

Szakami összefoglaló jelentés a *T/F 037876* számú „*Deiminált fehérjeantigének szerepének vizsgálata a rheumatoid arthritis patomechanizmusában és diagnosztikájában*” kutatási terv 2002-2005 év során elért eredményekről

### **Előzmények:**

A rheumatoid arthritis (RA) az egyik leggyakoribb szisztémás autoimmun betegség, mely a népesség 0,3-1,5- %-át érinti. Etiológiája mind a mai napig ismeretlen, patomechanizmusának számos észlete nyitott kérdés. Terápiájának kérdésében az utóbbi években jelentős revízió figyelhető meg, egyre inkább az agresszívebb kezelésmódok korai alkalmazása kerül előtérbe (citosztatikus kezelések). A betegség korai diagnózisa, majd a megfelelően választott hatékony terápia egyéni és társadalmi szintű következményekkel jár. A diagnosztika kérdésében fontos szerepet játszanak azok laboratóriumi vizsgálatok, elsősorban serológiai markerek, melyek minél nagyobb RA specificitással és szenzitivitással rendelkeznek. Az utóbbi évek közleményei a deiminált fehérje antigénekkal reagáló ellenanyagok szerepére irányították a figyelmet, melyek nemcsak a RA újabb specifikus szerológiai markerei, de termelődésük feltételezetten kapcsolatba hozható a betegség pathomechanizmusával is (1).

### **A kutatási project célja, eredmények**

Fenti előzmények alapján kutatásunk során alapvetően három témakört vizsgáltunk:

1. A citrullin tartalmú fehérjékkel reagáló ellenanyagok jellemzése, az általuk felsimert célstruktúrák, epitópok molekuláris jellegzetességeinek vizsgálata, szérum és synoviális folyadékpárokban előforduló antitestek mennyiségének és specificitásának összehasonlítása, az antigén inger kiváltó struktúra jellegzetességeinek leírása.
2. Citrullinált peptid specifikus autoantitest termelés genetikai hátterének vizsgálata, összefüggése HLA-DR, - valamint a citrullinálást vező peptidylarginindeimináz (PAD) enzim gén polimorfizmusával.
3. Az anti-CCP antitestek diagnosztikai jelenőségének vizsgálata a hagyományos reumatoid faktor teszt tükrében, előfordulásának gyakorisága rheumatoid arthritisben és egyéb kötőszöveti betegségekben.

## Eredmények:

1.1. Modell peptidként a filaggrin molekula 19 aminosav tartalmó szakaszát (306- 321 régió: <sup>306</sup> SHQESTRGTSRGRSGRSGS<sup>324</sup>),használtuk, ennek különböző pozíciókban citrullinnal szubsztituált variánsait szintetizáltuk és vizsgáltuk azok reaktivitását rheumatoid arthritises betegek és egészséges kontrollok szérumban lévő IgG típusú ellenanyagokkal. A peptid variánsokban az arginineket szisztematikusan cseréltük citrullinra, majd többszörösen, ill. teljesen citrullinált szekvenciákat is készítettünk. Kontroll antigénként nem citrullinált peptidszekvenciát alkalmaztunk. Első lépésben a 19 tagú peptidszakasz 13 különböző variánsát állítottuk elő. Az elkészített peptidek összefoglaló táblázatait a (2, 3, 23 ) közlemények tartalmazzák.

Az antigenitásért felelőssé tehető epitóp molekuláris jellegzetességeinek vizsgálata céljából C- és N-terminális irányból rövidítettük a peptideket (8). A peptidek antigenitását, rheumatoid arthritiben (RA) kimutatható szenzitivitását, specificitását az ORFI-ban kezelt RA-s betegek szérumának használatával vizsgáltuk. Egészséges véradók mintáinak alkalmazásával minden egyes szekvencia esetén meghatároztuk az illető peptidre jellemző, pozitívást definiáló küszöb (cut-off) értéket. Ennek alapján számítottuk ki a peptidek un. RA szenzitivitását.

