

A Proteoglycan-Indukálta Arthritis és a Proteoglycan-Indukálta Spondylitis Genetikai Hátterének Vizsgálata

PhD értekezés tézisei



dr. Farkas Bálint

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Orthopédiai Klinika

2010

PhD Iskola Vezetője:	Prof. Dr. Fischer Emil
Programvezető:	Prof. Dr. Bellyei Árpád
Témavezető:	Prof. Dr. Glant T. Tibor
	Dr. Bárdos Tamás adj.

Bevezetés

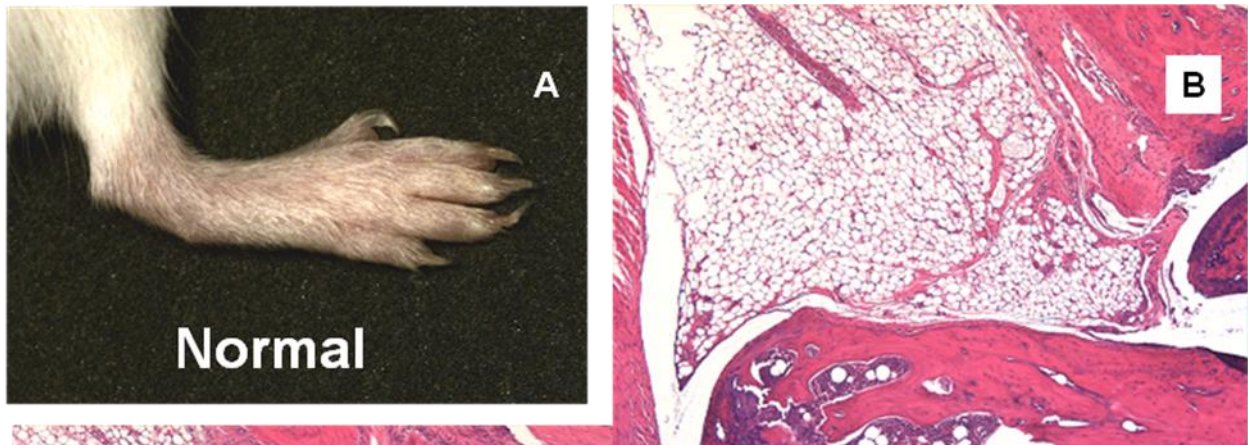
Rheumatoid arthritis és kísérleti állat modelljei

Rheumatoid arthritis (RA) az egyik leggyakoribb humán autoimmun betegség, amely általában a diarthrodialis ízületek synoviumának krónikus gyulladását okozza és leggyakrabban nőket érint. Habár a RA etiológiája továbbra is ismeretlen, számos bizonyíték azt támasztja alá, hogy ez egy T-sejt mediálta B-sejt dependens betegség, melynek kialakulásában mind a genetikai faktorok, mind a környezeti tényezők fontos szerepet játszanak. RA-ben lezajló immunfolyamatok során megfigyelhető a sejt-mediálta immunválasz dominanciája, illetve a porc proteoglycan (PG) és/vagy II-es típusú kollagén komponensének, mint autoantitestként való, szereplése. Ezek a porckomponensek ellen irányuló autoimmun reakciók valószínűleg egy másodlagos immunválasz eredményei, amelyeket lokális gyulladással járó folyamatok során felszabaduló makromolekulák váltanak ki.

Antigen-indukálta arthritis

A RA kísérleti állatmodelljei között (a kollagén-indukálta arthritis modell, illetve a spontán arthritis modell után) közismert és gyakran használt kategória az antigén-indukálta arthritis. Habár számos állatfaj felhasználható arra, hogy tanulmányozzuk rajtuk az antigén-indukálta arthritist (nyulak vagy hörcsögök), leggyakrabban a genetikailag fogékony egerek (BALB/c és néhány C3H fajok) szisztémás immunizálásával válthatunk ki progresszív polyarthritist. Erre a célra a humán porcot alkotó proteoglycan-t, ebben az esetben Proteoglycan-Indukálta Arthritis-nek (PGIA) nevezzük, illetve a porc aggrecan, vagy a versican G1 doménjét használhatjuk fel. Ez az egér modell számos tulajdonságában hasonlít a humán RA-ra, ezt támasztja alá számos klinikai megfigyelés, úgymint a röntgen és a csont scintigraphias vizsgálatok, illetve a diarthrodialis ízületek és a gerincszövet szövettani vizsgálatai. A gyulladással járó folyamat kezdetén mononucleáris sejtek accumulálódnak a perivascularis térben, majd a synoviális macrophagok és fibroblastok

kezdenek intenzív osztódásba. Az arthritis polyarticularis synovitis-ként kezdődik bilaterálisan a kis perifériás ízületekben, majd masszív csont és porckárosodást okozva progrediál a betegség. Az ízületi gyulladás kezdeti klinikai tünetei (lividség, duzzanat) már a harmadik, vagy negyedik intraperitoneális antigén oltás után megjelennek. (1.-es kép).



