

Infektív, genetikai és complement aktivációs tényezők szerepének vizsgálata az autoimmun betegségek patogenezisében

1. Az MBL2 gén polimorfizmus és a korai kezdetű SLE közti kapcsolatról (1,2,3,7,17)

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) viszonylag gyakori autoimmun betegség, melyben a patogén autoantitesteknek és immun komplexeknek kitüntetett szerepet tulajdonítunk. A betegség etiológiája jelenleg sem ismert, azonban számos megfigyelés (családi halmozódás, magas előfordulási gyakoriság egypetéjű ikrek között) utal arra, hogy a kórkép kialakulásában bizonyos genetikai faktoroknak jelentős szerepe van. Irodalmi adatok szerint nyolc -az SLE kialakulásában fontos- régió található különböző kromoszómákon, melyek közül az MHC régió kiterjesztett haplotípusainak, az Fc-gamma receptor IIb polimorfizmusának és az interleukin 1 gén csoportjának lehet elsősorban genetikai szerepe az SLE kialakulásában.

A mannóz kötő lektin (MBL, mannose-binding lectin) a májban termelt szérumban, melynek a veleszületett immunvédekezésben van bizonyított szerepe. A szérumban MBL szintek emberekben széles határok között változhatnak, mivel 3 strukturális MBL gén variáns allél létezik. A B típusú variáns allél esetében glutaminsav helyett glicin található az 57-es codonban, a D típusú variáns allélnél cisztein helyett arginin van az 52-es codonban, mely strukturálisan módosítja az MBL gén funkcionalitását a 10-es kromoszómán. Korábban több tanulmány vizsgálta már az MBL gén polimorfizmusát és az SLE kialakulása közti kapcsolatot. Irodalmi adatok szerint a B típusú variáns MBL2 allél és a „down-reguláló” -221 pozíciójú promotor allél az SLE kialakulásának a rizikó faktorai.

Vizsgálataink során összesen 315 SLE-s beteg és 182 egészséges kontroll MBL2 polimorfizmusát elemeztük. Az SLE-s betegek klinikai és laboratóriumi adatait gyűjtöttük össze és vetettük össze az MBL2 genotípusokkal. Klinikai megfigyelések szerint fiatalkori SLE-ben (amikor a diagnózis időpontjában a betegek életkora nem haladja meg a 20 évet) specifikus klinikai, immunológiai és genetikai jellegzetességek mutathatók ki, melyek eltérnek a felnőttkori SLE-s betegektől.

Betegek és kontroll személyek

Munkánk során 315 SLE-s beteg klinikai és laboratóriumi adatait dolgoztuk fel. 65 SLE-s beteg állt a SE III. Belklinika Immunológiai Osztálya kezelése alatt, 55 beteget a SE Központi Immunológiai Laboratóriuma gondozott, míg 195 beteg a pécsi Immunológiai és Reumatológiai Klinikája által kezelt beteg volt. 46 fiatalkori (a diagnózis időpontjában 20 évesnél fiatalabb) SLE-s beteg demográfiai és klinikai adatait hasonlítottuk össze 269 felnőttkori (a diagnózis időpontjában 20 évesnél idősebb) SLE-s betegével. Kontrollként 182 egészséges egyén (75 férfi, 107 nő) adatait szolgáltattak.

Vizsgálati módszer

Az MBL2 genotipizálása. A DNS izolálás EDTA-s vérből történt meg. A kinyert DNS -20 C°-on lett tárolva. Az MBL2 allélok genotipizálása polimeráz chain reakcióval (PCR) történt szekvencia specifikus primerek felhasználásával. Az MBL2 gén 1-es exonja esetében a codon 54 (B allél), a codon 57 (C allél) és a codon 52 (D allél) pozícióban 3 variáns allél vizsgálata történt meg. A strukturálisan variáns alléleket 0-nak neveztük, míg a normál alléleket A-nak. Ezenkívül megvizsgáltuk a „down-reguláló” promotor polimorfizmust is -221

pozícióban. Ezt a variánst kizárólag a normál A allél tartalmazza, de nincs jelen a variáns allélekben.

