

**Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei**

**Dermatomyositis-specifikus antitest, betegség-aktivitás és  
D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok idiopathiás inflammatorikus  
myopathiákban**

**Dr. Bodoki Levente**

**Témavezető:**

**Prof. Dr. Dankó Katalin**



**DEBRECENI EGYETEM  
PETRÁNYI GYULA KLINIKAI IMMUNOLÓGIAI ÉS ALLERGOLÓGIAI  
DOKTORI ISKOLA**

**Debrecen, 2016**

**Dermatomyositis-specifikus antitest, betegség aktivitás és  
D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok idiopathiás inflammatorikus  
myopathiákban**

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében

Klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: **Dr. Bodoki Levente** okleveles általános orvos

Készült a Debreceni Egyetem Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai

Doktori Iskolája keretében

**Témavezető: Prof. Dr. Dankó Katalin, az MTA doktora**

**A doktori szigorlati bizottság:**

**elnök:** Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora

**tagok:** Prof. Dr. Kiss Emese Virág, az MTA doktora

Prof. Dr. Remenyik Éva, az MTA doktora

**A doktori szigorlat időpontja:** 2016.10.25. 11 óra

**A doktori szigorlat helye:** DE ÁOK Bőrgyógyászati Tanszék Könyvtár

**A védési bizottság:**

**elnök:** Prof. Dr. Szegedi Andrea, az MTA doktora

**opponensek:** Prof. Dr. Bata Zsuzsanna, az MTA doktora

Dr. Gaál János, PhD

**tagok:** Prof. Dr. Kiss Emese Virág, az MTA doktora

Prof. Dr. Remenyik Éva, az MTA doktora

**Az értekezés védésének időpontja:** 2016.10.25 13 óra

**Az értekezés védésének helye:** DE ÁOK Bőrgyógyászati Intézet A épület Tanterem

## **BEVEZETÉS**

### **1. Myositisek és a myositis-specifikus antitestek jelentősége**

A myositisek ritka kórképek, Magyarországon incidenciájuk 0,95/100000 fő/év, prevalenciájuk 1-6/100000 lakos. A myositisek multifaktoriális betegségek, etiológiájuk és pathogenezisük nem pontosan ismert. A kóreredetben fontos egyrészt a genetikai tényezők szerepe, és környezeti tényezők szintén hozzájárulhatnak a myositisek kialakulásához. A diagnózis felállítása mindmáig a BohanésPeter által 1975-ben felállított kritériumrendszer alapján történik.

Autoantitestek minden szisztémás autoimmun betegségben kimutathatóak, így myositisek esetén is. Nem tisztázott, hogy van-e szerepük a betegség pathomechanizmusában, vagy másodlagos jelenséggént detektálhatóak. Kimutatásuk ugyanakkor igen fontos a klinikai gyakorlatban. Az egyes antitestek által meghatározott alcsoportok tüneteikben, belső szervi manifesztációikban, terápiára adott válaszukban és prognózisukban eltérnek egymástól. Az idiopathiás inflammatorikus myopathiákban (IIM) jelentkező antitesteket két nagy csoportra lehet osztani: a myositis-asszociált (MAA) és a myositis-specifikus autoantitestekre (MSA). A klinikai gyakorlat szempontjából egy MAA jelenléte rendszerint a myositis mellett egy másik szisztémás autoimmun betegség társulására hívja fel a figyelmet. A MSA-kat kizárólag IIM-ban találjuk meg, a sejtek citoplazmájában vagy sejtmagjában található specifikus fehérjék ellen irányulnak. A MSA-k segítenek az IIM diagnózisának felállításában, jelenlétükből következtetni lehet arra, hogy milyen környezeti tényezők állhatnak az adott tünetcsoport kialakulásának hátterében (pl. daganatos betegség, vírusfertőzés, korábbi sztatín kezelés). További jellemzőjük, hogy gyakran több hónappal a betegség klinikai tüneteinek megjelenése előtt kimutathatóak a betegek szérumában, eltűnésük sokszor a remisszió jele. Ezen antitestek segítségével vált lehetővé a myositisek ún. klinikoszerológiai csoportosítása, mely a

későbbiekben az egyre adekvátább és specifikusabb terápia kidolgozásában is segítséget nyújthat. Fontos kiemelni, hogy a myositises betegek kb. 38%-a rendelkezik MSA-val, együttes előfordulásuk irodalmi adatok szerint extrém ritkának tekinthető. A legfontosabb MSA-k közé tartoznak a következő antitestek: anti-aminoacyl-tRNS szintetáz antitestek, anti-SRP, anti-HMGCR, anti-Mup44, és a dermatomyositis (DM)-specifikus antitestek. A DM-specifikus antitestek közé tartoznak a már régóta ismert anti-Mi-2 autoantitest, valamint az utóbbi években azonosított anti-TIF1 $\gamma$ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5 autoantitestek. Utóbbiak jelentőségét kiemeli az egyre növekvő számú, ebben a témában megjelent tanulmány. Fontos ugyanakkor kiemelni, hogy a különböző antitestekhez tartozó klinikai tünetek a különböző tanulmányokban nem egységesek, ami főleg a vizsgált populációk eltérő földrajzi helyzetéből és genetikai különbségeiből adódik. A legtöbb tanulmány azt mutatja, hogy az anti-Mi-2 elsősorban DM-szel társul, továbbá az anti-Mi-2 pozitív DM bár akut kezdetű, de jó prognózisú, terápiára jól reagál. A két legfontosabb autoantitest az utóbbi években azonosított DM-specifikus antitestek közül az anti-TIF1 $\gamma$  és az anti-NXP2. A legújabb irodalmi adatok szerint az anti-TIF1 $\gamma$  gyakorisága felnőtt myositiseseekben 13-21%, gyermekekben 23-29%, ezek az értékek anti-NXP2 esetén 1,6-17%, illetve 23-35%. A két antitest közös jellemzője, hogy a felnőtt és gyermekkori esetek klinikai tünetei eltérnek egymástól. Felnőttek esetén mindkét esetben a klasszikus bőrtünetek jellemzőek, valamint a malignitás gyakoribb társulása. Több tanulmány szerint ezek az antitestek a rákkal asszociált myositisek (CAM) jó markerei felnőtt betegek esetén. A juvenilis esetekben speciális bőrtünetek játszanak még fontosabb szerepet (bőrfekélyek, calcinosis). Az anti-SAE mind felnőttek (<5%), mind gyermekek (<1%) esetén ritka antitest. Tipikus esetben a betegség kezdetén csak bőrtünetek jelennek meg, a későbbi progresszió során jelenik meg az izomgyengeség és az izomfájdalom. Az anti-MDA5 esetén a beteg izomtünetei minimálisak

és az izoenzimok szérumszintje is normális. Európai betegekben tipikus bőrtünetekkel, rossz prognózissal, ritkán ILD-vel is együtt jár, a gyakoriság nem pontosan ismert.

## **2. Betegség-aktivitás értékelése, követése - Disease Activity Core Set Measures**

A klinikai tünetek ismeretének és követésének nagy jelentősége van a betegség aktivitásának meghatározásában. A nemzetközi kutatók és orvosok által létrehozott szervezet, az IMACS megalkotott egy rendszert a myositis aktivitásának értékelésére. Ez a Disease Activity Core Set Measures. E rendszer segítségével megállapítva a myositises beteg betegségének aktivitását, a myositis azon manifesztációit értékelik, melyeket közvetlenül a gyulladásozó folyamat okoz, és melyek visszafordíthatóak (reverzibilisek). Klinikai gyógyszervizsgálatokban és a nemzetközi szakirodalomban esettanulmányok, esetismertetések közlése során is ezt a validált értékelési szisztémát ajánlják.

