



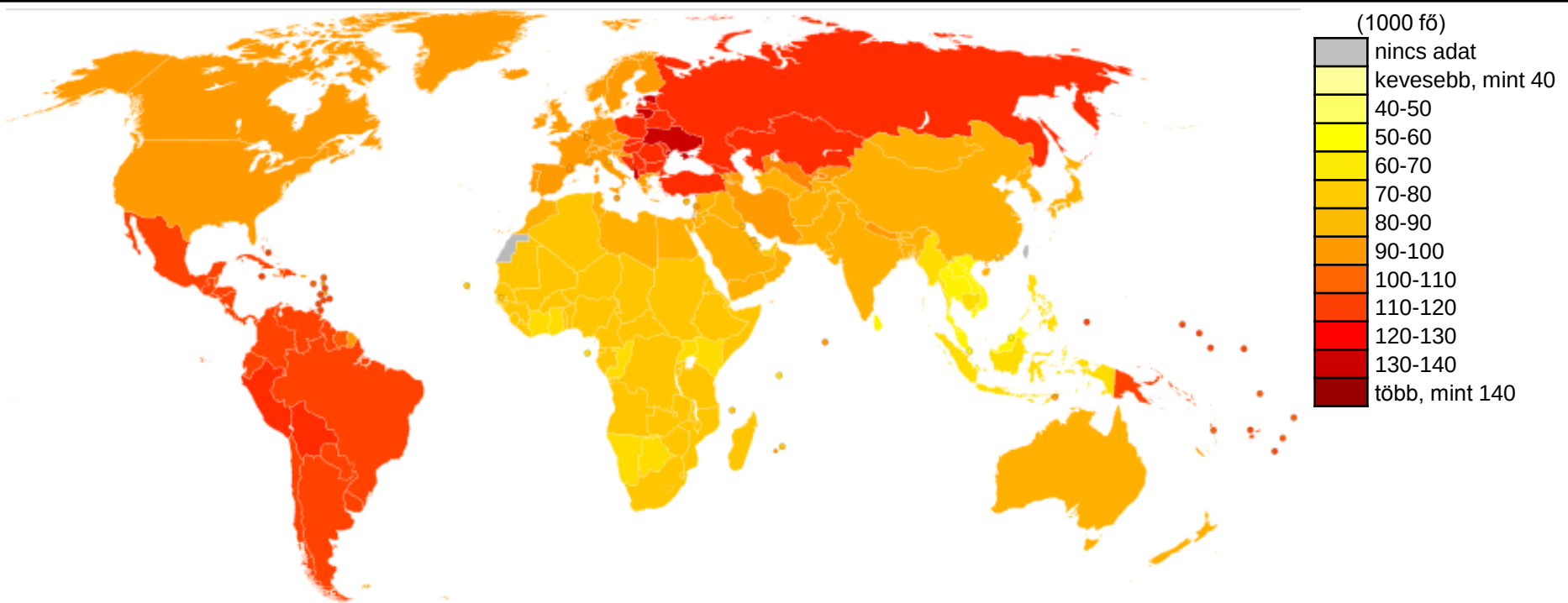
Korunk betegsége: a Rheumatoid Arthritis

Babos Fruzsina

Dr. Magyar Anna

2011.12.09.

Rheumatoid Arthritis



World Health Organization (2004)

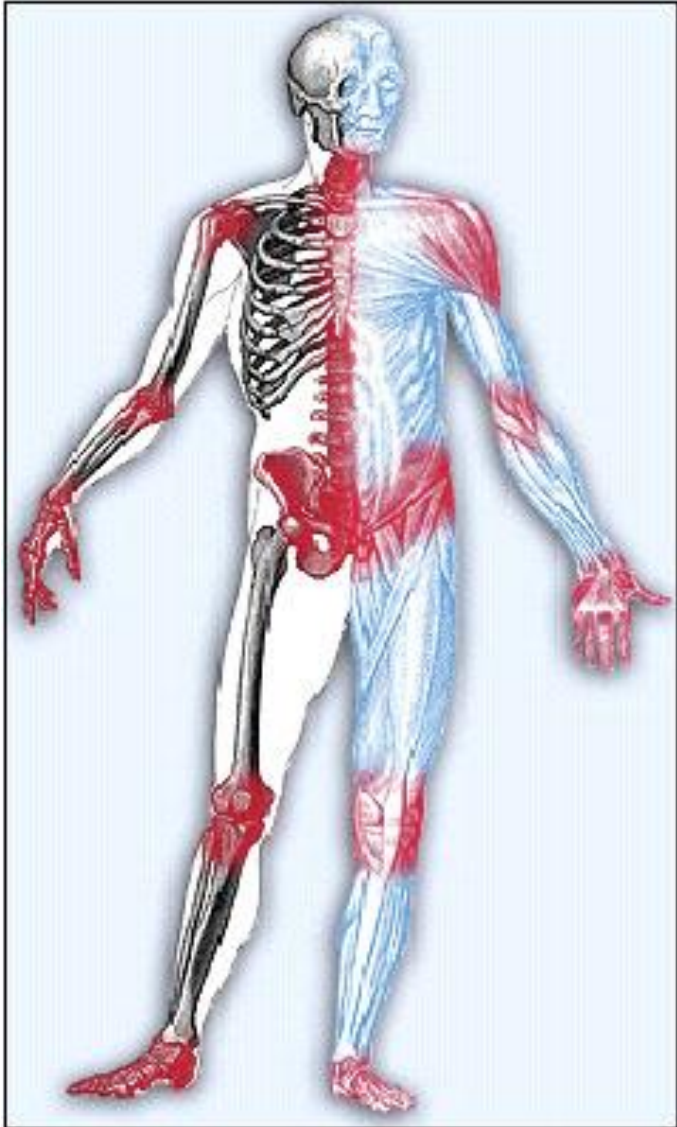
Előfordulás

- népesség 1-2 %
- 35-55 év között a leggyakoribb
- nők : férfiak = 3:1

Kiváltó tényezők

- lelki trauma, időjárási tényezők, dohányzás
- kórokozók, baktériumok, vírusok, meghűlés
- családon belüli halmozódás gyakori

Rheumatoid Arthritis



www.topworldofhealth.blogspot.com



www.paleovillage.com

Rheumatoid Arthritis

- Kórlefolyás** - a betegek 5%-a spontán gyógyul
- a nagyobb részének állapota változó
 - 10 % tolókcocsiba kerül
 - élettartam 10 évvel csökken
 - a terhesség az RA-t jótékonyan befolyásolja