Statisztikai kiértékelés. Mann-Whitney teszt felhasználásával hasonlítottuk össze a különböző csoportokat. A statisztikai számítások GraphPad Prism 3.0 és SPSS 13.0 szoftverek felhasználásával történtek meg

Eredmények

MBL2 1-es exon és promoter allélok SLE-s betegekben és egészséges kontrollokban. Vizsgáltuk homozigóta normál exon 1 MBL allél (A/A), a heterozygota variáns allél (A/0), a homozygota variáns allél (0/0), valamint az Y/X promoter allél százalékos megoszlását 315 SLE-s betegben és 182 egészséges kontrollban. Nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között sem az A/A, A/0 és 0/0 allél megoszlásban, sem az X/Y promoter polimorfizmus alléljaiban.

Összefüggés az MBL genotípusok és az SLE kialakulásának a kezdete között. Megvizsgáltuk 315 SLE-s betegben az életkori megoszlást az MBL2 genotípusok szerint. Nem találtunk szignifikáns eltérést az A/A, A/0 és 0/0 genotípusok között, valamint a B allél hordozói és nem hordozói között. Ezzel szemben szignifikáns ($p=0,017$, Kruskal-Wallis teszttel számolva) különbséget találtunk az X/X homozigóták, Y/X heterozigóták és Y/Y homozigóták között az SLE kezdetének időpontjára vonatkozóan. Az átlagéletkor az SLE kezdetére vonatkozóan 23 (17,0-38,0) év, 33,5 (23,0-43,8) év és 28,0 (21,5-39,5) év volt a három csoportban. Mindez azt mutatja, hogy a betegség az X/X homozigótákban korábban alakul ki.

A következőkben célul tűztük ki, hogy ezt a kimutatott jelentős eltérést további analízissel erősítsük meg. A betegek életkora alapján megkülönböztettünk fiatal korban kezdődő SLE-t, akik a diagnózis időpontjában 20 évesek vagy annál fiatalabbak voltak és felnőttkorban kialakuló SLE-t, akik a diagnózis időpontjában 20 évnél idősebbek voltak. Az exon 1 és a promoter polimorfizmusokat hasonlítottuk össze a két csoportban. Eredményeink szerint erősen szignifikáns ($p=0,004$) különbség van a homozigóta X allél hordozók és az Y allél hordozók között. Az X/X genotípus hordozói sokkal gyakrabban fordultak elő a fiatalkori SLE csoportban mint a felnőttek között. Ezen kívül, az X/X homozigóták szignifikánsan ($p=0,0003$) gyakrabban fordultak elő a fiatalkori SLE csoportban (17,4%) mint az egészséges kontrollokban (6%). Ezzel szemben nem találtunk szignifikáns eltérést a felnőttkori SLE-s betegek (5,6%) és az egészséges kontrollok között ($p=0,840$). Ezen túlmenően, nem találtunk különbséget a normál és a strukturálisan variáns allélok előfordulási gyakoriságában a csoportok között (A panel).

Lényegében azonos eredményt kaptunk akkor is, ha a betegség kezdetét a fiatalkori SLE-s csoportnál 18 évnél jelöltük meg. A 18 éves vagy fiatalabb juvenilis SLE-s betegben az X/X homozigóták aránya 8/23 (34,8%) szemben az ennél idősebb betegekkel 24/292 (8,2%) ($p<0,001$).

Vizsgálataink során az SLE klinikai jellegzetességei között is találtunk különbséget a fiatal korban kezdődő (≤ 20 év) és a felnőtt korban kezdődő (>20 év) betegcsoportok között. Adataink szerint az arthritis szignifikánsan gyakrabban ($p=0,018$) fordult elő a fiatalkori SLE betegekben és hasonló tendenciát találtunk a veseérintettség vonatkozásában is. Számításaink szerint az odds érték (valószínűség) az X/X genotípus esetében a 3-at meghaladta a fiatal korban kezdődő X/X hordozó SLE-s csoportban, ami határozott összefüggést igazol.

Az MBL2 genotípusok és az SLE klinikai manifesztációi közti összefüggés.