1.-es kép Egy naïve BALB/c egér hátsó végtagja (A), és egy normál boka ízület Hematoxylin Eozinnal festett szövettani képe (B), összehasonlítva egy gyulladt, bedagadt, vörös és rendkívül fájdalmas, hátsó manccsal (D), melynek a szövettani képe (C) masszív gyulladásos sejt inváziót mutat, illetve következményes porc károsodását a tibia csont felszínén (nyílhegyek).

Gerinc érintettség a PGIA-ban

Az egyik legjelentősebb "mellékhatása" a PGIA-nak az volt, hogy az arthritis szuszceptibilis BALB/c egerekben spondylitis is megjelent, amit proteoglycan-indukálta spondylitis-nek (PGIS) neveztünk el. Ez a fajta gerinc érintettség, hasonlóan a gyulladással jellegű humán gerincbetegségekhez, általában a sacroiliacalis ízület érintettségével kezdődik, majd drasztikus progresszióval eredményezi a gerinc porcfelszíneinek erodációját, ezt követően pedig a pannus-szerű gyulladással elemekből álló sejtinvázió végül teljes, csontos ankylosishoz vezet. A PGIS, hasonlóan a neki megfelelő humán autoimmun betegséghez, amit Európában Bechterew kórnak, az Egyesült Államokban pedig Ankylosing Spondylitis-nak (AS) neveznek, egy progresszív lefutású kórkép. A genetikailag szuszceptibilis egerek antigénnel történő szisztematikusan ismételt intraperitoneális beoltását követő 1.-3. héten az ízületi gyulladás egyértelmű jelei figyelhetők meg szövettanilag, illetve 1-3 hónapon belül a gerinc csontos ankylozisa jelenik meg, a klasszikus "bambusznád gerinc" küllemet eredményezve. Munkacsoportunk egy korábbi kísérletsorozata során a BALB/c és a DBA/2 egértörzsek keresztezésével elért F2-hybrid nemzedék egész genomjára kiterjedő átfogó vizsgálata során sikeresen azonosított két, a spondylitis súlyosságáért és a betegség iránti fogékonyságért felelős gén lokuszt (Végyvári és mtsi. 2005, Journal of Immunol.). Egyikük a 18-as kromoszómán található és feltételezhetőleg a DBA/2 egértörzsekből származik. Ezt a bizonyos rágcsáló fajtát kísérleteink során masszív dózissal, konsekutív intraperitoneális immunizálás ellenére is rezisztensnek találtuk perifériás arthritis szempontjából.

A kísérlet célja

PGIA, a rheumatoid arthritis antigén indukálta rágcsálókra kifejlesztett állatmodellje, egy hasznos módja, hogy kísérletes körülmények között vizsgáljuk az arthritist tekintettel arra, hogy képes szimulálni a humán betegség számos jellegzetességét, úgymint a porckárosodás és a jellegzetes

immunfolyamatok. Az általános célkitűzésünk az volt, hogy magyarázatot találjunk arra, hogy mi állhat azon kliniko-pathológiai elváltozások hátterében amiket a genetikailag szuszceptibilis, illetve rezisztens egerek immunizálása során megfigyeltünk. Mindezen túlmenően megpróbáltunk non-invazív módszereket találni a korai gyulladós folyamatok vizsgálatára és diagnosztizálására, továbbá ezen információk felhasználásával azokat a géneket próbáltuk meg azonosítani, amelyek feltételezhetőleg felelősek a perifériás ízületek és az intervertebrális diszkek körüli gyulladós folyamatokért.

Az első fejezetben a PGIA modell segítségével az Észak-Amerikában megtalálható beltenyésztett BALB/c egérkolóniák többparaméteres összehasonlítását végeztük el, mely során vizsgáltuk a perifériás arthritis (i) súlyosságát, progresszióját és a betegség iránti fogékonyságot, illetve a (ii) tizenegy különböző kereskedőtől vásárolt BALB/c egér kolóniákban a porckorong-gyulladás mértékével kifejezett gerinc érintettség súlyosságát. További célunk volt, hogy (iii) találjunk a klinikai státusszal korreláló immunmarkereket, (iv) és azonosítsuk azokat az immunrendszert kontroláló géneket, amelyek megmagyarázzák azokat a drámai klinikai különbségeket, amelyeket az egypetűjű ikrek összehasonlításának vizsgálata során észleltünk.

