

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

**CANDIDA FERTŐZÉSSSEL SZEMBENI IMMUNITÁS AZ I-ES  
TÍPUSÚ AUTOIMMUN POLIENDOKRIN SZINDRÓMÁS  
BETEGEKBEN**

Dr. Sarkadi Adrien Katalin

Témavezető: Dr. Erdős Melinda



DEBRECENI EGYETEM

Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola

Debrecen, 2014

# **CANDIDA FERTŐZÉSSEL SZEMBENI IMMUNITÁS AZ I-ES TÍPUSÚ AUTOIMMUN POLIENDOKRIN SZINDRÓMÁS BETEGEKBEN**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében a „klinikai orvostudományok”  
tudományágban

**Írta: Dr. Sarkadi Adrien Katalin**

Készült a Debreceni Egyetem  
Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai  
Doktori Iskolája keretében

**Témavezető: Dr. Erdős Melinda**

## **A doktori szigorlati bizottság:**

**elnök:** Prof. Dr. Nagy Endre, az MTA doktora  
**tagok:** Prof. Dr. Bata Zsuzsanna, az MTA doktora  
Prof. Dr. Ilyés István, kandidátus

## **A doktori szigorlat időpontja:**

DE ÁOK Infektológiai és Gyermekeimmunológiai Tanszék (PR szoba)  
2014. szeptember 03. 11:00 óra

**Az értekezés bírálói:** Dr. Halász Zita, PhD  
Dr. Majoros László, PhD

## **A bírálóbizottság:**

**elnök:** Prof. Dr. Nagy Endre, az MTA doktora  
**tagok:** Prof. Dr. Bata Zsuzsanna, az MTA doktora  
Prof. Dr. Ilyés István, kandidátus  
Dr. Halász Zita, PhD  
Dr. Majoros László, PhD

## **Az értekezés védésének időpontja:**

DE ÁOK Belgyógyászati Intézet „A” épület tanterme  
2014. szeptember 03. 13:00 óra

## Bevezetés

A „krónikus mukokután candidiasis (CMC)” kifejezést ma már gyűjtőfogalomnak tekintjük, melyet az 1960-as évektől megfigyelt, olyan kórállapotok összefoglaló nevéként használunk, amelyek közös jellemzői krónikus, visszatérő vagy perzisztáló, a bőrt, nyálkahártyákat illetve körmöket érintő felületes mukokután infekciók, melyek jellegzetes kórokozói a *Candida* genus tagjai, leggyakrabban a *Candida albicans*. A *Candida* egy opportunista kórokozó, ami patogénné abban az esetben válhat, ha a gomba virulenciája és a szervezet antifungális védekező mechanizmusai közötti egyensúly megbomlik. CMC gyakran előfordul korai gyermekkorban valamint újszülöttkorban, és különösen gyakori örökletes illetve szerzett T sejt deficienciákban. A leggyakoribb tünete a nyelőcső valamint a szájnyálkahártya candidiasisa. CMC esetében nagyon ritkán fordul elő disszeminált vagy szisztémás invazív *Candida* fertőzés. Súlyos oropharyngealis candidiasis mindennapos tünet HIV fertőzött betegekben, esetükben candidiasist a leggyakoribb opportunista gombafertőzésként tartották számon a korszerű és hatékony antiretrovirális szerek bevezetése előtt. CMC szintén előfordul immunszuppresszív, antibiotikus és szteroid kezelés alatt álló betegekben. Az első sporadikus esetekről az 1960-as években számoltak be, de ezek genetikai háttere napjainkig tisztázatlan volt. A 70-es években már felfigyeltek családi halmozódásra, domináns illetve recesszív öröklésmentre jellegzetes előfordulással egyaránt. Az ezt követő 40 évben a leírt esetek száma egyre szaporodott, a megfigyelések pedig arra utaltak, hogy a CMC háttérében örökletes eltérés állhat. Egyes esetekben beszámoltak egyéb társuló tünetekről, invazív candidiasis, dermatophytosis, társuló bakteriális infekciók, visszatérő felső légúti fertőzések, *Staphylococcus* által okozott bőrfertőzések, autoimmun komponensek előfordulásáról. A CMC pathogenezisének felderítését célzó szélesebb körű genetikai és immunológiai megfigyelések igazolták, hogy a CMC háttérében álló molekuláris eltérések olyan géneket érintenek, amelyek mind szerepet játszanak az IL-17 szignalizációban vagy az IL-17+IL-22+ T helper sejtek differenciációjában. A nyálkahártyák és a bőr candidiasisa jellegzetessége számos primer immundeficienciának (PID), különös tekintettel a CD4+IL17+ T sejt funkciókat érintő defektusokra, melyekben a CMC az egyetlen, vagy legfontosabb fertőzéses manifesztáció (autoszomális domináns IL-17F és autoszomális recesszív IL-17RA deficienciák, STAT1 gén funkciónyerő mutációja). Az izolált, egyéb tünetekkel nem társuló CMC esetét (1/100 000 gyakoriság) CMC-betegségnek (CMCD) nevezzük. A komplex, heterogén csoportba tartozó CMC-vel járó szindrómák tovább csoportosíthatók patomechanizmusuk alapján. A CMC diagnózisa mindenek előtt klinikai, kiegészítve