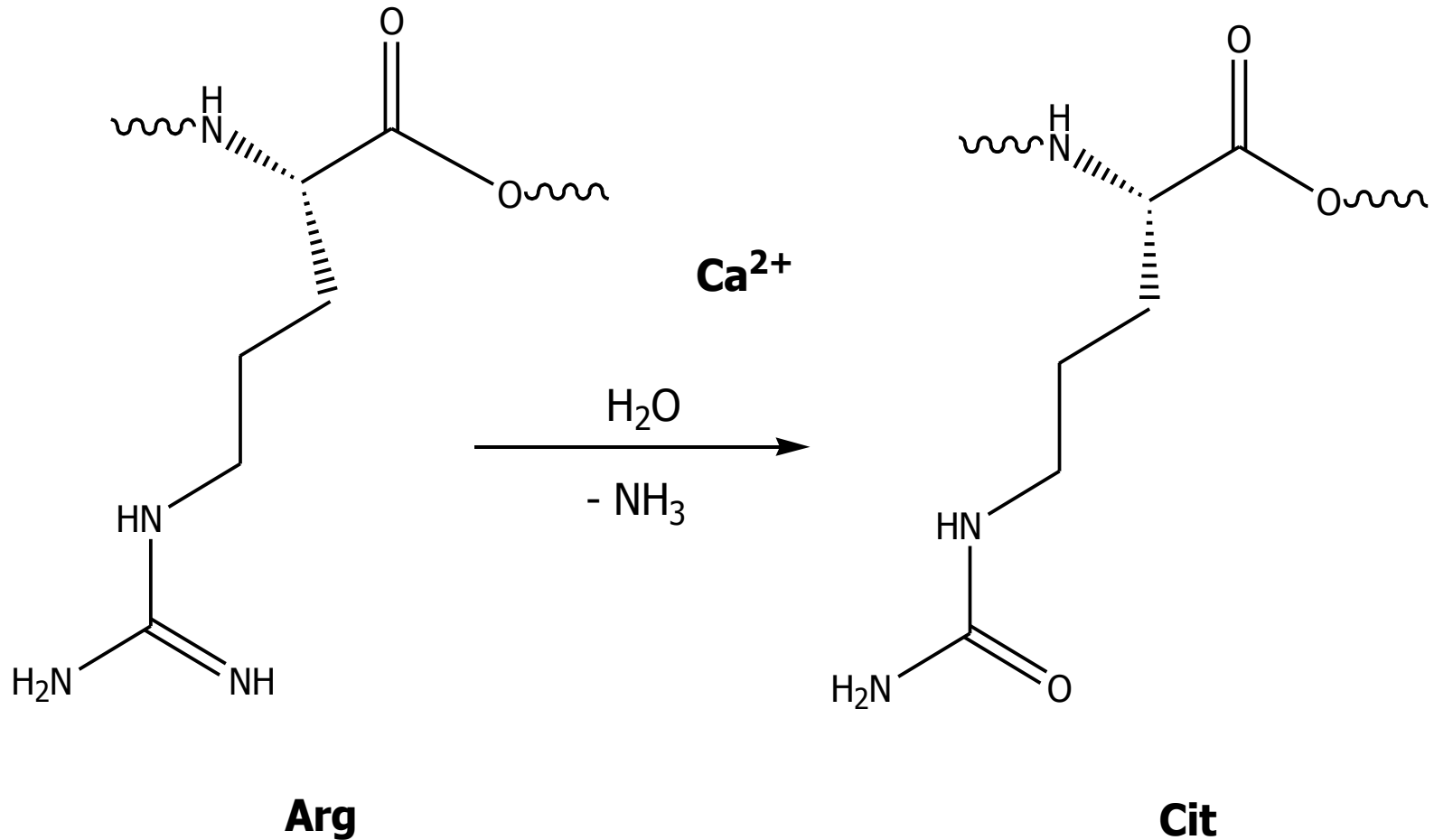


- Terápia*** - lelki – gyógytorna, balneoterápia
- gyógyszeres - disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)
kezdeti stádiumban: nem szteroid gyulladás gátlók
fájdalom, gyulladás esetén: szteroid kezelés
kifejlett stádiumban: bázis kezelés
 - biológiai terápiák
 - műtéti beavatkozás: ortopédsebészeti műtét

Gondozás, rehabilitáció

*Felson, D.T., Anderson, J.J., *Arthritis Rheum.* 38(6), 727-35. (1995)

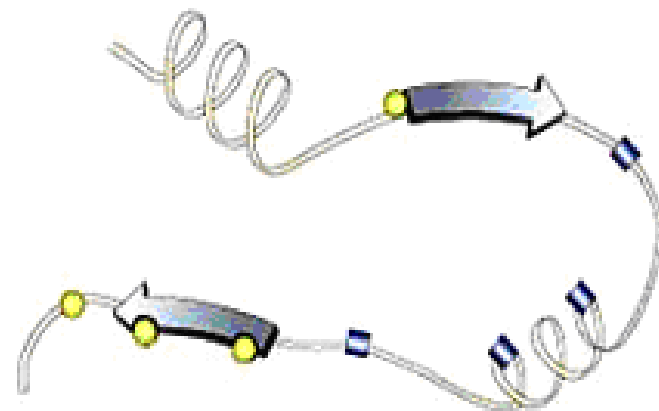
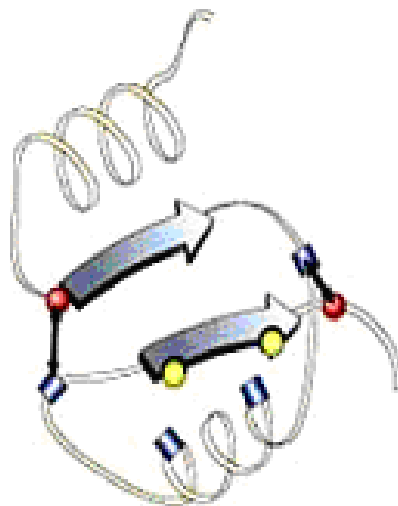
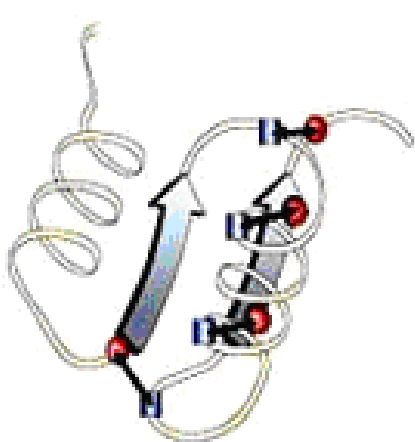
Peptidil-arginin deimináz (PAD) enzim



Yamada, R., Suzuki, A., Chang, X., Yamamoto, K. *Bioscience* 10, 54-64 (2005)

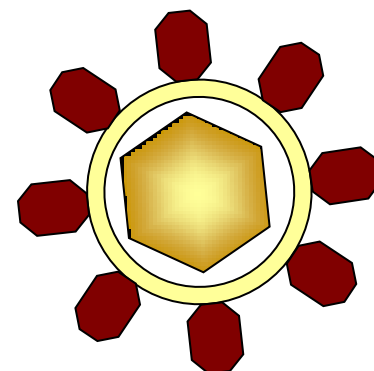
Yamada, R. *Autoimmunity Reviews* 4, 201-206 (2005)

A fehérjék szerkezete megváltozik



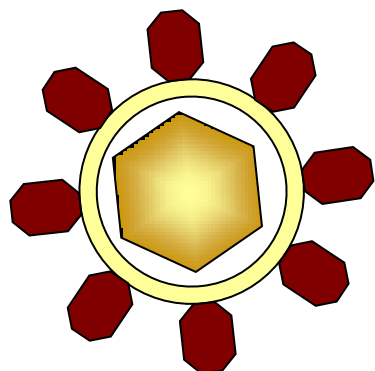
savas oldalláncú fehérje ■ ↔ ● Arginin
● Citrullin

antigén

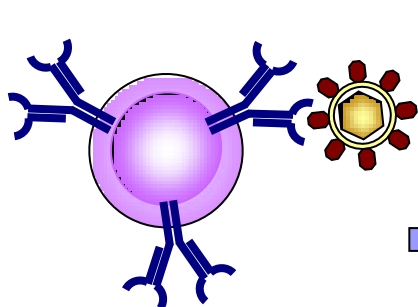


Yamada, R., Suzuki, A., Chang, X., Yamamoto, K. *Bioscience* 10, 54-64 (2005)

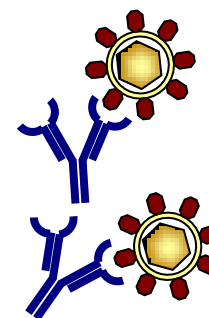
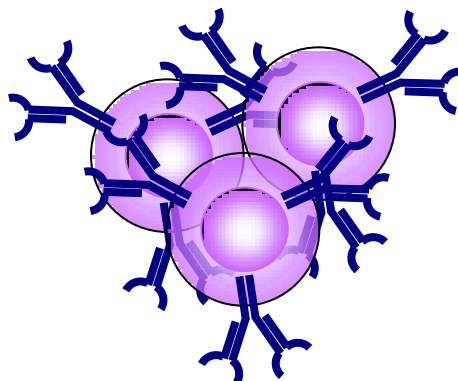
Yamada, R. *Autoimmunity Reviews* 4, 201-206 (2005)



antigén



autoreaktív B-sejt



autoantitest

Autoantitestek a RA-ben

Autoantitestek megjelenése alapján

- rheumatoid faktor (RF)