A második fejezetben a spondylitis kutatás során megvizsgáltuk a (i) PGIA rezisztens DBA/2 egértörzs PGIS iránti szuszceptibilitását egy 6 hónap hosszú longitudinális kísérlet során, azzal a céllal, (ii) hogy találjunk az AS súlyosságával és/vagy progressziójával összefüggő immunmarkereket ezen kívül, hogy (iii) azonosítsuk azokat a géneket, amelyek a porckorong körüli gyulladós folyamatokért felelősek. Ezen túlmenően (iv) non-invazív *in vivo* immunfluoreszcens ágensek használatával megjelenítettük az intervertebrális diszkek körüli korai gyulladós folyamatokat.

Első fejezet

BALB/c egerek, amelyek genetikailag fogékonyak a proteoglycan-indukálta arthritis-re és spondylitis-re, kolónia-dependens különbségeket mutatnak a betegség kialakulásában

Arthritis Research And Therapy 2009 Feb;11(1):R21.

Bevezetés

Tekintettel a BALB/c egértörzs jellegzetes genetikai sajátosságaira ezek az egerek predisponáltak az arthritis irányába. Mindazon erőfeszítések ellenére, hogy a különböző vállalatok genetikailag homogén beltenyésztett kolóniákat tartanak fenn számos különbség tapasztalható a BALB/c kolóniák/alfajok között (mint pl: testsúly, az utódok száma, a normál bélflóra összetétele) még akkor is, ha ugyanaz a kereskedő eltérő helyszíneken tenyésztí őket. A Jackson Laboratórium nyilvános online adatbankját használva legalább 492 DNS - polimorfizmus (single nucleotide polymorphism, SNP) különbséget találtunk a két beltenyésztett BALB/cJ and BALB/cByJ kolóniák között, amelyek közül legalább 59 SNP 33 az immunrendszert szabályozó génekben helyezkednek el az egér genomjában. (a szerzők nem publikált észrevétele *in silico* analízis adat). Ezek az ismert, vagy jelenleg még ismeretlen mutációk szignifikáns hatással lehetnek a PGIA és a PGIS pathogenezésére és a betegség progressziójára.

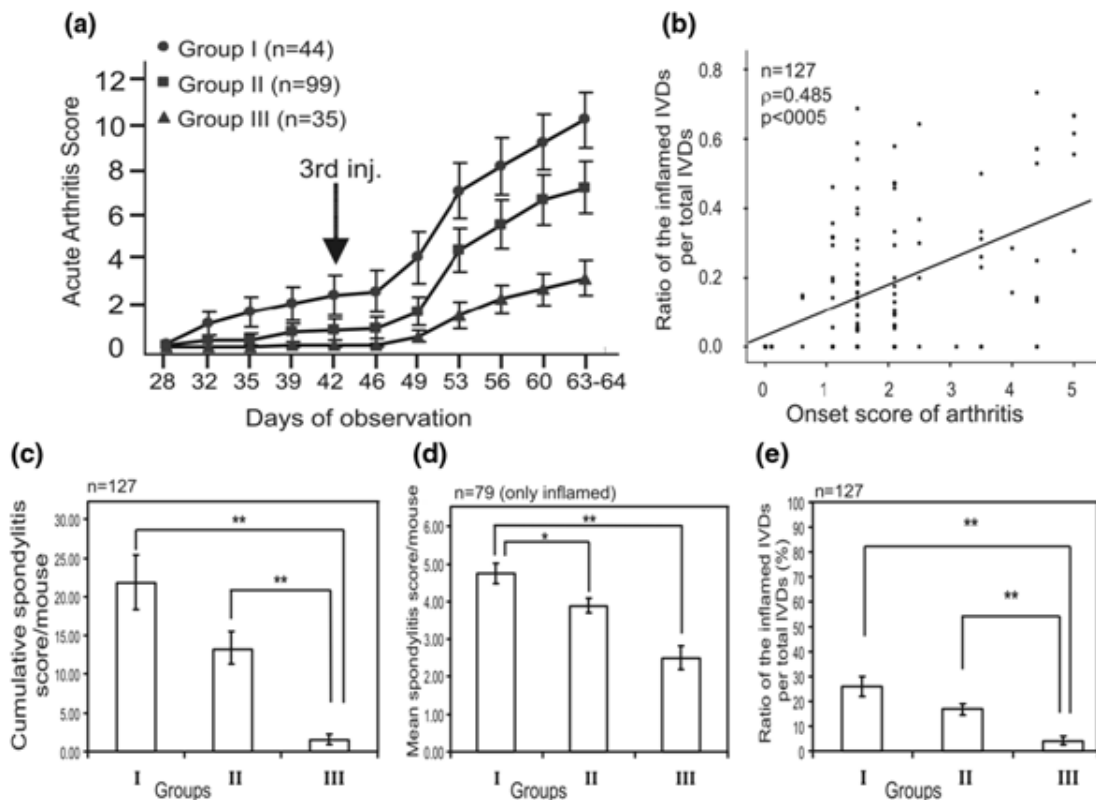
Habár az állatmodellünkénél használt immunizációs protokoll megegyezett más kutatócsoportok által használtakkal, számos különbséget észleltünk az arthritis kezdete, előfordulási gyakorisága, illetve súlyossága között, annak ellenére, hogy az antigén ugyanazon a helyről származott (a mi laboratóriumunkban készült). Ezért úgy gondoljuk, hogy vagy a lokális környezeti hatások, vagy a BALB/c egerek származási helye állhat a PGIA iránti különböző mértékű szuszceptibilitás hátterében. Az a tény, hogy a környezeti tényezők rendkívül fontos