## **3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmusok**

A D-vitamin nélkülözhetetlen a csontok normális fejlődéséhez és anyagcseréjéhez. Régen ismert hatása az intesztinális kalcium és foszfor felszívódás fokozása, de számos egyéb autokrin és parakrin hatása is van. A D-vitamin befolyásolja az immunrendszer működését, számos sejten fejt ki szabályozó hatást. A D-vitamin legtöbb biológiai funkcióját a D-vitamin-receptor (VDR) közvetíti, mely a sejtmagban található. A VDR gén a 12-es kromoszómán található. Az utóbbi években a VDR gén sok polimorfizmusát azonosították, de ezek hatása a VDR működésére még mindig kevésbé ismert. A VDR génnek több mint 100 restrikciós endonukleáz felismerési helye van, de közülük csak négy ismert polimorfizmus: BsmI, ApaI, TaqI és FokI. A D-vitamin hatásai és a VDR génpolimorfizmusai kapcsolatban állnak egymással. A legutóbbi kutatások arra utalnak, hogy a VDR gén allélvariációi egy olyan genetikai komponenst képviselhetnek, mely összefüggésben lehet egyes szisztémás vagy szervspecifikus autoimmun betegségek incidenciájával, klinikai tüneteivel, súlyosságával,

illetve a kialakulásukra való hajlammal. A nemzetközi szakirodalmat áttekintve elmondható, hogy még nem történt olyan vizsgálat, mely a VDR génpolimorfizmusok és a myositis kapcsolatát vizsgálta.

## **CÉLKITŰZÉSEK**

### **1. Antitestvizsgálatok**

1. Munkám során célom volt a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszékén gondozott 330 IIM-ás beteg klinikopathológiai és klinikoszerológiai csoportosítása.

2. A DM-specifikus antitestekkel rendelkező betegek, ezen belül – magyar myositises betegek esetén elsőként – az anti-TIF1 $\gamma$ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5 antitesttel rendelkezők klinikai jellemzése.

3. A DM-specifikus antitestekkel rendelkező betegek adatait összehasonlítottam egy korban és nemből illesztett, MSA negatív myositises populáció adataival.

4. Röviden bemutatom hat myositises betegünket, akik a nagyon ritkának számító kettős MSA pozitivitást mutatták, azaz egyszerre két MSA is kimutatható volt szérumban.

### **2. Betegség-aktivitás vizsgálatok**

1. Követéses vizsgálatomban célul tűztem ki 219 myositises betegünk esetén a myositis aktivitásának monitorozását. Elsőként a PM-es, illetve DM-es betegek betegség-aktivitási értékeit hasonlítottam össze egymással, mert a PM-es és a DM-es betegek aktivitását az IMACS rendszere alapján összehasonlító tanulmány nem ismert az irodalomban.

2. Munkámban külön megvizsgáltam azokat a betegeket, akik a myositis aktivitási tüneteit mutatták a követési idő alatt. Ennek során a Disease Activity Core Set Measures alkotóelemeinek (manual muscle testing - MMT80, MMT150, Health Assessment Questionnaire - HAQ, illetve az izomenzimek) egymással való korrelációját mértem fel aktív betegeink körében.

### **3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok**

1. Munkámban célom volt a VDR génpolimorfizmusainak genotipizálása révén lehetséges összefüggéseket feltárni a myositis és a VDR génpolimorfizmusai között. Elsőként IIM-ás betegekben határoztam meg a VDR-BsmI, VDR-ApaI, VDR-TaqI és VDR-FokI polimorfizmusait. Miután ezt megtettem egészséges kontroll személyekben is, az eredményeket összehasonlítottam annak eldöntésére, hogy van-e kapcsolat a VDR génpolimorfizmusai és a myositisre való hajlam között. Célom volt annak kimutatása, van-e kapcsolat a VDR génpolimorfizmusai és a myositis néhány fontos markere (a betegség fenotípusa, életkor a betegség kezdetekor, nem, MAA-k/MSA-k jelenléte, osteoporosis jelenléte/hiánya) között.

2. Célom volt a genotípusok ismeretében haplotípus analízis létrehozása is, annak kiderítésére, hogy az egyes haplotípusok összefüggenek-e a betegséggel. Emellett linkage disequilibrium (LD) analízist is végeztem a betegek és a kontrollok között.



## **MÓDSZEREK**

### **1. Antitestvizsgálatok**

#### **Myositis-specifikus autoantitestek meghatározása**

A perifériás vérminták a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszékének myositis szakrendelésén, a kontrollvizsgálatok során kerültek levételre. Az összesen 330 myositises beteg szérumait a felhasználásig  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltam. Az anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2 és anti-SRP autoantitestek meghatározása membránalapú immunoblot segítségével történt, a gyártó (Orgentec Diagnostika GmbH) utasításai szerint. Az anti-TIF1 $\gamma$ , anti-NXP2, anti-SAE és anti-MDA5 kimutatása magyar betegek  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tárolt mintáiból az angliai Bathban történt, radioaktív izotóppal jelzett fehérje immunprecipitációval (IPP).

#### **Izombiopsziák, EMG vizsgálatok**

Az izombiopsziák vagy a musculus deltoideusból, vagy a musculus quadriceps femorisból történtek (Debreceni Egyetem, Sebészeti Intézet), többnyire azon az oldalon, ahol a beteg nagyobb fokú gyengeséget jelzett. A mintákat fagyasztott metszetként  $-70^{\circ}\text{C}$ -on tárolták. Az immunhisztokémiai vizsgálatok és ezek kiértékelése a Debreceni Egyetem Pathológiai Intézet Neuropathológiai Tanszék szövettani laboratóriumában történt. Az EMG vizsgálatokat a Debreceni Egyetem Neurológiai Klinika EMG laboratóriumában végezték.

#### **Extramuszkuláris manifesztációk kimutatása**

A szívérintettség (pericarditis, myocarditis) vizsgálata EKG és echokardiográfia segítségével történt. A tüdőérintettség (alveolitis, fibrosis) megítélése miatt minden beteg átesett nagy felbontású CT (HRCT) és DLCO vizsgálaton. A HRCT és az echocardiographiás vizsgálatok rendszeres időközönként ismétlésre kerültek, az esetleges progresszió megítélése céljából. A gasztrointesztinális betegségaktivitás meghatározása a dysphagia anamnesztikus

felmérésével történt. Az ízületi érintettség vizsgálatára fizikális vizsgálat és röntgenvizsgálat révén került sor.

### **Statisztikai analízis**

A csoportok összehasonlítására kategorikus adatok esetén a Pearson-féle chi-négyzet tesztet használtuk. Kategorikus adatoknál kis esetszám összehasonlítása során a Fisher-féle egzakt tesztnek volt létjogosultsága. Folytonos adatok esetén (CK, LDH, GOT, GPT) a Mann-Whitney tesztet használtuk. A statisztikai elemzés az SPSS 17.0 szoftver segítségével történt. Statisztikailag szignifikánsnak a  $p \leq 0,05$  értéket tekintettük.