Autoantitestek a RA-ben

Autoantitestek megjelenése alapján

- ~~rheumatoid faktor (RF)~~
 - betegek 70-80%-nál
 - egészségesek 15%-nál is

Autoantitestek a RA-ben

Autoantitestek megjelenése alapján

- ~~rheumatoid faktor (RF)~~

- betegek 70-80%-nál
- egészségesek 15%-nál is

- anti citrullinált protein/peptid antitest (ACPA)*



- specificitás: 95%
- érzékenység: 70%

Antigének a RA-ben

- Filaggrin¹: filamentum asszociált fehérje
- Vimentin²: citoskeletális fehérje
- Fibrin³: véralvadásban szerepet játszó rostos fehérje
- Kollagén⁴: bőrben, csontban és kötőszövetben található rostos fehérje

¹ Sebbag, M., Simon, M., Vincent, C., Masson-Bessiere, C., Girbal, Durieux, J., Serre, G. *Clin. Invest.* 95, 2672-2679 (1995)

² Vossenaar, E.R., Despres, N., Lapointe, E., Heijden, A., Lora, M., Senshu, T., Venrooij, W.J., Menard, H.A., *Arthritis Res. Ther.*, 6(2), 86-89 (2004)

³ Masson-Bessie`re, C., Sebbag, M., Girbal-Neuhauser, E., Nogueira, L., Vincent, C., Senshu, T., Serre, G. *Journ. Immun.*, 166, 4177-4184 (2001)

⁴ Koivula, M.K., Heliövaara, M., Ramberg, J., Knekt, P., Rissanen, H., Palosuo, T., Ristel, J. *Ann. Rheum. Dis.*, 66(11), 1450-1455 (2007)

Fibrin

1. célfehérje kiválasztása^{1,2}
2. epitópkeresés³
3. minimál epitópkeresés – tűhegyszintézis⁴
4. „fordított” ELISA⁴
5. epitópok kiválasztása
6. biotinált epitópok szintézise
7. indirekt ELISA

¹ Nogueira, L., Sebbag, M., Chapuy-Regaud, S., Clavel, C., Fournié, B., Cantagrel, A., et al. *Arthritis Res* 4(4), 90 (2002).

² Vander Cruyssen, B., Cantaert, T., Nogueira, L., Clavel, C., De Rycke, L., Dendoven, A., et al. *Arthritis Res Ther* 8, R122 (2006).

³ Sebbag et al., *Eur. J. Immunol.*, 36(8), 2250-2263 (2006).

⁴ Iobagiu, C., **Magyar, A.**, Nogueira, L., Cornillet, M., Sebbag, M., Arnaud, J., **Hudecz, F.**, Serre, G. *J. Autoimmunity*, doi:10.1016/j.jaut.2011.07.003 (2011)

Filaggrin

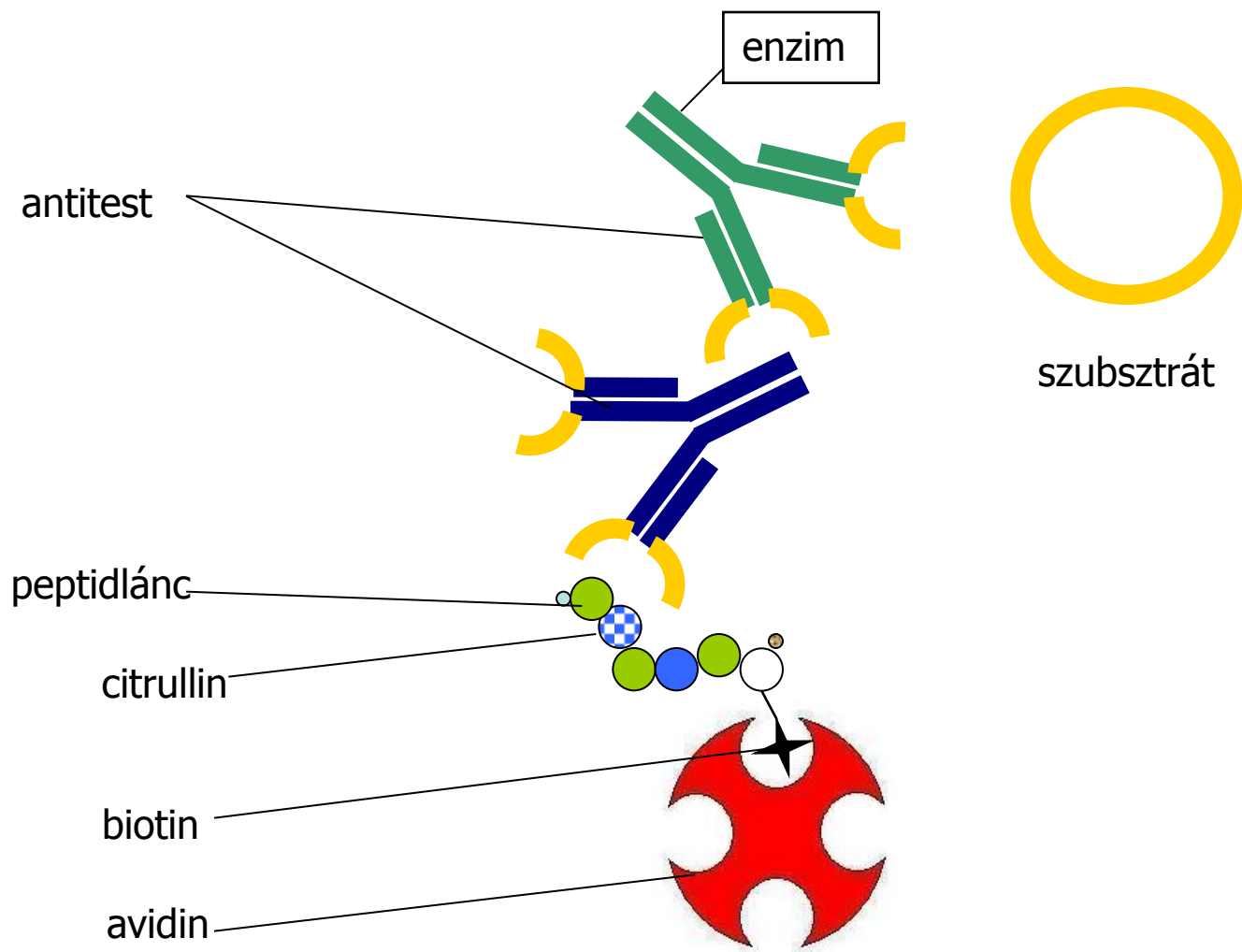
1. célfehérje kiválasztása¹
2. epitópkeresés²
3. minimál epitópkeresés – tűhegyszintézis³
4. „fordított” ELISA vizsgálatok³
5. epitópok kiválasztása
6. biotinált epitópok szintézise
7. indirekt ELISA vizsgálatok
8. szerkezet vizsgálatok - CD

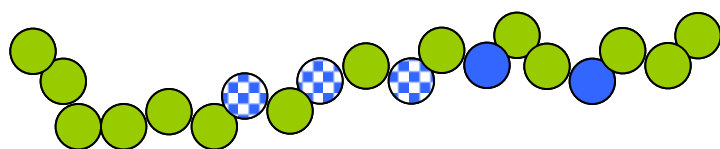
¹ Sebbag, M., Simon, M., Vincent, C., Masson-Bessiere, C., Girbal, Durieux, J., Serre, G. *Clin. Invest.* 95, 2672-2679 (1995)

² Schellekens, G.A., de Jong, B.A.W., van den Hoogen, F.H.J., van de Putte, L.B.A., van Venrooij, W.J. *J. Clin. Invest.* 101, 273-281 (1998)

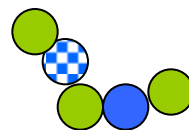
³ **Magyar, A., Uray, K.,** Szakonyi, J., Brózik, M., Rojkovich, B., Gergely, P., **Hudecz, F.** *Peptides 2000, Proceedings of 26th European Peptide Symposium.* (Ed.: Martinez, J., Fehrentz, J-A.) EDK, Paris, France, 679-680 (2001)

ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay)