mikrobiológiai megerősítéssel. A molekuláris genetikai diagnózishoz különböző funkcionális vizsgálatok elvégzése valamint mutációanalízis szükséges.

Autoimmun poliendokrin szindróma (APS) összefoglaló néven említik azokat a körképeket, amelyek több endokrin szerv autoimmun mechanizmus által mediált károsodásával, ennek következtében hipofunkciójával járnak. Bizonyos esetekben az endokrin tünetek mellé egyéb autoimmun komponensek is társulhatnak. A Neufeld és Blizzard által 1980-ban összeállított klasszifikációra támaszkodva napjainkban négy fő típust különböztetünk meg az APS csoporton belül. Az első esetet, amelyben hypoparathyreosis és candidiasis együttes előfordulását figyelték meg, Thorpe és Handley írta le 1929-ben, az állapotot később Schmidt szindrómának nevezték az endokrin szervi hipofunkciók társulását kutató német pathológus után. Az APS CMC-vel együttes előfordulását egy ritka, recesszíven öröklődő betegségben figyelték meg, amelyet gyakran autoimmun poliendokrinopátia-candidiasis-ektodermális disztrófia (APECED) szindróma, vagy APS I néven említenek. Az APS I hátterében az autoimmun regulátor (*AIRE*) gén funkcióvesztő mutációja áll. Az *AIRE* protein elengedhetetlenül szükséges a T limfociták negatív szelekciójában szerepet játszó medulláris epitheliális thymus sejtek megfelelő működéséhez és a perifériás tolerancia mechanizmusok kialakulásához, így a mutáció következtében az autoreaktív T limfociták szelekciója elmarad, és autoantitestek termelődnek számos szövet, szerv, citokin valamint különböző hormonok szintézisében résztvevő enzimek ellen. Az APS I klasszikus, diagnosztikus jelentőségű jellemzője két vagy több tünet együttes megléte a három major kritériumból, melyek nevezetesen CMC, primer hypoparathyreosis valamint mellékvesekéreg-elégtelenség- ez utóbbi 1946-ig nem tartozott a kritériumtünetek közé. Mindezek mellett számos minor kritérium színesítheti a klinikai képet. Jellegzetes a vitiligo, az alopecia totális, sokszor univerzális formában, gyakori a foltos hajhiány is. A fogzománc hipoplázia, valamint a körömdisztrófia az ektodermális disztrófia komponensei. Szervspecifikus antitesztermelés következményeképpen kialakulhatnak a major kritériumok mellett egyéb endokrin hipofunkciók, autoimmun pajzsmirigy betegség, gonadalis elégtelenség, diabetes, autoimmun hepatitis, nephritis, gastritis és felszívódási zavar miatt társuló hiányállapotok sem ritkák. Eddigi megfigyelések szerint az APS I-es betegek krónikus mukokután candidiasisának hátterében az antifungális védekezésben első vonalbeli szerepet játszó citokinek elleni autoantitest termelés állhat, de az egyes antitestek hajlamosító szerepe, kapcsolata a tünetek előfordulásával, súlyosságával kevésbé tisztázott.