Hat klinikailag jellegzetes eltérést (bőr, arthritis, veseérintettség, polyserositis (pleuritis/pericarditis), központi idegrendszeri – és hematológiai érintettség) vizsgáltunk a betegség diagnózisának felállításakor és az SLE-s betegek nyomon követése során az MBL2 genotípusok alapján. Nem találtunk szignifikáns különbséget a normál és a variáns

genotípusok között egyik szervi manifesztáció vonatkozásában sem. Ezzel szemben úgy találtuk, hogy a szervi érintettség kialakulása az X/Y promoter polimorfizmussal mutat összefüggést. A cutan manifesztáció és a polyserositis létrejötte szignifikánsan gyakrabban fordult elő az X/X homozigótákban ($p=0,003$ ill. $p=0,013$) és egy hasonló, bár nem szignifikáns tendencia volt megfigyelhető a vese manifesztáció vonatkozásában is. Az X MBL2 promoter polimorfizmus szignifikáns összefüggést mutatott az SLE bőr érintettség kifejlődésével akkor is, ha azt az életkorral, a nemmel, a SLEDAI index-el vetettük össze. Sem az antifoszfolid-, sem az anti-DNS antitestek szintje nem mutatott kapcsolatot a különböző MBL2 genotípusokkal.

Megbeszélés

Ebben a multicentrikus vizsgálatban nem találtunk szignifikáns eltérést az SLE-s betegek és az egészséges kontrollok között az MBL2 strukturális exon 1 polimorfizmus megoszlásában. Hasonlóan nem volt szignifikáns különbség a codon 54 polimorfizmusban (B variáns allél) a hordozók százalékos megoszlásába alapján. Az irodalmi adatokkal összevetve (Lee et al. Arthritis Rheum. 52 (2005) 3966-3974.) úgy tűnik, hogy a B variáns allél csak egy gyenge faktor az SLE kialakulásában. Munkánkban megállapítottuk, hogy kifejezett összefüggés van az X allél homozigóta hordozó állapot és az SLE kezdete között. Az X/X homozigóták szignifikánsan gyakrabban fordultak elő a fiatalkori SLE-s betegek között, mint az egészséges kontrollokban. Az SLE diagnózisa az X/X homozigóta betegekben szignifikánsan korábban volt felállítható, mint a többi betegben. Abban az esetben, ha az SLE-s betegeket két csoportba soroljuk (fiatalkori SLE, életkor a diagnóziskor ≤ 20 év és felnőttkori SLE, életkor a diagnóziskor > 20 év)) bizonyítani tudtuk, hogy az X/X homozigóta SLE-s betegek százalékos aránya szignifikánsan magasabb a juvenilis SLE-s betegekben. Ezenkívül azt találtuk, hogy az X/X genotípus gyakorisága a fiatalkori SLE csoportban majdnem háromszor nagyobb volt, mint az egészséges kontrollokban. Megfigyeléseink arra utalnak, hogy a homozigóta X hordozó promoter allélnek (mely 5-7%-ban fordul elő a teljes populációban) kifejezett szerepe van a fiatalkori SLE kialakulásában. A magunk és az irodalom adatai szerint is a fiatalkorban kezdődő SLE-nek specifikus klinikai, immunológiai és genetikai jellegzetességei vannak. Megfigyeléseink szerint az X allél homozigóta hordozóiban gyakoribb a cutan érintettség és a pleuritis/ pericarditis kifejlődése.

Összefoglalóan azt mondhatjuk, hogy a homozigótaság a „low expresszáló” MBL2 promoter X allél -221 pozíciójában erősen szignifikáns kapcsolatot mutat a fiatalkori SLE-vel és bizonyos szervi manifesztációkkal, s így fontos szerepe van az SLE patogenezisében. További vizsgálatok szükségesek, hogy a konkrét molekuláris mechanizmusokat e folyamatban pontosan megismerhessük.

2. A Parvovírus B19 (PVB19) elleni antitestek előfordulása és jelentősége felnőttkori SLE-ben (4,8)

A PVB19 lehetséges szerepéről a szisztémás autoimmun betegségek patogenezisében 1985 óta állnak rendelkezésre adatok. A vírus egyláncú lineáris DNS-ből áll és a parvoviridae családba tartozik. A PVB19 IgM-et ELISA módszerrel mutathatjuk ki, a pozitivitást akut fertőzés fennállása jeleként értékeljük. A PVB19 IgG két héttel a heveny fertőzés után jelenik meg, élethossziglan perzisztál és valószínűleg védő effektusa van a reinfekcióval szemben. A PVB19 infekció az esetek többségében cseppfertőzéssel terjed. A PVB19 IgG az egészséges felnőttek 40-80%-ban kimutatható. Az esetek legnagyobb részében a fertőzés gyermekkorban történik meg. Akut PVB19 fertőzésben jellegzetes a hirtelen kezdődő, elsősorban a perifériás

izületeket érintő szimmetrikus polyarthritisz, az arcon jelentkező maculo-papulosus erythema és az anaemia.