## Eredmények:

Az arginin-citrullin szubsztitúció pozíciójának és a szubsztitúció fokának szerepe a RA specifikus epitóp kialakításában:

–A rheumatoid arthritiben termelődő antitestek a különböző citrullinált peptidszekvenciákkal változó szenzitivitással reagálnak, epitóp felismerés tekintetében átfedő jellegűek

- A citrullin ugyan nélkülözhetelen az antigénepitóp kialakításában, a szomszédos aminosavak jellege is nagymértékben meghatározza az ellenanyagok számára legszenzitívebben felismert struktúrát, azaz a szubsztitúció(k) pozíciója szerint változik az epitóp reaktivitásának mértéke. A nagy reaktivitású epitópok három, vagy 4 citrullint tartalmaznak, midegyikükben a 316-os pozícióban lévő arginin-citrullin szubsztitúció fordul elő. A 314, és 318 pozícióban lévő argininek citrullinra cserélése szintén az epitóp reaktivitásának fokozását eredményezi.

–A szubsztitúció foka és az epitóp RA szenzitivitása között tehát összefüggés van. A többszörösen szubsztituált peptidek RA szenzitivitása nagyobb, mint a mono- vagy diszubsztituált variánsoké, azonban az argininek teljes mértékű citrullinra cserélése már reaktivitás csökkenést mutat, mely ismét arra utal, hogy a citrullin jelenléte önmagában nem elegendő az RA specifikus epitóp szerkezetének kialakításához (23).

Az antigén molekuláris jellegzetességeinek jellemzése céljából a peptidek C- és N-terminális felőli rövidített változatait készítettük el.

A 19 tagú alapszekvencia monoszubsztituált (csak a 312 pozíciójú argint helyettesítve citrullinra) variánsát rövidítettük annak *N terminális* felőli végéről.

Az így rövidített 18, 17 és 16 tagú peptidek reaktivitása csökkent, azonban a 15, de leginkább a 14 tagúra rövidített epitóp már ismét növekvő reaktivitást adott. Ezt a 14 tagú peptidet *C terminális* felőli végéről tovább rövidítettük egészen egy 4 tagú (TCitGR) kis epitóppá. A peptidek reaktivitása nőtt a 13, 11, 10, 9 tagú peptidek esetén, a legnagyobb reaktivitást az 5 aminosavból álló TCitGSR szekvencia mutatta, de a csupán 4 tagú peptid is jelentősen reaktívabbnak bizonyult a 14 tagú monoszubsztituált szekvenciához képest. Ezekből az eredményekből levont következtetéseink szerint a “TCitGSR” motívum központi eleme lehet a RA-es betegek IgG típusú ellenanyagai által felismert szekvenciáknak (4).

1.2. Az anti-citrullinált peptid autoantitestek termelődésének lokalizációja, a szérumban és a synoviális folyadékokban előforduló autoantitestek specificitásának vizsgálata és azok összehasonlítása.

Szérum és synoviális folyadék minta árokat gyűjtöttünk és az azokban előforduló IgG típusú autoantitestek reaktivitását vizsgáltuk szintetikus peptidek alkalmazásával. A vizsgálati minták anti-ciklikus citrullinált peptid (anti-CCP) IgG tartalmát, RF szintjeit, és totál IgG szintjeit is meghatároztuk. (Az anti-CCP Elisa kit kutatásaink megkezdését követő egy éven belül került kereskedelmi forgalomba).

A synoviális folyadékok anti-CCP szintje nem különbözött statisztikailag a szérumokétól, azonban, ha az anti-CCP szinteket a totál IgG tartalomra vonatkoztatva adtuk meg (anti-CCP U/mg IgG egységekben), ez az érték synoviális folyadékok esetén 1,66 –szor magasabb értéknek bizonyult. Tehát az anti-CCP specifikus autoantitestek nagyobb hányadát alkotják a synoviális folyadékokban lévő IgG antitesteknek, mint a szérum mintában. Ezek az adatok összhangban állnak egyéb közlemények eredményeivel és egyben megerősítik az anti-CCP antitestek synoviumban való termelődését sugalló elméleteket.

