domináns (GG+GA vs. AA) OR (95% CI)	p-érték
korai kezdetű psoriasis (≤ 40 év) vs. késői kezdetű (>40 év)	0,66 (0,44-1,01)	0,054	1,17 (0,17-7,85)	0,871	0,62 (0,39-0,97)	0,035
familiaris psoriasis vs. sporadikus psoriasis	1,99 (1,36-2,91)	0,0003	4,53 (0,77-26,4)	0,092	2,01 (1,35-3,01)	0,0006
súlyos psoriasis (PASI ≥ 10) vs. enyhe psoriasis (PASI <10)	0,97 (0,65-1,45)	0,900	0,79 (0,13-4,85)	0,808	1,05 (0,68-1,59)	0,829

3. táblázat: Az rs1799971 és a psoriasis vulgaris társulása alcsoportok (kezdet, familiaritás, súlyosság) szerint vizsgálva.

Szignifikáns eredményt az rs1799971 (*OPRM1*) esetében kaptunk, amikor familiáris eseteket hasonlítottunk a sporadikusokhoz.

További alcsoportokat létrehozva a pikkelysömörös betegekből, olyanokból, akiknél a betegség korai kezdetű volt és családi halmozódás is mutatkozott, az rs1229984 (*ADH1B*) és az rs1799971 (*OPRM1*) esetében is szignifikáns összefüggéseket találtunk a HG populációhoz képest. A 'C' rizikó allél (rs1229984) mind az additív, mind a recesszív modellben növelte a pikkelysömör valószínűségét, hasonlóan az 3. táblázatban szemléltetett eredményekhez, bár az OR értékek sokkal magasabbak voltak (OR additív=2,41; 95% CI 1,26–4,61; p <0,01; OR recesszív= 2,42; 95% CI 1,26–4,68; p<0,01) (4. Táblázat). Emellett az rs1799971 (*OPRM1*) 'G' allélje is szignifikánsan növelte a pikkelysömör rizikóját az additív és a domináns modellekben (OR additív= 1,75; 95% CI 1,27–2,43; p = 0,001; OR domináns=1,82; 95% CI 1,26–2,63; p=0,001) (4. Táblázat).

SNP	rizikó allél	Fenotípus csoportok vs. HG	additív (GG/CC vs. AA) OR(95%CI)	p-érték	recesszív (GG/CC vs. GA/CA+AA) OR(95%CI)	p-érték	domináns (GG/CC+GA/CA vs. AA) OR(95%CI)	p-érték
rs1799971	G	korai kezdet (≤40 év) +familiáris aggregáció vs. általános populáció	1,75 (1,27-2,43)	0,001	2,57 (0,87-7,62)	0,088	1,82 (1,26-2,63)	0,001
rs1229984	C	korai kezdet (≤40 év) +familiáris aggregáció vs. általános populáció	2,41 (1,26-4,61)	0,008	2,42 (1,26-4,68)	0,008	1,08E+008	0,998

4. táblázat: Az rs1799971 és az rs1229984 valamint a korai kezdetű, illetve családi halmozódást egyszerre mutató psoriaisos betegek csoportja közötti összefüggés az általános populációval összehasonlítva.

Az rs1229984 (*ADH1B*) és az rs1799971 (*OPRM1*) esetében szignifikáns összefüggést találtunk, mikor a korai kezdetű (≤ 40 év) és családi halmozódást is mutató psoriaisos betegek csoportját az általános populációhoz hasonlítottuk.

A családi halmozódás és a korai megjelenés egyértelműen felveti a genetikai faktorok szerepét, melyek közül a HLA-Cw*0602 allél a leggyakrabban előforduló. Kohortunkban ennek megfelelően azon psoriasios betegeknél, akiknél ismert volt családi halmozódás, a HLA-Cw*0602 rizikó allél gyakrabban volt kimutatható, mint a sporadikus pikkelysömörben szenvedőknél (53,80% vs. 34,78%, $p < 0,001$). Ugyanakkor sem az rs1229984 (*ADH1B*), sem az rs1799971 (*OPRM1*) nem mutatott szignifikáns eltérést azokban az alcsoportokban, amit a minimum egy HLA-Cw*0602 allél megléte alapján hoztunk létre. Feltételezve a gén-gén interakciót a HLA-Cw*0602 és az *ADH1B* valamint *OPRM1* gének között, további összehasonlító vizsgálatok történtek a korai-, és a késői megjelenésű, továbbá a családi halmozódást és sporadikus előfordulást mutató csoportok között, de semmilyen episztázisra utaló bizonyíték nem igazolódott, ahogy a rizikó allél eloszlásban sem találtunk különbséget a HLA-Cw*0602 pozitív férfiak és nők esetében egyik vizsgált SNP tekintetében sem.

EREDMÉNYEK II.

(Obezitásra hajlamosító SNP-k tekintetében)

A vizsgálati csoportok jellemzői

Összehasonlítva a HG populációval, a férfiak aránya a psoriasisos populációban szignifikánsan magasabb volt (psoriasisos: 61,8% vs. HG: 46,8%, $p < 0,001$). Az átlagéletkor a pikkelysömörös páciensek körében $50,28 \text{ év} \pm 15,55$, a HG populációban $45,53 \text{ év} \pm 14,62$ volt. A BMI eloszlás a két populációban megegyezett (psoriasisos: $30,0 \text{ kg/m}^2$ ($SD \pm 6,5$) vs. HG: $29,3 \text{ kg/m}^2$ ($SD \pm 6,9$)).

Amikor a pikkelysömörös populációt korai-, és késői kezdetűre bontva vizsgáltuk, az átlagéletkor szignifikánsan alacsonyabb volt a korai kezdetű csoportban ($43,92 \text{ év} \pm 14,95$) a Mann-Whitney U próba ($p < 0,001$) szerint a késői kezdetű csoporthoz képest ($61,16 \text{ év} \pm 9,24$). Összehasonlítva a családi halmozódást és a sporadikus előfordulást a két csoportban, a χ^2 próbát használva ($p < 0,001$), a sporadikus előfordulás a késői kezdetű csoportban volt magasabb, a familiáris aggregáció pedig a korai megjelenésű csoportban. A BMI-t tekintve, korábbi vizsgálatunkkal (175) egybecsengően az obese betegek a késői-megjelenésű csoportban voltak szignifikánsan többen. A két vizsgált csoportban nem voltak különbségek a nemek aránya és a tünetek súlyossága között.

A kiválasztott SNP-k előfordulási gyakorisága és hatása a vizsgálati populációkban

Valamennyi obezitásra hajlamosító SNP Hardy-Weinberg equilibriumban volt mindkét vizsgálati populációban (psoriasis és HG). A kockázati allél frekvenciák nem mutattak szignifikáns különbséget a két csoport között, még akkor sem, ha a psoriasisos beteg

populációban további alcsoportokat (korai-, illetve késői megjelenés) hoztunk létre. Bár a minta nagysága alacsony statisztikai erőt (6-46%) képviselt az összes SNP tekintetében, ezzel azt sugallva, hogy szerény az összefüggésük az obezitás kialakulásával, a psoriasisos populációban mégis voltak statisztikailag szignifikáns összefüggések. A *LEPR* génben levő SNP (rs1137101) és a *BDNF* génben levő SNP (rs925946) egyaránt erős összefüggést mutatott az obezitással, ahogyan ez a beta értékek alapján látható volt (1,068 (0,360; 1,777I), $p = 0,003$; és 1,237 (0,414; 2,059), $p = 0,003$). További obezitással kapcsolt asszociációs jelet a magyar átlagpopulációban az *FTO* gén (rs1558902; $\beta = 0,407$; 95%CI (0,137; 0,677), $p = 0,0032$; rs1121980, $\beta = 0,446$ (0,176; 0,715), $p = 0,0012$; rs9939609, $\beta = 0,410$, 95% (0,139; 0,681); $p = 0,003$; rs9941349, $\beta = 0,434$ 95% (0,163; 0,706), $p = 0,0017$) és az *MC4R* gén esetében (rs17782313; $\beta = 0,457$ 95% CI (0,136; 0,779), $p = 0,0053$; rs12970134, $\beta = 0,463$ 95% CI (0,150; 0,775), $p = 0,0037$) találtunk, melyek a psoriasisos kohortban nem voltak érintve. Az alacsony statisztikai erő miatt ugyanakkor ezen találatokkal nem végeztünk további analízist. Fontos megemlíteni, hogy korábbi tanulmányok az *FTO* és *MC4R* esetében az obezitás és psoriasis között már írtak le összefüggést, azonban azok genetikailag különböző kohortokon, lengyel (180) és román (181) pikkelysömörös betegekkel dolgoztak (5. táblázat).

Gén / SNP	rizikó allél	Magyar általános populáció (N=2967)			Psoriasis csoport (N=574)		
		Beta [#] [95% CI]	P-érték	stat.erő*	Beta [#] [95% CI]	P-érték	stat. erő*
LEPR							
rs1137101	G	0,031 [-0,242; 0,304]	0,8237	0,05	1,068 [0,360; 1,777I]	0,003	0,44
NEGR1							
rs2815752	A	0,187 [- 0,102;0,477]	0,2049	0,09	0,504 [-0,265; 1,274I]	0,199	0,12
TMEM18							
rs2867125	C	0,269 [-0,079; 0,615]	0,13	0,12	-0,615 [-1,653; 0,422]	0,246	0,12
rs6548238	C	0,320 [-0,022; 0,663]	0,067	0,15	-0,397 [-1,441; 0,646]	0,456	0,08

<i>PPARG</i>							
rs1801282	C	-0,084 [-0,495; 0,327]	0,689	0,05	-0,539 [-1,641; 0,562]	0,337	0,09
<i>ADIPOQ</i>							
rs2241766	G	-0,114 [-0,560; 0,331]	0,6145	0,05	-1,159 [-2,449; 0,130]	0,078	0,20
rs1501299	T	-0,093 [-0,391; 0,204]	0,538	0,06	0,294 [-0,542; 1,129]	0,491	0,07
<i>GNPDA2</i>							
rs10938397	G	0,248 [-0,029; 0,526]	0,079	0,15	0,039 [-0,692; 0,771]	0,916	0,05
<i>NPY</i>							
rs16139	C	0,301 [-0,374; 0,976]	0,382	0,07	-1,362 [-3,057; 0,333]	0,116	0,17
<i>BDNF</i>							
rs925946	T	0,247 [-0,064; 0,559]	0,121	0,12	1,237 [0,414; 2,059]	0,003	0,46
rs6265	C	0,28 [-0,063; 0,623]	0,109	0,13	0,837 [-0,109; 1,783]	0,083	0,19
<i>UCP2</i>							
rs660339	G	-0,104 [0,386; 0,177]	0,468	0,07	-0,207 [-0,927; 0,513]	0,574	0,06
rs659366	C	-0,053 [-0,340; 0,234]	0,716	0,05	-0,319 [-1,062; 0,424]	0,4	0,08
<i>FTO</i>							
rs6499640	A	0,172 [-0,102; 0,446]	0,219	0,09	0,825 [0,044; 1,06]	0,039	0,27
rs1558902	A	0,407 [0,137;0,677]	0,0032	0,31	0,323 [-0,454; 1,1]	0,415	0,08
rs1121980	A	0,446 [0,176; 0,715]	0,0012	0,36	0,460 [-0,316; 1,236]	0,246	0,12
rs9939609	A	0,410 [0,139; 0,681]	0,003	0,31	0,358 [-0,413; 1,13]	0,363	0,09
rs9941349	T	0,434 [0,163; 0,706]	0,0017	0,34	0,522 [-0,249; 1,294]	0,185	0,14
<i>MC4R</i>							
rs17782313	C	0,457 [0,136; 0,779]	0,0053	0,28	0,418 [-0,452; 1,29]	0,346	0,09
rs12970134	A	0,463 [0,150; 0,775]	0,0037	0,3	0,232 [-0,632; 1,096]	0,599	0,06

5.táblázat: Az obezitásra hajlamosító SNP-k rizikó alléljei asszociációs értékei (Beta) a vizsgálati csoportokban.

A LEPR rs1137101 összefügg az obezitással a korai-, de nem a késői megjelenésű psoriasisos beteganyagban

A pikkelysömörös betegpopulációt BMI értékek alapján normál súlyú, túlsúlyos és obez csoportokra differenciálva is megvizsgáltuk a rs1137101 SNP (LEPR) előfordulását. A GG genotípus esetében szignifikáns kapcsolatot találtunk az obezitással abban az esetben, amikor az obezt a normál súlyú alcsoporthoz viszonyítottuk (OR: 2,67 (1,34; 5,31), $p = 0,005$) (6. táblázat).