A PVB19 és az SLE közti kapcsolatáról. A jellegzetes bőr- és ízületi tünetek, a láz és az anaemia kialakulása, majd a klinikai tünetek spontán javulása, PVB19 elleni antitestek megjelenése a beteg szérumában utal a PVB19 fertőzésre. Bizonyos esetekben a klinikai tünetek tartósan perzisztálhatnak, felvetve a vírus patogenetikai szerepét SLE-ben.

Anyag és módszer

A SE III. Belgyógyászati Klinikán gondozott SLE-s betegeink közül 76 szérumában vizsgáltuk meg a PVB19 elleni IgM és IgG típusú antitestek előfordulási gyakoriságát ELISA módszerrel. A betegek klinikai állapotát, a betegség aktivitását a SLEDAI index alapján határoztuk meg. Kontrollként 111 HANO-s beteg PVB19-IgM és -IgG meghatározását végeztük el.

Eredmények

Adataink szerint a PVB19-IgM és/vagy -IgG pozitivitás szignifikánsan gyakoribb a 30 év feletti SLE-s betegekben ($p=0,003$). Vizsgálataink szerint a PVB19-IgM és/vagy -IgG pozitív SLE-s betegek SLEDAI értéke szignifikánsan emelkedett ($p=0,004$). Eredményeink szerint a PVB19-IgM fertőzés lupus nephritisben mutat magasabb, de a szignifikanciát el nem érő gyakoriságot, melynek pontos klinikai jelentősége jelenleg nem ismert. A kontroll csoportban eltérést kimutatni nem lehetett.

Megbeszélés

A PVB19-IgM és/vagy -IgG pozitivitás kifejezett korrelációt mutat az SLE viszonylag késői, 30 év feletti megjelenésével. Ez a megfigyelés felveti a PVB19 lehetséges aktiváló szerepét a felnőttkori SLE bizonyos formáiban. Emellett a PVB19 esetleges patológiai szerepe mellett szól az a megfigyelésünk, hogy a PVB19-IgM és/vagy -IgG pozitív SLE-s betegeink SLEDAI értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a PVB19 negatív betegeké.

3. C1-inhibitor-ellenes antitestek SLE-ben (23)

A C1-inhibitor szerzett hiányának I. típusa számos kórképpel társulhat. Leggyakrabban lymphoproliferatív, autoimmun és malignus betegségek, ritkábban infekciók állnak a háttérben. A II. (ún. autoimmun) formában C1-inhibitor-ellenes antitesteket (C1-INH-At) lehet detektálni a betegek szérumában. A C1-INH-At-ek IgG, IgA és IgM típusúak lehetnek. A szerzett inhibitor hiány két típusa átmehet egymásba.

Vizsgált egyének. A C1-INH-At-ek előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk meg a klinikánkon gondozott SLE-s betegekben. Azok megoszlása a következő volt: 54 nő (életkor:25-79 év, medián:49 év) és 16 férfi (életkor:29-59 év, medián:37 év). A kontroll csoportban 48 egészséges nő (életkor: 22-60 év, medián:40,5 év) és 28 egészséges férfi (életkor:22-53 év, medián:36 év) adatait dolgoztuk fel.

Laboratóriumi módszerek. A C1-INH-At-ek (IgG, IgA, IgM) ELISA módszerrel (Varga L. és mtsai, Mol. Immunol. 2007) határoztuk meg. Az anti-C1q (IgG) mérése: ELISA technikával (Horváth L. és mtsai, Clin. Exp. Rheumatol. 2001) történt meg.

Eredmények. A C1-INH-At (IgG) szintek szignifikánsan különböztek a kontrollok és a betegek között ($p=0,004$), a betegekben magasabb szinteket mértünk. A 76 kontroll közül csak 1 esetben, míg az SLE betegek közül 70-ből 11 esetben volt a normál határérték felett az anti-C1-INH (IgG) szint ($p=0,001$, Odds ratio=15,28) Szignifikáns pozitív korrelációt

találtunk az anti-C1q (IgG) és az anti-C1-inhibitor (IgG) szintek között SLE-s betegekben, míg az egészséges kontrollokban nem volt ilyen összefüggés (Spearman $r : 0,29$; $p=0,02$).