A citrullinál szubsztituált szintetikus peptid epitópok reaktivitását vizsgáltuk és hasonlítottuk össze egyidőben vett szérum és synoviális mintákban. Ezekben a vizsgálatokban nem szubsztituált peptideket alkalmaztunk kontrol szubsztanciaként. A citrullinált és kontroll peptidek reaktivitását hasonlítottuk össze mind a szérumok (n=20) mind a synoviális folyadékok (n=20) esetén. Az eredményeket statisztikai analízissel értékeltük. (Kétmintás és párosított t próba alkalmazásával)

Az eredmények azt mutatták, hogy a 12-19 aminosavat tartalmazó epitópok RA specificitása különböző, amennyiben reaktivitásukat statisztikai analízissel a nem szubsztituált kontroll peptidekhez hasonlítjuk. A vizsgált hasonló méretű hat különböző citrullinált variáns közül három szekvencia RA specificitását sikerült igazolni a kontroll peptidhez történő statisztikai összehasonlítás alapján.

A szérumban és synoviális minták különböző peptidekkel mért reaktivitását szintén statisztikai analízissel hasonlítottuk össze.

Megállapítottuk, hogy a 12-19 aminosavat tartalmazó epitópok esetén a szérumban és a synoviális folyadékban lévő autoantitestek reaktivitása között korreláció mutatható ki, tehát ezeket az epitópokat a két mintában előforduló homogén ellenanyag család ismeri fel. A szérumban és synoviális IgG-k reaktivitása között szintén jelentős korrelációt kaptunk a rövidített peptidek esetén. Kiemelkedő szintű korrelációt igazoltunk a két kompartmentben előforduló IgG antitestek reaktivitása között a már előző pontban bemutatott 4 tagú peptid esetén, mely az egyik ismert centrális epitóp a filaggrin szekvenciában (6). Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy reaktivitásuk tekintetében nagy mértékű homológia mutatható ki a szérumban és synoviális autoantitestek között (14).

2. Továbbiakban az anti-citrullinált peptid autoantitestek termelődésének genetikai hátterét vizsgáltuk

2.1. Újabb irodalmi adatok a HLA DRB1 genotípus és anti-ciklikus citrullinált peptid (CCP) autoantitest termelés kapcsolatára utalnak. Ismert, hogy a reumatoid arthritis kialakulásában genetikai és környezeti faktorok szerepe egyaránt hangsúlyozott. A genetikai fogékonyság azokhoz az MHC II molekulákhoz kapcsolható, melyek bizonyos, -shared epitóp (SE) néven ismert-, konzervált aminosav motívumot tartalmaznak. Feltételeztek, hogy ezek az MHC molekulák valamilyen arthritogén peptidet kötnek, majd azt prezentálják autoreaktív T sejteknek. Citrullinált fehérjékkel reagáló autoantitestek fokozott termelése reumatoid arthritisre specifikus jelenség, ezért a deiminált, citrullinná modifikált arginint tartalmazó peptidek ilyen potenciális arthritogén struktúrák.

A kutatási terv célkitűzéseinek megfelelően megvizsgáltuk, hogy van-e kapcsolat a reumatoid arthritises betegek DRB1 genotípusa és anti-CCP antitest pozitivitása között.

*HLA-DRB1\*0401* transzgen egér modellben ugyanis igazolták, hogy bizonyos peptidekben az arginin citrullinra történő cseréje jelenősen fokozott, MHC II függő T sejt proliferációt vált ki azáltal, hogy a citrullinált formát a SE molekula jóval nagyobb affinitással köti.

131 RA-s beteg adatai alapján kapott vizsgálati eredményeink szerint a SE hordozók (n=75 ,

57,2%) 76,3 %-a bizonyult a-CCP pozitívnak, (n=57)míg SE allél hiányában (n=65, 42,7%) az a-CCP gyakorisága 55%., mely statisztikailag szignifikáns különbség  $\chi^2 > 0,03$ .

RF pozitivitás az SE hordozók 81,8 %-ában, a nem hordozó betegek 66,7% -ban mutatható ki.

Az autoantitest szint átlaga az anti- CCP pozitív SE hordozó betegcsoportban 867 U/ml, az allél távollétében 757 U/ml. Ezek az adatok arra utalnak, hogy az a-CCP antitest gyakorisága, és átlagos szintje magasabb a SE-t hordozó betegekben, tehát a HLADR1 allélek és az autoantitest termelés között kapcsolat mutatható ki (9,10,11,15).