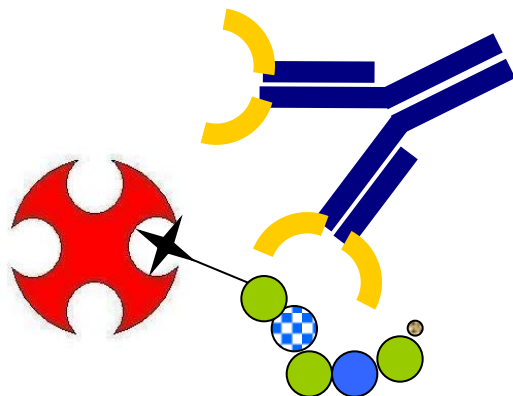
SHQESTXGXSGRSGRSGS



TXGRS*

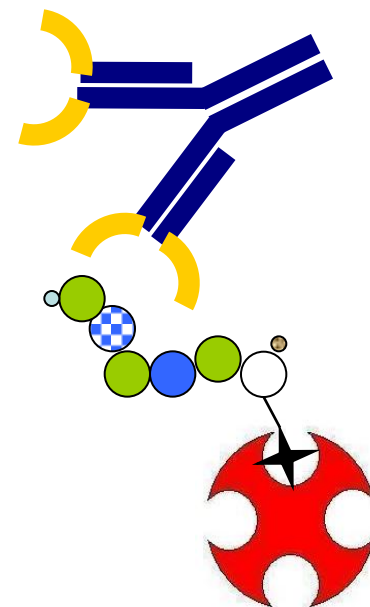
⊗ = X: citrullin

● = R: arginin



N-terminális biotinálás

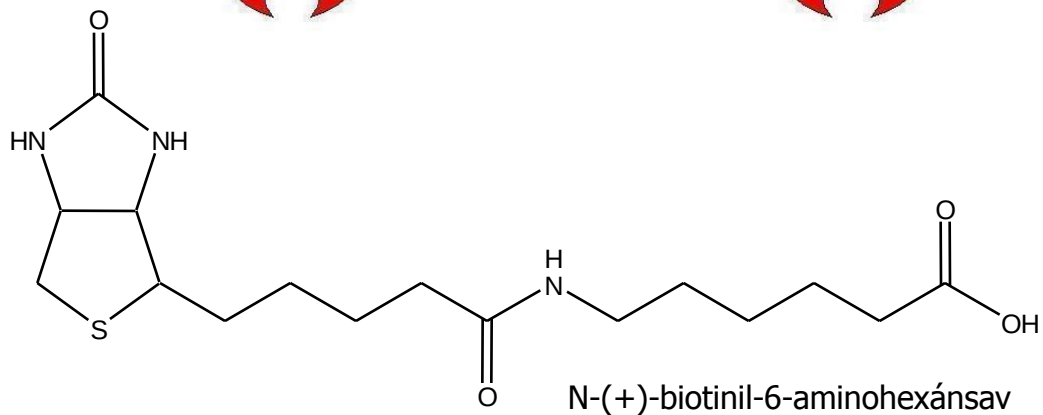
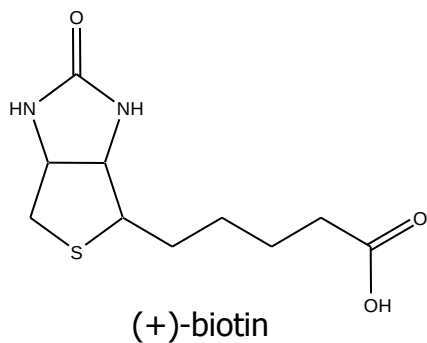
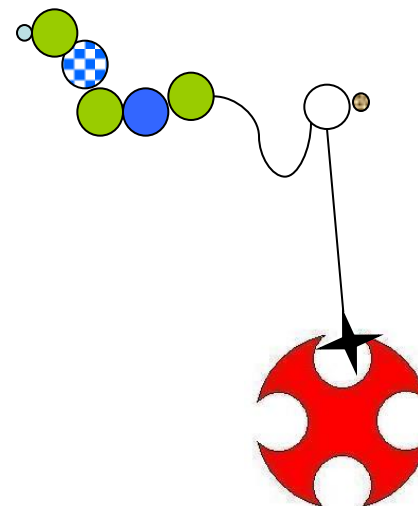
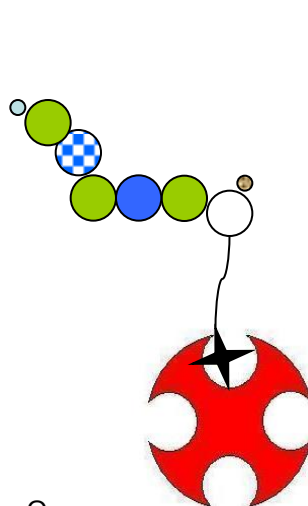
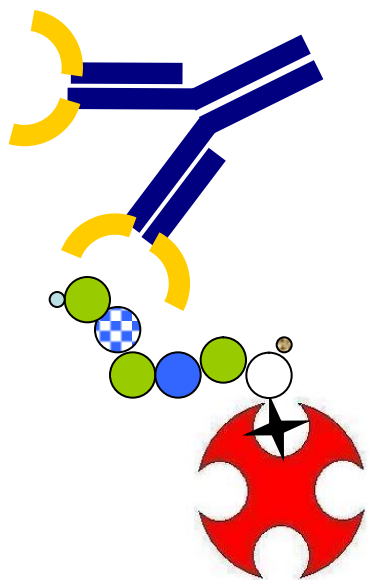
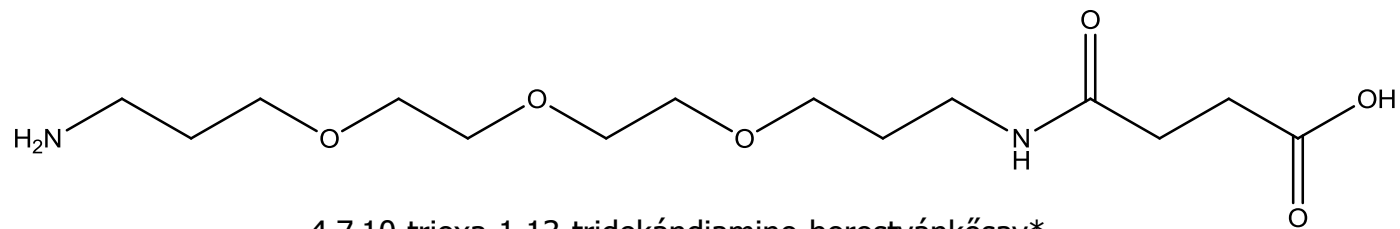
?



C-terminális biotinálás

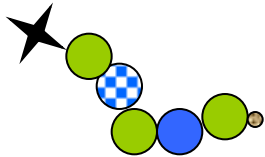
Schellekens, G.A., de Jong, B.A.W., van den Hoogen, F.H.J., van de Putte, L.B.A., van Venrooij, W.J. *J. Clin. Invest.* 101, 273-281 (1998)

***Magyar, A.**, Brózik, M., **Hudecz, F.** *Collection Symposium Series Biologically Active Peptides*, 13, 80-8 (2011)

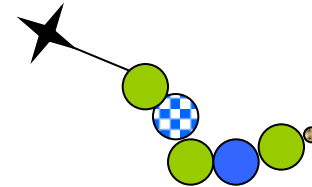


* **Bartos, Á., Uray, K., Hudecz, F.** *Biopolymer: Peptide Science* 92, 110-115 (2009); **Bartos, Á., Hudecz, F., Uray, K.** *Tetrahedron Letters* 50, 2661-2663 (2009)