Psoriasisos betegek(N=574)			
Referencia: normál súlyúak	változók	OR [95% CI]	p-érték
túlsúlyos	kor	1,02 [0,99; 1,04]	0,086
	nem (nő/férfi)	0,66 [0,41; 1,08]	0,098
	genotípus GG/AA	1,56 [0,78; 3,12]	0,208
	genotípus AG/AA	0,89 [0,52; 1,51]	0,653
	kezdett (korai/késői)	0,75 [0,40; 1,41]	0,371
	súlyosság fennállása (igen/nem)	0,14 [0,64; 2,02]	0,649
obez	kor	1,01 [0,99; 1,03]	0,629
	nem (nő/férfi)	0,61 [0,38; 1,02]	0,056
	genotípus GG/AA	2,67 [1,34; 5,31]	0,005
	genotípus AG/AA	1,41 [0,82; 2,42]	0,211
	kezdett (korai/késői)	0,59 [0,31; 0,98]	0,044
	súlyosság fennállása (igen/nem)	1,19 [0,67; 2,10]	0,554

OR – odds ratio; esélyhányados, CI – konfidencia intervallum

normál súlyú: BMI <25; túlsúlyos: $25 \leq \text{BMI} < 30$; Obez: BMI ≥ 30

6. táblázat: A BMI kategóriák és a különböző változók közötti összefüggés a psoriasisos betegek körében.

A többváltozós logisztikus regresszió összefüggést mutatott a genotípus és az obezitás között. GG genotípusú páciens esetében nagyobb volt az esély az obezitásra, míg az AA genotípus protektív faktornak bizonyult az obezitás terén.

További vizsgálatainkban, melyben arra kerestük a választ, hogy ez az asszociáció a pikkelysömör kialakulási idejével is mutat-e bármilyen összefüggést, összehasonlítottuk a korai-, illetve a késői kezdetű psoriasisos alcsoportokat. A GG genotípus eloszlása csak a korai

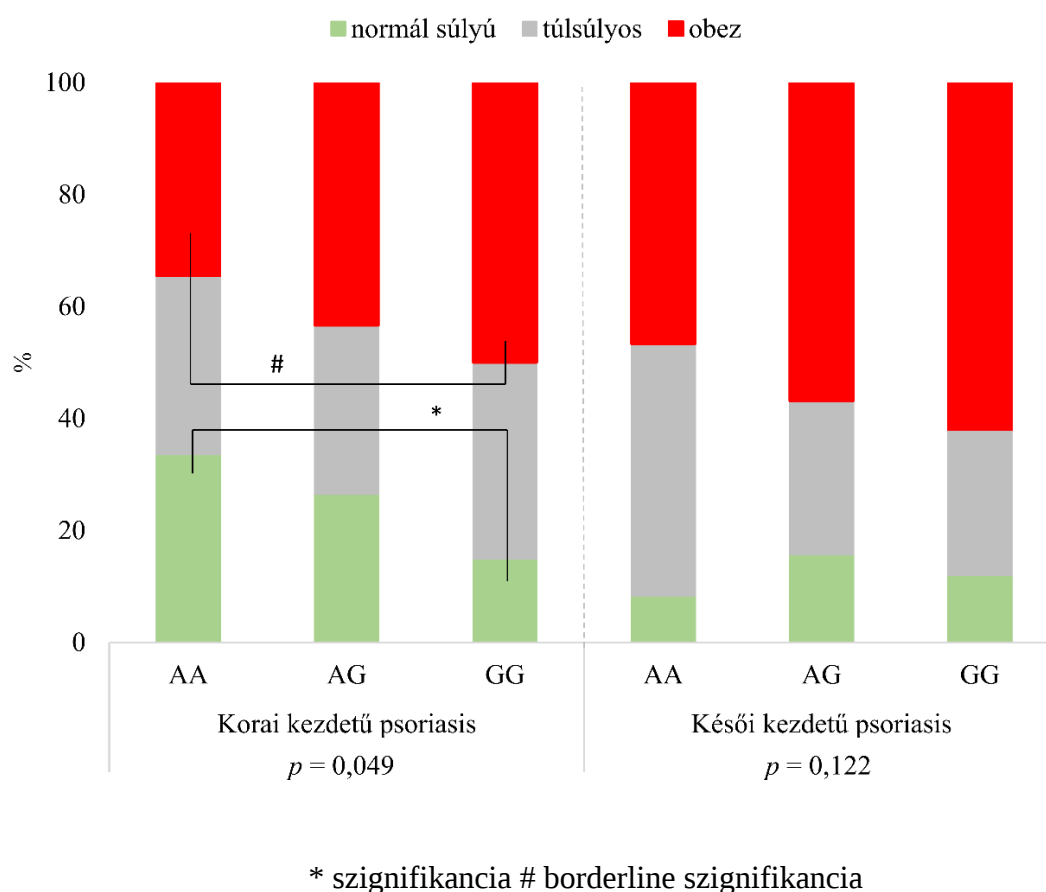
kezdetű psoriasisos csoport esetén maradt szignifikáns, mely összefüggést függetlennek találtuk a nemtől és a betegség súlyosságától (7. táblázat).

Referencia: normál súlyúak	Változók	Korai kezdet (N=362)		Késői kezdet (N=212)	
		OR [95% CI]	p-érték	OR [95% CI]	p-érték
túlsúlyos	kor	1,02 [1,00; 1,05]	0,057	1,03 [0,98; 1,08]	0,311
	nem (nő/férfi)	0,61 [0,34; 1,09]	0,098	0,74 [0,29; 1,92]	0,538
	genotípus GG/AA	2,49 [1,09; 5,69]	0,031	0,45 [0,11; 1,84]	0,265
	genotípus AG/AA	1,21 [0,65; 2,28]	0,540	0,37 [0,11; 1,22]	0,103
	súlyosság fennállása (igen/nem)	1,23 [0,61; 2,48]	0,558	1,01 [0,34; 3,01]	0,991
obez	kor	1,01 [0,98; 1,03]	0,494	1,01 [0,97; 1,06]	0,573
	nem (férfi/nő)	0,60 [0,34; 1,07]	0,086	0,63 [0,25; 1,61]	0,336
	genotípus GG/AA	3,30 [1,45; 7,50]	0,004	1,05 [0,26; 4,31]	0,947
	genotípus AG/AA	1,57 [0,84; 2,95]	0,158	0,85 [0,26; 2,80]	0,784
	súlyosság fennállása (igen/nem)	1,05 [0,53; 2,09]	0,879	0,73 [0,24; 2,18]	0,568

OR – odds ratio/ esélyhányados; CI – konfidencia intervallum

7. táblázat: A BMI kategóriák és a különböző változók közti összefüggés a korai-, illetve a késő típusú pikkelysömörös betegek között az rs1137101 esetében.

Az AG, AA, GG genotípusok tekintetében vizsgálva az rs1137101-t a különböző BMI kategóriákban, szignifikáns különbségek voltak a korai kezdetű csoportban ($p=0,049$). A normál súlyú betegek száma szignifikánsan alacsonyabb volt a 2 rizikó alléllal rendelkezők (GG genotípus) esetén, mint a két vad típusú alléllal rendelkezőknél (AA genotípus (*)). Az obese páciensek aránya magasabb volt a GG genotípus esetében az AA genotípushoz képest (95%-os konfidencia intervallum mellett a különbség borderline szignifikanciát mutatott (#)). Ezzel szemben, a késői kezdetű csoportban nem voltak szignifikáns különbségek a különböző BMI kategóriák és a genotípusok között ($p= 0,122$) (13. Ábra).



13.ábra A BMI kategóriák eloszlása az rs1137101 genotípusok között a korai- és késői kezdetű psoriasisos betegek esetében.

Az irodalmi adatokkal összhangban, kohortunkban is megfigyelhető volt, hogy a családi hajlam gyakoribb a korai kezdetű csoportban a késői kezdetűhöz képest (37,5% szemben a 16,7%-kal). Megvizsgálva a GG genotípus családi halmozódásának lehetőségét, azonban nem találtunk semmilyen különbséget a genotípusok előfordulási gyakoriságában a sporadikusságot illetve a pozitív családi anamnézist illetően, sem a korai-, sem a késői megjelenésű csoportokban.

BDNF rs925946 összefüggést mutat az obezitással a korai-, de nem a késői kezdetű psoriasisos csoportban

A *BDNF* gén rs925946 SNP-je esetében a TG genotípus (kockázati allél a T) szignifikáns asszociációt mutatott az obezitással a pikkelysömörös betegek között. Az obez és túlsúlyos populációban TG genotípussal rendelkezők szignifikánsan magasabb arányban fordultak elő, mint a normál súlyú populációban (OR: 2,02 (1,21.;3,35), $p=0,007$; OR:1,91(1,14;3,19), $p=0,013$) (8. táblázat)

Psoriasisos betegek (N=574)			
Referencia: normál súlyú	Változók	OR [95% CI]	p-érték
túlsúlyos	kor	1,02 [0,99; 1,04]	0,073
	nem (nő/férfi)	0,67 [0,41; 1,09]	0,110
	genotípus TT/GG	1,39 [0,55; 3,56]	0,487
	genotípus TG/GG	1,91 [1,14; 3,19]	0,013
	kezdet (korai/késői)	0,77 [0,41; 1,45]	0,415
	súlyosság fennállása (igen/nem)	1,11 [0,62; 1,97]	0,725
obez	kor	1,00 [0,98; 1,02]	0,727
	nem (férfi/nő)	0,65 [0,40; 1,06]	0,082
	genotípus TT/GG	1,65 [0,66; 4,08]	0,283
	genotípus TG/GG	2,02 [1,21; 3,35]	0,007
	kezdet(korai/késői)	0,57 [0,31; 1,07]	0,082
	súlyosság (korai/késői)	1,26 [0,71; 2,25]	0,427

OR – odds ratio/esélyhányados; CI – konfidencia intervallum

8. táblázat: A BMI kategóriák és a különböző változók közti összefüggés a pikkelysömörös betegek körében az rs1137101 esetében.

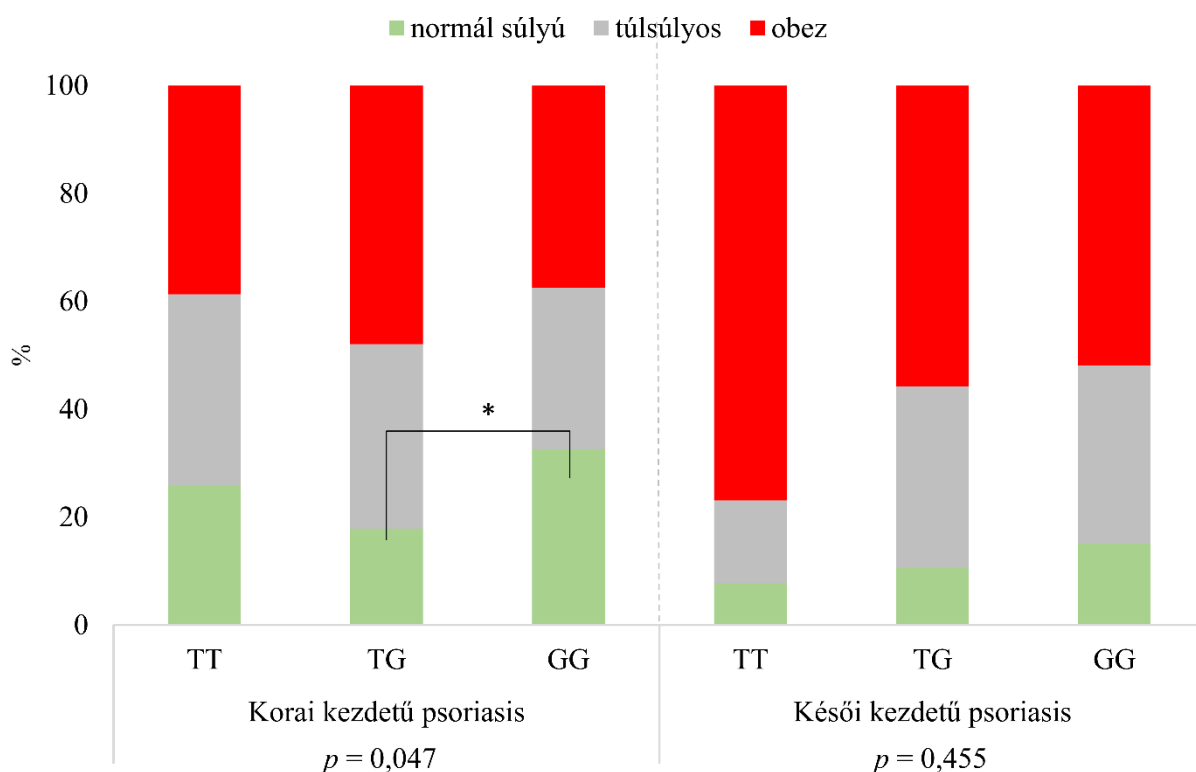
A korai-és késői- kezdetű alcsoportok közötti különbségeket vizsgálva a TG genotípus (de nem a TT) szignifikánsan gyakrabban fordult elő a korai-kezdetű csoportban mind a túlsúlyos, mind az obese kategóriában a normál súlyhoz képest (OR: 2,08 (1,12; 3,84), $p = 0,020$; OR:2,26 (1,24; 4,14), $p = 0,008$). Az összefüggést szintén függetlennek találtuk a nemtől és a betegség súlyosságától (9. táblázat).