## Célkitűzések

1. Vizsgálataink során célul tűztük ki az I-es típusú autoimmune poliendokrin szindrómában szenvedő betegek és családtagjaik klinikai adatainak összegyűjtését, mindenek előtt fókuszálva tüneteikre, laboratóriumi eredményeikre és szervspecifikus autoantitest profiljukra.
2. Munkánk során 19 APS I-ben szenvedő beteg genetikai vizsgálatát végeztük el, és genotípus-fenotípus korrelációt kerestünk.
3. Az ellentmondásos irodalmi adatok ismeretében meghatároztuk betegeink interleukin-17A, F és interleukin-22, valamint az I-es típusú interferonok közé tartozó IFN- $\alpha$  és  $\omega$  ellenes autoantitest szintjeit. Összefüggéseket kerestünk az egyes antitestek mennyisége és a klinikai tünetek előfordulása között, különös tekintettel a krónikus mukokután candidiasisra. Megfigyeltük, hogy van-e kronológiai kapcsolat az antitesttermelés változása és a tünetek kifejlődése között.
4. Tanulmányozni szeretnénk volna az I-es típusú autoimmun poliendokrin szindrómás betegeink *Candida* ellenes citokin válaszát, ennek érdekében perifériás mononukleáris sejtek *Candida*-expozícióját követően meghatároztuk a termelt interleukin-17 és interleukin-22 mennyiségét.
5. Perifériás mononuclearis sejtek Th17 irányú differenciációját követően áramlási citométerrel vizsgáltuk a CD3/4+ IL-17+/IL-22+ sejtek arányát betegekből és egészséges kontrollokban, hogy megfigyeljük az I-es típusú autoimmun poliendokrin szindrómás betegek Th17 sejtarányait.
6. Céljaink között szerepelt egy fiatal I-es típusú autoimmun poliendokrin szindrómás beteg követése igen korai időszaktól, 7 hetes korától. Az azonosított R257X/R257X mutáció és a súlyos terhelő családi anamnézis ismeretében szeretnénk volna kezdetől fogva megfigyelni a klinikai és laboratóriumi eltérések jelentkezését, azok időrendjét, antitesttermeléssel való kapcsolatát.

## **Anyagok és módszerek**

### **Betegek**

19 beteget vizsgáltunk hét országból, külföldi kollaboráció segítségével: Magyarországról 6 beteg (P1-P6), 3 beteget az USA-ból (P7-8, 13), 3 beteget Finnországból (P9-10, 14), 2 beteget Szardiniáról (P11-19), 2 beteget Norvégiából (P15, P18), 2 beteget Oroszországból (P16-17) és egy beteget Azerbajdzsánból (P12). A minták gyűjtése a diagnózis felállítását követően kezdődött, az etikai szabályoknak megfelelően.

### **Szérum minták**

A vérvételt követően a szérumok izolálása centrifugálással történt, 2500 rpm-el, 10 percig, szobahőmérsékleten. A felülúszókat  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a felhasználásig. A klinikai kémiai, rutin laboratóriumi és immunológiai paraméterek meghatározása rutin laboratóriumi módszerekkel történt frissen izolált szérumból.

### **Perifériás mononukleáris sejtek**

A betegektől valamint egészséges kontrolloktól perifériás mononukleáris sejteket izoláltunk. Gradiens centrifugálást követően a mononukleáris sejtréteget leszívtuk, a sejteket több alkalommal mostuk Krebs-Ringer Foszfát Pufferben, majd reszuszpendáltuk DMEM médiumban. A perifériás mononukleáris sejteket ( $5 \times 10^5$  sejt/ml) inkubáltuk hővel előlt *C. albicans* jelenlétében,  $37^{\circ}\text{C}$ -on, 96 lyukú plate-ben 5 napon át. Az inkubációt követően a plate-et centrifugáltuk, és a felülúszókat eltávolítottuk, majd  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk a citokin koncentrációk meghatározásáig.

### ***Candida* szuszpenzió**

Munkánk során Sabouraud dextróz agaron nőtt,  $56^{\circ}\text{C}$ -on 60 percig inkubált, hővel előlt *C. albicans* (ATCC 10231) használtunk. A hőinaktiválás hatékonyságát különböző hígítású szuszpenziók kioltása után 48 órás inkubációval vizsgáltuk. A *Candida* szuszpenziót 4000x g-vel, 10 percig centrifugáltuk, a pelletet Krebs-Ringer foszfát pufferben reszuszpendáltuk, A hőinaktivált *Candida* szuszpenzió denzitását McFarland denzitométer segítségével,  $10^6/\text{ml}$ -re állítottuk be.