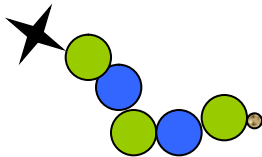
N-terminálison biotinált származékok



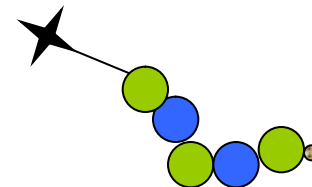
biotinil-**TXGRS**-NH₂



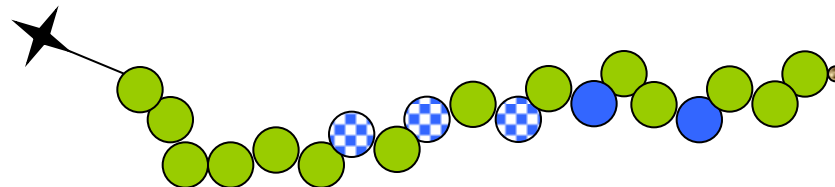
biotinil-6-aminohexanoil-**TXGRS**-NH₂



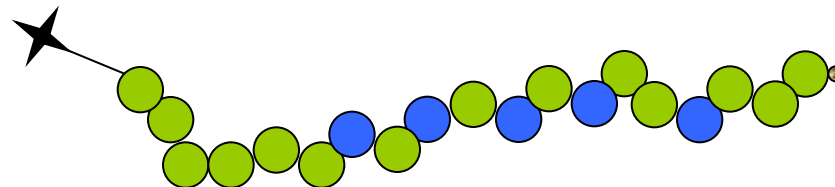
biotinil-**TRGRS**-NH₂



biotinil-6-aminohexanoil-**TRGRS**-NH₂

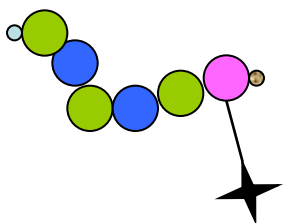


biotinil-6-aminohexanoil-**SHQESTXGXSGRSGS**-NH₂

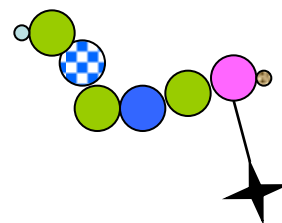


biotinil-6-aminohexanoil-**SHQESTRGRSGRSGS**-NH₂

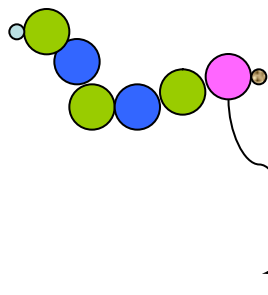
C-terminálison biotinált származékok



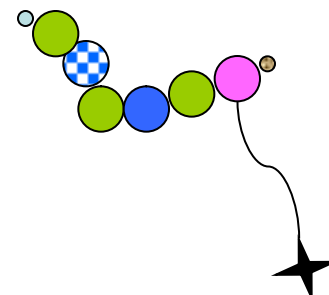
Ac-**TRGRSK**(biotinil-6-aminohexanoil)-NH₂



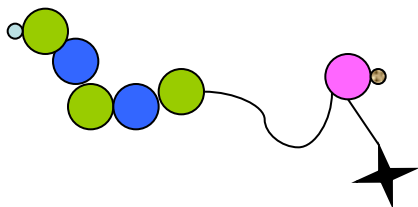
Ac-**TXGRSK**(biotinil-6-aminohexanoil)-NH₂



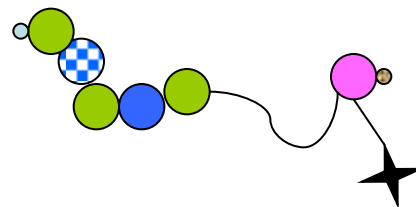
Ac-**TRGRSK**(biotinil-Ttds)-NH₂



Ac-**TXGRSK**(biotinil-Ttds)-NH₂

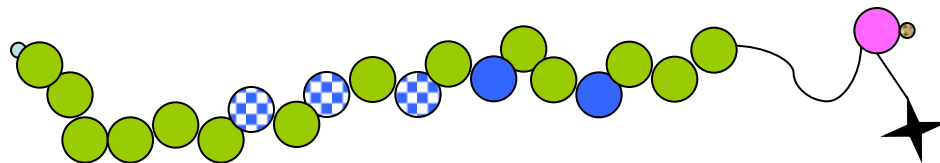


Ac-**TRGRS**-Ttds-**K**(biotinil-6-aminohexanoil)-NH₂

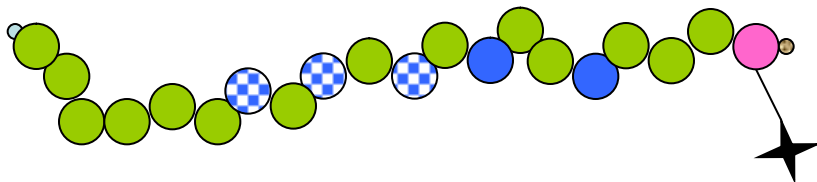


Ac-**TXGRS**-Ttds-**K**(biotinil-6-aminohexanoil)-NH₂

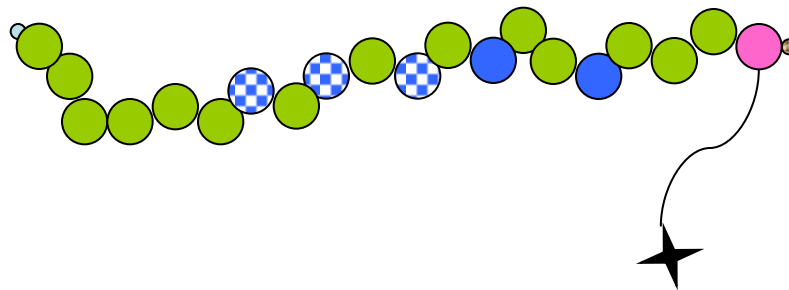
C-terminálison biotinált származékok



Ac-**SHQESTXGXSXGRSGRSGS**-Ttds-**K**(biotinil-6-aminohexanoil)-NH₂



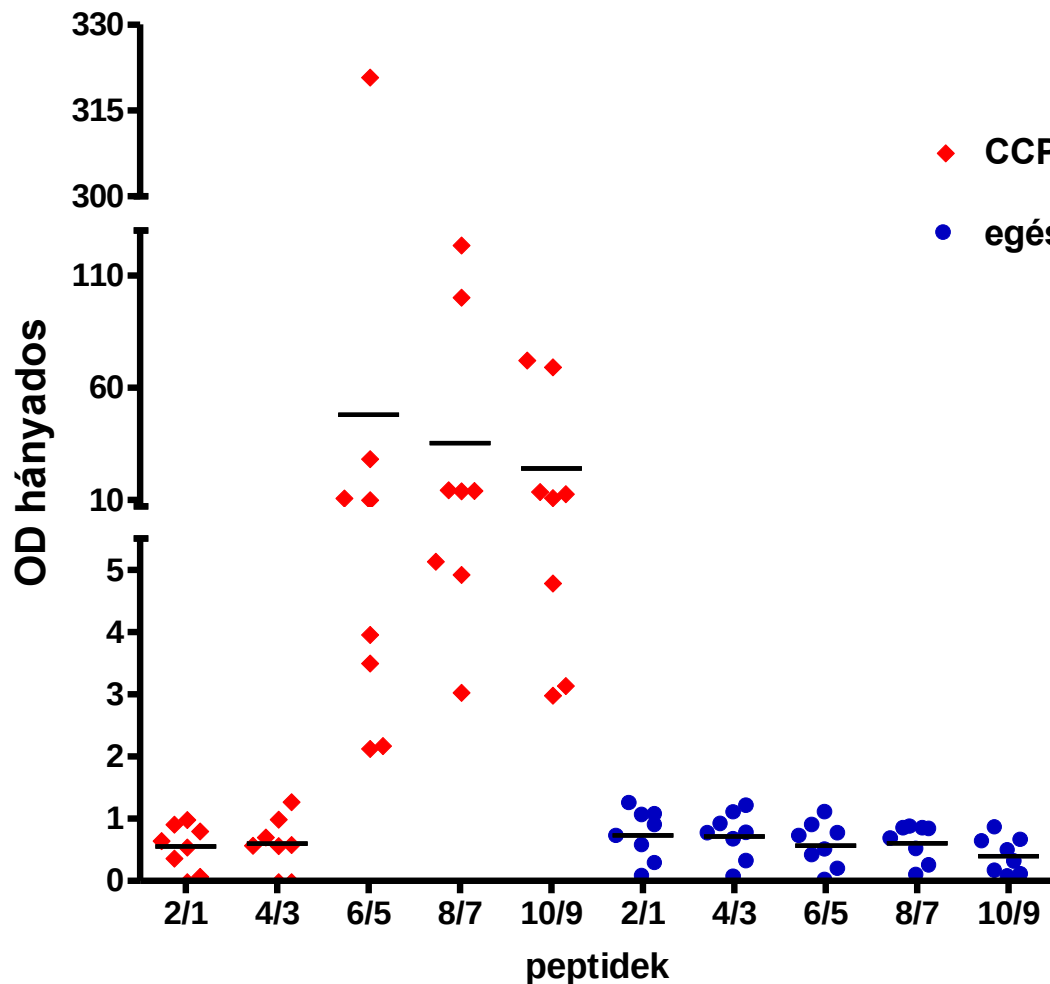
Ac-**SHQESTXGXSXGRSGRSGSK**(biotinil-6-aminohexanoil)-NH₂