szerepet játszanak a RA iránti fogékonyságban illetve, hogy a BALB/c kolóniák eltérő spontán mutációs panellal rendelkeznek, szükségessé tették egy összehasonlító vizsgálat elvégzését uniformizált körülmények között. A jelenleg elvégzett tanulmány során szimultán vizsgáltunk számos, a betegséget jellemző paramétert, különböző BALB/c kolóniákban azonos kísérleti körülmények között.

Eredmények

Arthritis iránti fogékonyság, súlyosság és a betegség kezdete a különböző BALB/c kolóniákban

A kísérlet során a későbbiekben szövettanilag igazolt vizuális pontozó rendszerre támaszkodva a tizenegy BALB/c kolóniát három fő csoportra osztottuk. Az egy csoportba tartozó egyedek között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség az arthritis kialakulásának kezdetében, vagy a betegség lefolyásának súlyosságában. Ha összehasonlítjuk az egyes csoportot a kettessel, akkor azt láthatjuk, hogy ez a csoport tartalmazta a legfogékonyabb alfajokat, amelyek a legkorábban kialakult és lefolyását tekintve a legsúlyosabb arthritist fejlesztették ki. Ezzel ellentétben a hármas csoport tagjai mutatták klinikailag az arthritis legenyhébb formáját (3.0 ± 0.6 átlagos arthritis ponttal), késői betegség kezdettel (1.0 ± 0.2) és azzal, hogy az immunizált állatok körülbelül 30 %-a nem fejlesztett ki arthritist a kísérlet végére.



Arthritis progressziója és súlyossága a tizenegy BALB/c kolóniában, amelyeket három fő csoportba soroltunk (a), továbbá az arthritis kezdete és a gerinc érintettség közötti korreláció (b), illetve az arthritis szempontjából három fő csoport összehasonlítása a gerinc érintettségét jellemző gyulladásos paraméterek alapján (c-e).

A gerincminták szövettani eredményei

A kísérlet során összesen 127 egérgerincet értékeltünk ki, formalinban történt fixálást követően, kétirányú röntgenfelvételeket, majd szövettani vizsgálat céljából metszeteket készítettünk. Spondylitis-t 62.2 %-ban diagnosztizáltunk a BALB/c egerekben, ami szignifikánsan alacsonyabb volt ($p < 0.05$), mint az átlagos arthritis incidencia (86.5 %; $n = 178$). Ez a megfigyelés megerősítette, hogy arthritis és spondylitis akár külön-külön, akár együtt is manifesztálódhat BALB/c egerekben és valószínűleg különböző gének, különböző mennyiségi tulajdonság kialakításában szerepet játszó kromoszómarégiók (quantitative trait loci, QTL) szabályozzák a PGIA-t és a PGIS-et. Habár nem találtunk PGIS rezisztens BALB/c kolóniát, nagy individuális különbségeket tapasztaltunk a gerincgyulladás mértékében, továbbá gyakran ugyanazon egyedben belüli egymás melletti porckorongok esetében is nagy variabilitást figyeltünk meg, mivel a gyulladás legkülönbözőbb stádiumai voltak fellelhetőek. A legérintettebb gerincszegmens a distalis lumbalis és a distalis cervicalis régió volt, míg a legkevésbé gyulladt thoracikus és a proximális lumbalis szakasz volt.

T és B sejt mediálta immunválasz

Annak ellenére, hogy különböző immunológiai paraméterek széles skáláját vizsgáltuk, nem sikerült azonosítanunk "kolónia specifikus" citokint, vagy T /B sejt által termelt ágenszt. Az *in vitro* tesztek (T sejt proliferáció és citokin termelés) bizonyítékul szolgáltak arra vonatkozóan, hogy PG általi T sejt aktiváció történt, igaz eredményeink sajnálatos módon nem korreláltak szignifikáns

módon sem az arthritis, sem a spondylitis pontszámokkal. Következő lépésként összehasonlítottuk a spondylitis "specifikus" immunmarkereket a három klinikailag hasonló fenotípust mutató csoportok között. Majd összehasonlítottuk a szérum antitest, citokin és antigén-specifikus *in vitro* T sejt válaszait a 154 arthritises állat és 24 immunizált, de a kísérlet végén nem arthritises egerek adataival. A PGIA előfordulási gyakorisága a három fő csoportban a következő volt: az első csoportban 98%, a másodikban 85%, és a harmadikban 45%. Megfigyelhető volt egy tendencia, miszerint legalább az egyik *in vitro* mért T sejt aktivációs marker (antigén specifikus sejt aktiváció és citokin termelés) szignifikánsan korrelált a klinikai fenotípussal (betegség súlyosságával), vagy a szövettani képpel. Ezzel ellentétben IgG1 és IgG2a (auto)antitestek szignifikánsan magasabbak voltak az arthritises, mint a nem arthritises állatokban