## **Rutin laboratóriumi vizsgálatok**

A szervspecifikus antitestszintek egy részét, a klinikai kémiai valamint immunológiai paramétereket a rutin laboratóriumi módszerek segítségével frissen izolált szérumokból határoztuk meg.

## **Az autoimmun regulátor gén mutáció analízise**

A genomikus DNS amplifikációja polimeráz láncreakcióval történt, a szekvenálás Big Dye Terminator szekvenáló kit segítségével (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA), az analízis ABI PRISM 3130 kapilláris szekvenálóval (Applied Biosystems) zajlott. A mutációk elnevezése den Dunnen és Antanorakis ajánlása alapján történt.

## **Szervspecifikus antitestek meghatározása**

Szervspecifikus antitesteket határoztunk meg a 21-hidroxiláz (21OH), az aromás aminosav dekarboxiláz (AADC), „NACHT leucine-rich-repeat protein 5” (NAPL-5), triptofán-hidroxiláz (TPH) és a glutaminsav-dekarboxiláz (GAD-65) ellen, radio-immunoassay módszerrel. Néhány beteg esetében rutin laboratóriumban elérhető antitest vizsgálatokat végeztünk.

## **Anti-citkoin antitestek meghatározása**

A citokin ellenes autoantitestek mennyiségét IL-17A, IL-17F, IL-22, IFN- $\alpha$ , IFN- $\omega$  valamint TNF- $\alpha$  ellen határoztuk meg, rekombináns citokinek alkalmazásával, helyben coat-olt 96-lyukú, magas fehérjekötő kapacitású plate segítségével, ELISA módszerrel határoztuk meg. Az eredmények összehasonlításához az optikai denzitást vettük alapul. A mérések duplikátumokból történtek, a felhasznált eredmények a duplikátumok átlagai.

## **Immunglobulin G alosztály meghatározás**

Az immunglobulin alosztályok meghatározása Kärner leírása szerint történt, biotin-konjugált anti-humán alosztály specifikus antitestek segítségével (BD Pharmingentől, IgG1, IgG2, IgG4 ellen, az Invitrogen-től IgG3 ellen), 96 lyukú MultiScreen Filter HTS plate-en, 1450 MicroBeta TriLux Luminométerrel.

## **Citokin koncentrációk meghatározása**

A *Candidával* stimulált perifériás mononukleáris sejtek felülúszóiból ELISA módszerrel határoztuk meg az IL-17A, IL-17F, IL-22 és TNF- $\alpha$  mennyiségét, duplikátumban, kalibrációs görbe alkalmazásával.

## **IL-17 és IL-22 termelő T sejtek differenciációja és áramlási citometriás analízise**

A betegek valamint egészséges kontrollok perifériás mononucleáris sejtjeit grádiens centrifugálással izoláltuk (Ficoll-Paque PLUS, GE Healthcare). Ezt követően a sejteket olyan rekombináns citokinekkal kezeltük (IL-23, IL-1 $\beta$ , IL-6, TGF- $\beta$ ), amelyek a naív T sejtek Th17 irányú differenciációjához szükségesek. Az inkubációt követően a sejteket PMA-val stimuláltuk valamint ionomycinnel kezeltük, a minták egy részénél emellett brefeldin-A-t használtunk a citokin szekréció gátlásához, ezáltal intenzívebb intracellularis jelölés eléréséhez. A felszíni jelöléshez allophycocianinnal illetve peridinin chlorophyllal konjugált antitesteket, az intracelluláris jelöléshez phycoerythrinrel valamint fluorescein isothiocyanattal konjugált egér anti-humán antitesteket alkalmaztunk. Az analízis AccuriC6 típusú áramlási citométerrel történt.