		korai kezdet (N=362)		késői kezdet (N=212)	
Referencia: normál súlyúak	Változók	OR [95% CI]	p-érték	OR [95% CI]	p-érték
túlsúlyos	kor	1,02 [0,99; 1,04]	0,060	1,03 [0,98; 1,08]	0,258
	nem (nő/férfi)	0,66 [0,36; 1,18]	0,158	0,69 [0,26; 1,78]	0,437
	genotípus TT/GG	1,59 [0,58; 4,37]	0,366	0,97 [0,07; 14,13]	0,985
	genotípus TG/GG	2,08 [1,12; 3,84]	0,020	1,53 [0,58; 4,04]	0,391
	súlyosság fennállása (igen/nem)	1,26 [0,62; 2,56]	0,523	0,99 [0,33; 2,93]	0,979
obez	kor	1,00 [0,98; 1,03]	0,696	1,02 [0,97; 1,07]	0,545
	nem (nő/ férfi)	0,69 [0,39; 1,22]	0,202	0,64 [0,25; 1,63]	0,347
	genotípus TT/GG	1,35 [0,48; 3,77]	0,571	2,81 [0,24; 33,16]	0,412
	genotípus TG/GG	2,26 [1,24; 4,14]	0,008	1,52 [0,58; 3,98]	0,398
	súlyosság fennállása (igen/nem)	1,18 [0,59; 2,36]	0,644	1,50 [0,50; 4,54]	0,470

OR – odds ratio/ esélyhányados; CI – konfidencia intervallum

9. táblázat: A BMI kategóriák és a különböző változók közti összefüggés a korai-, és a késői kezdetű pikkelysömörös betegek körében az rs925946 esetében

Az rs925946 SNP esetében a különböző BMI kategóriákban szignifikáns különbségek voltak láthatóak TT, TG, és GG genotípusok között a korai kezdetű psoriasisos betegek között ($p=0,047$). A GG genotípus esetében a normál súlyúak aránya szignifikánsan magasabb volt, mint a TG genotípus esetében. A késői-kezdetű psoriasisos betegek között nem volt szignifikáns különbség a különböző BMI kategóriák és a genotípus között ($p=0,455$) (14. ábra).



12 Ábra. A BMI kategóriák eloszlása az rs925946 genotípusok között a korai-, és késői kezdetű psoriasisos betegek esetében.

7. MEGBESZÉLÉS

A pikkelysömör számos megbetegedéssel társulhat, melyek hátterében épp úgy állhat genetikai és molekuláris szintű kapcsolat, mint a betegségből adódó életmódbeli eltérés. Munkánk során két, ezidáig döntően a psoriasisos betegek életmódjával összefüggésbe hozott komorbiditási, az alkohol fogyasztás és az obezitás esetleges genetikai kapcsolatát kívántuk megvizsgálni a pikkelysömörrel.

A pikkelysömör és a fokozott alkohol fogyasztás közötti összefüggést már számos tanulmány leírta (118, 182), beleértve azt is, hogy a túlzott alkohol fogyasztás vagy abúzus független rizikófaktor a psoriasis kialakulásának (183, 184). Tudomásunk szerint ugyanakkor ezidáig, még nem irányult vizsgálat az alkohol fogyasztás genetikai hátterének feltárására a pikkelysömörös populációban, mely arra a kérdésre kereste volna a választ, hogy van-e a pikkelysömörös betegeknek genetikailag meghatározott rizikójuk a túlzott alkoholfogyasztásra. Munkánk egyik pilléréként, így 23 alkoholfogyasztásra bizonyítottan hajlamosító SNP előfordulását kívántuk megvizsgálni a magyar pikkelysömörös populációban.

Eredményeink alapján, az rs1229984 (*ADH1B*) genetikai variáns frekvenciája emelkedett a magyar pikkelysömörös populációban, míg az rs1799971 (*OPRM1*) genetikai variáns a pikkelysömör familiáris formájában mutatott magasabb előfordulást. Az ezekhez a variánsokhoz kapcsolható pikkelysömör előfordulásának rizikója pedig tovább emelkedett a korai megjelenésű és a családi halmozódással is jellemezhető alcsoportokban, ugyanakkor nem mutatott összefüggést a HLA-Cw*0602 allél jelenlétével. A vizsgálatunk korlátját jelenti, hogy bár mindkét SNP szignifikáns eltéréseket mutatott a két független magyar psoriasisos vizsgálati csoportban, a svéd kohortban nem érték el a szignifikancia szintjét. Ezek alapján további kutatások szükségesek az SNP-k földrajzi eloszlásának feltárására irányulóan.

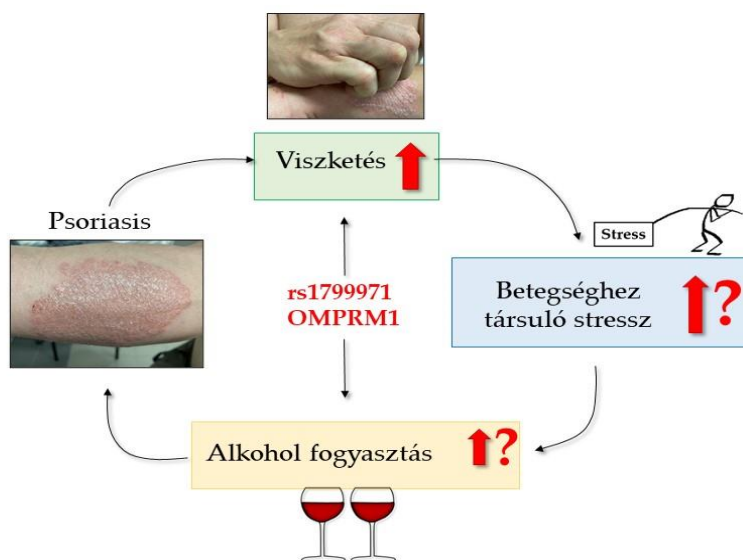
Az ADH1B egy kulcs enzim az etanol acetaldehiddé alakításában és az acetát későbbi oxidációjában. A „C” allél, mely a pikkelysömörös populációban gyakoribbnak bizonyult, emelkedett enzimaktivitáshoz, amin keresztül pedig az alkoholfogyasztást követően a képződő káros acetaldehid csökkent szintjéhez vezet; a protektív allél ezzel szemben egy magasabb vér acetaldehid szinttel kapcsolt, ami az alkohol ivást kellemetlenné teszi, illetve az úgynevezett „keleti flushing” válaszreakció mögött áll, mely arcpirral, tachycardiával és hányingerrel jár (185, 186). Ezen tüneteket összességében egy, a nagymértékű alkoholfogyasztástól és az alkoholizmustól genetikailag kódolt elrettentő mechanizmusként tartják számon a kelet-ázsiaiaknál, ahol a hajlamosító allélelek az *ADH1B* gén rs1229984 esetében 10% -ban fordulnak elő, szemben a Magyarországon és Európában jellemző 90%-kal (187). Fontos megemlíteni, hogy ADH1B nem csak ott fejeződik ki, ahol az alkohol metabolizmus nagy része végbemegy, azaz a májban, hanem megtalálható a bőrben is (188). Ráadásul az acetaldehiddel kapcsolatban kiderült, hogy *in vitro* körülmények között serkenti a keratinocyták proliferációját (120) és a gyulladásos citokinek termelését is, ami részben magyarázhatja az alkohol pikkelysömörös tüneteket súlyosbító hatását. További érdekessége az ADH1B-nek, mely újabb kutatások alapját képezheti, hogy az ADH1B a retinoidok bontásában is részt vehet, így a fokozott ADH1B enzimaktivitás hatással lehet a pikkelysömörös betegek terápiás válaszára a mai napig széles körben alkalmazott acitretinnel szemben (189).

Az *OPRM1* gén a μ -opioid receptort kódolja, amely ligandjain (opioidok, analgetikus szerek, mint beta-endorphin) keresztül szabályozza a dopamin rendszert (190). Ez a rendszer olyan komplex viselkedésmintázatokban érintett, mint az alkoholfüggőség, melyet mind kaukázusiakban, mind pedig észak-amerikai indián törzsekben megerősítettek, illetve az alkohol függőséghez kapcsolódó impulzivitásban (191), ahogy azt egy ázsiai felmenővel rendelkező vizsgálati csoportban találták (176, 192-194). Az allélek közül a 118G-nek van a legerőteljesebb hajlamosító hatása, az érintett egyéneknél az alkohol fogyasztás okozta

stimuláció, szedáció, és az emelkedett hangulat szintje szignifikánsan magasabb volt a kontrollokhoz képest (195). Ezen hatásokat nagyobb elemszámú tanulmányokkal is igazolták, amikor a dopamin antagonistáját, a naltrexont vizsgálták, amit alkoholistáknak írnak fel, hogy segítsen csökkenteni az úgynevezett „craving” mechanizmust, és kontrollálni vagy teljesen negálni az alkoholfogyasztást. Megemlítenéd ugyanakkor, hogy ismertek olyan vizsgálatok is, melyek nem találtak magasabb kockázatot az alkoholfüggőségre a 118G allél hordozóknál, csakúgy, mint ahogy olyan alkoholfüggő páciensek is vannak, akik nem profitálnak a naltrexone használatából (196-198). Ezen különböző eredmények hátterében számos ok lehet, kezdve a beválasztott beteganyag diverzitásán át a már bemutatott anamnesztikus nehézségekig, mellyel csaknem valamennyi pszichés kapcsolattal rendelkező megbetegedés és terápia esetén számolni kell.

A pikkelysömör viselkedésre gyakorolt hatásairól jelentős mennyiségű adat áll rendelkezésre, beleértve az okozott pszichés stresszt és pszichoszociális hátrányokat (199). Ugyanakkor, a neurotranszmitterek szerepe ezen változásokban és így integrációjuk a bőr-agy tengelybe, korlátozottan feltárt a psoriasisban (200). Az opioidok egyik potenciális jelöltjei ennek a kapcsolatnak, melyet alátámaszt, hogy receptorai a központi idegrendszeren kívül az epidermisben is megtalálhatóak (μ és κ izoformák), ahol a viszketés érzet kialakulásában lehet szerepük. Amíg a μ -opioid receptorok aktivációja viszketést okozhat, addig a κ -opioid receptorok aktivációjának egy viszketést csökkentő hatását feltételezik (201), mely receptor kifejeződése lecsökken a pikkelysömörös bőrben (202). Ezen, illetve kutatásaink eredményei joggal teszik fel a kérdést, hogy a viszketés hogyan befolyásolja a psoriasisos betegek alkoholfogyasztását és ehhez az *OPRM1* kockázati allél hogyan járul hozzá (14.ábra), továbbá új perspektívákat nyithatnak arra vonatkozóan is, hogy a pikkelysömörös betegeket a viszketés megléte és alkoholfogyasztás alapján is kategorizáljuk (154). Eredményeink alapján a pikkelysömör és az ópiát jelátviteli útvonal kapcsolatának további megismerése, kiváló

kiindulópontja lehet további nagyobb elemszámú vizsgálatoknak, amelyek nem csak a pikkelysömörhöz társult stresszt és azzal összefüggő kockázati viselkedésformákat segítenek megérteni, hanem a pikkelysömörhöz, vagy legalábbis annak alcsoportjaihoz genetikai meghatározottság alapján társuló pszichiátriai kórképek azonosítását is (149).



14.ábra: Az rs179971(OPRM1 gén) lehetséges szerepe a psoriasis-viszketés-stressz-alkoholfogyasztás ciklusban.

Az obezitás és a psoriasis génszintű kapcsolatának vizsgálatával feltártuk, hogy bár a késői-kezdetű psoriasisban gyakrabban fordul elő obezitás, azonban egy korai kezdetű csoportba tartozó obez beteg nagyobb eséllyel hordoz kockázati allélt a *LEPR* rs1137101 és a *BDNF* rs925946 SNP-kben, mint egy késői kezdetű csoportba vagy a magyar átlagpopulációba tartozó obez beteg. Eredményeink, bár csak egy adott földrajzi régió beteganyagát ölelik fel, felvetik, hogy a pikkelysömörös betegeknél meghatározó különbségek állhatnak fent az obezitás kialakulásának hátterében, mely akár a psoriasis manifesztációját is befolyásolhatja.

Eredményeink további kutatások kiindulási pontjai is egyben, erősítve az adipokinek szerepét a pikkelysömör kialakulásában. Az adipokinek, olyan döntően adipocyták által termelt bioaktív fehérjék, melyek hatással vannak a lokális és a szisztémás immunválaszra, ezáltal kulcsszerepet játszva az úgynevezett „immun-metabolikus dialógusban”. Bár az adipokinek családja pro-, és anti-inflammatorikus tulajdonságú tagokkal egyaránt rendelkezik, a fehér zsírszövet mennyiségének növekedése összességében a pro-inflammatorikus állapot erősödéséhez vezet, ami a pikkelysömör szempontjából is jelentőséggel bírhat (203).