Ac-**SHQESTXGXSXGRSGRSGSK**(biotinil-Ttds)-NH₂

5-mer filaggrin-epitóp analógok kötődés-vizsgálata

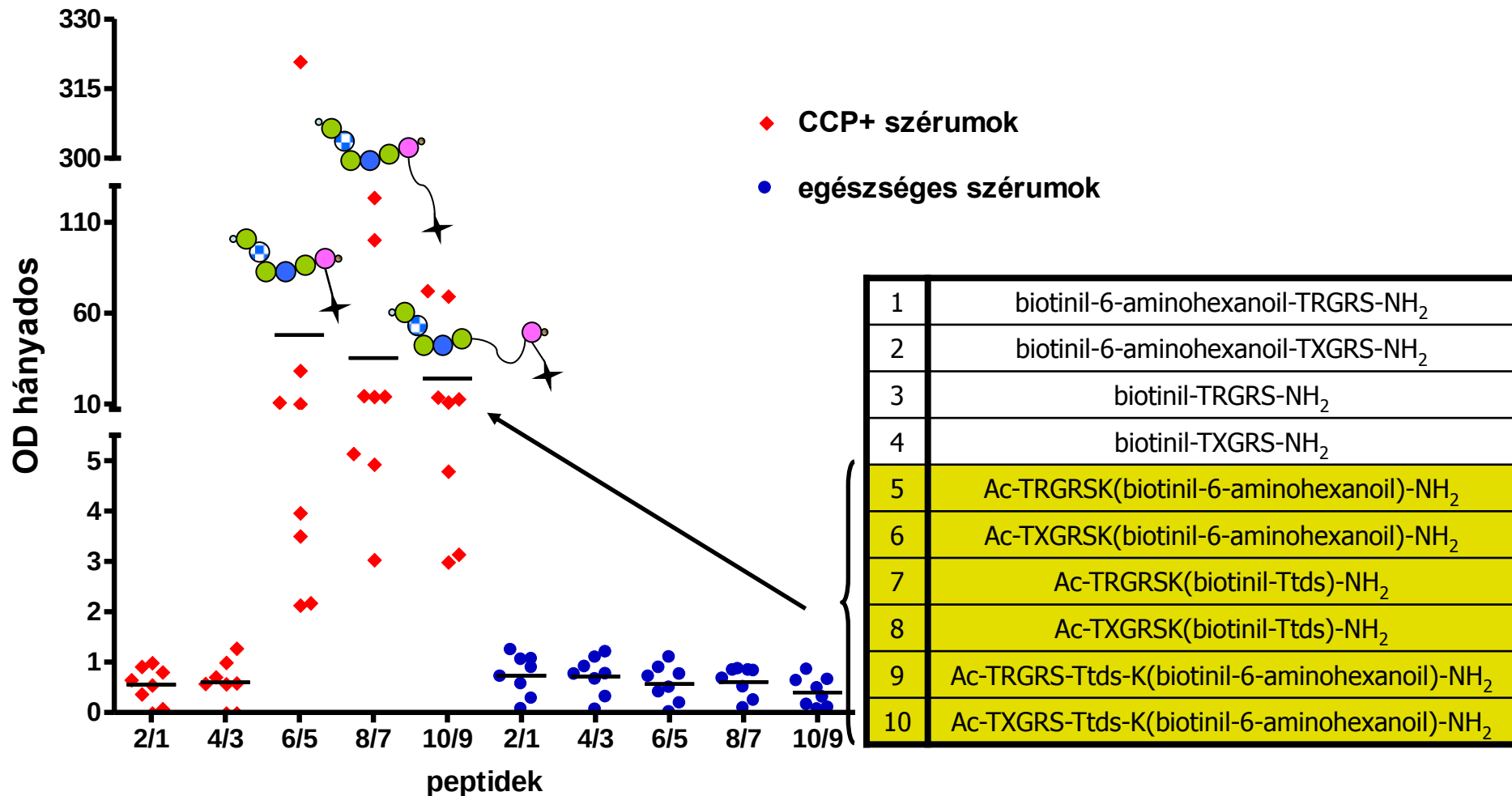
ELISA vizsgálatok eredménye:



1	biotinil-6-aminohexanoil-TRGRS-NH ₂
2	biotinil-6-aminohexanoil-TXGRS-NH ₂
3	biotinil-TRGRS-NH ₂
4	biotinil-TXGRS-NH ₂
5	Ac-TRGRSK(biotinil-6-aminohexanoil)-NH ₂
6	Ac-TXGRSK(biotinil-6-aminohexanoil)-NH ₂
7	Ac-TRGRSK(biotinil-Ttds)-NH ₂
8	Ac-TXGRSK(biotinil-Ttds)-NH ₂
9	Ac-TRGRS-Ttds-K(biotinil-6-aminohexanoil)-NH ₂
10	Ac-TXGRS-Ttds-K(biotinil-6-aminohexanoil)-NH ₂

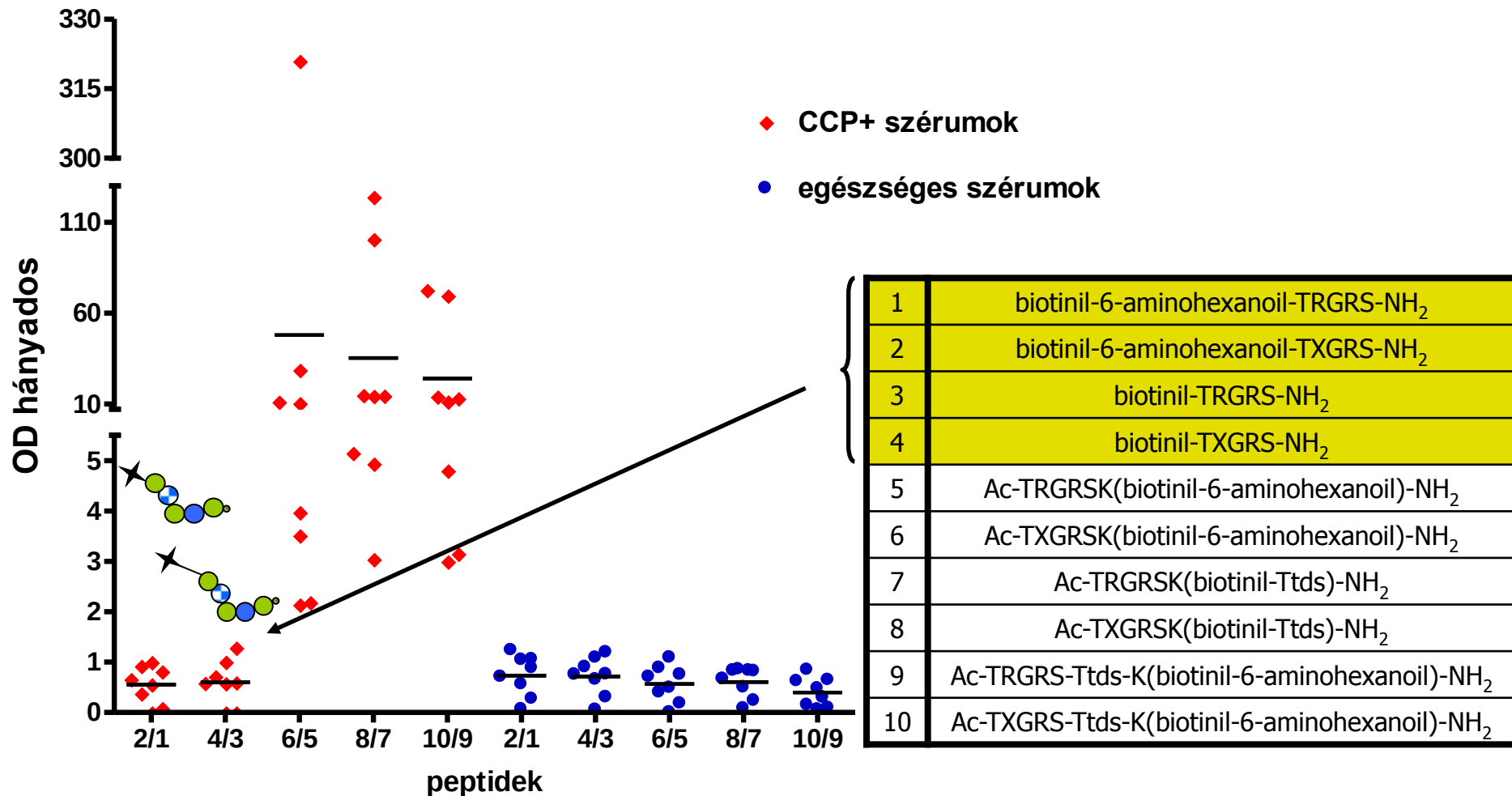
5-mer filaggrin-epitóp analógok kötődés-vizsgálata

