

DOKTORI (PHD)-ÉRTEKEZÉS

TÉZISEK

**Non-HLA hajlamosító gének és polimorfizmusaik vizsgálata magyar
rheumatoid arthritis betegpopulációban**

FARAGÓ BERNADETT

Témavezető: Dr. MELEGH BÉLA

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Genetikai Intézet



PÉCS, 2010.

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	3
1. BEVEZETÉS	4
1.1. AZ AUTOIMMUN BETEGSÉGEKRŐL ÁLTALÁBAN.....	4
1.2. RHEUMATOID ARTHRITIS	5
1.2.1. A rheumatoid arthritis klinikai képe.....	5
1.2.2. Szerológiai jellemzők.....	5
1.2.3 A rheumatoid arthritis etiológiája.....	7
1.2.3.1. Környezeti faktorok	7
1.2.3.2. Genetikai faktorok	8
1.2.3.2.1. A HLA génkomplex	8
1.2.3.2.2. Egyéb hajlamosító gének	9
2. VIZSGÁLATI CÉLKITŰZÉSEK	10
2.1. GENETIKAI VARIÁNSOK	10
2.1.1. PADI4 gén variánsai által kódolt haplotípusok.....	10
2.1.2. PTPN22 gén, 1858C/T variáns	11
2.1.3. CTLA4 gén, +49A/G és CT60 variánsok.....	12
2.1.4. IL-23R gén rs10889677C/A, rs2201841T/C és rs1884444G/T variánsai.....	13
3. BETEGEK ÉS VIZSGÁLATI MÓDSZEREK	14
3.1. A VIZSGÁLT BETEGANYAG	14
3.2. SZEROLÓGIAI JELLEMZÉS	14
3.3. GENOTÍPUS ELEMZÉS	15
3.3.1. PADI4 gén variánsai által kódolt haplotípusok.....	15
3.3.2. PTPN22 gén, 1858C/T variáns	17
3.3.3. CTLA4 gén, A+49G és CT60 variánsok.....	18
3.3.4. IL-23R gén rs10889677C/A, rs2201841T/C és rs1884444G/T variánsok.....	18
3.4. STATISZTIKAI ANALÍZIS.....	19
4. EREDMÉNYEK.....	20
4.1. PADI4 GÉN VARIÁNSAI ÁLTAL KÓDOLT HAPLOTÍPUSOK	20
4.2. PTPN22 GÉN, 1858C/T VARIÁNS.....	23
4.3. CTLA4 GÉN, +49A/G ÉS CT60 VARIÁNSOK.....	25
4.4. IL-23R GÉN RS10889677C/A, RS2201841T/C ÉS RS1884444G/T VARIÁNSOK.....	28
5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK.....	31
6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA	35
7. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK	36
8. CSATLAKOZÓ KÖZLEMÉNYEK	37
9. IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK.....	39
10. IRODALOMJEGYZÉK.....	42
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	62

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

RA:	Rheumatoid arthritis
RF:	Rheumatoid factor
IgG:	Immunglobulin-G
anti-CCP:	Ciklikus citrullinált peptid elleni antitest
HLA:	Humán leukocita antigén
MHC:	Fő szövetkompatibilitási komplex (major histocompatibility complex)
IL-1:	Interleukin-1
TNF α :	Tumor-nekrózis-faktor- α
IFN γ :	Interferon- γ
NFKBIL1:	Nukleáris faktor kappa-B inhibitor-szerű 1 gén
STAT4:	Szignáltranszdukciós és transzkripcióaktivátor 4 gén (signal transducer and activator of transcription 4 gene)
PADI:	Peptidil-arginin-deimináz
MIM:	Mendelian inheritance in man (ld.: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/)
PTPN22:	Protein tirozin foszfatáz gén
Lyp:	Lymphoid-specifikus foszfatáz
Csk:	C-src protein-tirozin-kináz
CTLA4:	Citotoxikus T lymphocita-asszociált antigén
UTR:	Le nem fordítódó régió (untranslated region)
SNP:	Egyponos nukleotid polimorfizmus (single nucleotide polymorphism)
IL-23:	Interleukin-23
IL23R:	Interleukin-23 receptor
IBD:	Gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel diseases)
EDTA:	Etiléndiamin-tetraecetsav
PCR:	Polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)
dNTP:	Didezoxi-nukleotid-trifoszfát
RFLP:	Restrikciós fragment-hosszúság polimorfizmus (restriction fragment length polymorphism)