A pro-inflammatorikus adipokinek ismert „prototípusa” a leptin, melynek elsődleges szerepe van a súlygyarapodás szabályozásában a hypothalamusban található receptorain keresztül, ugyanakkor a zsírsanyagcsere és a gyulladás között is kapcsolóelemként szerepel (204). Receptorának bár számos hasítási variánsát azonosították már, de csak a hosszú izoforma (Ob-Rb) képes bekapcsolni gyulladásos útvonalakat, mely többek között a nukleáris faktor kappa-B (NF- κ B) aktivációját is eredményezi, ami a fő transzkripciós szabályozója a pikkelysömörben kulcsszereplő gyulladásos mediátorok termelésének (205). Ugyanakkor nem csak immunsejteket, de keratinocytákat, fibroblasztokat és faggyúsejteket is egyaránt képes aktiválni a bőrben, további útvonalak, mint a Janus kináz 2/szignál transzducer és transzkripciós faktor 3 szignalizációs aktivátora (JAK2/STAT3) (206, 207), a mitogén aktivált protein kináz (MAPK) család (p38MAPK), csak úgy mint a stressz aktivált c-Jun N-terminális kináz (JNK) és a foszfatidilinozitol 3- kináz/protein kináz B (PI3K/Akt), bekapcsolásával (206, 208). A sejtszintű eredményeken túl, rágcsálókön végzett kísérletek is alátámasztották a leptin szerepét a psoriasisban, mely során az imiquimod indukálta psoriasisos gyulladás a leptin deficiens (ob/ob) egerek bőrében enyhébb volt. Humán mintákon végzett szövettani vizsgálatok pedig mind a LEPR, mind pedig a leptin szignifikáns kifejeződését találták a súlyos pikkelysömörösök bőrmintáiban, összehasonlítva azt enyhe- és közép súlyos pikkelysömörös illetve kontroll mintákéval (209). A megfigyelés pedig, hogy a leptin mRNS-ének expressziója

a szubkután zsírszövetben szintén pozitívan korrelált úgy a pikkelysömör súlyosságával, mint a BMI-vel (210), felvetette, hogy a leptin a pikkelysömör esetén is képes lehet mind lokális, mind pedig szisztémás változásokat szabályozni. Ezt megerősítendő, a leptint kódoló génben levő rs7799039 polimorfizmus összefüggést mutatott a plazma leptin szintjén át a metabolikus szindrómával és a pikkelysömörrel egyaránt (211), míg az rs2060713 polimorfizmus a férfiak esetében a korai kezdetű-, a nők esetében pedig a késői kezdetű csoportban mutatott társulást pikkelysömörrel (212). Ugyanakkor, ismereteink szerint, a LEPR génben pikkelysömörhöz kapcsolható polimorfizmusok ezidáig nem kerültek azonosításra.

Az eredményeink, miszerint a *LEPR*-hoz kapcsolódó polimorfizmusok közül leggyakrabban tanulmányozott rs1137101 a korai-megjelenésű pikkelysömörös populációban obezitással társul, egybeesik azokkal a tanulmányokkal, melyek a psoriasis és a különböző adipokinek plazma vagy szöveti expressziója közötti összefüggéseket vizsgálták (203). Kiemelendő ugyanakkor, hogy miközben ismertek vizsgálatok, amik emelkedett szérumban leptin szinteket írtak le a normál BMI-vel rendelkező psoriasisos betegekben is, korrelációt mutatva a PASI értékkel (209, 213, 214), addig ezzel ellentétes eredményekről is beszámoltak már (215, 216). A különböző eredmények hátterében számos ok állhat, mint a beválasztott betegek száma és összetétele, a betegek egyéb betegségei vagy akár a pikkelysömör eltérő megjelenése is. Mivel az rs1137101 az obezitáson kívül 2-es típusú diabetes mellitussal, keloiddal, policisztás ovarium szindróma kialakulásával, továbbá számos malignus daganat típusával, mint endometrium- (217), prostata- (218), colorectalis- (219), és vese carcinoma is társulhat bizonyos populációkban, továbbá befolyásolhatja a vesetranszplantációk kimenetelét is, mind azt a felvetést támogatják, hogy a beteganyag rendszerezése és az érintett egyének követése ezen SNP alapján alappillére lehet nem csak életmóddal kapcsolatos tanácsadásnak, de prevenciós stratégiák kidolgozásának is.

A gyulladásos megbetegedések és így a metabolikus szindróma kialakulásában az ún. neurotropinok (pl.: a BDNF) is részt vesznek (220-223). Szerepük az energia és cukor háztartás szabályozásában (pl. a koleszterin metabolizmusban) nemcsak a neuronális differenciáció során, hanem a perifériás szövetekben is jelentős (224). A BDNF aktiválni képes a TrkB (tropomyosin receptor kináz B)-t (225) és a neurotrophin receptor p75 (p75NTR)-öt is, mely utóbbi az alacsony affinitású ideg növekedési faktor receptor néven - a TNF -receptor szupercsalád tagjaként - is ismert (226). Mivel hatással van a keratinocyták apoptotikus folyamataira és az epidermis homeosztázisának fenntartására (227), a BDNF-nek szerepe lehet a psoriasisban is, bár a p75NTR nem, vagy csak elhanyagolható mértékben található meg a pikkelysömörös bőr tünetes területein, a szérum szintje és hisztokémiai festődési aktivitása pedig mind az epidermis, mind a dermis területén szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult a pikkelysömörös betegekben, mint a kontroll csoportban (227-229). Ugyanakkor a kínai Hahn populációban úgy találták, hogy magasabb BMI mellett a *BDNF* gén rs6265 polimorfizmusa növeli a psoriasis kialakulásának kockázatát és a tünetek súlyosságának mértékét (230), habár mi sem a mostani, sem a korábbi vizsgálatainkban nem találtunk szignifikáns eredményeket az rs6265 esetében a pikkelysömörös kohortunkban. Viszont az, hogy az rs925946 erős összefüggést mutatott az obezitással tovább erősíti a feltevést, miszerint a *BDNF* részt vehet az obezitás és a pikkelysömör összekapcsolásában a korai típusú pikkelysömörös betegek esetében.

Az a tény, hogy a BDNF szintjének csökkenése a perifériás vérben nem csak psoriasis esetében ismert, de depresszió esetén is, további vizsgálatok kiindulási pontja lehet, mely rávilágíthat a depresszió magasabb előfordulási gyakoriságának okára psoriasisban, integrálva ezzel a BDNF-t a pszichodermatológiába (231-233). A további vizsgálatok tervezésénél ugyanakkor mindenképpen tekintetbe kell venni, hogy a depresszió kapcsán felmerülő stigmatizáció, hasonlóan ahhoz, mint amit az alkoholfogyasztással kapcsolatos felmérésünk esetén is

tapasztaltunk (234), gátat szabhat a megfelelő adatgyűjtésnek. Ettől függetlenül az elképzelés, hogy a BDNF-et további vizsgálatok célkeresztjébe állítsuk, mellyel összekapcsolhatjuk az obezitást, a pikkelysömört és a társuló depressziót, minden szempontból érdekes kihívást jelent (235).

8. ÖSSZEFOGLALÁS

A túlzott alkoholfogyasztás és az obezitás két olyan, a pikkelysömörhöz társuló kórkép, melyek háttérében eddig többségében az alapbetegség okozta életmódbeli eltéréseket feltételeztük.

Bár az alkohol fogyasztás és a pikkelysömör kapcsolatát már több összefüggésben is vizsgálták, azonban a genetikai meghatározottság esetleges szerepére munkacsoportunknak sikerült először bizonyítékot szolgáltatni. Eredményeink rámutattak arra, hogy a pikkelysömörös populációban magasabb arányban fordulhatnak elő olyan egyének, akik alkoholizmusra hajlamosító genetikai eltéréseket hordoznak szemben a magyar átlagpopulációval. A feltárt genetikai meghatározottság beépítése a psoriasis-pszichés stressz-alkohol fogyasztás ördögi körének megértésébe és ezáltal a pikkelysömör eredményesebb kezelésébe, ezen adatok ismeretében joggal tart igényt további vizsgálatokra.

A genetikai faktorok befolyásoló szerepét vizsgálva a metabolikus szindróma részét is képező obezitásban feltártuk, hogy bár a késői-kezdetű psoriasisban szenvedőknél gyakoribb az obezitás, azonban egy korai kezdetű pikkelysömörben szenvedő obez beteg nagyobb eséllyel hordoz kockázati allélt a *LEPR* rs1137101 és a *BDNF* rs925946 SNP-kben, mint egy késői kezdetű csoportba vagy a magyar átlagpopulációba tartozó obez beteg. Eredményeink az obezitás vonatkozásában is felvetik annak szükségességét, hogy a genetikai meghatározottságot is figyelembe vegyük, megteremtve ezzel egy holisztikus kezelési stratégiát a betegek gondozásának folyamatában, méginkább szem előtt tartva a páciensek egyéni jellemvonásait.

9. SUMMARY

Excessive alcohol consumption and obesity are two of the comorbidities associated with psoriasis, where the pivotal role of the disease related lifestyle is assumed.

Although the relationship between alcohol consumption and psoriasis has been examined from several perspectives, our research group was the first to provide evidence for a possible role of genetic determinants in it. Our results suggest, that among the psoriasis population a higher proportion of individuals may carry genetic alterations predisposing for alcoholism compared to the Hungarian general population. Integrating our results into the understanding of the psoriasis-psychological stress-alcohol consumption vicious circle, set the basis for further studies to deliver novel approaches into psoriasis management.

Investigating the role of genetic factors in the development of obesity, which is also part of the metabolic syndrome, we found that although obesity is more common in patients with late-onset psoriasis, an obese patient with early-onset psoriasis is more likely to carry effect alleles in the SNPs of *LEPR* rs1137101 and *BDNF* rs925946 than the one belonging to the late-onset group or to the Hungarian general population. Therefore, our results raise the necessity also to consider genetic predisposition in the obesity of psoriatic patients, and emphasize the need for a holistic treatment strategy in patient care with a special focus on the individual characteristics of a given psoriatic patient.

10. FÜGGELÉK

Alkohol és pikkelysömör:

kutatási terv: Dr. Törőcsik Dániel

módszertan: Dr. Törőcsik Dániel, **Dr. Szentkereszty-Kovács Zita**, Prof. Dr. Mona Stahle, Dr. Pernilla Nikamo

mintagyűjtés: Dr. Törőcsik Dániel, Prof. Dr. Remenyik Éva, Prof. Dr. Szegedi Andrea, **Dr. Szentkereszty-Kovács Zita**, Prof. Dr. Holló Péter, Dr. Herszényi Krisztina

beteg adatgyűjtés, valamint AUDIT és CAGE kérdőívek kitöltése a betegekkel: **Dr. Szentkereszty-Kovács Zita**

DNS izolálás: Dr. Kovács Dóra

statisztikai analízis: Dr. Fiatal Szilvia, Dr. Janka Eszter Anna

publikáció írása: Dr. Törőcsik Dániel, **Dr. Szentkereszty-Kovács Zita**

finanszírozás: Dr. Törőcsik Dániel, Prof. Dr. Remenyik Éva

Obezitás és pikkelysömör:

kutatási terv: Dr. Törőcsik Dániel

módszertan: Dr. Törőcsik Dániel, **Dr. Szentkereszty-Kovács Zita**

mintagyűjtés: Dr. Törőcsik Dániel, Prof. Dr. Remenyik Éva, Prof. Dr. Szegedi Andrea, **Dr. Szentkereszty-Kovács Zita**