DNS microarray eredmények

Elvégeztük a splenocyták génexpressziójának elemzését is, két, a Jackson Laboratórium által tenyésztett kolónia esetében, az első PG injekciót 12 nappal megelőzően és 12 nappal követően, amikor arthritis még nincs jelen, de az kezdeti immunválaszok már detektálhatóak. A hierarchikus cluster analízis panel azt az eredményt mutatta, hogy 77 gén expresszáldott szignifikáns mértékben összehasonlítva a naïve és az immunizált BALB/cJ és BALB/cByJ azonos korú nőstény egereket. Huszonhárom gén mutatott magasabb, mint kétszeres mértékű expressziós differenciát és a 77 génből 11 génről állapították meg korábban, hogy az immunrendszer szabályozásával, vagy az arthritis-szel kapcsolatban állhat.

Második fejezet

A spondyloarthropathia új állatmodellje: arthritis rezisztens DBA/2 egerek autoimmun ankyloisáló spondylitis fejlesztenek ki.

Előadás a 2008 –as ACR/AHRP Tudományos Konferencián, San Francisco-ban

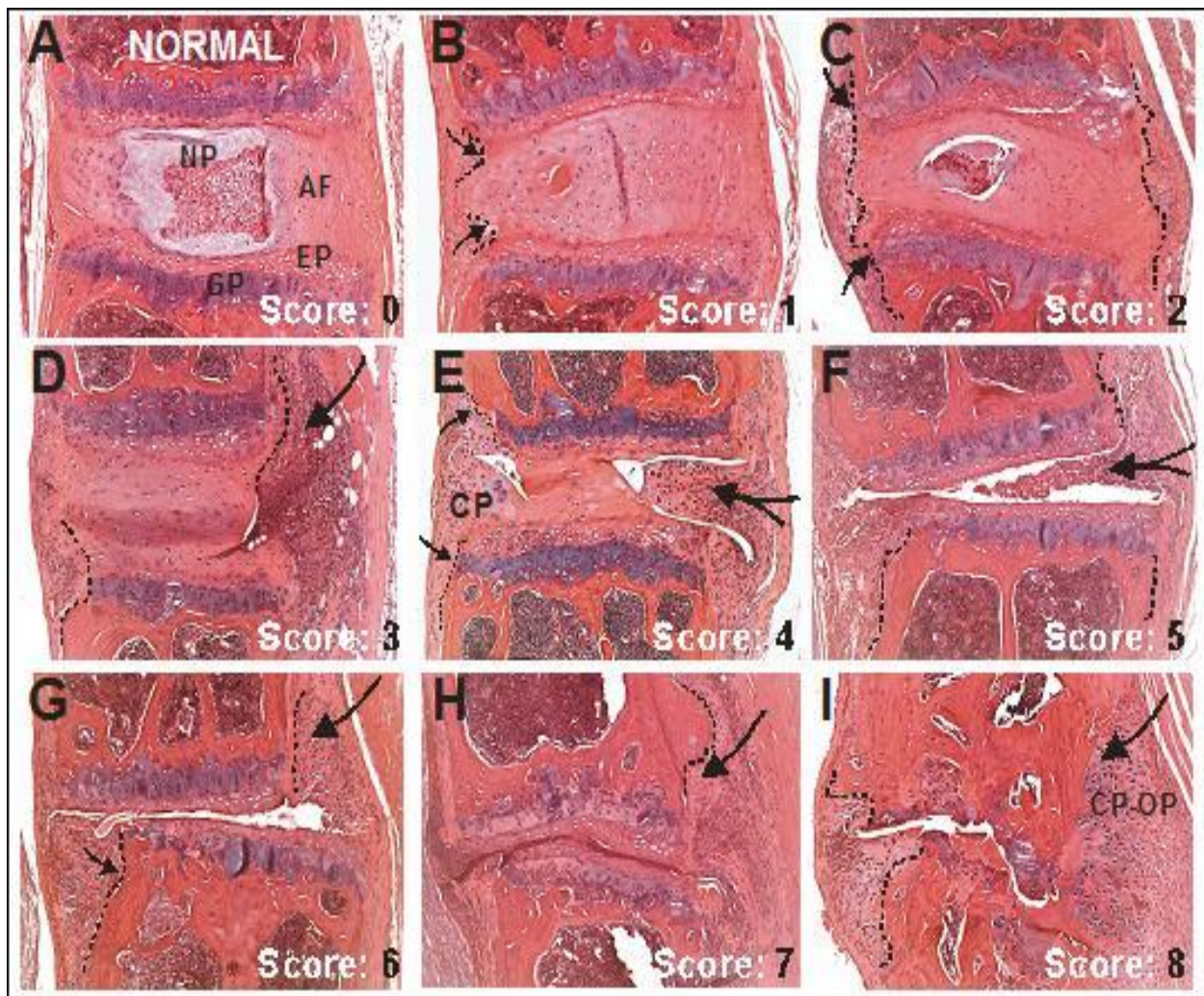
Bevezetés

A genetikailag fogékony BALB/c egerek humán porcot alkotó proteoglycan-nal történő immunizációját követően progresszív autoimmun polyarthritist fejlesztenek ki (ezt hívjuk proteoglycan-indukálta arthritis-nek PGIA), ami gyakran társul egy, a humán ankyloisáló spondylitis-re mind klinikailag, mind pathomechanizmusában hasonló spondylarthropathia-val (ezt nevezzük proteoglycan-indukálta spondylitisnek, PGIS). A szimultán történő megjelenés ellenére a két betegséget eltérő génlókuszok irányítják. Egy az egész egér genomot átfogó tanulmányunk során, amikor fogékony és rezisztens egerek keresztezéséből származó F2 generáció tagjait vizsgáltuk, sikeresen azonosítottunk két nem MHC-hez (fő hisztokompatibilitási komplex – Major Histocompatibility Complex) kapcsolódó génlókuszt, amelyek a PGIS-t szabályozzák. Az egyik, a legdominánsabb lókuszt (*Pgis2* a 18-as kromoszómán) a BALB/c (fogékony) egerektől eredeztethető, míg a másik domináns génlókusz (*Pgis1*, a 2-es kromoszómán) a DBA/2 (rezisztens) törzsből származik. Ez az észrevétel vetette