2.2. További genetikai és immunszerológiai vizsgálatokat végeztünk familiáris rheumatoid arthritisben. egy 30 tagú család kapcsán, ahol a második generációt képviselő öt testvér mindegyike rheumatoid arthritisben szenvedett. Gyermekük közül egy fiú esetén RA, egy leány esetén SLE volt igazolható. A hat RA-s beteg közül kettő Rf pozitív, egy beteg anti-CCP pozitív volt. Az anti-CCP pozitív beteg esetén a RA-hez secunder sjögren syndroma társult. Az elvégzett HLA-DR genotipizálás szerint mind a beteg testvérek, mind az egész család esetében a HLA-DRB1\*07 és a HLA-DRB1\*15 allélek volta a leggyakoribbak. Egyik családtag sem hordozta a HLA-DR4 genotípust. A HLA-DR1 allélek gyakorisága a családban 26%-os volt. Irodalmi adatok szerint a sporadikus rheumatoid arthritis kialakulására a HLA-DRB1-15 allélek semleges, míg a HLA-DRB1\*07 allélek protektív hatással bír. Vizsgált családjunkban a betegek kétharmada ezen alléleket hordozta. A sporadikus rheumatoid arthritisben a legerősebb prediktivitással bíró HLA-DR4 allél megjelenése a családból teljesen hiányzik. Ezek a vizsgálatok arra utalnak, hogy a familiáris rheumatoid arthritis patogenezise komplex, és számos tekintetben különbözik a sporadikus formáktól (17,18).

2.3 Az anti-citrullinált peptid specifikus antitest termelés pathomechanizmusának vizsgálata céljából két különböző klinikai kórkép modellben – RA vs polymyalgia rheumatica (PMR) - hasonlítottuk össze az anti-CCP antitest termelés, és a HLA-DR genotípusok előfordulásának gyakoriságát. A vizsgálatba 65 PMR-s beteget, és 288 RA-s beteget vontunk be.

Vizsgálataink szerint a 65 PMR-s beteg egyikében sem találtunk anti-CCP antitesteket, míg a RA-s betegek 66 %-a volt pozitív. Míg az RA-val asszociáló DR1/DR4 gyakorisága PMR-ban és RA-ban hasonló volt, (29,23 vs 29,86%, illetve 38,46 vs 42,36%), a DRB1\*0401 szubtípus PMR-ben szignifikánsan kisebb gyakorisággal fordul elő, mint RA-ban (2,31 vs 9,89%,

$p < 0,05$ ). Hasolón alacsony DRB1\*0401 gyakoriság volt észlelhető az anti-CCP negatív RA csoportban is. (2,99%) Bár eseteinkben a DR10 pozitív RA-s betegek valamennyien anti-CCP pozitívak voltak, két PMR-s beteg is hordozta a DR10 allélt. Az SE epitóp gyakorisága PMR-ben az RA-hoz hasonló volt (70,77 vs 74,65%), míg az anti-CCP negatív RA csoporttal való összehasonlításban szignifikánsan nagyobbba bizonyult (70,77 vs 49,57%,  $p < 0,005$ ). Eredményeink szerint PMR-ben az RA-ra hajlamosító shared epitóp az anti-CCP termelést kevésbé befolyásolja, ugyanakkor az anti-CCP termeléssel irodalmi adatok szerint legszorosabb összefüggést mutató DRB1\*0401 allél alacsony előfordulása magyarázatát adhatja a két kórkép jellegzetesen eltérő klinikumának, mely szerint PMR –ben nem alakul ki krónikus destruktív ízületi érintettség (19,21).

2.4 A citrullin nem esszenciális aminosav, a petidkötésben előforduló citrullin posttranszlációs modifikálás során, peptidil-arginin-deimináz (PAD) enzim hatására keletkezik. Irodalmi adatok arra utaltak, hogy bizonyos populációkban a PAD4 gén polimorfizmusa és a RA betegség között összefüggés mutatható ki.