## **2. Betegség-aktivitás vizsgálatok**

### **Adatgyűjtés**

2012. július 31. és 2015. február 1. között a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszék myositis szakrendelésén megjelent 219 myositises beteget követtem. Minden kontrollvizsgálat alkalmával a Disease Activity Core Set Measures pontjai alapján értékeltem a beteg állapotát, illetve a beteggel a Health Assessment Questionnaire kérdőívet is kitölttettem.

### **Myositis aktivitásának felmérése**

A Disease Activity Core Set Measures alábbi faktorai kerültek általam felmérésre: orvos által meghatározott betegségaktivitás; beteg/szülő által értékelt betegségaktivitás; manuális izomerő vizsgálat (MMT); egészségi állapotot kiértékelő kérdőív (HAQ); izoenzim szintje; myositis disease activity assessment tool (ezen belül: általános, nem specifikus betegségaktivitás; bőrtünetek aktivitása; ízületi aktivitás; gasztrointesztinális betegségaktivitás; pulmonális betegségaktivitás; kardiovaszkuláris betegségaktivitás; egyéb

betegségaktivitás; globális extramuszkuláris érintettség; izomaktivitás; globális betegségaktivitás).

### **Statisztikai analízis**

A csoportok összehasonlítására kategorikus adatok esetén a Pearson-féle chi-négyzet tesztet használtuk. Kategorikus adatoknál alacsony esetszám összehasonlítása során a Fisher-féle egzakt tesztnek volt létjogosultsága. Nem kategorikus adatok esetén (CK, LDH, GOT, GPT) a Mann-Whitney tesztet használtuk. A folytonos adatok normalitásvizsgálata során Kolmogorov-Smirnov teszt segítségével nem normális eloszlást találtunk, ezért a továbbiakban a nem parametrikus Spearman-korrelációs vizsgálatokat alkalmaztuk. A CC (korrelációs koefficiens) értéke 0,2-0,5 között gyenge, 0,5-0,7 között közepes, 0,7 felett erős korrelációt jelentett. A statisztikai elemzés az SPSS 17.0 szoftver segítségével történt. Statisztikailag szignifikánsnak a  $p \leq 0,05$  értéket tekintettük.

### **3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok**

#### **Betegek és kontrollok**

89 IIM-ban szenvedő beteget vontam be a vizsgálatba. Mindannyian a Debreceni Egyetem Klinikai Immunológiai Tanszéken diagnosztizált és kezelt myositises betegek. A vizsgálatban 93 egészséges, immunmoduláns vagy immunosuppresszív kezelésben nem részesülő kontroll személy is bevonásra került.

#### **Kromoszómális DNS izolálás**

A genomiális DNS izolálása perifériás teljes vérből történt, melyet EDTA vérvételi csövekben gyűjtöttem. A DNS izolálás megkezdéséig a vért a vérvételi csövekben  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltam. A DNS izolálását a gyártó utasításainak megfelelően végeztem, QiaAmp DNA

Blood Mini Kit-et használva (Qiagen GmbH, Germany). A kinyert DNS minta tisztaságát és koncentrációját ( $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) a minta 260 és 280 nm-es hullámhosszon mért abszorbanciája alapján ellenőriztem, spektrofotométeren (GeneQuant pro RNA/DNA Calculator). A felhasználásig a DNS mintákat  $-20^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

### **A VDR gén polimorfizmusok genotipizálása**

A BsmI polimorfizmust qPCR-rel, a FokI, ApaI és TaqI polimorfizmusokat PCR-restriction fragment length polymorphism(RFLP) módszer alkalmazásával határoztam meg. A BsmI polimorfizmust qPCR-rel és TaqMan próbák segítségével határoztam meg. A BsmI polimorfizmusra specifikus PCR primereket és TaqMan próbákat az Applied Biosystemstől szereztem be (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). A valós idejű PCR-t Corbett Rotor-Gene RG-3000 készülék segítségével végeztem. A genotípus meghatározását számítógépes szoftver értékelte az allélkizárás módszerét alkalmazva. A VDR gén FokI, ApaI és TaqI polimorfizmusainak genotípusát az amplifikált DNS fragmentumok emésztődési mintázata alapján határoztam meg, a FokI, ApaI és TaqI restrikciós enzimek segítségével. A FokI genotípusait nagybetűvel jelöltem a restrikciós hely hiánya esetén (F allél) és kisbetűvel, ha jelen volt a restrikciós hely (f allél). FokI-es emésztés hatására a 265 bázispár hosszú PCR termékből egy 196 és egy 69 bázispár hosszú szakasz keletkezik. Mind az ApaI, mind a TaqI genotípusait nagybetűvel jelöltem a restrikciós hely hiánya esetén (A, T allélok) és kisbetűvel, ha jelen volt a restrikciós hely (a, t allélok). ApaI-es emésztés hatására a 740 bázispár hosszú PCR termékből egy 530 és egy 210 bázispár hosszú szakasz keletkezik. A TaqI két kötőhellyel is rendelkezik, az egyik egy 495 és 245 bázispár hosszú fragmenst hoz létre, a másik hatására a 495-ös szakasz tovább bomlik egy 290 és egy 205 bázispár hosszú szakaszra.

## **Statisztikai analízis**

A genotípus frekvenciákat közvetlen számolással határoztuk meg. Az allél frekvenciákat a genotípus frekvenciákból számoltuk a Hardy-Weinberg equilibrium alapján. A betegek és a kontrollok átlagértékeinek összehasonlításához független mintás t-tesztet használtunk. A VDR polimorfizmusainak genotípus és allél megoszlásában megfigyelhető különbségeket a Pearson-féle Chi-négyzet ( $\chi^2$ ) teszttel határoztuk meg, SPSS 20.0 statisztikai szoftvert használva. A  $p \leq 0,05$  értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. A haplotípus analízist CHAPLIN 1.2 szoftver segítségével végeztük. A VDR génpolimorfizmusok között páronként LD-t számoltunk, az LD plotokat pedig a Haploview szotver 4.2-es verziójával hoztuk létre [136].

## **EREDMÉNYEK**

### **1. Antitestvizsgálatok**

#### **Betegeink csoportosítása**

Összesen 330 IIM-ás beteg klasszikus klinikopathológiai csoportosítása szerint a betegek megoszlása a következő volt: 52,81% PM, 22,73% DM, 11,51% overlap myositis (OM), 6,67% CAM, 4,55% juvenilis dermatomyositis (JDM), 0,91% juvenilis polymyositis (JPM), 0,91% nekrotizáló autoimmun myopathia (NAM), 0,61% zárványtestes myositis (IBM), 0,30% klinikailag amyopathiás dermatomyositis (CADM). 121 beteg bizonyult MSA pozitívnek (36,67%). A MSA-k megoszlásán alapuló klinikuszerológiai felosztás szerint 51 anti-Jo-1 pozitív betegünk, 4 anti-PL-7, 1 anti-PL-12, 25 anti-Mi-2 pozitív betegünk és 14 anti-SRP pozitív betegünk volt. Az angliai Bathban történt meghatározás eredményeként összesen 12 anti-TIF1 $\gamma$  pozitív, 4 anti-NXP2 pozitív és 4 anti-SAE pozitív myositist sikerült azonosítanunk. Anti-MDA5 antitest nem volt jelen betegeinkben. Hat betegünk kettős MSA pozitivitást mutatott.