fel azt a kérdést, hogy vajon az arthritis rezisztens DBA/2 egértörzs, amelynek a PGIA és PGIS szuszceptibilis BALB/c egértörzssel pontosan megegyező az MHC-je (H-2d), szuszceptibilis-e PGIS-re? Ennek kimutatására egy longitudinális vizsgálatban kombináltuk a betegség progresszióját megítélendő részletes szövettani értékelő rendszert nagy felbontású röntgenfelvételekkel és infravörös fénytartományhoz közel eső *in vivo* fluoreszcens festékek alkalmazásával. Ezen túlmenően a gyulladás kezdeti stádiumában génamplifikációs vizsgálatok céljából izoláltunk DNS-t, melyek alapul szolgálhatnak jövőbeli kutatásainkhoz.

Eredmények

A PGIA és a PGIS incidenciája, és a betegség súlyossága a beltenyésztett egerek között

A gerinc érintettség megítélése céljából az egész testet magába foglaló röntgenfelvételeket készítettünk minden második héten, így sikeresen detektálhattuk a legjellemzőbb elváltozásokat *in vivo* (a sacroiliacalis ízület, vagy az intervertebrális rés szűkülete), melyek legkorábban az első PG oltást követő 74.-78. napon voltak kimutathatóak, amikor a talált radiológiai elváltozást már szövettanilag is igazolni tudtuk (1-es ábra). A 186 napon keresztül tartó kísérlet során a DBA/2 egerek 76.1 %-a, míg a BALB/c egerek 95 %-a fejlesztett ki spondylitist, míg a B6 (Black six) egereknél sem a perifériás ízületekben, sem a gerincben nem találtunk gyulladásra utaló elváltozásokat (ezért a kísérlet során ők voltak a negatív kontroll). Az *in vivo* csontátépülés detektálására az infravörös fénytartományhoz közel eső flouresszenciás technikát alkalmaztunk (OsteoSense™ 750) próbát használva, a harmadik intraperitoneális PG oltást követően. A jelintenzitás a negyedik immunizálást követően még progresszívebb jelet mutatott a DBA/2 egerekben, lehetővé téve a növekvő osteoblast aktivitás vizualizációját.



1-es ábra: A porckorong gyulladás szövettani pontozó rendszere. Hematoxylin-Eozinnal festett normál és gyulladt porckorongok, melyek jól demonstrálják a betegség progresszív karakterét (eredeti nagyítás 10x).