Megbeszélés. A C1-INH-IgG-At-ek gyakoribb előfordulása az autoimmun betegségekre jellemző B-sejtes polyclonalis aktivitás eredménye lehet. A fentieket az is alátámasztja, hogy a C1-INH-IgG-At-ek és az anti-C1q-IgG között pozitív korrelációt találtunk. További SLE-s betegek bevonását tervezzük a talált összefüggések nagyobb beteganyagon történő megerősítése céljából.

4. A hereditár angioneuroticus oedema (HANO) kiváltásában szerepet játszó tényezők vizsgálata. A C1-inhibitor autoantitestek (C1-INH-At) HANO-ban (5,18)

A C1-esterase inhibitor (C1-INH) a homeostaticus plazma protein kaskád rendszerek szabályozásában résztvevő fehérje. A HANO a C1-INH fehérje csökkent szintje vagy abnormális működése miatt kialakuló, autosomalis domináns öröklésmentet mutató betegség. A génhiba következtében a kórképnek két formája jöhet létre. Az I. típusban a C1-INH antigenitása csökkent, így a fehérje szérumban alacsony, míg a II. típusban a C1-INH fehérje koncentrációja normális vagy kórosan emelkedett, azonban a funkcionális aktivitása csökkent és C1 inhibitor ellenes antitesteket (C1-INH-At) lehet detektálni a beteg szérumban.

Prospektív vizsgálatban 95 I.-es és II.-es típusú HANO-s betegben vizsgáltuk meg a C1-INH-At-ek előfordulási gyakoriságát. 5 éves nyomon követés során évente három alkalommal rögzítettük a betegek klinikai státuszát, valamint szérumban mintákat vettünk. Meghatároztuk a komplement kaskád klasszikus útjának össz aktivitását, a C1q, a C3, a C4 és a C1-INH koncentrációkat és aktivitásokat, valamint az IgG, IgA és IgM típusú C1-INH-At jelenlétét. 54 egészséges kontroll adataival vetettük össze a kapott értékeket.

Eredmények. Szignifikáns eltérést találtunk a HANO-s betegek és az egészséges kontrollok között az IgM típusú C1-INH-At-ek előfordulási gyakoriságában. Emelkedett ($>4,22$ AU/ml) IgM típusú C1-INH-At-eket találtunk a HANO-s betegek 31 %-ban és a kontrollok 4 %-ban ($p<0,001$). Érdekes módon a C1-INH koncentrációval valaha is kezelt 41 beteg és az 54 C1-INH koncentrációval sohasem kezelt HANO-s betegben egyforma gyakorisággal tudtuk ezen IgM típusú At-eket kimutatni. Az utóbbi csoportban pozitív korrelációt találtunk a C1-INH-IgM-At-ek és a HANO súlyossága ($p=0,0021$) és az évenkénti rohamok száma ($p=0,0173$) között. Ezen kívül a C1-INH-IgM-At szintek negatív korrelációt mutattak a C1-inhibitor koncentrációval és funkcionális aktivitással, az össz-komplement aktivitással és pozitív korrelációt az össz -IgM koncentrációval.

Megbeszélés. Eredményeink arra utalnak, hogy az IgM típusú C1-INH-At-ek sokkal gyakrabban fordulnak elő a HANO-s betegekben függetlenül attól, hogy a betegek kaptak-e korábban C1-INH koncentrációval kezelést vagy sem. Ezen antitestek termelődése elképzelésünk szerint a komplement és egyéb plazma enzim rendszerek aktivációjának a következménye lehet a HANO-s rohamok alatt. A C1-INH-IgM At-ek meghatározása felhasználható a HANO aktivitási markereként is.

5. A Helicobacter pylori (H. pylori) fertőzés, mint provokáló tényező, szerepe a HANO-s rohamok kiváltásában (19)

Korábban már beszámoltunk 65 HANO-s beteg esetében arról, hogy a H. pylori sikeres eradikációja szignifikánsan csökkentette e betegek rohamainak gyakoriságát. Jelen munkánkban újból megvizsgáltuk ezen összefüggés validitását egy nemzetközi, több HANO-s centrum anyagát feldolgozó munkában.