#### **DM-specifikus antitest pozitív betegeink jellemzése**

Anti-Mi-2 pozitív betegeink közül 14 beteg volt PM-es, 14 beteg volt DM-es. Az újonnan leírt autoantitest-pozitivitást mutató, összesen 20 beteg közül 17 beteg volt valódi DM-es beteg. A DM-specifikus antitesttel rendelkező betegek klinikai tünetei közül kiemelhető, hogy egy beteg kivételével minden esetben jelentkezett izomgyengeség, izomfájdalom pedig 47,92%-ban volt jelen. Az extramuszkuláris manifesztációk közül arthritis 18,75%-ban, arthralgia 52,08%-ban, dysphagia 43,75%-ban, tüdőérintettség 18,75%-ban, szívérintettség 6,25%-ban volt jelen. Lefolyást tekintve az esetek 29,17%-a monofázisos, 14,58%-a krónikus, 56,25%-a polifázisos volt.

## **DM-specifikus antitest pozitív és MSA negatív betegek összehasonlítása**

DM-specifikus antitest pozitív betegek mellé 209 MSA negatív betegünkből képeztem egy számban (48 beteg), korban (átlagéletkor a betegség kezdetekor 38,17 év) és nemben (nő:férfi arány 3:1) illesztett kontrollcsoportot. 30 PM-es és 18 DM-es beteg adatait értékeltem ebben a csoportban. A két csoportot több tekintetben is összehasonlítottam egymással. A DM-specifikus antitesttel rendelkező myositisisek kezdeti MMT értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az MSA negatív csoporté ( $41,54 \pm 13,87$  vs.  $53,19 \pm 12,54$ ,  $p < 0,001$ ). A kezdeti CK izoenzim szintek összehasonlítása is ezt támasztotta alá ( $5402,92 \pm 10213,48$  vs.  $2086,06 \pm 4415,47$ ,  $p < 0,001$ ). A legtöbb jellegzetes bőrtünet, így az arcerythema ( $p = 0,041$ ), a heliotrop rash ( $p = 0,038$ ), a Gottron-papula ( $p = 0,04$ ), a periorbitális ödéma ( $p = 0,049$ ) és a sál-jel ( $p = 0,018$ ) szignifikánsan gyakrabban fordult elő a DM-specifikus antitesttel rendelkezők csoportjában. A belső szervi manifesztációk közül az alveolitis nem, a definitív tüdőfibrozis viszont szignifikánsan gyakrabban ( $p = 0,031$ ) volt jelen a DM-specifikus antitesttel rendelkezők körében.

## **Kettős MSA pozitívítású betegek**

Külön figyelmet érdemel az irodalomban rendkívül ritkának számító kettős MSA pozitívítást mutató 6 betegünk. Ez az összes myositises beteg 1,82%-a, az összes MSA pozitív betegnek pedig 4,96%-a. Két beteg anti-Jo-1 és anti-SRP pozitív volt, további négy betegünkénél pedig anti-Jo-1 és anti-Mi-2; anti-Mi-2 és anti-PL-12; anti-Mi-2 és anti-SRP; illetve anti-SRP és anti-PL-7 pozitívítás társulása igazolódott. A kettős MSA pozitívítást mutató betegek klinikai képe rendkívül változatos volt.

## **2. Betegség-aktivitás vizsgálatok**

A vizsgált időszakban (2012. július 31. és 2015. február 1. között) 219 myositises beteget követtem. A 219 beteg adatainak gyűjtése és értékelése összesen 1101 szakrendelési vizit alkalmával történt. Csak olyan betegek kerültek beválogatásra, akik a követési idő alatt legalább három alkalommal részt vettek kontrollvizsgálaton. Az átlagéletkor a betegség kezdetekor 44,93 év volt, a nő:férfi arány 2,98:1. Klinikopathológiailag 107 PM-es (48,86%), 61 DM-es (27,85%), 7 juvenilis myositises (3,2%), 8 NAM-ás (3,65%), 3 IBM-es (1,37%) és 33 OM-es (15,07%) beteget különíthetünk el.

### **PM-es és DM-es betegek betegség-aktivitási értékei**

Először a 107 PM-es és 61 DM-es betegünk esetén hasonlítottam össze a Disease Activity Core Set Measures-szel felmért legfontosabb betegség-aktivitási értékeket. A kardiovaszkuláris betegségaktivitást leszámítva az összes esetben statisztikailag szignifikánsan magasabb értéket kaptam a PM-es betegeknél. Ez vonatkozik a beteg, illetve az orvos által meghatározott vizuális analóg skálás (VAS) értékelésre is. Az egyedüli kivétel ez alól természetesen a bőrtünetek aktivitása, mely DM esetén volt szignifikánsan magasabb.

### **Aktív betegek IMACS értékeinek korrelációi**

Aktív betegeknek tekintettem az olyan beteget, aki a követési idő alatt legalább két alkalommal a myositis klinikai aktivitási jeleit (izomgyengeség, izomfájdalom, bőrtünetek) mutatta és CK enzim szintje is emelkedett volt. Összesen 44 ilyen beteget azonosítottam a követés alatt. Az általam felmért izomerő értékek aktív betegek esetén egyértelműnegatív korrelációt mutattak mind a HAQ értékekkel, mind a szérum izoenzim szintekkel. Ezeket a következő statisztikai adatokkal támaszthatjuk alá: MMT80 vs. CK esetén  $R=-0,387$  és  $p<0,001$ ; MMT80 vs. LDH esetén  $R=-0,353$  és  $p<0,001$ ; MMT80 vs. GOT esetén  $R=-0,277$



és  $p=0,001$ ; MMT80 vs. GPT esetén  $R=-0,247$  és  $p=0,005$ ; MMT150 vs. CK esetén  $R=-0,382$  és  $p<0,001$ ; MMT150 vs. LDH esetén  $R=-0,336$  és  $p<0,001$ ; MMT150 vs. GOT esetén  $R=-0,300$  és  $p<0,001$ ; MMT150 vs. GPT esetén  $R=-0,263$  és  $p=0,001$ ; MMT80 vs. HAQ esetén  $R=-0,536$  és  $p<0,001$ ; MMT150 vs. HAQ esetén  $R=-0,558$  és  $p<0,001$ . A további vizsgálatok során az orvos és beteg VAS értékek az izomerő értékekkel erős negatív korrelációt (Orvos VAS vs. MMT80 esetén  $R=-0,714$  és  $p<0,001$ ; Beteg VAS vs. MMT80 esetén  $R=-0,730$  és  $p<0,001$ ), a HAQ és CK értékekkel pedig pozitív korrelációt (Orvos VAS vs. HAQ esetén  $R=0,691$  és  $p<0,001$ ; Beteg VAS vs. HAQ esetén  $R=0,629$  és  $p<0,001$ ; Orvos VAS vs. CK esetén  $R=0,622$  és  $p<0,001$ ; Beteg VAS vs. CK esetén  $R=0,615$  és  $p<0,001$ ) mutattak.