ELISA vizsgálatok eredménye:



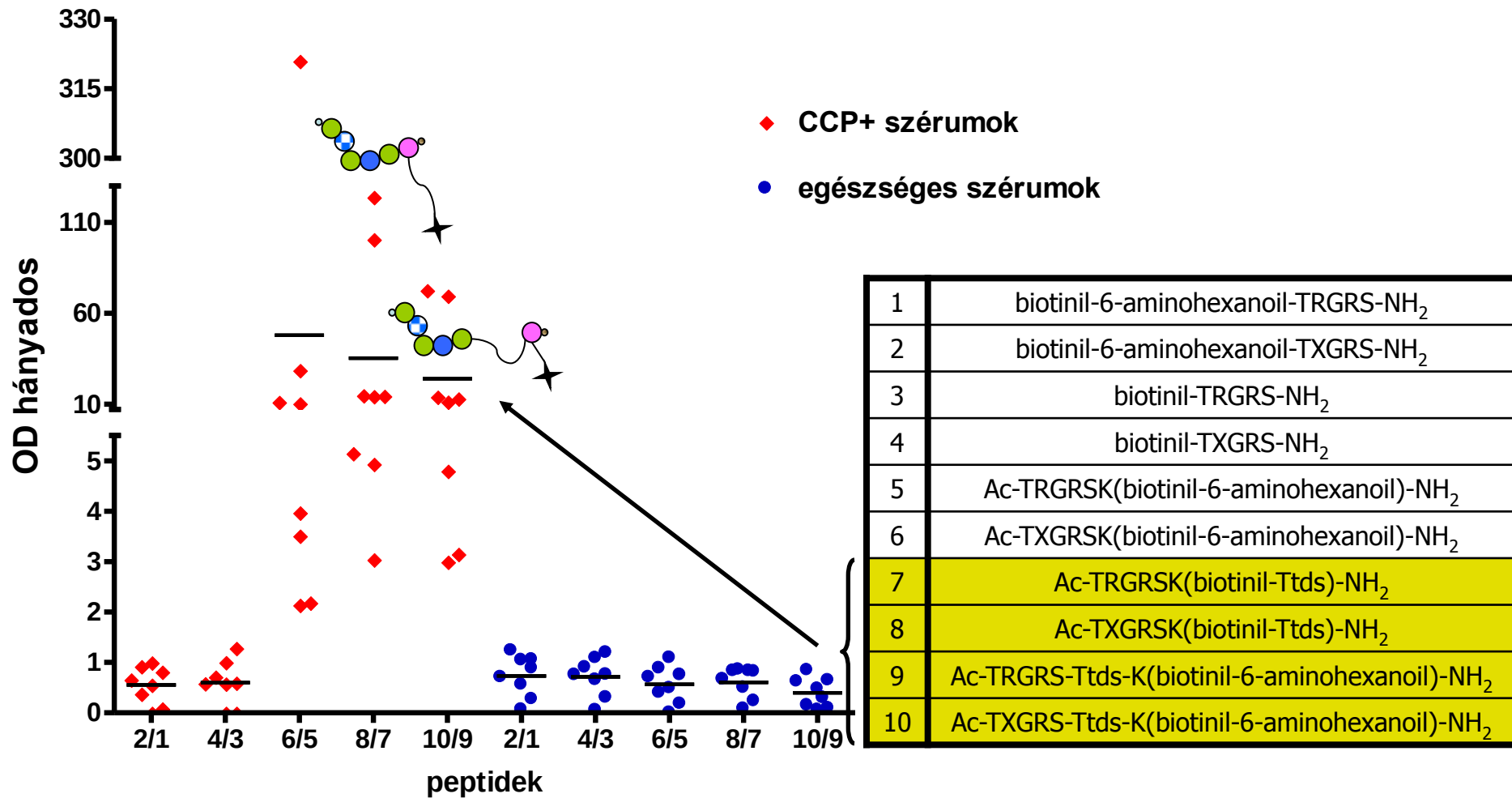
5-mer filaggrin-epitóp analógok kötődés-vizsgálata

ELISA vizsgálatok eredménye:



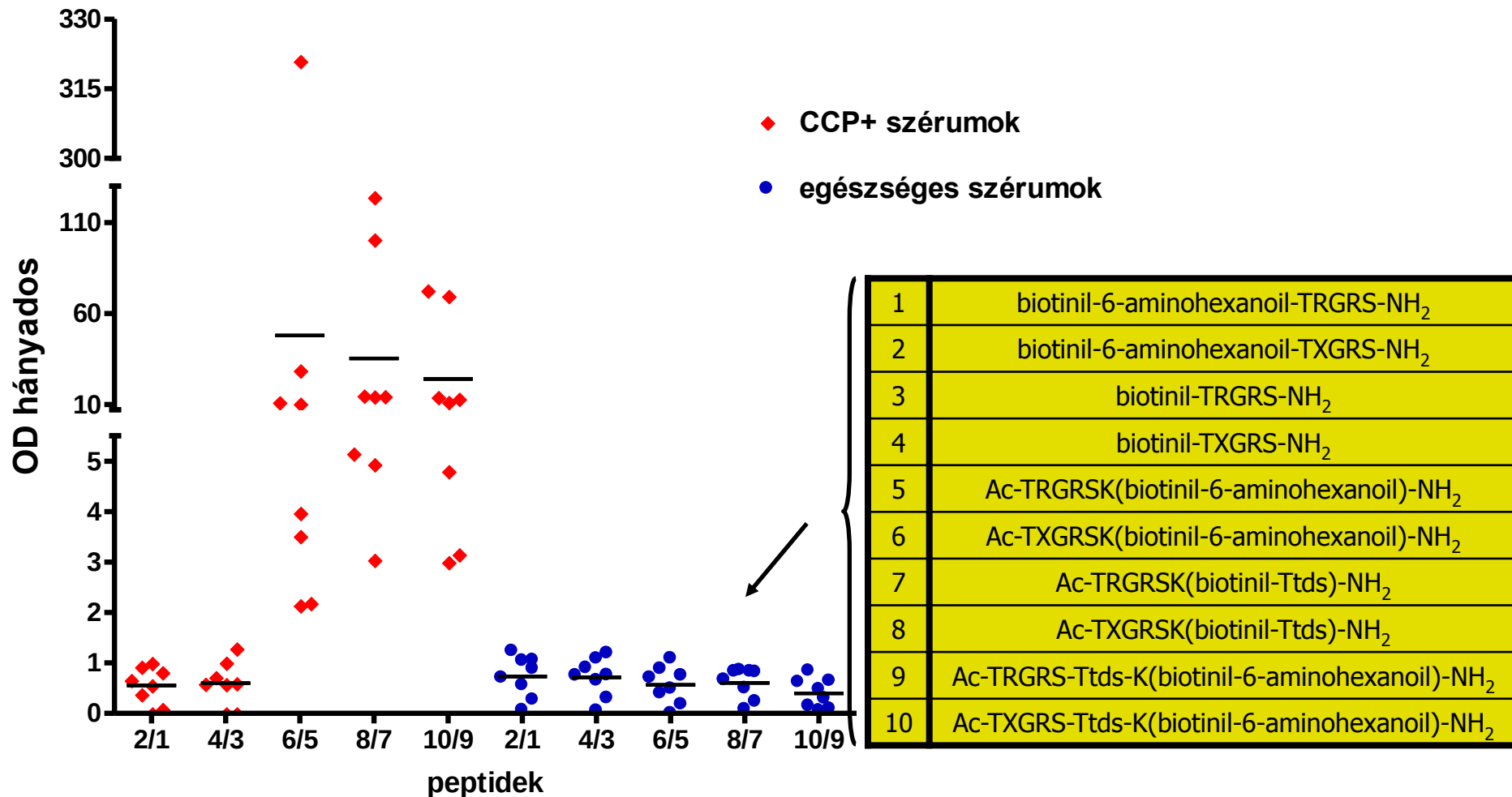
5-mer filaggrin-epitóp analógok kötődés-vizsgálata