T és B sejt válasz

Annak ellenére, hogy immunológiai paraméterek széles skáláját vizsgáltuk, sem az *in vivo* (szérum), sem az *in vitro* (PG-stimulált lép sejtek által termelt) mért citokin értékek, továbbá a szérum antitestek szintjei sem korreláltak a kísérlet egyik időpontjában sem a gerincbetegség súlyosságával, vagy a progressziójával a DBA/2 egerekben. Habár a szérumban mért pro-

inflammatorikus IFN- γ citokin szintje és az anti-inflammatorikus IL-4 citokin értéke magasabb volt DBA/2 egerekben, mint a BALB/c egerekben, az IFN- γ / IL-4 aránnyal kifejezett Th1 dominancia, szignifikánsan magasabb volt ($p < 0.01$) a BALB/c egerekben, mint a DBA/2 egerekben (5.74 vs. 2.10). Az adatok részletekbe menő analízise alapján eredményeink azt sugallják, hogy a PGIS inkább egy T sejt dependens, (valószínűleg Th2 sejt), mint antitest mediálta betegség.

Annak érdekében, hogy törzs specifikus immunmarkert találjunk, összehasonlítottuk a 35 spondylitist kifejllesztő DBA/2 egér immunparamétereit azzal a 11 DBA/2 egér adatával, akik egészségesek maradtak a kísérlet végére ($n=11$). Eredményeink azt mutatták, hogy a szérum IL-17 szintje a spondyloarthropathiás DBA/2 egerekben szignifikánsan magasabb volt (14.52 ± 2.41 pg/ml) ($p < 0.05$), mint a tünetmentes DBA/2 állatokban (3.54 ± 3.13 pg/ml).

A spondylarthropathiás egerekből származó intervertebralis disc-ek DNS microarray analízise

Célunk az volt, hogy azonosítsuk azokat a géneket, amelyek potenciálisan részt vehetnek a PGIS szabályozásában, ezért a gyulladás szempontjából legérintettebb gerincterületekről (L1-L6) származó porckorongokból RNS-t izoláltunk, majd reverz transzkriptáz enzim segítségével DNS-t készítettünk, majd lineáris génamplifikáció módszerével microarray vizsgálatot végeztünk. Miután összehasonlítottuk a naïve és a spondyloarthropathiás BALB/c egerek porckorongjaiból származó különböző mértékben expresszáldott géneket összesen 58 gént találtunk szignifikánsan fel- illetve le regulálódva. Ezek közül 16 gén volt az általunk szignifikáns határértéknek kiválasztott kétszeres expressziós szint felett, és ezek közül csak 9 génnek ismert, vagy sejtett a funkciója. A funkcionális gén klasszifikáció segítségével sikerült azonosítanunk számos biológiailag aktív major gén clustert. Ezek a gének immunrendszerrel, és/vagy gyulladással kapcsolatos folyamatokkal asszociált fehérjéket, differenciációs markereket, sejt felszíni receptorokat (mint citokin/ kemokin receptorokat, transzkripció faktorokat és sejt felszíni receptorokat) kódoltak.

Szignifikancia

A rheumatoid arthritis és az ankylotisáló spondylarthropathia ismeretlen etiológiájú szisztémás autoimmun betegségek, melyeket több ízületet érintő akut és krónikus gyulladással manifesztációk jellemeznek. A betegség kutatásában legfontosabb törekvés, hogy valamivel jobban megértsük a betegségek pathogenezisét és találjunk olyan célzott terápiás lehetőségeket, amelyek segítségével szelektíven gátolhatjuk a porc degradációját.

A PhD munkám során először egy többparaméteres összehasonlító kísérletet végeztem ugyanazon az RA és AS iránt fogékony BALB/c egértörzsön, melyeket tizenegy különböző észak-amerikai helyszínen tenyésztettek, mégis elméletileg genetikailag megegyezőek voltak. A betegség klinikai manifesztációja és az elemzett gerinc minták szövettani analízisét követően a tizenegy helyszínről származó genetikailag monozygota ikreknek tekinthető egereket a betegség iránti szuszceptibilitás szerint három egymástól szignifikánsan különböző csoportba soroltuk. Ezen túlmenően vizsgáltuk a betegség progressziójának és súlyosságának tükrében a kialakult immunválaszt, majd egy magas, illetve egy alacsony szuszceptibilitású csoport *in vitro* tenyésztett lépsejtjeiből történő RNS izolálást követően microarray vizsgálatot végeztünk annak érdekében, hogy a gyulladással járó folyamatok során aktív és passzív géneket azonosítsunk.

Ezt követően a DBA/2 egértörzsre koncentráltunk, melyek MHC-ja pontosan megegyezik az RA és AS szuszceptibilis BALB/c törzsével. F2 hibridek keresztezésének segítségével kutatócsoportunk korábban már felvetette, hogy az egyik PGIS súlyosságáért felelős gén lokusz feltételezhetőleg a DBA/2 törzsből származik. Erre a megfigyelésre alapozva egy prospektív, longitudinális, többszörös összehasonlító kísérletet végeztünk, hogy bizonyítsuk, hogy a DBA/2 egér szuszceptibilis spondylitisre, annak ellenére, hogy teljesen rezisztens perifériás arthritisre. Igaz, ez a spondylitis kevésbé heves lefutású, mint a BALB/c egerek esetében. Fluoreszcens *in vivo* ágensek használatával sikerült izolálnunk a gyulladt és a normál porckorongokat, majd ezt

követően célzott RNS izolálást végezve vizsgáltuk a génekszpressziót azzal a céllal, hogy megállapítsuk, melyek azok a gének, amelyek a betegség folyamán szignifikánsan fel, illetve le regulálódnak.