### **3. D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok**

A betegcsoportban 69 nő és 20 férfi volt, a nő-férfi arány 3,45:1-nek adódott. Az átlagéletkor 52,6 év volt, a legfiatalabb beteg 9, a legidősebb 81 éves volt. A betegek klinikopathológiai csoportosítása az alábbiak szerint alakult: PM,  $n=46$ ; DM,  $n=15$ ; JPM/JDM,  $n=9$ ; OM,  $n=17$  (myositis és RA 10 beteg, myositis és szisztémás sclerosis 5 beteg, myositis és MCTD 2 beteg), NAM,  $n=1$ ; IBM,  $n=1$ . A vizsgálatban 93 egészséges, immunosuppresszív kezelésben nem részesülő kontroll személy is bevonásra került (átlagéletkor: 41,2 év; 14-70 éves korig; 52 nő és 41 férfi; nő-férfi arány 1,27:1).

#### **A genotipizálás eredménye**

Nem találtam különbséget az allélfrekvenciák eloszlásában, amikor az összes myositises beteg adatait a kontrollokéval hasonlítottam össze. Különbséget találtam a F és a f allélok gyakoriságában az IIM populáció és a kontroll populáció között, de ez nem volt szignifikáns. Ezen túlmenően akkor sem láttam szignifikáns különbséget, mikor három fenotípus-kategória (PM/DM/OM) adatait egymással összehasonlítva vizsgáltam. Nem

találtam szignifikáns különbséget a genotípusok megoszlásában, összehasonlítva az IIM eseteket és az egészséges személyeket. Ugyanílyen eredményre jutottam a PM, DM és OM esetek összehasonlítása során.

A betegeket a továbbiakban csoportokba osztottam néhány jellemző tulajdonság alapján (nem, életkor a betegség kezdetekor, szerológiai paraméterek (MAA/MSA pozitivitás), osteoporosis jelenléte/hiánya). Szívérintettség, tüdőérintettség, dysphagia, arthritis/artralgia jelenléte/hiánya alapján szintén kategorizáltam a betegeket. A VDR génpolimorfizmusok és az előbbieken felsorolt klinikai jellemzők, illetve prognosztikai faktorok között egyedül a nemek esetén találtam szignifikáns statisztikai összefüggést. A BB, Bb és bb genotípusok eloszlása szignifikánsan különbözött ( $p < 0,001$ ) a férfi myositises betegekben a női betegekhez viszonyítva. Hasonló eloszlást találtam a VDR-TaqI polimorfizmus esetén is. A TT, Tt és tt genotípusok eloszlása szignifikánsan különbözött ( $p = 0,037$ ) a férfi myositises betegekben a női betegekhez viszonyítva. A következő, alábbiakban felsorolt, statisztikailag szignifikáns különbségeket szintén sikerült kimutatnom. Összehasonlítva a férfi myositises betegeket a teljes kontroll populációval, kimutattam, hogy a BB, Bb és bb genotípusok eloszlása szignifikánsan különbözött ( $p = 0,0323$ ) a férfi IIM betegekben. Szignifikáns különbséget ( $p = 0,0176$ ) mutatott a BB, Bb és bb genotípusok eloszlása a férfi myositises betegekben, a kontroll férfi betegekhez viszonyítva. A FF, Ff és ff genotípusok eloszlását összehasonlítva az MAA pozitív betegek és a kontroll populáció között, szintén szignifikáns eltérést tapasztaltam ( $p = 0,0033$ ). A AA, Aa és aa genotípusok eloszlását vizsgálva a myositises nők és az egészséges nők között, a p érték 0,0398-nak adódott.

### **A VDR génpolimorfizmusok haplotípusainak frekvenciája myositises betegekben és linkage disequilibrium vizsgálat**

A számított haplotípus frekvenciában - három marker (VDR-BsmI, VDR-ApaI és VDR-TaqI) esetén - nem volt érdemi különbség a kontroll- és a betegcsoport között. A baT és a BAt haplotípusok voltak a leggyakoribbak mind a betegcsoportban (35,22% illetve 30,28%), mind a kontrollcsoportban (48,35% illetve 31,46%). A bAT haplotípus nem volt olyan gyakori, mint az előző kettő, de ez is gyakori volt mindkét csoportban (betegekben 19,33%, kontrollokban 10,16%). A maradék 5 haplotípus összesített frekvenciája 10% alatt maradt. A Bat nem volt jelen a betegcsoportban, a kontrollcsoportban pedig a BaT haplotípus becsült frekvenciája volt 0%. A négy-marker haplotípus allélok (VDR-FOKI, VDR-BsmI, VDR-ApaI és VDR-TaqI) gyakorisági eloszlása a következőképpen alakult. IIM-ás betegekben a leggyakoribb haplotípus a fbAt haplotípus volt (19,07%); ezen haplotípus becsült frekvenciája a kontrollok esetén csak 1,41% volt. A második és harmadik leggyakoribb haplotípusok a betegekben a FBaT és a fbAT haplotípusok voltak (18,18% és 16,25%), ezek becsült frekvenciája a kontroll csoportban mindössze 0%, illetve 1,34% volt. Ki kell emelnünk, hogy eredményeink alapján a leggyakoribb négy-marker haplotípusok az egészséges populációban a következők voltak: FbaT (29,78%), fbaT (24,5%) és FBaT (22,59%). Ezek becsült frekvenciája a betegekben, sorrendben 0%, 3,61% és 0%.

A kontroll csoportban igen erős LD volt ( $r^2 > 0,8$ ) az ApaI és a TaqI polimorfizmusok között, erős LD ( $r^2 0,67$  és  $0,7$  között) a BsmI és ApaI, továbbá a BsmI és TaqI polimorfizmusok között, nagyon gyenge LD ( $r^2 < 0,3$ ) a FokI és a többi polimorfizmus között. A betegcsoportban nagyon erős LD-t találtunk a BsmI és ApaI között, közepes LD-t a TaqI és az ApaI, továbbá a TaqI és a BsmI között. LD nem volt kimutatható a FokI és a többi polimorfizmus között.

## MEGBESZÉLÉS

### 1. Antitestvizsgálatok

A részletesen vizsgált antitesteket tekintve a következőket állapíthatjuk meg.

A legtöbb tanulmány azt mutatja, hogy az anti-Mi-2 pozitivitás elsősorban DM-szel társul. Van ugyanakkor olyan tanulmány is, mely szerint az anti-Mi-2 pozitív betegek nem alkotnak külön alcsoportot a myositises populáción belül. Mint az eredményeimből kitűnik, vizsgálatom az utóbbi adatokat tudja megerősíteni; betegeink körében az anti-Mi-2 antitest nem volt DM-specifikus. Az anti-Mi-2 pozitív betegekben – a tankönyvi és irodalmi adatoknak megfelelően – belszervi manifesztációk igen ritkán fordultak elő. Egyedüli kivétel a dysphagia, mely a betegek 39,29%-ában volt diagnosztizálható. Több munka külön kiemeli az anti-Mi-2 pozitívásban a myositis miatti alacsony mortalitási mutatót. A mi betegeink esetében az anti-Mi-2 pozitív myositises betegek halálózása magas volt, de a hat elhunyt betegből csak egy beteg halálózása köthető közvetlenül a myositishez.