DNS izolálás: Dr. Kovács Dóra

statisztikai analízis: Dr. Fiatal Szilvia, Dr. Janka Eszter Anna

publikáció írása: Dr. Törőcsik Dániel, **Dr. Szentkereszty-Kovács Zita**

finanszírozás: Dr. Törőcsik Dániel, Prof. Dr. Remenyik Éva

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. F. O. Meenan, *A note on the history of psoriasis*. Ir J Med Sci, 1955(351): p. 141-2.
2. F. Capon, *The Genetic Basis of Psoriasis*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(12).
3. J. Takeshita, S. Grewal, S. M. Langan, N. N. Mehta, et al., *Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology*. J Am Acad Dermatol, 2017. **76**(3): p. 377-390.
4. S. Kárpáti, R. Gyulai, L. Kemény, É Remenyik, et al., *Bőrgyógyászat és Venerológia*. 2020., Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.
5. A. V. Nguyen and A. M. Soulika, *The Dynamics of the Skin's Immune System*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(8).
6. J. L. Bolognia, J. J. Jorizzo, J. V. Schaffer, J. P. Callen, et al., *Dermatology*. 2012, Philadelphia: Elsevier Saunders.
7. J-N. Wang and L. Min, *The Immune Function of Keratinocytes in Anti-Pathogen Infection in the Skin*. Int J Dermatol and Venerol, 2020. **3**(4): p. 231-238.
8. C. Blanpain and E. Fuchs, *Epidermal stem cells of the skin*. Annu Rev Cell Dev Biol, 2006. **22**: p. 339-73.
9. E. Buzás, A. Falus, M. Holub, and É. Rajnavölgyi, *Az immunológia alapjai*. 2007, Budapest: Semmelweis Kiadó.
10. E. A. Shirshin, Y. I. Gurfinkel, A. V. Priezzhev, V. V. Fadeev, et al., *Two-photon autofluorescence lifetime imaging of human skin papillary dermis in vivo: assessment of blood capillaries and structural proteins localization*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 1171.
11. M.R. Lindberg, L.W. Lamps, C.M. Quick, J.K. McKenney, et al., *Diagnostic Pathology: Normal Histology*. 2nd ed. 2018, Amsterdam: Elsevier.
12. Z. Szentkereszty-Kovács, M. Lovaszi, Z. Zatik, E. Duro, et al., *Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban*. Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle, 2017. **93**(3): p. 126-135.
13. D.E. Elder, E. Rosalie, J. Bennett L., G.F. Murphy, et al., *Lever's Histopathology of the skin*. 9th ed. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins.
14. L. J. Zhang, C. F. Guerrero-Juarez, T. Hata, S. P. Bapat, et al., *Innate immunity. Dermal adipocytes protect against invasive Staphylococcus aureus skin infection*. Science, 2015. **347**(6217): p. 67-71.
15. I. Grozdev, N. Korman, and N. Tsankov, *Psoriasis as a systemic disease*. Clin Dermatol, 2014. **32**(3): p. 343-50.
16. S. Gibbs, *Skin disease and socioeconomic conditions in rural Africa: Tanzania*. Int J Dermatol, 1996. **35**(9): p. 633-9.
17. K. Danielsen, A. O. Olsen, T. Wilsgaard, and A. S. Furberg, *Is the prevalence of psoriasis increasing? A 30-year follow-up of a population-based cohort*. Br J Dermatol, 2013. **168**(6): p. 1303-10.
18. C. E. M. Griffiths, A. W. Armstrong, J. E. Gudjonsson, and J. N. W. N. Barker, *Psoriasis*. Lancet, 2021. **397**(10281): p. 1301-1315.
19. A. Rendon and K. Schäkel, *Psoriasis Pathogenesis and Treatment*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(6).
20. Y. Z. Ji and S. R. Liu, *Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms*. Biosci Rep, 2019. **39**(12).
21. H. C. Ko, S. W. Jwa, M. Song, M. B. Kim, et al., *Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study*. J Dermatol, 2010. **37**(10): p. 894-9.
22. S. R. Quimby, H. Markowitz, and R. K. Winkelmann, *Antideoxyribonuclease B titers in psoriasis*. Acta Derm Venereol, 1980. **60**(6): p. 485-90.

23. B. A. Martin, R. J. Chalmers, and N. R. Telfer, *How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis?* Arch Dermatol, 1996. **132**(6): p. 717-8.
24. R. K. Singh, K. M. Lee, D. Ucmak, M. Brodsky, et al., *Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives.* Psoriasis (Auckl), 2016. **6**: p. 93-104.
25. K. M. Hoegler, A. M. John, M. Z. Handler, and R. A. Schwartz, *Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2018. **32**(10): p. 1645-1651.
26. M. Murakami and T. Terui, *Palmoplantar pustulosis: Current understanding of disease definition and pathomechanism.* J Dermatol Sci, 2020. **98**(1): p. 13-19.
27. S. Twelves, A. Mostafa, N. Dand, E. Burri, et al., *Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes.* J Allergy Clin Immunol, 2019. **143**(3): p. 1021-1026.
28. M. Augustin, K. Reich, C. Blome, I. Schäfer, et al., *Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease.* Br J Dermatol, 2010. **163**(3): p. 580-5.
29. Y. Oram and A. D. Akkaya, *Treatment of nail psoriasis: common concepts and new trends.* Dermatol Res Pract, 2013. **2013**: p. 180496.
30. T. J. Love, J. E. Gudjonsson, H. Valdimarsson, and B. Gudbjornsson, *Psoriatic arthritis and onycholysis -- results from the cross-sectional Reykjavik psoriatic arthritis study.* J Rheumatol, 2012. **39**(7): p. 1441-4.
31. A. Iványi, *Bőrpatólógia.* 2006, Budapest: Medicina.
32. J. E. Hawkes, T. C. Chan, and J. G. Krueger, *Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies.* J Allergy Clin Immunol, 2017. **140**(3): p. 645-653.
33. H. R. Jones, C. T. Robb, M. Perretti, and A. G. Rossi, *The role of neutrophils in inflammation resolution.* Semin Immunol, 2016. **28**(2): p. 137-45.
34. H. Katayama, *Development of psoriasis by continuous neutrophil infiltration into the epidermis.* Exp Dermatol, 2018. **27**(10): p. 1084-1091.
35. W. M. Wang and H. Z. Jin, *Role of Neutrophils in Psoriasis.* J Immunol Res, 2020. **2020**: p. 3709749.
36. A. Chiricozzi, P. Romanelli, and E. Volpe, *Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis.* 2018. **19**(1).
37. H. Sugiyama, R. Gyulai, E. Toichi, E. Garaczi, 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**(1): p. 164-73.
38. A. Wang and Y. Bai, *Dendritic cells: The driver of psoriasis.* J Dermatol, 2020. **47**(2): p. 104-113.
39. F. O. Nestle, D. H. Kaplan, and J. Barker, *Psoriasis.* N Engl J Med, 2009. **361**(5): p. 496-509.
40. Lomholt. Gunnar, *Psoriasis: Prevalence, Spontaneous Course, and Genetics: A Census Study on the Prevalence of Skin Diseases on the Faroe Islands.* Vol. 5. 1963: G.E.C. Gad.
41. E. Vasili, M. Vargu, G. Burazeri, K. Hysa, et al., *Psoriasis and Diabetes, Inflammatory Diseases - Immunopathology, Clinical and Pharmacological Bases.* Psoriasis and Diabetes. 2012, London: InTech.
42. F. Brandrup, N. Holm, N. Grunnet, K. Henningsen, et al., *Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution.* Acta Derm Venereol, 1982. **62**(3): p. 229-36.

43. D. L. Duffy, L. S. Spelman, and N. G. Martin, *Psoriasis in Australian twins*. J Am Acad Dermatol, 1993. **29**(3): p. 428-34.
44. R. Gupta, M. G. Debbaneh, and W. Liao, *Genetic Epidemiology of Psoriasis*. Curr Dermatol Rep, 2014. **3**(1): p. 61-78.
45. *A haplotype map of the human genome*. Nature, 2005. **437**(7063): p. 1299-320.
46. R. Adány, J. Sándor, and A. Brand, *Népegészségügyi Genomika*. 2013, Budapest: Medicina.
47. M. Cargill, S. J. Schrodi, M. Chang, V. E. Garcia, et al., *A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes*. Am J Hum Genet, 2007. **80**(2): p. 273-90.
48. L. C. Tsoi, P. E. Stuart, C. Tian, J. E. Gudjonsson, et al., *Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants*. Nat Commun, 2017. **8**: p. 15382.
49. E. Mallon, R. Newson, and C. B. Bunker, *HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies*. J Invest Dermatol, 1999. **113**(4): p. 693-5.
50. N. Balendran, R. L. Clough, J. R. Arguello, R. Barber, et al., *Characterization of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3*. J Invest Dermatol, 1999. **113**(3): p. 322-8.
51. R. P. Nair, K. C. Duffin, C. Helms, J. Ding, et al., *Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways*. Nat Genet, 2009. **41**(2): p. 199-204.
52. L. C. Tsoi, S. L. Spain, and E. Ellinghaus, *Enhanced meta-analysis and replication studies identify five new psoriasis susceptibility loci*. Nat Commun, 2015. **6**: p. 7001.
53. *The International Psoriasis Genetics Study: assessing linkage to 14 candidate susceptibility loci in a cohort of 942 affected sib pairs*. Am J Hum Genet, 2003. **73**(2): p. 430-7.
54. F. Capon, M. Munro, J. Barker, and R. Trembath, *Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene*. J Invest Dermatol, 2002. **118**(5): p. 745-51.
55. N. Jonca, E. A. Leclerc, C. Caubet, M. Simon, et al., *Corneodesmosomes and corneodesmosin: from the stratum corneum cohesion to the pathophysiology of genodermatoses*. Eur J Dermatol, 2011. **21 Suppl 2**: p. 35-42.
56. C. T. Jordan, L. Cao, E. D. Roberson, K. C. Pierson, et al., *PSORS2 is due to mutations in CARD14*. Am J Hum Genet, 2012. **90**(5): p. 784-95.
57. I. Scudiero, T. Zotti, A. Ferravante, M. Vessichelli, et al., *Alternative splicing of CARMA2/CARD14 transcripts generates protein variants with differential effect on NF- κ B activation and endoplasmic reticulum stress-induced cell death*. J Cell Physiol, 2011. **226**(12): p. 3121-31.
58. D. M. Berki, L. Liu, S. E. Choon, A. David Burden, et al., *Activating CARD14 Mutations Are Associated with Generalized Pustular Psoriasis but Rarely Account for Familial Recurrence in Psoriasis Vulgaris*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(12): p. 2964-2970.
59. F. Capon, G. Novelli, S. Semprini, M. Clementi, et al., *Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1*. J Invest Dermatol, 1999. **112**(1): p. 32-5.
60. I. Y. Oh and C. de Guzman Strong, *The Molecular Revolution in Cutaneous Biology: EDC and Locus Control*. J Invest Dermatol, 2017. **137**(5): p. e101-e104.

61. R. de Cid, E. Riveira-Munoz, P. L. Zeeuwen, J. Robarge, et al., *Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis*. Nat Genet, 2009. **41**(2): p. 211-5.
62. D. M. Ashcroft, A. L. Wan Po, H. C. Williams, and C. E. Griffiths, *Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality*. Br J Dermatol, 1999. **141**(2): p. 185-91.
63. J. A. Walsh, H. Jones, L. Mallbris, K. C. Duffin, et al., *The Physician Global Assessment and Body Surface Area composite tool is a simple alternative to the Psoriasis Area and Severity Index for assessment of psoriasis: post hoc analysis from PRISTINE and PRESTA*. Psoriasis (Auckl), 2018. **8**: p. 65-74.
64. U. Mrowietz, K. Kragballe, K. Reich, P. Spuls, et al., *Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus*. Arch Dermatol Res, 2011. **303**(1): p. 1-10.
65. A. Y. Finlay, *Current severe psoriasis and the rule of tens*. Br J Dermatol, 2005. **152**(5): p. 861-7.
66. B. Strober, C. Ryan, P. van de Kerkhof, J. van der Walt, et al., *Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council*. J Am Acad Dermatol, 2020. **82**(1): p. 117-122.
67. A. Menter, N. J. Korman, C. A. Elmets, S. R. Feldman, et al., *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(4): p. 643-59.
68. A. R. Young, *Chromophores in human skin*. Phys Med Biol, 1997. **42**(5): p. 789-802.
69. R. Prasad and S. K. Katiyar, *Crosstalk Among UV-Induced Inflammatory Mediators, DNA Damage and Epigenetic Regulators Facilitates Suppression of the Immune System*. Photochem Photobiol, 2017. **93**(4): p. 930-936.
70. A. A. Vink, A. M. Moodycliffe, V. Shreedhar, S. E. Ullrich, et al., *The inhibition of antigen-presenting activity of dendritic cells resulting from UV irradiation of murine skin is restored by in vitro photorepair of cyclobutane pyrimidine dimers*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(10): p. 5255-60.
71. P. Larsson, E. Andersson, U. Johansson, K. Ollinger, et al., *Ultraviolet A and B affect human melanocytes and keratinocytes differently. A study of oxidative alterations and apoptosis*. Exp Dermatol, 2005. **14**(2): p. 117-23.
72. M. Li-Weber, M. K. Treiber, M. Giaisi, K. Palfi, et al., *Ultraviolet irradiation suppresses T cell activation via blocking TCR-mediated ERK and NF-kappa B signaling pathways*. J Immunol, 2005. **175**(4): p. 2132-43.
73. T. R. Coven, L. H. Burack, R. Gilleaudeau, M. Keogh, et al., *Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B*. Arch Dermatol, 1997. **133**(12): p. 1514-22.
74. M. A. Pathak and T. B. Fitzpatrick, *The evolution of photochemotherapy with psoralens and UVA (PUVA): 2000 BC to 1992 AD*. J Photochem Photobiol B, 1992. **14**(1-2): p. 3-22.
75. J. A. Parrish, T. B. Fitzpatrick, L. Tanenbaum, and M. A. Pathak, *Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light*. N Engl J Med, 1974. **291**(23): p. 1207-11.
76. B. Bónis, L. Kemény, A. Dobozy, Z. Bor, et al., *308 nm UVB excimer laser for psoriasis*. Lancet, 1997. **350**(9090): p. 1522.