## **Eredmények**

### **Klinikai manifesztációk**

A 19 vizsgált betegből súlyos, vagy enyhe candidiasis 14 esetben fordult elő, 13 betegnél volt a tüneteket között hypoparathyreosis, mellékvesekéreg-elégtelenség 11 betegben volt azonosítható. A tünetek kezdetének átlag életkora 45,7 hónap volt (12hónapostól 11 éves korig). A CMC jelentkezése átlagosan 61,6 hónapos korban volt jellemző, ez 63,7 hónapnak adódott a hypoparathyraosis esetében, és 110,8 hónapnak a mellékvesekéreg-elégtelenség esetében. A 19 betegből hét esetében találtuk a klasszikus diagnosztikus kritériumhármast, és 15 beteg megfelelt a klinikai diagnosztikus kritériumoknak. Lehetőségünk volt tünetmentes, de genetikailag igazolt APS I-es betegek vizsgálatára is.

### **Genetikai eredmények**

A vizsgált betegek közül 8 esetében találtuk a klasszikus R257X/R257X mutációt. Az elérhető szülők illetve a nem érintett testvérek esetében a mutáció heterozigóta formában



sikerült kimutatni. 5 beteg hordozta a c.769T>c.1344delC, illetve a c.1344delC/c.769C>T mutációt összetett heterozigóta formában. Egy-egy betegnél találtuk homozigóta formában a 13 bp deléciót, a C302Y mutációt, két betegnél R139X és egy beteg esetében 520X mutációkat. Egy beteg hordozta a c.1344delC/R92W mutációt, összetett heterozigóta formában.

### **IL-17A, F illetve IL-22 ellenes autoantitestek meghatározása**

Részletes citokin antitest vizsgálatot a hat Magyarországon élő beteg esetében volt alkalmunk elvégezni. Az IL-22 ellenes autoantitestek szintje egyöntetűen minden betegben jelentősen magasabb volt, az egészséges kontrollokkal összehasonlítva. Az 1-es beteg (P1) esetében megfigyelhető volt az anti-IL-22 szintjének fokozatos emelkedése, 81 és 102 hónapos kor között. A felnőtt betegekben az IL-22 ellenes antitestek szintje mérsékelten magasabbnak adódott, a gyermekek eredményeivel összevetve. Mindezzel ellentétben az IL-17A autoantitestek szintje között jelentős különbségeket találtunk: a 2-es betegben (P2) az anti-IL-17A szintje szembetűnően magasabbnak adódott, összehasonlítva a többi beteg antitestszintjeivel. A beteg 18 hónapos kora óta visszatérő szájnyálkahártya és köröm candidiasisban szenved, tünetei gyakran nem reagálnak az antifungális kezelésre. A beteg 4 éves korában járt először Tanszékünkön, így sajnálatos módon korábbi minták nem álltak rendelkezésünkre. Bátyja esetében alig mérhető IL-17A autoantitest szintet találtunk, neki soha nem volt *Candida* fertőzése. Harmadik betegünk mintáiból szintén minimális IL-17A ellenes autoantitest termelést azonosítottunk, az 5 éves kisfiúnak szintén soha nem volt candidiasisa. További három beteg esetében enyhe candidiasisnak megfelelő tünetek fordultak elő (izolált cheilitis angularis, egy köröm érintettsége), mérhetetlenül alacsony IL-17A autoantitest szintek mellett. Az IL-17F ellenes autoantitest szintek középértékűek voltak, összehasonlítva a másik két autoantitest esetén kapott eredményekkel, korreláció az IL-17F, valamint az IL-22 antitestek szintje és a candidiasis előfordulása között nem igazolódott.

### **IFN- $\alpha$ és IFN- $\omega$ ellenes autoantitestek meghatározása**

Két beteg esetében mindkét antitest OD értéke perzisztálónan magas volt, ezzel ellentétben két további beteg esetében ezek az értékek relatív alacsonynak adódtak. Két további esetben a jelentősen magas anti-IFN- $\alpha$  OD érték mellé meglepően alacsony anti-IFN- $\omega$  szint társult. IFN ellenes antitest minden beteg esetén kimutatható volt.

### **Immunglobulin G alosztály vizsgálat (IFN- $\alpha$ és IL-22 antitesteken belül)**

Kärner és munkatársai az anti-IFN- $\alpha$  és anti-IL-22 antitestek között az IgG 1 és IgG4 magas arányáról számoltak be APS-I-es betegekben. A vizsgálat során ezzel egybehangzó eredményt kaptunk, IgG4 túlsúllyal.