Remélem, és hiszek benne, hogy munkám a rheumatoid arthritis és az ankylotisáló spondylarthropathia ezen állatmodelljén keresztül segített annak megértésében, hogy miért és hogyan alakul ki ez az autoimmun folyamat, és segítségével talán előbb tudunk majd igazi megoldást nyújtani erre a megmagyarázatlan betegségre, amely a mai napig oly sok életet nyomorít meg.

Irodalomjegyzék

Tudományos folyóiratban megjelent publikációk

1. Farkas B, Boldizsar F, Tarjanyi O, Laszlo A, Lin SM, Hutas G, Tryniszewska B, Mangold A, Nagyeri G, Rosenzweig HL, Finnegan A, Mikecz K, Glant TT. BALB/c mice genetically susceptible to proteoglycan-induced arthritis and spondylitis show colony-dependent differences in disease penetrance. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(1):R21. Epub 2009 Feb 16.
2. Tunyogi-Csapo M, Kis-Toth K, Radacs M, Farkas B, Jacobs JJ, Finnegan A, Mikecz K, Glant TT. Cytokine-controlled RANKL and osteoprotegerin expression by human and mouse synovial fibroblasts: fibroblast-mediated pathologic bone resorption. *Arthritis Rheum.* 2008 Aug;58(8):2397-408.
3. Doodes PD, Cao Y, Hamel KM, Wang Y, Farkas B, Iwakura Y, Finnegan A. Development of proteoglycan-induced arthritis is independent of IL-17. *J Immunol.* 2008 Jul 1;181(1):329-37.
4. Hamel K, Doodes P, Cao Y, Wang Y, Martinson J, Dunn R, Kehry MR, Farkas B, Finnegan A. Suppression of proteoglycan-induced arthritis by anti-CD20 B Cell depletion therapy is mediated by reduction in autoantibodies and CD4+ T cell reactivity. *J Immunol.* 2008 Apr 1;180(7):4994-5003.

Elbírálás alatt lévő publikáció

1. B Farkas, F Boldizsar, O Tarjanyi, A Laszlo, K Mikecz and T T Glant: A New Model of Spondyloarthritis: Arthritis-Resistant DBA/2 Mice Develop Autoimmune Ankylosing Spondylitis.

Poszter prezentációk, pódium előadások

1. Katalin Mikecz, Eva Bajnok, Istvan Gal, Balint Farkas, Tibor T. Glant, Gabor Hutás). Drastic inhibition of leukocyte recruitment and synovitis by anti-CD44 or anti-granulocyte treatment in a murine model of rheumatoid arthritis. Poster presentation at the ACR/AHRP Scientific Meeting, 2007, Boston, MA
2. Keith M. Hamel, Paul D. Doodes, Yanxia Cao, Yumei Wang, Rachel Rodgero, Balint Farkas, Lieping Chen, Alison Finnegan: Non-lymphoid Expression of B7-H1 Regulates Severity of Proteoglycan-Induced Arthritis. Poster presentation at the ACR/AHRP Scientific Meeting, 2008, San Francisco, CA
3. Ferenc Boldizsar, Oktavia Tarjanyi, Balint Farkas, Katalin Mikecz, Tibor T. Glant: Th1 and Th17 Cells Dominate in The Peritoneal Cavity of BALB/c Mice During The Initiation Phase of Proteoglycan –Induced Arthritis (PGIA). Poster presentation at the ACR/AHRP Scientific Meeting, 2008, San Francisco, CA
4. Paul D. Doodes, Keith M. Hamel, Yanxia Cao, Yumei Wang, Rachel Rodgero, Balint Farkas, Alison Finnegan: IL-17 Promotes Proteoglycan-Induced Arthritis When IFN- γ is Impaired or Ablated. Poster presentation at the ACR/AHRP Scientific Meeting, 2008, San Francisco, CA
5. Balint Farkas, Ferenc Boldizsar, Oktavia Tarjanyi, Aaron Mangold, Anna Laszlo, Katalin Mikecz, Tibor T. Glant: A New Model of Spondyloarthritis: Arthritis-Resistant DBA/2 Mice

Develop Autoimmune Ankylosing Spondylitis. Oral presentation at the ACR/AHRP Scientific Meeting, 2008, San Francisco, CA

[Kumulatív impact factor: 19.74]