Az anti-TIF1 $\gamma$  valódi DM-specifikus antitestnek bizonyult, mindössze egy PM-es fordult elő. A teljes myositises populációban kevesebb anti-TIF1 $\gamma$  pozitív beteg volt, mint az irodalomban. A DM-esek körében is alatta marad az irodalomban megfigyelt százalékos értékeknek a 8%-os eredmény. Az összesen 22 CAM-es esetből kettő volt anti-TIF1 $\gamma$  pozitív, ez jóval alacsonyabb az irodalmi adatoknál. Az izomgyengeség mellett az irodalmi adatoknak megfelelően a DM-re jellemző bőrtünetek domináltak mind a felnőtt, mind a juvenilis anti-TIF1 $\gamma$  pozitív betegeknél. Belső tünetek ritkán fordultak elő. Az irodalmi eredményekkel összhangban az én eredményeim is mutatják, hogy az új antitestek, különösen az anti-TIF1 $\gamma$  jelentősek gyermekkori myositisben. Ennek alapján a korábbi tankönyvi adatokat – a juvenilis esetek antitestjeit illetően – mindenképpen újra kell értékelnünk. Célszerű lenne szűrni nemcsak a felnőtt, hanem a juvenilis eseteket is ezekre az újonnan azonosított antitestekre.

A négy beteg adatai alapján kijelenthető, hogy a teljes myositises populációban ritkábban fordul elő az anti-NXP2 antitest, ez igaz a DM-es és a PM-es betegekre is, gyermekkori eset pedig nem fordult elő. Kiemelendő, hogy az anti-TIF1 $\gamma$  és anti-NXP2 pozitív CAM-ás betegek az összes CAM esetünk 18,18%-át adták. Ez is azt mutatja, hogy az anti-TIF1 $\gamma$  és anti-NXP2 pozitív betegeket célszerű lenne szűrni daganat irányában.

Anti-SAE pozitivitás esetén összecseng az irodalmi adatokkal, hogy igen súlyos, akut kezdet, továbbá súlyos bőrtünetek jelentkezése után jelentek meg az izomtünetek, majd szépen rendeződött betegek állapota. Kiemelendő a dysphagia 100%-os megjelenése.

### **DM-specifikus antitest pozitív és MSA negatív betegek összehasonlítása**

Esetünkben a vizsgált négy antitest valamelyikével rendelkező betegek MMT értéke szignifikánsan alacsonyabb volt, továbbá izoenzim értékei szignifikánsan magasabbak voltak; ez súlyosabb kezdetet jelez, mint az antitesttel nem rendelkezők esetén. Ismert, hogy az anti-Mi-2 és az anti-SAE a kezdeti súlyos bőr- és izomtünetek után terápiára jól reagál. 48 DM-specifikus antitesttel rendelkező beteg adatait elemezve megállapítottam, hogy a kezelés után az izomerőben mért különbségek eltűntek, szignifikáns különbség nem volt a két csoport között. A kezdeti izomfájdalom éppen az izomgyengeséggel ellentétesen jelentkezett: a kontrollcsoportban volt gyakoribb (közel 70%), ami szignifikáns eltérést eredményezett a két csoport között. A legtöbb bőrtünet esetén szignifikáns eltérés mutatkozott: a kontrollcsoportban kisebb arányban jelentek meg a bőrtünetek. Régóta ismert továbbá, hogy az arthritis, arthralgia anti-Mi-2 pozitivitás esetén ritkább, mint anti-Jo-1 pozitivitás, illetve anti-Mi-2 negativitás esetén. Az összes DM-specifikus antitesttel rendelkező beteget vizsgálva szignifikáns különbség mutatkozott mind az arthralgia, mind az arthritis tekintetében; az MSA negatív betegekben gyakrabban fordult elő ez az extramuszkuláris érintettség.

PM-esek esetén a kezdeti, illetve az utolsó mért MMT értékek hasonló tendenciát mutattak, mint a teljes összehasonlítás során. DM-es betegekre lebontva a csoportokat látható volt, hogy az DM-specifikus antitesttel rendelkező DM-esek csoportjában nem sikerült olyan nagymértékű változást előidézni a kezeléssel, hogy az megjelenhetett volna szignifikáns különbségként a kontrollcsoporthoz képest. Ennek ellenére mindkét csoport – izomerejét tekintve – jól reagált a terápiára.

### **Kettős MSA pozitivitás**

Irodalmi ritkaságnak számít, hogy egy beteg széruma kettős MSA pozitív legyen. Betegeinknél mégis hat esetben sikerült azonosítani ezt a jelenséget. Egyes szerzők saját eredményeik alapján kifejtik, hogy két MSA társulása súlyosabb tünetekhez, összetettebb klinikai képhez vezet. Hat betegünk adatait elemezve kijelenthető, hogy az MSA-MSA társulás nem vezet minden esetben súlyos klinikai képhez. Mindössze egy beteg halt meg a rendkívül súlyos myositises tünetek miatt, az anti-Mi-2 és anti-PL-12 pozitivitást mutató férfibeteg. Csak az előbbi beteg, és az egyik anti-Jo-1 és anti-SRP pozitív nőbeteg mutatta mindkét antitest jellemző klinikai jeleit. Két betegnek az egyik antitestre jellemző tünetei voltak, két beteg pedig egyáltalán nem mutatott az adott antitestekre jellemző fenotípust. Az antitestek szempontjából vizsgálva a társulásokat elmondható, hogy leggyakrabban, négy alkalommal az anti-SRP vett részt társulásban, de csak egy esetben volt valódi, gyors lefolyású myositis. Az anti-Mi-2 szintén csak egy esetben járt súlyos bőrtünetekkel. Ezzel szemben az anti-szintetáz antitestek az anti-PL-7 kivételével minden esetbenILD-vel jelentkeztek; az adott anti-szintetáz antitest tehát „dominált” a társulásban. Összességében elmondható, hogy társulás esetén leginkább „kevert” klinikai képet és terápiás választ várhatunk; kettős MSA pozitivitás esetén a szerológiai adatokat mindig a klinikai képpel együtt kell értékelni.

## 2. Betegség-aktivitás vizsgálatok

Dolgozatomban a betegség-aktivitás IMACS által validált eszközeit használtam fel. Munkámhoz hasonló, a PM-es és a DM-es betegek aktivitását az IMACS rendszere alapján összehasonlító tanulmány nem ismert az irodalomban. Munkám során először a PM-es és a DM-es betegek adatait elemeztem, nem téve különbséget az aktív és remisszióban lévő betegek között. Mind a beteg, mind az orvos által értékelt VAS-án magasabb átlagértéket kaptam a PM esetén, mint a DM esetén. Ez azt jelenti, hogy a PM-esek összességében magasabb aktivitást mutattak, és a betegek az orvoshoz hasonlóan ítélték meg betegségüket. A MYOSITIS DISEASE ACTIVITY ASSESSMENT VISUAL ANALOGUE SCALES adatai is ezt erősítik meg: mind a folyamatos betegségaktivitás, mind az izomtünetek, mind a belső szervi és szkeletális manifesztációk esetén statisztikailag szignifikáns különbséget találtam. Az összesen 168 magyar beteg adatait elemezve kijelenthető, hogy a vizsgált két csoport közül a PM súlyosabb izomtünetekkel és extramuszkuláris érintettséggel járt.