Beteganyag. További 152 HANO-s beteg adatait dolgoztuk fel hét HANO-s beteg kezelésével foglalkozó európai centrumból abból a célból, hogy megerősítsük a korábban észlelt összefüggést a H. pylori infekció és a HANO-s rohamgyakoriság között.

Eredmények. Azon HANO-s betegekben, akiknél gyakoribb volt a hasi rohamok száma ($\geq 5/\text{év}$) szignifikánsan gyakoribb ($p=0,002$) volt a H. pylori infekció. Sikeres eradikáció szignifikánsan ($p=0,006$) csökkentette a rohamok számát a HANO-s betegekben. 9 HANO-s beteget, akiknél korábban eradikáció történt még további 4 évig követtük nyomon. Náluk a rohamok gyakorisága konzekvensen alacsony maradt.

Megbeszélés. Ezen több európai központ HANO-s betegeit vizsgáló tanulmány adatai szerint tehát a hasi HANO-s rohamok száma csökken sikeres H. pylori eradikációt követően. Mindezek miatt a HANO-s betegek ellenőrzése H. pylori fertőzés irányában ajánlott. A H. pylori infekció sikeres eradikációja a hasi HANO-s rohamok számának csökkenését eredményezi.

6. Antikoleszterin antitestek (ACH-At) HANO-ban (21)

Az autoimmun betegségek az átlagnál gyakrabban fordulnak elő HANO-ban. Korábban kimutattuk, hogy a HANO fenntartó kezelésében alkalmazott Danazolnak a szérum lipid profil változására hatása van: csökken a HDL és nő az LDL koleszterin szint, míg az össz-koleszterin szint nem változik. Jelen munkánkban az ACH-At-ek előfordulási gyakoriságát vizsgáltuk meg HANO-s betegekben és egészséges kontrollokban, ezen kívül kiértékeljük az ACH-At-ek és a szérum lipid profil változásait Danazol kezelés alatt.

Módszer. Az ACH-IgG-At-ek szintjét ELISA-val határoztuk meg. Ezen kívül megmértük a Danazol kezelés alatt álló és nem kezelt HANO-s betegek szérum koleszterin, HDL, LDL és triglycerid koncentrációját.

Eredmények. A szérum ACH-At szintek szignifikánsan magasabbak voltak a HANO-s betegekben, mint az egészséges kontrollokban ($p<0,0001$). Hosszantartó Danazol kezelés nem befolyásolta a szérum ACH-At-ek szintjét HANO-s betegekben. Ezzel szemben szignifikáns negatív korrelációt találtunk az ACH-At szintek és az össz-szérum koleszterin ($r=-0,4033$, $p=0,02$), az LDL ($r=-0,4565$, $p=0,0076$) és a triglycerid ($r=-0,4230$, $p=0,0121$) szintek között a Danazollal kezelt HANO-s betegek között. Ugyanakkor nem volt kimutatható hasonló összefüggés a Danazol nem kapó HANO-s betegekben.

Megbeszélés. Eredményeink szerint HANO-s betegekben magasabb az ACH-At-ek alap szintje, mint egészséges kontrollokban. Mindez a polyclonalis B-sejt aktiváció eredménye lehet. Talán ezzel magyarázható meg a fertőző betegségek csökkent előfordulási gyakorisága és a gyakoribb autoimmun betegség előfordulási arány is HANO-ban.

7. A C4A és C4B gének kópia száma, a C4 complement szint és a HANO kórlefolyása közti kapcsolatról (20)

HANO-s betegeinkben megvizsgáltuk, hogy az MHC központi régiójában lévő 2 génnek (C4A és C4B) a kópia szám változása befolyásolja-e a C4 koncentrációt és a betegség kórlefolyását.

Módszer. A complement C4A és C4B gének kópia számát DNS mintákból határoztuk meg 95 HANO-s betegben és 246 egészséges kontrollban.