Megvizsgáltuk, hogy, hogy az ázsiai populációban leírt PAD4 polimorfizmusai (padi4\_89\*G/A, padi4\_90\*T/C, padi4\_92\*G/A, padi4\_104\*T/C) a hazai egészséges egyéneknél ill. RA-s betegeinkben milyen gyakorisággal fordul elő, összefüggésbe hozható-e az anti-CCP pozitivitás és a PADI4 haplotípusok megoszlása..

120 egészséges és RA beteg vizsgálatai alapján kapott eredményeink szerint a PADI4 haplotípusok megoszlásában, illetve az egyes SNP-k gyakoriságában a magyar RA-s, illetve kontroll populáció között nem mutatható ki eltérés.

Az egyes SNP polimorfizmusok és az anti-CCP pozitivitás, illetve annak szintje között sem mutatható ki összefüggés.

Tehát megállapítottuk, hogy hazai populációban az anti-CCP antitestek megjelenése RA-ben független a PADI4 genetikai változékonyságától (15).

3. A továbbiakban az anti-citrullinált peptid előfordulásának gyakoriságát vizsgáltuk különböző kötőszöveti betegségekben. 3650 beteg 4016 szérumból végeztünk anti-ciklikus peptid (anti-CCP) antitest meghatározást. Egyéb autoantitest szerológiai vizsgálatot (ANA, a-ENA-k, a-DNS) is végeztünk a beküldő orvosok kérésének megfelelően. 2945 szérumból állt rendelkezésünkre a beküldő orvos által feltüntetett iránydiagnózis. A munka során a klinikai háttér felderítésére a klinikusokkal aktív kapcsolatot létesítettünk.

Az elvégzett rutin szerológiai vizsgálatok gyakorlata során megállapítható volt, hogy jelentős számú minta esetén az anti-CCP autoantitest pozitivitás egyéb, legkülönbözőbb típusú, és általában más systemás autoimmun kórképre jellemző autoantites jelenlétével társult. Az ilyen, komplex típusú serológiai kép klinikai hátterének vizsgálatát a klinikus kollegákkal történt konzultáció során végeztük. Megállapítottuk, hogy a vizsgált anti-CCP antitest és anti-nucleáris antitest egyaránt pozitív betegek közel egyharmadának (38.5%) klinikai hátterében rheumatoid arthritis, míg többségük esetén (61,5 %) nem differenciált arthritis, illetve egyéb systemás autoimmun betegség állt fenn (12).

A klinikusokkal történt további konzultáció során -az ACR diagnosztikai kritériumok alapján- a rheumatoid arthritist 307 esetben igazoltuk, ezek között az anti-CCP antitest előfordulásának gyakorisága megfelelt az irodalomban közölt adatoknak (67,8%) (20).

Megállapítható volt, hogy az anti-CCP antitestek előfordulására vonatkozó adataink a klinikai kép alapján igazolt diagnózisok esetén az irodalomban leírtakkal összhangban állnak, igazolták, hogy ezek az autoantitestek kis százalékban ugyan, de előfordulhatnak egyéb reumatológiai kórképekben is. Az autoimmun betegségek klinikai formái megfelelő diagnosztikus kritériumok alapján ugyan elkülöníthetőek, bizonyos esetekben azonban a klinikai kép komplexebb, mely a vizsgált beteg autoantitest profiljának eltérésében is megnyilvánulhat (22).

Köszönet nyilvánítás:

Az OTKA pályázattal támogatott project lehetőséget adott számunkra arra, hogy hazánkban elsőként, az Országos Reumatológiai Intézetben kerüljön bevezetésre és álljon rendelkezésre a klinikusok számára is az anti-CCP antitest meghatározás, mely napjainkban már a rheumatoid arthritis rutin szerológiai markerévé vált.

Kérem szíveskedjenek hozzájárulni, hogy a közlésre beadott publikációkat, azok elfogadását követően pótlólag benyújthassuk.

Budapest 2006. február 28.

Köszönettel.