A korrelációs vizsgálatok aktív myositises tüneteket mutató betegek esetén egyértelmű összefüggést igazoltak a Disease Activity Core Set Measures legfontosabb alkotóelemei (MMT80, MMT150, CK, LDH, GOT, GPT, HAQ) között. Az izomerő értékek (MMT80 és MMT150) negatív korrelációt mutattak az enzimszintekkel és a HAQ értékekkel. A HAQ értékek az izomerő értékeivel nemcsak aktív betegek esetén, hanem a teljes populáció esetén is korreláltak, sőt erős negatív korrelációt mutattak (MMT80 vs. HAQ esetén  $CC: -0,690$ ,  $p < 0,001$ ; MMT150 vs. HAQ esetén  $CC: -0,717$ ,  $p < 0,001$ ). A beteg és az orvos VAS értékei is hasonló módon változtak: erős negatív korreláció az MMT80 értékkel, közepesen erős pozitív korreláció a HAQ és a CK értékekkel. Hasonló összehasonlító vizsgálatok az irodalomban is történtek, az én eredményeimhez hasonló megállapításokkal.

### **3.D-vitamin-receptor génpolimorfizmus vizsgálatok**

Számos nemzetközi eredmény utal arra, hogy a VDR gén allélvariációi olyan genetikai komponens képviselhetnek, mely összefüggésben lehet egyes immun-mediált betegségek megjelenésével, klinikai tüneteivel, kialakulásukra való hajlammal. Ilyen vizsgálatok mind szervspecifikus, mind poliszisztémás autoimmun betegségek vonatkozásában történtek. A két legtöbbet vizsgált betegség a SLE és a RA. A közép-európai szakirodalom a VDR génpolimorfizmusok és az autoimmun betegségek lehetséges kapcsolatáról igen limitált. A nemzetközi szakirodalomban nincs információ a VDR génpolimorfizmusai és a myositis közötti lehetséges kapcsolatáról vagy annak vizsgálatáról.

#### **A genotipizálás eredménye**

Legfontosabb megfigyeléseim a VDR-BsmI, továbbá a VDR-TaqI polimorfizmusokhoz és a férfi nemhez kötődtek. A kapott adatok alapján kijelenthető, hogy a BB, Bb és bb genotípusok eloszlása betegeink körében figyelemre méltó eredményt ad: a BB és a bb genotípusok igen alacsony százalékban voltak jelen a férfi myositisek körében. A TT, Tt és tt genotípusok eloszlása pedig szignifikánsan különbözött a férfi és a női betegek körében. Az eredmények arra utalnak, hogy a vizsgált magyar myositises populációban a myositis férfiakban kapcsolatban állhat a VDR-BsmI polimorfizmus Bb genotípusával és a VDR-TaqI polimorfizmus Tt genotípusával. A statisztikai számítások alapján a Bb és a Tt genotípusok a vizsgált magyar férfiakban rizikófaktornak tekinthetők.

Nemzetközi tanulmányokban azt találták, hogy a RA kapcsolatban van a VDR gén FokI polimorfizmusával. Saját tanulmányomban 17 OM beteg volt, közülük 10 betegnek volt RA-e. A FF, Ff és ff genotípusok eloszlását összehasonlítva a MAA pozitív betegek és a kontroll populáció között, szignifikáns eltérést tapasztaltam ( $p=0,0033$ ). Saját betegeink körében a Ff genotípus volt a leggyakoribb genotípus a MAA pozitív betegek között (66,67%



a pozitív esetek közül), a MAA pozitív betegeknek pedig közel fele (42,86%-a) volt RF pozitív. A nemzetközi eredmények alapján ez magyarázza a genotípusok eltérő eloszlását MAA pozitív betegek körében.

### **A VDR génpolimorfizmusok haplotípusainak frekvenciája myositises betegekben és linkage disequilibrium vizsgálat**

A 3 leggyakoribb három-marker haplotípust vizsgálva megállapítottuk, hogy a baT, a BAt és a bAT haplotípusok voltak a leggyakoribbak mind a betegek, mind a kontrollok körében. Korábban más tanulmányokban is ezt a három haplotípust találták a leggyakoribbnak.

A kapott adataink demonstrálták, hogy a tizenhat lehetséges haplotípus frekvenciája a beteg és a kontroll csoportok között különbséget mutatott, a négy-marker haplotípus gyakoriság megállapítása során. Ennek magyarázata, hogy a sok kisebb különbség, amit az előbbieken a genotípusok szintjén láttunk, összeadódnak, és az egyénben rekombinálódva különbséget eredményezhetnek a négy-marker haplotípusok szintjén. Ez az oka annak, hogy bizonyos haplotípusok a betegekben jelen vannak, míg a kontrollokban nem figyelhetőek meg.

Korábban kimutatták, hogy a BsmI, ApaI és TaqI erős kiegyensúlyozatlan kapcsoltságban állnak. Ezt nekünk is sikerült igazolnunk. Több munkacsoport úgy véli, hogy a LD a VDR gén egy vagy több funkcionális polimorfizmusával kapcsolódva magyarázhatja a VDR gének és egyes betegségek (pl. asthma bronchiale, 1-es típusú diabetes mellitus, bizonyos daganatok vagy a sclerosis multiplex) között megfigyelt kapcsolatot.

Összefoglalásként elmondható, hogy a myositisek pathomechanizmusa még nem tisztázott. Több faktor, így genetikai és környezeti tényezők is fontos szerepet játszanak a

kialakulásában. Eredményeim alapján a VDR gēnpolimorfizmusai, genotípus-variációi szerepet játszhatnak a myositis genetikai meghatározottságában.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A myositisek a proximális végtagizmok szimmetrikus gyengeségével jellemezhető, krónikus, szisztémás autoimmun betegségek. Antitestvizsgálataim során először írtam le magyar myositises populációban (Debreceni Egyetem, Klinikai Immunológiai Tanszék, 330 idiopathiás inflammatorikus myopathiás beteg) a DM-specifikus antitesttel (anti-Mi-2, anti-TIF1 $\gamma$ , anti-NXP2, anti-SAE)rendelkező betegek gyakorisági mutatóit és klinikai jellemzőit. Összességében ezek az antitestek – az anti-Mi-2, illetve anti-SAE kivételével – ritkábban fordultak elő a vizsgált magyar populációban, mint a nemzetközi tanulmányokban. Felhívtam a figyelmet a DM-specifikus antitesttel rendelkezők esetén megfigyelhető akut, súlyos izomgyengeséggel járó kezdetre, szemben a MSA negatív betegek betegségkezdetével. Először sikerült azonosítani magyar myositises populációban több, kettős MSA pozitív beteget. Munkám alátámasztja, hogy a MSA-k meghatározása segítséget ad a beteg tüneteinek differenciálásában, felvilágosítást nyújt a várható lefolyásról, segíthet a megfelelő terápia megválasztásában. Először végeztem a PM-es és a DM-es betegek aktivitásának összehasonlító vizsgálatát az IMACS által kidolgozott Disease Activity Core Set Measures rendszere alapján. A PM-es betegek esetén szignifikánsan nagyobb betegségaktivitás volt észlelhető a két és fél éves követési idő alatt, mint DM esetén. Aktív myositises betegek adatait elemezve egyértelmű korrelációt sikerült igazolnom az izomerő értékek, a HAQ értékek, az izomenzim szintek, továbbá az orvos és beteg VAS értékek között. A legutóbbi kutatások arra utalnak, hogy a VDR gén allélvariációi olyan genetikai komponens képviselhetnek, mely összefüggésben lehet egyes autoimmun betegségek incidenciájával, klinikai tüneteivel, súlyosságával, illetve a kialakulásukra való hajlammal. Tanulmányomban meghatároztam 89 myositises betegben és 93 egészséges kontrollban a VDR gén BsmI, ApaI, TaqI és FokI polimorfizmusait, hogy megállapítsam, van-e kapcsolat a VDR génpolimorfizmusai, illetve haplotípusai és a betegség bármilyen

jellemzője között. Legfontosabb megfigyeléseim a VDR-BsmI, továbbá a VDR-TaqI polimorfizmusokhoz és a férfi nemhez kötődtek. Eredményeim alapján a Bb és a Tt genotípusok férfiakban rizikófaktornak tekinthetők. A tizenhat lehetséges haplotípus frekvenciája a beteg és a kontroll csoportok között különbséget mutatott, amikor a négy-marker haplotípus gyakoriságot megállapítottuk. Az eredmények alapján kijelenthető, hogy a VDR génpolimorfizmusok genotípus-variációi szerepet játszhatnak a myositis genetikai meghatározottságában.