Eredmények. Mind a C4A és a C4B kópia szám szignifikáns eltérést ($p=0,0183$ és $p=0,0318$) mutatott a csoportok között, a legkifejezettebb különbség a HANO-s betegek alacsonyabb C4A kópia száma volt. Mind a C4A, mind a C4B gének kópia száma pozitívan korrelált a szérum C4 koncentrációval. Megfigyelésünk szerint a HANO kórlefolyása enyhébb volt azon 9 HANO-s betegben, akik a C4B gén 3 vagy 4 kópiáját hordozzák. Ezen kívül kimutattuk, hogy ezekben a betegeknél a diagnózis szignifikánsan idősebb életkorban (36,0 (31,0-39,5)év és 20,5 (7,5-31,5)év)) került megállapításra ($p=0,0052$), a két évenkénti roham gyakoriság szignifikánsan ($p=0,0145$) alacsonyabb (1,0 (0,0-11,0) és 11,0 (3,5-21,5)) volt. Az össz-komplement aktivitás és a C1-INH aktivitás közel normális volt.

Megbeszélés. Ezek a megfigyeléseink arra utalnak, hogy a C4B gén magas kópia száma protektív faktor lehet a HANO súlyos lefolyásában, ezért annak meghatározása indokolt.

Irodalomjegyzék

1. Jakab L, Laki J, Temesszentandrás Gy, Pozsonyi T, Kalabay L, Vatay Á, Sallai K, Varga L, Madsen H.O, Garred P, Füst G, Fekete B: The role of mannose-binding lectin polymorphism in SLE. 4th International Congress on Autoimmunity (Budapest November 3-7, 2004) Autoimmunity Reviews 2004, 3. Suppl 2, p 112
2. Jakab L, Laki J, Temesszentandrás Gy, Pozsonyi T, Kalabay L, Sallai K, Varga L, Vatay Á, Madsen H.O, Garred P, Füst Gy, Fekete B: A mannankötő lektin polimorfizmusának szerepe SLE-ben MIT XXXIV. Vándorgyűlés (Szeged) 2004. 10. 27-29. Magyar Immunol 2004, 3/3: p.38.
3. Jakab L, Laki J, Sallai K, Temesszentandrás Gy, Kalabay L, Pozsonyi T, Varga L, Blaskó B, Bíró A, Madsen HO, Radics K, Garred P, Gergely P, Füst Gy, Czirják L, Fekete B: Connection between mannose-binding lectin polymorphisms and early onset SLE. 1st Joint Meeting of European National Societies of Immunology, 16th European Congress of Immunology (Sept 6-9, 2006, Paris), Book of Abstract p168.
4. Temesszentandrás Gy, Pozsonyi T, Kalabay L, Jakab L, Sallai K, Füst G, Fekete B, Jakab L: The putative pathologic role of human parvovirus B19 infection in adult SLE 2006 *ibid* p340.
5. Füst G, Széplaki G, Visy B, Cervenak L, Harmat G, Miklós K, Németh J, Karádi I, Farkas H, Varga L: C1-inhibitor autoantibodies in hereditary angioedema. Strong correlation with the severity of disease. 2006 *ibid* p 458
6. Széplaki G, Varga L, Laki J, Dósa E, Madsen Ho, Prohászka Z, Rugonfali-Kiss Sz, Karádi I, Romics L, Garred P, Füst G, Entz L: Different changes in complement and non-complement acute-phase reactants after carotid endarterectomy. 2006 *ibid* p 149.
7. Jakab L, Laki J, Sallai K, Temesszentandrás Gy, Kalabay L, Pozsonyi T, Varga L, Blaskó B, Bíró A, Madsen HO, Radics K, Garred P, Gergely P, Füst Gy, Czirják L, Fekete B: A mannóz-kötő lektin polimorfizmus és a fiatalkori SLE kialakulása közti kapcsolatról. MAKIT XXXIV. Kongresszusa Gyula 2006 május 25-27. Magy Allerg Klin Immunol (AKI) 2006, 9: 103
8. Temesszentandrás Gy, Pozsonyi T, Kalabay L, Jakab L, Sallai K, Füst G, Fekete B, Jakab L: Parvovirus B19 elleni antitestek előfordulása és jelentősége felnőttkori SLE-ben *ibid* 9:120
9. Farkas H, Temesszentandrás György, Széplaki G, Varga L, Karádi I, Fekete B, Jakab L: Új terápiás lehetőségek hereditár angioneuroticus oedemában és azon túl. *ibid*, 9: 99
10. Farkas H, Temesszentandrás Gy, Visy B, Harmat L, Varga L, Füst G, Széplaki G, Fekete B, Karádi I, Jakab L: A decade of human C1-inhibitor concentrate therapy. 5th C1 Inhibitor Deficiency Workshop (Bp 31 May – 3 June 2007) Book of Abstracts p34