ELISA vizsgálatok eredménye:



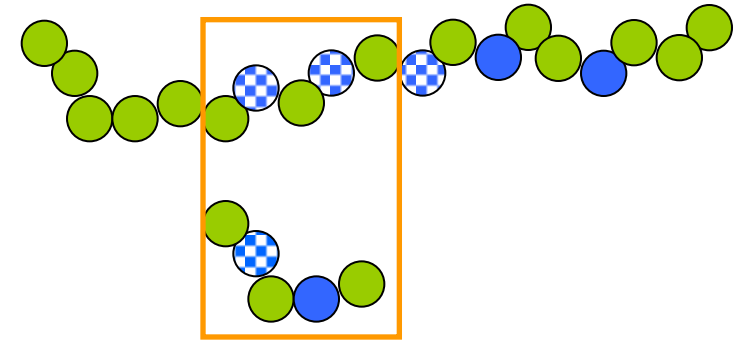
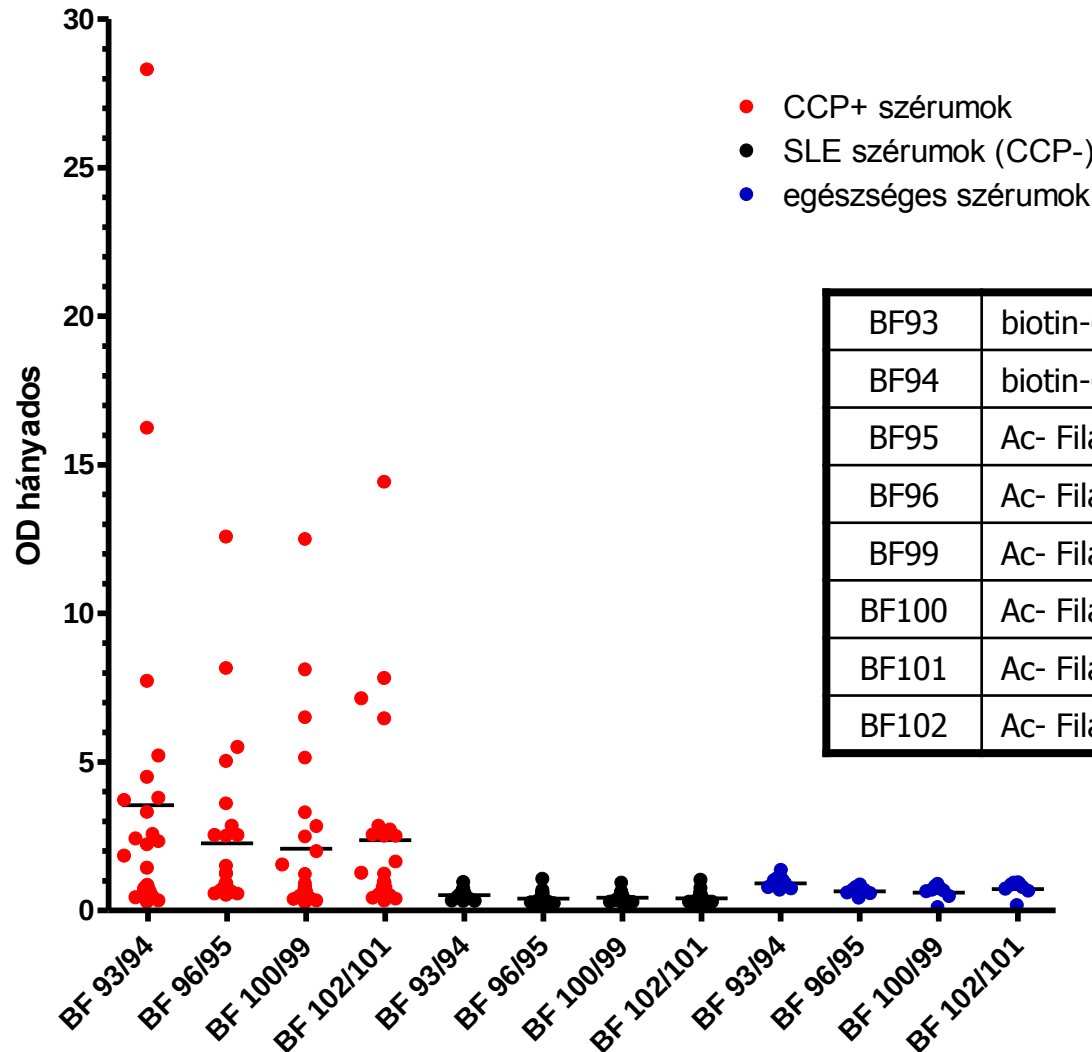
5-mer filaggrin-epitóp analógok kötődés-vizsgálata

ELISA vizsgálatok eredménye:



19-mer filaggrin-epitóp analógok kötődés-vizsgálata

ELISA vizsgálatok eredménye:



BF93	biotin-6-aminohexanoil- Filaggrin ³⁰⁶⁻³²⁴ RRR -NH ₂
BF94	biotin-6-aminohexanoil- Filaggrin ³⁰⁶⁻³²⁴ XXX -NH ₂
BF95	Ac- Filaggrin ³⁰⁶⁻³²⁴ RRR -K(biotin-6-aminohexanoil)-NH ₂
BF96	Ac- Filaggrin ³⁰⁶⁻³²⁴ XXX -K(biotin-6-aminohexanoil)-NH ₂
BF99	Ac- Filaggrin ³⁰⁶⁻³²⁴ RRR -K(Ttds-biotin-6-aminohexanoil)-NH ₂
BF100	Ac- Filaggrin ³⁰⁶⁻³²⁴ XXX -K(Ttds-biotin-6-aminohexanoil)-NH ₂
BF101	Ac- Filaggrin ³⁰⁶⁻³²⁴ RRR -Ttds-K(biotin-6-aminohexanoil)-NH ₂
BF102	Ac- Filaggrin ³⁰⁶⁻³²⁴ XXX -Ttds-K(biotin-6-aminohexanoil)-NH ₂

SLE = szisztémás lupus erythematosus

Köszönetnyilvánítás



ELTE Immunológiai Tanszék
Dr. Sármay Gabriella
Szarka Eszter
Pozsgay Judit

CELL_KOM (ELTE Regionális Tudásközpont)



Nemzeti Innovációs Hivatal

RAPEP_09 (OMFB-00135/2010)



OTKA-A08-CK 80689

CNRS-Toulouse III Université

Dr. Guy Serre

Dr. Leonor Nogueira

Dr. Mireille Sebbag

Martin Cornillet



Université
de Toulouse



Köszönöm a figyelmet!



P.A. Renoir fényképe és önarcképe



Van Gogh