Nyilvántartási szám: DEENK/17/2016.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Bodoki Levente  
Neptun kód: ALGRG4  
Doktori Iskola: Petrányi Gyula Klinikai Immunológiai és Allergológiai Doktori Iskola  
MTMT azonosító: 10047408

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

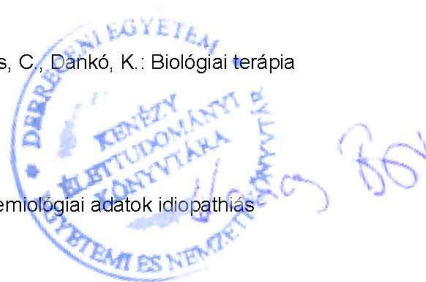
1. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Dankó, K.: Dermatomyositisspezifische Antikörper.  
*Z. Rheumatol.* 74, 363-369, 2015.  
IF: 0.569
2. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Szöllösi, L., Jobanputra, R., Dankó, K.:  
Rare myositis-specific autoantibody associations among Hungarian patients with idiopathic  
inflammatory myopathy.  
*Acta Reumatol. Port.* 40, 337-347, 2015.  
IF: 0.553
3. **Bodoki, L.**, Chen, J. Q., Zeher, M., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Zilahi, E., Dankó, K.: Vitamin D  
Receptor Gene Polymorphisms and Haplotypes in Hungarian Patients with Idiopathic  
Inflammatory Myopathy.  
*Biomed Res. Int.* 2015, 1-8, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/809895>  
IF: 2.134
4. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Szöllösi, L., Dankó, K.: Four  
dermatomyositis-specific autoantibodies-anti-TIF1[gamma], anti-NXP2, anti-SAE and anti-  
MDA5-in adult and juvenile patients with idiopathic inflammatory myopathies in a Hungarian  
cohort.  
*Autoimmun. Rev.* 13 (12), 1211-1219, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.011>  
IF: 7.933





További közlemények

5. Szabó, K., Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Hódosi, K., Dankó, K., Griger, Z.: Az anti-Jo-1-pozitív antiszintetáz szindróma jellegzetességei gondozott betegeink alapján.  
*Orvosi Hetilap.* 157 (15), 575-583, 2016.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2016.30400>  
IF: 0.291 (2015)
6. Griger, Z., Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Gherardi, R. K., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Late onset dysferlinopathy mimicking treatment resistant polymyositis.  
*Joint Bone Spine.* 83 (3), 355-356, 2016.  
IF: 2.946 (2015)
7. **Bodoki, L.**, Budai, D., Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Betteridge, Z., Dankó, K.: Dermatomyositis-specifikus autoantitessel rendelkező és autoantitest-negatív betegeink klinikai jellemzőinek és laboratóriumi paramétereinek összehasonlítása.  
*Orvosi Hetilap.* 156 (36), 1451-1459, 2015.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2015.30221>  
IF: 0.291
8. Murnyák, B., **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Csonka, T., Szepesi, R., Kurucz, A., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Inclusion body myositis: pathomechanism and lessons from genetics.  
*Open Med.* 10, 188-193, 2015.  
IF: 0.19
9. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Csonka, T., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Zárványtestes myositis.  
*Ideggyogy. Szle.* 68 (1-2), 59-67, 2015.  
IF: 0.376
10. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Péter, A., Dankó, K.: Anti-NXP2-pozitív dermatomyositis társulása colitis ulcerosával és coeliakiával.  
*Orvosi Hetilap.* 155 (26), 1033-1038, 2014.
11. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Péter, A., András, C., Dankó, K.: Biológiai terápia idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.  
*Orv. Hetil.* 155 (1), 3-10, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29787>
12. Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Griger, Z., Dankó, K.: Epidemiológiai adatok idiopathiás inflammatoricus myopathiákban Magyarországon.  
*Orv. Hetil.* 155 (41), 1643-1646, 2014.





13. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Csonka, T., Murnyák, B., Kurucz, A., Dankó, K., Hortobágyi, T.: Inclusion body myositis - a case based clinicopathological update.  
*Cent. Eur. J. Med.* 9 (1), 80-85, 2014.  
IF: 0.153
14. Szankai, Z., Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Jakab, A., Betteridge, Z., Dankó, K.: Malignitás társulásának kockázatát fokozó tényezők vizsgálata myositises betegekben: klinikai, immunológiai sajátosságok és az anti-p155/140 antitest szerepe.  
*Orvosi Hetilap.* 155 (36), 1437-1444, 2014.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2014.29984>
15. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Hortobágyi, T., Griger, Z., Csonka, T., Dankó, K.: Szignálfelsimerőrézecske-ellenes autoantitest-pozitív myopathia.  
*Ideggyogy. Szle.* 67 (9-10), 347-353, 2014.  
IF: 0.386
16. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Dankó, K.: Az idiopathiás inflammatoricus myopathiák osztályozása.  
*Immunol. Szle.* 5 (1), 4-13, 2013.
17. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Dankó, K.: Intravénás immunglobulin-kezelés idiopathiás inflammatoricus myopathiákban.  
*Orv. Hetil.* 154 (19), 723-728, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2013.29600>
18. Griger, Z., Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Cseri, K., Hortobágyi, T., Dankó, K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia esete.  
*Metabolizmus.* 11 (5), 379-382, 2013.
19. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Garan, D., Constantin, T., Ponyi, A., Dankó, K.: Rituximab kezelés hatásossága juvenilis dermatomyositisben: esetismertetés.  
*Magyar Reumatol.* 54 (2), 107-111, 2013.
20. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Griger, Z., Csonka, T., Cseri, K., Hortobágyi, T., Dankó, K.: Rituximabkezelés idiopathiás inflammatorikus myopathiákban.  
*LAM.* 23 (1), 16-21, 2013.
21. Nagy-Vincze, M., **Bodoki, L.**, Griger, Z., Dankó, K.: Myositis - gyulladásos izombetegségek klasszifikálása.  
*Magyar Reumatol.* 53, 229-241, 2012.
22. **Bodoki, L.**, Nagy-Vincze, M., Hortobágyi, T., Griger, Z., Cseri, K., Szóllósi, L., Dankó, K.: Nekrotizáló autoimmun myopathia.  
*Orv. Hetil.* 153 (38), 1502-1507, 2012.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/OH.2012.29450>





23. **Bodoki, L., Szekanecz, Z.:** A biológiai terápia és a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PMLE) összefüggései rheumatoid arthritisben: a JC-vírus lehetséges szerepe.  
*Immunol. Szle. 3 (1), 9-17, 2011.*

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 15,822**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
11,189**

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

Debrecen, 2016.07.27.