77. Z. Novák, B. Bónis, E. Baltás, I. Ocsóvszki, et al., *Xenon chloride ultraviolet B laser is more effective in treating psoriasis and in inducing T cell apoptosis than narrow-band ultraviolet B*. J Photochem Photobiol B, 2002. **67**(1): p. 32-8.
78. E. S. Chan and B. N. Cronstein, *Methotrexate--how does it really work?* Nat Rev Rheumatol, 2010. **6**(3): p. 175-8.
79. W. Wang, H. Zhou, and L. Liu, *Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review*. Eur J Med Chem, 2018. **158**: p. 502-516.
80. D. Pathirana, A. D. Ormerod, P. Saiag, C. Smith, et al., *European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. **23 Suppl 2**: p. 1-70.
81. S. Dogra, A. Jain, and A. J. Kanwar, *Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27**(3): p. e305-11.
82. Kolalapudi. Seetharam A., *Efficacy of low-dose acitretin in palmoplantar psoriasis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2018. **79** (3): p. Supplement 1 AB124.
83. D. Faulds, K. L. Goa, and P. Benfield, *Erratum to: Cyclosporin: A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Immunoregulatory Disorders*. Drugs, 1993. **46**(3): p. 377.
84. C. F. Paul, V. C. Ho, C. McGeown, E. Christophers, et al., *Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study*. J Invest Dermatol, 2003. **120**(2): p. 211-6.
85. D. Tedesco and L. Haragsim, *Cyclosporine: a review*. J Transplant, 2012. **2012**: p. 230386.
86. G. M. Keating, *Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. Drugs, 2017. **77**(4): p. 459-472.
87. J. Brück, R. Dringen, A. Amasuno, I. Pau-Charles, et al., *A review of the mechanisms of action of dimethylfumarate in the treatment of psoriasis*. Exp Dermatol, 2018. **27**(6): p. 611-624.
88. U. Mrowietz, J. C. Szepietowski, R. Loewe, P. van de Kerkhof, et al., *Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm(®) - and placebo-controlled trial (BRIDGE)*. Br J Dermatol, 2017. **176**(3): p. 615-623.
89. S. J. Rich and C. E. Bello-Quintero, *Advancements in the treatment of psoriasis: role of biologic agents*. J Manag Care Pharm, 2004. **10**(4): p. 318-25.
90. U. Mrowietz, K. Steinz, and S. Gerdes, *Psoriasis: to treat or to manage?* Exp Dermatol, 2014. **23**(10): p. 705-9.
91. K. Abuabara, R. S. Azfar, D. B. Shin, A. L. Neimann, et al., *Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K.* Br J Dermatol, 2010. **163**(3): p. 586-92.
92. W. Taylor, D. Gladman, P. Helliwell, A. Marchesoni, et al., *Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(8): p. 2665-73.
93. F. Alinaghi, M. Calov, L. E. Kristensen, D. D. Gladman, et al., *Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies*. J Am Acad Dermatol, 2019. **80**(1): p. 251-265.e19.
94. P. J. Mease, D. D. Gladman, K. A. Papp, M. M. Khraishi, et al., *Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in*

- European/North American dermatology clinics. J Am Acad Dermatol*, 2013. **69**(5): p. 729-735.
95. A. Gottlieb, N. J. Korman, K. B. Gordon, S. R. Feldman, et al., *Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. J Am Acad Dermatol*, 2008. **58**(5): p. 851-64.
 96. D. Kane, L. Stafford, B. Bresnihan, and O. FitzGerald, *A prospective, clinical and radiological study of early psoriatic arthritis: an early synovitis clinic experience. Rheumatology (Oxford)*, 2003. **42**(12): p. 1460-8.
 97. P. J. Mease and A. W. Armstrong, *Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Drugs*, 2014. **74**(4): p. 423-41.
 98. P. Karmacharya, K. Wright, S. J. Achenbach, D. Bekele, et al., *Diagnostic Delay in Psoriatic Arthritis: A Population-based Study. J Rheumatol*, 2021. **48**(9): p. 1410-1416.
 99. R. V. Patel, L. N. Clark, M. Lebwohl, and J. M. Weinberg, *Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. J Am Acad Dermatol*, 2009. **60**(6): p. 1001-17.
 100. C. Poupard, E. Brenaut, C. Horreau, T. Barnetche, et al., *Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013. **27 Suppl 3**: p. 36-46.
 101. N. Wolf, M. Quaranta, N. J. Prescott, M. Allen, et al., *Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. J Med Genet*, 2008. **45**(2): p. 114-6.
 102. D. J. Najarian and A. B. Gottlieb, *Connections between psoriasis and Crohn's disease. J Am Acad Dermatol*, 2003. **48**(6): p. 805-21; quiz 822-4.
 103. D. Ellinghaus, E. Ellinghaus, R. P. Nair, P. E. Stuart, et al., *Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. Am J Hum Genet*, 2012. **90**(4): p. 636-47.
 104. A. D. Cohen, J. Dreither, and S. Birkenfeld, *Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2009. **23**(5): p. 561-5.
 105. W. Q. Li, J. L. Han, A. T. Chan, and A. A. Qureshi, *Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. Ann Rheum Dis*, 2013. **72**(7): p. 1200-5.
 106. T. F. Tsai, T. S. Wang, S. T. Hung, P. I. Tsai, et al., *Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. J Dermatol Sci*, 2011. **63**(1): p. 40-6.
 107. R. Candia, A. Ruiz, R. Torres-Robles, N. Chávez-Tapia, et al., *Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. **29**(4): p. 656-62.
 108. I. Gutmark-Little and K. N. Shah, *Obesity and the metabolic syndrome in pediatric psoriasis. Clin Dermatol*, 2015. **33**(3): p. 305-15.
 109. A. W. Armstrong, C. T. Harskamp, and E. J. Armstrong, *The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hypertens*, 2013. **31**(3): p. 433-42; discussion 442-3.
 110. A. W. Armstrong, C. T. Harskamp, and E. J. Armstrong, *Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol*, 2013. **149**(1): p. 84-91.
 111. S. Singh, P. Young, and A. W. Armstrong, *An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. PLoS One*, 2017. **12**(7): p. e0181039.

112. S. K. Kurd, A. B. Troxel, P. Crits-Christoph, and J. M. Gelfand, *The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study*. Arch Dermatol, 2010. **146**(8): p. 891-5.
113. A. Farkas and L. Kemény, *Alcohol, liver, systemic inflammation and skin: a focus on patients with psoriasis*. Skin Pharmacol Physiol, 2013. **26**(3): p. 119-26.
114. K. J. Zhu, C. Y. Zhu, and Y. M. Fan, *Alcohol consumption and psoriatic risk: a meta-analysis of case-control studies*. J Dermatol, 2012. **39**(9): p. 770-3.
115. A. I. Cederbaum, *Alcohol metabolism*. Clin Liver Dis, 2012. **16**(4): p. 667-85.
116. L. Laffel, *Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes*. Diabetes Metab Res Rev, 1999. **15**(6): p. 412-26.
117. U. Jacobi, J. Bartoll, W. Sterry, and J. Lademann, *Orally administered ethanol: transepidermal pathways and effects on the human skin barrier*. Arch Dermatol Res, 2005. **296**(7): p. 332-8.
118. A. Farkas and L. Kemény, *Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links?* Br J Dermatol, 2010. **162**(4): p. 711-6.
119. J. Biscay, E. Findlay, and L. Dennany, *Electrochemical monitoring of alcohol in sweat*. Talanta, 2021. **224**: p. 121815.
120. A. Farkas, L. Kemény, M. Széll, A. Dobozy, et al., *Ethanol and acetone stimulate the proliferation of HaCaT keratinocytes: the possible role of alcohol in exacerbating psoriasis*. Arch Dermatol Res, 2003. **295**(2): p. 56-62.
121. H. Park and K. Kim, *Association of alcohol consumption with lipid profile in hypertensive men*. Alcohol Alcohol, 2012. **47**(3): p. 282-7.
122. A. Farkas and L. Kemény, *The alcohol metabolite acetaldehyde and psoriasis: another trigger factor?* Clin Exp Dermatol, 2010. **35**(8): p. 923-5.
123. C. N. Young, J. I. Koepke, L. J. Terlecky, M. S. Borkin, et al., *Reactive oxygen species in tumor necrosis factor-alpha-activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease*. J Invest Dermatol, 2008. **128**(11): p. 2606-2614.
124. D. Mehic, L. Bakiri, M. Ghannadan, E. F. Wagner, et al., *Fos and jun proteins are specifically expressed during differentiation of human keratinocytes*. J Invest Dermatol, 2005. **124**(1): p. 212-20.
125. S. R. Timmons, J. O. Nwankwo, and F. E. Domann, *Acetaldehyde activates Jun/AP-1 expression and DNA binding activity in human oral keratinocytes*. Oral Oncol, 2002. **38**(3): p. 281-90.
126. D. Breitkreutz, L. Braiman-Wiksmann, N. Daum, M. F. Denning, et al., *Protein kinase C family: on the crossroads of cell signaling in skin and tumor epithelium*. J Cancer Res Clin Oncol, 2007. **133**(11): p. 793-808.
127. H. Papp, G. Czifra, J. Lázár, M. Gönczi, et al., *Protein kinase C isozymes regulate proliferation and high cell density-mediated differentiation in HaCaT keratinocytes*. Exp Dermatol, 2003. **12**(6): p. 811-24.
128. G. J. Fisher, A. Tavakkol, K. Leach, D. Burns, et al., *Differential expression of protein kinase C isoenzymes in normal and psoriatic adult human skin: reduced expression of protein kinase C-beta II in psoriasis*. J Invest Dermatol, 1993. **101**(4): p. 553-9.
129. N. J. Reynolds, J. Y. Yi, G. J. Fisher, K. D. Cooper, et al., *Down-regulation of Langerhans cell protein kinase C-beta isoenzyme expression in inflammatory and hyperplastic dermatoses*. Br J Dermatol, 1995. **133**(2): p. 157-67.
130. S. Tournier, P. Gerbaud, W. B. Anderson, S. M. Lohmann, et al., *Post-translational abnormality of the type II cyclic AMP-dependent protein kinase in psoriasis: modulation by retinoic acid*. J Cell Biochem, 1995. **57**(4): p. 647-54.

131. C. P. Smith, Jr., B. R. King, and S. N. Pennington, *Cyclic AMP-dependent protein kinase activity in the brains of alcohol-preferring (P) and nonpreferring (NP) rats*. *Alcohol*, 1991. **8**(5): p. 329-32.
132. I. A. Shibley, Jr., F. M. Carver, and S. N. Pennington, *Ethanol differentially affects metabolic and mitotic processes in chick embryonic cells*. *Alcohol Clin Exp Res*, 1997. **21**(3): p. 460-6.
133. J. Steiner, L. Kirsteins, N. LaPaglia, A. Lawrence, et al., *The effect of acute ethanol (EtOH) exposure on protein kinase C (PKC) activity in anterior pituitary*. *Alcohol*, 1997. **14**(3): p. 209-11.
134. R. O. Messing, P. J. Petersen, and C. J. Henrich, *Chronic ethanol exposure increases levels of protein kinase C delta and epsilon and protein kinase C-mediated phosphorylation in cultured neural cells*. *J Biol Chem*, 1991. **266**(34): p. 23428-32.
135. R. A. Deitrich, P. Bludeau, M. E. Elk, R. Baker, et al., *Effect of administered ethanol on protein kinase C in human platelets*. *Alcohol Clin Exp Res*, 1996. **20**(9): p. 1503-6.
136. T. L. Smith and M. S. Bitrick, *Ethanol enhances the in situ phosphorylation of MARCKS and protein kinase C activity in primary cultures of astrocytes*. *Life Sci*, 1996. **58**(10): p. 855-60.
137. S. K. Kim and J. Y. Choe, *Ethanol Augments Monosodium Urate-Induced NLRP3 Inflammasome Activation via Regulation of AhR and TXNIP in Human Macrophages*. *Yonsei Med J.*, 2020. **61**(6): p. 533-541.
138. M. Kawaguchi, Y. Mitsuhashi, and S. Kondo, *Overexpression of tumour necrosis factor-alpha-converting enzyme in psoriasis*. *Br J Dermatol*, 2005. **152**(5): p. 915-9.
139. A. B. Serwin, M. Sokolowska, E. Dylejko, and B. Chodyncka, *Tumour necrosis factor (TNF-alpha) alpha converting enzyme and soluble TNF-alpha receptor type 1 in psoriasis patients in relation to the chronic alcohol consumption*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008. **22**(6): p. 712-7.
140. H. M. Ockenfels, C. Keim-Maas, R. Funk, G. Nussbaum, et al., *Ethanol enhances the IFN-gamma, TGF-alpha and IL-6 secretion in psoriatic co-cultures*. *Br J Dermatol*, 1996. **135**(5): p. 746-51.
141. P. Vasseur, M. Pohin, C. Gisclard, J. F. Jégou, et al., *Chronic Alcohol Consumption Exacerbates the Severity of Psoriasiform Dermatitis in Mice*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2020. **44**(9): p. 1728-1733.
142. S. Yokoyama, K. Hiramoto, M. Koyama, and K. Ooi, *Chronic liver injury in mice promotes impairment of skin barrier function via tumor necrosis factor-alpha*. *Cutan Ocul Toxicol*, 2016. **35**(3): p. 194-203.
143. C. P. Parlet, T. J. Waldschmidt, and A. J. Schlueter, *Chronic ethanol feeding induces subset loss and hyporesponsiveness in skin T cells*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014. **38**(5): p. 1356-64.
144. S. Horváth, R. Komlódi, A. Perkecz, E. Pintér, et al., *Methodological refinement of Aldara-induced psoriasiform dermatitis model in mice*. *Sci Rep*, 2019. **9**(1): p. 3685.
145. C. A. Elmets, N. J. Korman, E. F. Prater, E. B. Wong, et al., *Joint AAD-NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures*. *J Am Acad Dermatol*, 2021. **84**(2): p. 432-470.
146. J. Hayes and J. Koo, *Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits*. *Dermatol Ther*, 2010. **23**(2): p. 174-80.
147. H. J. Hunter, C. E. Griffiths, and C. E. Kleyn, *Does psychosocial stress play a role in the exacerbation of psoriasis?* *Br J Dermatol*, 2013. **169**(5): p. 965-74.