11. Varga L, Széplaki G, Kókai J, Laki J, Wieslander J, Daha M, Garred P, Madsen HO, Németh É, Felvinci R, Visy B, Harmat G, Füst G, Farkas H: Total lectin pathway (LP) activity of complement is depressed in hereditary angioedema (HAE) 2007, *ibid* p7.
12. Gács J, Kelemen Zs, Németh É, Varga L, Jakab L, Temesszentandrás Gy, Fekete B, Karádi I, Farkas H: Immunopatomechanizmusú betegségek előfordulása a hereditær angioneuroticus oedémában. MAKIT XXXV. Kongresszusa, in: Allergol Klin Immunol 2007,10:61
13. Gráf L, Vörös K, Jakab L, Benkő Zs, Telegdy L, Fekete B, Prohászka Z, Füst Gy, Kalabay L: Humán szérum fetuin A/alfa2HS glikoprotein-koncentráció a hosszú távú túlélés markere alkoholos májcirrózisban – Összehasonlítás a MELD- és a Child-Pugh-score-okkal.2007.*ibid*p.63.
14. Farkas H: Új eredmények a hereditær angioneuroticus oedema kutatásában. MIT XXXVI. Vándorgyűlése, Hajdúszoboszló. In: Magyar Immunológia 2007. p 17.
15. Varga L, Kelemen Zs, Visy B, Németh É, Széplaki G, Gács J, Füst Gy, Farkas H: A komplement szintek jelentősége hereditær angioneuroticus oedémában. 2007 *Ibid* p.44.
16. Kelemen Zs, Farkas H, Visy B, Németh É, Széplaki Z, Füst Gy, Gács J, Varga L: Complement levels in hereditary angioedema. 5th C1INH Deficiency Workshop Budapest 2007 in: Book of Abstracts p44.
17. Jakab L, Laki J, Sallai K, Temesszentandrás Gy, Pozsonyi T, Kalabay L, Varga L, Gombos T, Blaskó B, Bíró A, Madsen HO, Radics J, Gergely P, Füst G, Czirják L, Garred P, Fekete B: Association between early onset and organ manifestations of systemic lupus erythematosus (SLE) and a down-regulating promoter polymorphism in the MBL2 gene. Clin Immunol 2007. 125/3: 230-236. (IF: 3.606)
18. Varga L, Széplaki G, Visy B, Füst G, Harmat G, Miklós K, Németh J, Cervenak L, Karádi I, Farkas H. C1-inhibitor (C1-INH) autoantibodies in hereditary angioedema. Strong correlation with the severity of disease in C1-INH concentrate naïve patients. Mol Immunol. 2007 Feb; 44(6):1454-60. (IF: 4,768)
19. Visy B, Füst G, Bygum A, Bork K, Longhurst H, Bucher C, Bouillet L, Cicardi M, Farkas H. Helicobacter pylori infection as a triggering factor of attacks in patients with hereditary angioedema. Helicobacter. 2007 Jun;12(3):251-7. (IF: 2,477)
20. Blaskó B, Széplaki G, Varga L, Ronai Z, Prohászka Z, Sasvari-Szekely M, Visy B, Farkas H, Füst G. Relationship between copy number of genes (C4A, C4B) encoding the fourth component of complement and the clinical course of hereditary angioedema (HAE). Mol Immunol. 2007 Apr;44(10):2667-74. (IF: 4,768)
21. Varga L, Bíró A, Széplaki G, Tóth L, Horváth A, Füst G, Farkas H. Anti-cholesterol antibody levels in hereditary angioedema. J Cell Mol Med. 2007 Nov-Dec;11(6):1377-83. (IF: 6,555)

22. Kalabay L, Gráf L, Vörös K, Jakab L, Benkó Zs, Telegdy L, Fekete B, Prohászka Z, Füst G: Human serum fetuin A/alpha2HS-glycoprotein level is associated with long-term survival in patients with alcoholic liver cirrhosis, comparison with the Child-Pugh and MELD scores. BMC Gastroenterology 2007, 7: 15 1-9 (**IF: 1.455**)
23. Jakab L, Varga L, Temesszentandrás Gy, Farkas H, Kalabay L, Pozsonyi T, Füst Gy, Fekete B: C1-inhibitor-ellenes antitestek SLE-ben. Magyar Immunol. 2007, 6(4):24.