### **Szervspecifikus autoantitestek meghatározása**

Mellékvesekéreg-ellenes autoantitestet 13 betegben mutattunk ki, ebből 11 beteg mellékvesekéreg elégtelenségben szenved. A hypoparathyreosisban szenvedő beteg közül 3 esetben találtunk NALP-5 autoantitestet. Ovarium ellenes antitestet (SCC) 3 esetben találtunk, köztük egy esetben társult petefészek-hipofunkció. Pancreas sziget sejt ellenes antitest egy esetben volt kimutatható, a beteg ismert diabeteses, GAD-65 antitest 4 további betegben igazolódott, diabetes tünete nélkül. TPO és Tg antitestek egy betegben fordultak elő, thyroiditis mellett. TPH antitestet 2 betegben, AADC-t 5 betegben, TH antitestet 3 betegben mutattunk ki, manifesztációs következmények nélkül.

### ***Candidával* stimulált mononuclearis sejtek citokin produkciója**

APS I-es betegeinkben jelentősen csökkent IL-17A, IL-17F, IL-22 szinteket mértünk, *Candida* stimulációt követően, egészséges kontrollok értékeivel összehasonlítva. Független citokin kontrollként TNF- $\alpha$ -t használtunk, amelynek értékei a betegek és a kontrollok esetében egyaránt magasnak adódtak. Az eredményeink arra utalnak, hogy az APS I-es betegekben a *Candida* stimulusra adott Th17 citokin termelés jelentősen csökkent.

### **IL-17 és IL-22 termelő T helper sejtek differenciációja I-es típusú autoimmun poliendokrin szindrómás betegekben**

Az áramlási citométeres vizsgálattal az APS I-es betegek esetében mérsékelten csökkent Th17 sejt arányokat észleltünk, egészséges kontrollok eredményeivel összehasonlítva. A vizsgálat során a minták egy részét brefeldin A-val kezeltük, a citokin szekréció gátlása és intenzívebb intracellularis jelölődés céljából. A betegek esetében megfigyeltük, hogy a brefeldin A-val kezelt valamint a kezeletlen mintákból mért Th17 sejtarányok között jelentős különbséget nem találtunk, ellentétben az egészséges kontrollok eredményeivel, amelyek esetében a szekréciógátló alkalmazása nélkül szembetűnően alacsonyabb Th17 arányokat mértünk –a szekréció következtében alacsonyabb intracellularis citokin koncentráció normál következménye képpen-, összehasonlítva a szekréciógátló mellett nyert adatokkal. Eredményeink alapján felmerült, hogy az APS I-es betegekben a CD3/4+, IL-17/IL-22+ sejtekánya mérsékelten csökkent, emellett a Th17 sejtek citokin szekréciója is zavart lehet.

## Összefoglalás

Az I-es típusú autoimmun poliendokrin szindróma egy ritka, autoszomális recesszív módon öröklődő kórkép, melynek hátterében az autoimmun regulator (*AIRE*) gén mutációja áll. A betegség jellegzetessége specifikus autoantitestek termelése számos szerv, szövet, citokin valamint hormonok szintézisében részt vevő enzimek ellen.

Munkánk során az I-es típusú autoimmun poliendokrin szindrómában szenvedő betegek antifungális védekező mechanizmusainak vizsgálatával foglalkoztunk. Az irodalmi adatokban fellelhető eredményekkel ellentétben korrelációt találtunk a betegek IL-17A ellenes autoantitestek mennyisége és a krónikus mucocutan candidiasis előfordulása között. Eredményeinkből arra következtettünk, hogy az IL-17A ellenes antitestek kiemelt szerepet játszanak az APS I-es betegek candidiasisra való hajlamosságában, és a tünetek súlyossága az antitestek mennyiségével korrelál. Emellett az IL-17F és IL-22 ellenes autoantitestek mennyisége és a tünetek előfordulása között nem találtunk összefüggést. További vizsgálatokkal igazoltuk, hogy az APS I-es betegek candidiasisra való fogékonyságának hátterében további defektusok is megfigyelhetők. APS I-es betegeink mintáiból jelentősen csökkent antifungális citokin szekréciót figyeltünk meg, *Candida* stimulációt követően, míg egy Th17 vonaltól függetlennek tekinthető citokin, a TNF- $\alpha$  szekréciója normálisnak bizonyult. A sejtes vizsgálatok felvetették, hogy az APS I-es betegek IL-17 illetve IL-22 termelő sejtjeinek aránya csökkent az egészséges kontrollokéhoz viszonyítva, és a sejtek citokin szekréciója is elmarad az egészséges kontrollok eredményeihez képest.