Dr Merétey Katalin  
témavezető

Irodalom jegyzék:

1. Brózik Márta, Szakonyi J., Magyar Anna, Tóbi Rita, Hudecz F., Böhm Ute, Merétey Katalin, Gergely P.: Antifilaggrin autoantitestek és citrullin tartalmú fehérje antigének szerepe a rheumatoid arthritis patomechanizmusában és diagnosztikájában. Magyar Reumatológia 2002, 43, 19 – 24.
2. Magyar A, Uray K, Szakonyi J, Brózik M, Rojkovits B, Gergely P, Hudecz F: Protein-Based detection of anti-filaggrin antibodies in Rheumatoid Arthritis. J Peptide Science 6. 175 (2000)
3. Magyar A., Brózik M., Tóbi,R., Szabó T., Hudecz F. Synthesis of the citrullin-containing epitopes of filaggrin. J of Peptide Sci 8:S157 2002 IF. 1,45
4. Brózik M, Szakonyi J, Magyar A, Rojkovich B, Tóbi R, Hudecz , Mrétey K: Investigation of the reactivity patterns of anti-filaggrin antibodies in sera and synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis using citrullinated synthetic peptides.(abstract) Arthritis Research and Therapy S1 1. (2003) IF. 4,05
5. Brózik M Weiszhar Zs, Beke K, ifj. Gergely P, Merétey K, Poór Gy: HLA DRB1 genotípu és anti-ciklikus citrullinált peptid autoantites pozitivitás kapcsolatának vizsgálata rheumatoid arthritisben. (abstract) Magyar Reumatológia 45, 163 (2004)
6. Brózik M, A Magyar, R Tobi, G Bálint, ZS Balogh, A Polgár, F Hudecz, K Merétey.: Antifilaggrin antibodies in serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis show similar reactivity pattern towards citrulline containing peptides.(abstract) Arthritis Research and Ther 6. (S1) 7-8. 2004 IF.4,5
7. Brózik M, Zs Weiszhar, jr P Gergely, Gy Poor, K Merétey: Investigation the relationship between HLA-DR1 genotype and the presence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) in patients with rheumatoid arthritis.(abstract) Hungarian Immunology 3(3) 20-21 2004
8. Magyar, A., Brózik, M., Tóbi, R., Szabó, P., Gergely P., Merétey, K., Hudecz, F.: The role of citrullin in filaggrin recognition of antibodies derived from patients with rheumatoid arthritis. In: Innovation and Perspectives in Solid Phase Synthesis & Combinatorial Libraries, 2004 (Ed. Epton, R.) mayflower Worldwide Ltd, Kingswinford, UK pp.269-271 (2004) .....könyvfejezet

9. M Brózik, A Magyar, R Tobi, G Bálint, ZS Balogh, A Polgár, F Hudecz, K Merétey.: Antifilaggrin antibodies in serum and synovial fluid samples of patients with rheumatoid arthritis show similar reactivity pattern towards citrulline containing peptides. *Arthritis Research and Ther (abstract)* 6. S1 7-8. 2004 IF 4,5
  
10. M Brózik, Zs Weiszhar, jr P Gergely, Gy Poor, K Merétey: Investigation the relationship between HLA-DR1 genotype and the presence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide (CCP) in patients with rheumatoid arthritis. (abstract) *Hungarian Immunology* 3(3) 20-21 2004
  
11. Brózik M, Weiszhar Zs, ifj, Gergely P, Merétey K, Poór Gy: HLA-DR1 genotipus és anti citrullinált peptid autoantites (CCP) kapcsolatának vizsgálata rheumatoid arthritisben. (abstract) *Magyar Reumatológia* 45,163, 2004
  
12. Brózik M, Weiszhar Zs, jr Gergely P, Poor Gy, K Merétey: Investigation of the relationship between the HLA-DR1 genotype and the presence of autoantibodies to cyclic citrullinated peptide *Arthritis Res Ther (abstract)* 2005, 7.(S 1):p147. 2005. IF. 5.,3
  
13. Brózik M, Böhm U, Csiki J, Polgár A, Schmidt Zs, Balogh Zs, Seszták M, Ortutay J, Bálint G, Hittner Gy, Bálint P, Korda J, Hodinka L, Merétey K: Prevalence of non-rheumatoid arthritis-associated autoantibodies in sera of anti-cyclic citrulline antibody-positive patients. *Arthritis Res Therapy (abstract)* 7(S1) P155 2005. IF: 5,03
  
14. Schmidt Zs, Nlazsek A, Brózik M, ifj. Gergely P, Merétey K, Poór Gy: Az anti-ciklikus citrullinált peptid autoantitest termelés hiánya és HLA DR összefüggései polymialgia rheumaticában.(abstract) *Magyar Reumatológia* 46, 145-146, 2005.
  