148. B. R. Ferreira, J. L. Pio-Abreu, J. P. Reis, and A. Figueiredo, *Analysis of the Prevalence of Mental Disorders in Psoriasis: The Relevance of Psychiatric Assessment in Dermatology*. Psychiatr Danub, 2017. **29**(4): p. 401-406.
149. E. Rieder and F. Tausk, *Psoriasis, a model of dermatologic psychosomatic disease: psychiatric implications and treatments*. Int J Dermatol, 2012. **51**(1): p. 12-26.
150. B. I. Ferreira, J. L. Abreu, J. P. Reis, and A. M. Figueiredo, *Psoriasis and Associated Psychiatric Disorders: A Systematic Review on Etiopathogenesis and Clinical Correlation*. J Clin Aesthet Dermatol, 2016. **9**(6): p. 36-43.
151. A. Zink, M. Herrmann, T. Fischer, F. Lauffer, et al., *Addiction: an underestimated problem in psoriasis health care*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2017. **31**(8): p. 1308-1315.
152. M. A. McAleer, D. L. Mason, S. Cunningham, S. J. O'Shea, et al., *Alcohol misuse in patients with psoriasis: identification and relationship to disease severity and psychological distress*. Br J Dermatol, 2011. **164**(6): p. 1256-61.
153. B. Kirby, H. L. Richards, D. L. Mason, D. G. Fortune, et al., *Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis*. Br J Dermatol, 2008. **158**(1): p. 138-40.
154. L. Zou, S. B. Lonne-Rahm, A. Helander, K. Stokkeland, et al., *Alcohol intake measured by phosphatidylethanol in blood and the lifetime drinking history interview are correlated with the extent of psoriasis*. Dermatology, 2015. **230**(4): p. 375-80.
155. N. Mihailovic, G. J. Szöllösi, and N. Rancic, *Alcohol Consumption among the Elderly Citizens in Hungary and Serbia-Comparative Assessment*. Int J Environ Res Public Health, 2020. **17**(4).
156. M. A. Enoch and D. Goldman, *The genetics of alcoholism and alcohol abuse*. Curr Psychiatry Rep, 2001. **3**(2): p. 144-51.
157. B. Verhulst, M. C. Neale, and K. S. Kendler, *The heritability of alcohol use disorders: a meta-analysis of twin and adoption studies*. Psychol Med, 2015. **45**(5): p. 1061-72.
158. J. Diószegi, S. Fiatal, R. Tóth, Á. Moravcsik-Kornyicki, et al., *Distribution Characteristics and Combined Effect of Polymorphisms Affecting Alcohol Consumption Behaviour in the Hungarian General and Roma Populations*. Alcohol Alcohol, 2017. **52**(1): p. 104-111.
159. E. A. Tawa, S. D. Hall, and F. W. Lohoff, *Overview of the Genetics of Alcohol Use Disorder*. Alcohol Alcohol, 2016. **51**(5): p. 507-14.
160. A. B. Gottlieb, C. Chao, and F. Dann, *Psoriasis comorbidities*. J Dermatolog Treat, 2008. **19**(1): p. 5-21.
161. A. W. Armstrong, C. T. Harskamp, and E. J. Armstrong, *The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Nutr Diabetes, 2012. **2**(12): p. e54.
162. A. Loganathan, N. Kamalaraj, C. El-Haddad, and K. Pile, *Systematic review and meta-analysis on prevalence of metabolic syndrome in psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis and psoriasis*. Int J Rheum Dis, 2021. **24**(9): p. 1112-1120.
163. M. Schäfer, Y. Meißner, J. Kekow, S. Berger, et al., *Obesity reduces the real-world effectiveness of cytokine-targeted but not cell-targeted disease-modifying agents in rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford), 2020. **59**(8): p. 1916-1926.
164. A. S. Lønnberg, L. Skov, A. Skytthe, K. O. Kyvik, et al., *Association of Psoriasis With the Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity*. JAMA Dermatol, 2016. **152**(7): p. 761-7.
165. K. Rohde, M. Keller, L. la Cour Poulsen, M. Blüher, et al., *Genetics and epigenetics in obesity*. Metabolism, 2019. **92**: p. 37-50.

166. A. E. Locke, B. Kahali, S. I. Berndt, A. E. Justice, et al., *Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology*. *Nature*, 2015. **518**(7538): p. 197-206.
167. A. J. Boender, A. J. van Rozen, and R. A. Adan, *Nutritional state affects the expression of the obesity-associated genes Etv5, Faim2, Fto, and Negr1*. *Obesity* (Silver Spring), 2012. **20**(12): p. 2420-5.
168. R. Larder, M. F. M. Sim, P. Gulati, R. Antrobus, et al., *Obesity-associated gene TMEM18 has a role in the central control of appetite and body weight regulation*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. **114**(35): p. 9421-9426.
169. E. V. Ho, S. J. Klenotich, M. S. McMurray, and S. C. Dulawa, *Activity-Based Anorexia Alters the Expression of BDNF Transcripts in the Mesocorticolimbic Reward Circuit*. *PLoS One*, 2016. **11**(11): p. e0166756.
170. E. H. Yeung, C. Zhang, J. Chen, K. Bowers, et al., *Polymorphisms in the neuropeptide Y gene and the risk of obesity: findings from two prospective cohorts*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. **96**(12): p. E2055-62.
171. M. A. Statnick, L. S. Beavers, L. J. Conner, H. Corominola, et al., *Decreased expression of apM1 in omental and subcutaneous adipose tissue of humans with type 2 diabetes*. *Int J Exp Diabetes Res*, 2000. **1**(2): p. 81-8.
172. A. Horstmann, P. Kovacs, S. Kabisch, Y. Boettcher, et al., *Common genetic variation near MC4R has a sex-specific impact on human brain structure and eating behavior*. *PLoS One*, 2013. **8**(9): p. e74362.
173. D. Shungin, T. W. Winkler, D. C. Croteau-Chonka, T. Ferreira, et al., *New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution*. *Nature*, 2015. **518**(7538): p. 187-196.
174. S. Martinez-Hervas, M. L. Mansego, G. de Marco, F. Martinez, et al., *Polymorphisms of the UCP2 gene are associated with body fat distribution and risk of abdominal obesity in Spanish population*. *Eur J Clin Invest*, 2012. **42**(2): p. 171-8.
175. E. Herédi, A. Csordás, M. Clemens, B. Adám, et al., *The prevalence of obesity is increased in patients with late compared with early onset psoriasis*. *Ann Epidemiol*, 2013. **23**(11): p. 688-92.
176. G. Koller, P. Zill, D. Rujescu, M. Ridinger, et al., *Possible association between OPRM1 genetic variance at the 118 locus and alcohol dependence in a large treatment sample: relationship to alcohol dependence symptoms*. *Alcohol Clin Exp Res*, 2012. **36**(7): p. 1230-6.
177. E. Szigethy, G. Széles, A. Horváth, T. Hidvégi, et al., *Epidemiology of the metabolic syndrome in Hungary*. *Public Health*, 2012. **126**(2): p. 143-9.
178. K. Nagy, S. Fiatal, J. Sándor, and R. Ádány, *Distinct Penetrance of Obesity-Associated Susceptibility Alleles in the Hungarian General and Roma Populations*. *Obes Facts*, 2017. **10**(5): p. 444-457.
179. P. Nikamo and M. Ståhle, *Cost-effective HLA-Cw06:02 typing in a Caucasian population*. *Exp Dermatol*, 2012. **21**(3): p. 221-3.
180. M. Tupikowska-Marzec, K. Kolačkov, A. Zdrojowy-Wełna, N. K. Słoka, et al., *The Influence of FTO Polymorphism rs9939609 on Obesity, Some Clinical Features, and Disturbance of Carbohydrate Metabolism in Patients with Psoriasis*. *Biomed Res Int*, 2019. **2019**: p. 7304345.
181. V. M. Voiculescu, I. Solomon, A. Popa, C. C. Draghici, et al., *Gene polymorphisms of TNF-238G/A, TNF-308G/A, IL10-1082G/A, TNFAIP3, and MC4R and comorbidity occurrence in a Romanian population with psoriasis*. *J Med Life*, 2018. **11**(1): p. 69-74.

182. E. Brenaut, C. Horreau, C. Pouplard, T. Barnette, et al., *Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2013. **27 Suppl 3**: p. 30-5.
183. A. A. Qureshi, P. L. Dominguez, H. K. Choi, J. Han, et al., *Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study*. Arch Dermatol, 2010. **146**(12): p. 1364-9.
184. S. Jankovic, M. Raznatovic, J. Marinkovic, J. Jankovic, et al., *Risk factors for psoriasis: A case-control study*. J Dermatol, 2009. **36**(6): p. 328-34.
185. S. Harada, D. P. Agarwal, and H. W. Goedde, *Aldehyde dehydrogenase deficiency as cause of facial flushing reaction to alcohol in Japanese*. Lancet, 1981. **2**(8253): p. 982.
186. T. Muramatsu, Z. C. Wang, Y. R. Fang, K. B. Hu, et al., *Alcohol and aldehyde dehydrogenase genotypes and drinking behavior of Chinese living in Shanghai*. Hum Genet, 1995. **96**(2): p. 151-4.
187. H. Li, N. Mukherjee, U. Soundararajan, Z. Tarnok, et al., *Geographically separate increases in the frequency of the derived ADH1B*47His allele in eastern and western Asia*. Am J Hum Genet, 2007. **81**(4): p. 842-6.
188. C. Cheung, C. K. Smith, J. O. Hoog, and S. A. Hotchkiss, *Expression and localization of human alcohol and aldehyde dehydrogenase enzymes in skin*. Biochem Biophys Res Commun, 1999. **261**(1): p. 100-7.
189. A. Molotkov, L. Deltour, M. H. Foglio, A. E. Cuenca, et al., *Distinct retinoid metabolic functions for alcohol dehydrogenase genes Adh1 and Adh4 in protection against vitamin A toxicity or deficiency revealed in double null mutant mice*. J Biol Chem, 2002. **277**(16): p. 13804-11.
190. S. W. Johnson and R. A. North, *Opioids excite dopamine neurons by hyperpolarization of local interneurons*. J Neurosci, 1992. **12**(2): p. 483-8.
191. P. Pfeifer, M. Sariyar, T. Eggermann, K. Zerres, et al., *Alcohol Consumption in Healthy OPRM1 G Allele Carriers and Its Association with Impulsive Behavior*. Alcohol Alcohol, 2015. **50**(4): p. 379-84.
192. D. Chen, L. Liu, Y. Xiao, Y. Peng, et al., *Ethnic-specific meta-analyses of association between the OPRM1 A118G polymorphism and alcohol dependence among Asians and Caucasians*. Drug Alcohol Depend, 2012. **123**(1-3): p. 1-6.
193. C. L. Ehlers and I. R. Gizer, *Evidence for a genetic component for substance dependence in Native Americans*. Am J Psychiatry, 2013. **170**(2): p. 154-64.
194. H. R. Kranzler, J. Gelernter, S. O'Malley, C. A. Hernandez-Avila, et al., *Association of alcohol or other drug dependence with alleles of the mu opioid receptor gene (OPRM1)*. Alcohol Clin Exp Res, 1998. **22**(6): p. 1359-62.
195. L. A. Ray and K. E. Hutchison, *A polymorphism of the mu-opioid receptor gene (OPRM1) and sensitivity to the effects of alcohol in humans*. Alcohol Clin Exp Res, 2004. **28**(12): p. 1789-95.
196. A. W. Bergen, J. Kokoszka, R. Peterson, J. C. Long, et al., *Mu opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence*. Mol Psychiatry, 1997. **2**(6): p. 490-4.
197. P. Franke, T. Wang, M. M. Nöthen, M. Knapp, et al., *Nonreplication of association between mu-opioid-receptor gene (OPRM1) A118G polymorphism and substance dependence*. Am J Med Genet, 2001. **105**(1): p. 114-9.
198. N. Rouvinen-Lagerström, J. Lahti, H. Alho, L. Kovanen, et al., *μ-Opioid receptor gene (OPRM1) polymorphism A118G: lack of association in Finnish populations with alcohol dependence or alcohol consumption*. Alcohol Alcohol, 2013. **48**(5): p. 519-25.