Eredményeink alátámasztják, hogy az APS I-es betegek krónikus mukokután candidiasisának hátterében az eddig gondoltnál sokkal szélesebb körű defektus áll, amely nem merül ki az antifungális citokinek elleni autoantitest termelésben, de érinti a testfelszíni *Candida* ellenes védekezésben kiemelt szerepet játszó Th17 sejtek differenciációját és citokin szekréciós mechanizmusait is.

## Köszönetnyilvánítás

Mindenek előtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Erdős Melinda Tanárnőnek, és előző témavezetőmnek, Prof. Dr. Maródi Lászlónak a közös munka során nyújtott támogatásukért, segítségükért, tanácsaikért, és befektetett idejükért, amit munkánk elkészítésére és csiszolására fordítottak. Szeretném megköszönni laboratóriumi munkatársaink, mindenek előtt Taskó Szilvia segítségét, technikai tanácsaik és építő

kritikájuk nélkül nem készülhettek volna el vizsgálataink, amelyekhez Kovács Dóra és Dr. Csomós Krisztián gyakorlati javaslatok is hozzájárultak. Köszönet illeti Anette B. Wolff kollaboráns munkatársunkat és munkacsoportját nagyvonalú segítőkészségükért, melyet együttműködésünk során tanúsítottak. Köszönettel tartozom az Infektológiai és Gyermekimmunológiai Tanszék dolgozóinak, orvos kollégáinknak, a nővéreknek rugalmasságukért és segítőkészségükért. Végül de nem utolsó sorban hálás köszönet illeti családomat, akik minden körülmények között támogattak.



Iktatószám: DEENKÉTK/148/2014.  
Tételszám:  
Tárgy: Ph.D. Publikációs Lista

Jelölt: Sarkadi Adrien Katalin  
Neptun kód: BLGRQY  
Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunbiológiai és  
Allergológiai Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Sarkadi, A. K.**, Taskó, S., Csorba, G., Tóth, B., Erdős, M., Maródi, L.: Autoantibodies to IL-17A may be correlated with the severity of Mucocutaneous Candidiasis in APECED patients.  
*J. Clin. Immunol.* 34 (2), 1-193, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-014-9987-5>  
IF:3.382 (2012)
2. Wolff, A.S.B., **Sarkadi, A. K.**, Maródi, L., Kärner, J., Orlova, E., Oftedal, B.E.V., Kisand, K., Oláh, É., Meloni, A., Myhre, A.G., Husebye, E.S., Motaghedi, R., Perheentupa, J., Peterson, P., Willcox, N., Meager, A.: Anti-cytokine autoantibodies preceding onset of autoimmune polyendocrine syndrome type I features in early childhood.  
*J. Clin. Immunol.* 33 (8), 1341-1348, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-013-9938-6>  
IF:3.382 (2012)





### További Közlemények

3. **Sarkadi A. K.**, Maródi L.: Mukokután candida fertőzések klinikai manifesztációi és szövödményei.  
*Gyermekorv. Továbbk.* 12 (2), 57-59, 2013.
4. Soltész, B., Tóth, B., Shabashova, N., Bondarenko, A., Okada, S., Cypowij, S., Abhyankar, A., Csorba, G., Taskó, S., **Sarkadi, A. K.**, Méhes, L., Rozsival, P., Neumann, D., Chernyshova, L., Tulassay, Z., Puel, A., Casanova, J., Sediva, A., Litzman, J., Maródi, L.: New and recurrent gain-of-function STAT1 mutations in patients with chronic mucocutaneous candidiasis from Eastern and Central Europe.  
*J. Med. Genet.* 50 (9), 567-578, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101570>  
IF:5.703 (2012)

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 12.467**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre): 6.764**

A DEENK Kenézy Élettudományi Könyvtár a Jelölt által a Publikációs Adatbázisba feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2014.06.19.