15. Magyar A, Brózik M, Kis L Tamás K, Böhm U, Merétey K, Hudecz F: Antifilaggrin antibodies in serum and synovial fluids samples of patients with rheumatoid arthritis. (abstract) *The FEBS J*,272, S1, L1-030P 2005.
  
16. Poór Gy, Blazsek A, Brózik M, Merétey K, ifj. Gergely P: Anti-filaggrin autantitest pozitivitás genetikai háttérének vizsgálata hazai rheumatoid arthritises betegeken. (abstract) *Magyar Reumatológia* 64, 146, 2005.

17. Brózik M: Antifilaggrin antitestek diagnosztikai jelentősége rheumatoid arthritisben.(abstract) Magyar Immunológia 2. 12. A Magyar Immunológiai Társaság XXXV.Vádorgyűlése 2005.
18. Zsilák Sz, Gál J, Hodinka L, Brózik M, Sipka S, Szekanecz Z: Genetikai aspektusok familiáris rheumatoid arthritisben egy családfa kapcsán (abstract) Magyar Immunológia 2.45. A Magyar Immunológiai Társaság XXXV.Vádorgyűlése 2005.
19. Zsilák Sz, Gál J, Hodinka L, Rajczy K, Balog A, Sipka S, Baráth S, Kapitány A, Zilahi E, Szekanecz Z: HLA-DR genotypes in Familial Rheumatoid Arthritis: increased frequency of protective and neutral alleles in a multicase family J Rheumatol. 32: 12, 2299-2302 2005 IF. 3,6
20. Schmidt Zs, Blazsek A, Brózik M, jr Gergely P, Merétey K, Poór Gy: Similar immunogenetic background but no anti-cyclic citrullinated peptide antibody (aCCP) production in polymyalgia rheumatica (PMR) vs rheumatoid arthritis (RA). Arthritis Res Therapy (közlésre benyújtva) IF: 5,03
21. Brózik M, Böhm U, Csiki J, Polgár A, Schmidt Zs, Seszták M, Stúts I, Hodinka L, Ortutay J, Hittner Gy, Balogh Zs, Bálint G, ifj.Gergely P, Merétey K: Systemás autoimmun kórképekhez asszociált autoantitestek és anti-citrullinált peptid specifikus autoantitestek együttes előfordulása kötőszöveti betegségekben. (abstract) Magyar Reumatológia, 46, 145. 2005.
22. Schmidt Zs, Blazsek A, Brózik M, jr Gergely P, Hittner Gy, Merétey K, Poór Gy: Lack of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibody and HLA DRB1\*0401 might partly explain the benign synovitis in polymyalgia rheumatica. 6<sup>th</sup> Central European Congress of Rheumatology, Bled, Slovakia, 2006.
23. Brózik Márta, Böhm Ute, Schmidt Zsuzsa, Csiki Judit, Márkus Ilona, Polgár Anna, Seszták Magdolna, Szűts Ildikó, Hódinka László, Ortutay Judit, Hittner György, Balogh Zsolt, Bálint Géza, Gaál Mariann, Korda Judit, Bálint Péter, ifj Gergely Péter, Szongoth Mariann, Merétey Katalin : Anti-citrullinált peptid specifikus autoantitestek előfordulásának gyakorisága kötőszöveti betegségekben. Magyar Reumatológia, 48: . 2006/1 (közlés alatt)
24. Magyar A, Brózik M, Hudecz F, Merétey K: Study on the role of citrullin in epitopes targeted by antibodies of patients with rheumatoid arthritis. (közlésre benyújtva):J Peptide Science IF: 1,45