199. D. G. Fortune, C. J. Main, T. M. O'Sullivan, and C. E. Griffiths, *Quality of life in patients with psoriasis: the contribution of clinical variables and psoriasis-specific stress*. Br J Dermatol, 1997. **137**(5): p. 755-60.
200. S. P. Raychaudhuri and S. K. Raychaudhuri, *Role of NGF and neurogenic inflammation in the pathogenesis of psoriasis*. Prog Brain Res, 2004. **146**: p. 433-7.
201. P. L. Bigliardi, D. J. Tobin, C. Gaveriaux-Ruff, and M. Bigliardi-Qi, *Opioids and the skin--where do we stand?* Exp Dermatol, 2009. **18**(5): p. 424-30.
202. M. Tominaga, H. Ogawa, and K. Takamori, *Possible roles of epidermal opioid systems in pruritus of atopic dermatitis*. J Invest Dermatol, 2007. **127**(9): p. 2228-35.
203. Y. Wong, S. Nakamizo, K. J. Tan, and K. Kabashima, *An Update on the Role of Adipose Tissues in Psoriasis*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1507.
204. A. La Cava and G. Matarese, *The weight of leptin in immunity*. Nat Rev Immunol, 2004. **4**(5): p. 371-9.
205. C. Procaccini, E. V. Lourenco, G. Matarese, and A. La Cava, *Leptin signaling: A key pathway in immune responses*. Curr Signal Transduct Ther, 2009. **4**(1): p. 22-30.
206. P. Mancuso, *The role of adipokines in chronic inflammation*. Immunotargets Ther, 2016. **5**: p. 47-56.
207. G. A. Triantafyllou, S. A. Paschou, and C. S. Mantzoros, *Leptin and Hormones: Energy Homeostasis*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2016. **45**(3): p. 633-45.
208. K. M. Tong, D. C. Shieh, C. P. Chen, C. Y. Tzeng, et al., *Leptin induces IL-8 expression via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts*. Cell Signal, 2008. **20**(8): p. 1478-88.
209. Y. Kong, S. Zhang, R. Wu, X. Su, et al., *New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis*. Lipids Health Dis, 2019. **18**(1): p. 171.
210. A. Johnston, S. Arnadottir, J. E. Gudjonsson, A. Aphale, et al., *Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation*. Br J Dermatol, 2008. **159**(2): p. 342-50.
211. R. M. Abdel Hay and L. A. Rashed, *Association between the leptin gene 2548G/A polymorphism, the plasma leptin and the metabolic syndrome with psoriasis*. Exp Dermatol, 2011. **20**(9): p. 715-9.
212. A. Karpouzis, G. Tripsianis, and E. Gatzidou, *Assessment of Leptin Gene Polymorphism rs2060713 in Psoriasis Vulgaris*. ISRN Dermatol., 2014. **2014**: p. 845272.
213. D. G. Aly, I. Y. Abdallah, N. S. Hanafy, M. L. Elsaie, et al., *Elevated serum leptin levels in nonobese patients with psoriasis*. J Drugs Dermatol, 2013. **12**(2): p. e25-9.
214. A. A. Cerman, S. Bozkurt, A. Sav, A. Tulunay, et al., *Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis*. Br J Dermatol, 2008. **159**(4): p. 820-6.
215. A. Kyriakou, A. Patsatsi, D. Sotiriadis, and D. G. Goulis, *Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies*. Dermatology, 2017. **233**(5): p. 378-389.
216. A. Baran, I. Flisiak, J. Jaroszewicz, and M. Świdarska, *Serum adiponectin and leptin levels in psoriatic patients according to topical treatment*. J Dermatolog Treat, 2015. **26**(2): p. 134-8.
217. J. Bieńkiewicz, H. Romanowicz, M. Wilczyński, G. Jabłoński, et al., *Association of Single Nucleotide Polymorphism LEP-R c.668A>G (p.Gln223Arg, rs1137101) of leptin receptor gene with endometrial cancer*. BMC Cancer, 2021. **21**(1): p. 925.
218. M. B. Hu, H. Xu, J. M. Hu, W. H. Zhu, et al., *Genetic polymorphisms in leptin, adiponectin and their receptors affect risk and aggressiveness of prostate cancer: evidence from a meta-analysis and pooled-review*. Oncotarget, 2016. **7**(49): p. 81049-81061.

219. J. Lin, Z. Xie, B. Lan, Z. Guo, et al., *Investigation of Leptin and its receptor (LEPR) for single nucleotide polymorphisms in colorectal cancer: a case-control study involving 2,306 subjects*. Am J Transl Res, 2020. **12**(7): p. 3613-3628.
220. B. Podyma, K. Parekh, A. D. Güler, and C. D. Deppmann, *Metabolic homeostasis via BDNF and its receptors*. Trends Endocrinol Metab, 2021. **32**(7): p. 488-499.
221. B. Lima Giacobbo, J. Doorduyn, H. C. Klein, Rajo Dierckx, et al., *Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation*. 2019. **56**(5): p. 3295-3312.
222. S. Motamedi and I. Karimi, *The interrelationship of metabolic syndrome and neurodegenerative diseases with focus on brain-derived neurotrophic factor (BDNF): Kill two birds with one stone*. Metab Brain Dis, 2017. **32**(3): p. 651-665.
223. N. S. Lai, H. C. Yu, H. Y. Huang Tseng, C. W. Hsu, et al., *Increased Serum Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor Contribute to Inflammatory Responses in Patients with Rheumatoid Arthritis*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(4): p. 1841.
224. Y. Genzer, N. Chapnik, and O. Froy, *Effect of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on hepatocyte metabolism*. Int J Biochem Cell Biol, 2017. **88**: p. 69-74.
225. A. Patapoutian and L. F. Reichardt, *Trk receptors: mediators of neurotrophin action*. Curr Opin Neurobiol, 2001. **11**(3): p. 272-80.
226. M. Colardo, N. Martella, D. Pensabene, S. Siteni, et al., *Neurotrophins as Key Regulators of Cell Metabolism: Implications for Cholesterol Homeostasis*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(11): p. 5692.
227. F. Truzzi, A. Marconi, P. Atzei, M. C. Panza, et al., *p75 neurotrophin receptor mediates apoptosis in transit-amplifying cells and its overexpression restores cell death in psoriatic keratinocytes*. Cell Death Differ, 2011. **18**(6): p. 948-58.
228. A. R. Brunoni, P. A. Lotufo, C. Sabbag, A. C. Goulart, et al., *Decreased brain-derived neurotrophic factor plasma levels in psoriasis patients*. Braz J Med Biol Res, 2015. **48**(8): p. 711-4.
229. I. Bulur, H.K. Erdoğan, E. Çiftçi, F. Canaz, et al., *Evaluating the Role of Neurotrophins in the Psoriasis and Metabolic Syndrome Relationship*. Turk J Dermatol, 2017. **11**: p. 168-73.
230. C. Quan, K. J. Zhu, C. Zhang, Z. Liu, et al., *Combined effects of the BDNF rs6265 (Val66Met) polymorphism and environment risk factors on psoriasis vulgaris*. Mol Biol Rep, 2014. **41**(10): p. 7015-22.
231. S. Maqbool, A. Ihtesham, M. N. Langove, S. Jamal, et al., *Neuro-dermatological association between psoriasis and depression: an immune-mediated inflammatory process validating skin-brain axis theory*. AIMS Neurosci, 2021. **8**(3): p. 340-354.
232. E. Effendy, S. Muhammad, and U. Nurul, *The Relationship between Brain-derived Neurotrophic Factor's Serum Level and Hospital Anxiety and Depression Scale-depression in Patients with Psoriasis Vulgaris*. Open Access Maced J Med Sci, 2021. **9**(T3): p. 164-167.
233. M. Sjahrir, I. D. Roesyanto-Mahadi, and E. Effendy, *Correlation between Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Level and Depression Severity in Psoriasis Vulgaris Patients*. Open Access Maced J Med Sci, 2019. **7**(4): p. 583-586.
234. Z. Szentkereszty-Kovács, K. Gáspár, A. Szegedi, L. Kemény, et al., *Alcohol in Psoriasis-From Bench to Bedside*. Int J Mol Sci., 2021. **22**(9): p. 4987.
235. U. Darsow and J. Ring, *Neuroimmune interactions in the skin*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2001. **1**(5): p. 435-9.

12. TÁRGYSZAVAK

psoriasis

genetikai faktorok

SNP

alkohol fogyasztás

ADH1B gén

OPRM1 gén

obezitás

leptin receptor

populáció genetika

13. KEYWORDS

psoriasis

genetic factors

SNP

alcohol consumption

ADH1B gene

OPRM1 gene

obesity

leptin receptor

population genetics

14. KÖSZÖNETNYILVÁNTÁS

Először is, köszönöm témavezetőmnek, Dr. Törőcsik Dánielnek, hogy a tudományos kutatások iránti elkötelezettségével egy új szemléletre tanított meg a klinikusi mellett, illetve azt, hogy értékes és magas színvonalú szakmai útmutatásán túl optimista jellemével és mindig biztató hozzáállásával végig valódi mentorként állt mellettem.

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Szegedi Andreának és Prof. Dr. Remenyik Évának, hogy intézetvezetőként biztosították számomra a támogatói munkahelyi háttérrel, valamint azt, hogy bármikor fordulhattam hozzájuk szakmai segítségért.

Szeretném megköszönni Dr. Fiatal Szilviának és Dr. Janka Eszternek a statisztikai munkában való hatalmas segítséget.

Köszönöm Dr. Kovács Dórának és Dr. Lovászi Mariannának, hogy munkacsoportunkon belül a labormunkán túl még megannyi dologban segítségemre voltak.

Köszönöm Dr. Veres Imrének a szövettani minták-, és Oláh Józsefnek a képanyag biztosítását.

Továbbá köszönet a kollaborációs minták és adatok biztosításáért Prof. Dr. Holló Péternek, Dr. Herszényi Krisztinának, Prof. Dr. Mona Stählennek és Pernilla Nikamonak.

Illetve köszönöm minden kollegámnak, aki valaha is hozzátett, ahhoz, hogy ez a munka megvalósulhasson.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm igaz barátaimnak a biztatást, de leginkább köszönöm családomnak, -időközben óvodássá cseperedett kislányomnak, Leának és férjemnek, Gábornak, valamint szüleimnek, hogy szeretnek és támogattak ezen a hosszú úton.

15. PUBLIKÁCIÓS LISTA



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/530/2021.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Szentkereszty-Kovács Zita
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szentkereszty-Kovács, Z.**, Gáspár, K., Szegedi, A., Kemény, L., Kovács, D., Töröcsik, D.:
Alcohol in Psoriasis-From Bench to Bedside.
Int. J. Mol. Sci. 22 (9), 1-14, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22094987>
IF: 5.923 (2020)
2. **Szentkereszty-Kovács, Z.**, Fiatal, S., Janka, E. A., Kovács, D., Szegedi, A., Remenyik, É.,
Töröcsik, D.: Leptin Receptor (rs1137101) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (rs925946)
Gene Variants Are Associated with Obesity in the Early- but Not in the Late-Onset Population
of Hungarian Psoriatic Patients.
Life (Basel). 11 (10), 1-14, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/life11101086>
IF: 3.817 (2020)
3. **Szentkereszty-Kovács, Z.**, Fiatal, S., Szegedi, A., Kovács, D., Janka, E. A., Herszényi, K., Holló,
P., Nikamo, P., Stähle, M., Remenyik, É., Töröcsik, D.: The prevalence of ADH1B and
OPRM1 alleles predisposing for alcohol consumption are increased in the Hungarian
psoriasis population.
Arch. Dermatol. Res. 311 (6), 435-442, 2019.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01915-y>
IF: 2.339





További közlemények

4. Töröcsik, D., Kovács, D., Pólska, S., **Szentkereszty-Kovács, Z.**, Lovászi, M., Dull, K., Szegedi, A., Zouboulis, C. C., Stähle, M.: Genome wide analysis of TLR1/2- and TLR4-activated SZ95 sebocytes reveals a complex immune-competence and identifies serum amyloid A as a marker for activated sebaceous glands.
PLoS One. 13 (6), 1-20, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0198323>
IF: 2.776
5. **Szentkereszty-Kovács, Z.**, Lovászi, M., Zatik, Z., Duró, E., Kovács, D., Töröcsik, D.: Perspektívák a faggyúmirigy kutatásban.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 93 (3), 126-135, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2017.93.3.7>
6. Paragh, L., **Szentkereszty-Kovács, Z.**, Töröcsik, D., Remenyik, É.: Acne szisztémás kezelése.
Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 92 (3), 145-154, 2016.
DOI: <http://dx.doi.org/DOI 10.7188/bvsz.2016.92.3.6>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 14,855

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
12,079**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2021.12.16.