1. BEVEZETÉS

1.1. *Az autoimmun betegségekről általában*

Az autoimmunitás mint biológiai jelenség az élő működés egyik lényegi és elválaszthatatlan részét képezi¹. Annak ellenére, hogy mind molekuláris és sejtszinten, mind pedig a fiziológiás szabályozás részeként folyamatosan zajlanak autoimmun reakciók a szervezetben, az emberi populációban és az állatvilágban egyaránt előfordul számos olyan súlyos - és esetleg az életet is veszélyeztető - betegség, amely a hibás immunreguláció következtében alakul ki, elsősorban az autoreaktív T-sejtek és autoantitestek rendellenes működésének eredőjeként¹.

Míthogy az autoimmunitás egy hálózatszerűen működő, sokkomponensű szabályozás eredményeként jön létre, a rendszer bármely komponensének (vagy az azt kódoló génnek) a rendellenes működése vezethet az immunrendszer normális funkciójának megváltozásához és egyben valamilyen autoimmun kórkép kialakulásához¹.

Az autoimmun betegségek mindegyikét jellemzi a saját-antigének elleni abnormális immuntolerancia, valamint a genetikai tényezők bizonyított közrejátszása a kórkép kialakulásában¹.

Az autoimmun betegségeket két csoportra oszthatjuk aszerint, hogy a szervezet egy vagy több szerve illetve szervrendszere érintett. A szervspecifikus autoimmun betegségek közé tartozik például a diabetes mellitus, a gyulladásoos bélbetegségek (colitis ulcerosa, Crohn-betegség), a psoriasis, az autoimmun thyroiditisek és számos más kórkép. A szisztémás autoimmun megbetegedések közül a leggyakoribb előfordulást a szisztémás lupus erythematosus, a szisztémás sclerosis, a Sjögren-szindróma és a rheumatoid arthritis (RA) mutatják¹.

1.2. Rheumatoid arthritis

1.2.1. A rheumatoid arthritis klinikai képe

A rheumatoid arthritis a leggyakrabban előforduló szisztémás autoimmun betegség: az átlagpopuláció mintegy 1%-át érinti, Magyarországon is²⁻⁵. Az egész világon előfordul, Afrikában azonban viszonylag ritka³. A legnagyobb prevalenciát az észak-amerikai bennszülött törzsek (Pima, Chippewa) körében mutatja³. Megfigyelések szerint a betegség 2,5-szer több nőt érint, mint férfit³.

Elsősorban a kisízületeket érintő, krónikus, gyulladós, destruktív kórkép, súlyosabb formában viszont extraarticuláris manifesztációi is lehetnek^{3,6}. Kezelés nélkül a beteg életvitele jelentősen romolhat, mozgáskorlátozottság, tartós rokkantság is bekövetkezhet¹. Általánosságban elmondható, hogy a tünetek szimmetrikusan érintik a két testfelet⁶. A tünetek közül leggyakoribbak a fájdalom, az ízületi merevség, a perifériás ízületek duzzanata, a lágy szövetek duzzanata, regionális csonttritkulás, az ízületi rés szűkülése, és a rostos ankylosis, ám a klinikai kép igen heterogén lehet^{3,6}.

A tünetek bármely életkorban jelentkezhetnek, leggyakrabban viszont a 40. és 70. életév között manifesztálódnak^{3,6}. A synovitisből eredő ízületi leépülés a betegek 70%-ánál már az első két évben bekövetkezik, és radiográfiai módszerekkel már kimutatható³. MRI-vel a betegség első négy hónapjában már felfedezhetők synoviális hipertrófiák, csontödémák és más korai erozív elváltozások³.

1.2.2. Szerológiai jellemzők

Az RA diagnosztikája a klinikum, a képalkotó- és a laboratóriumi eljárások együttes értékelésén alapszik. Habár számos szerológiai teszt elvégezhető, két olyan, a vérből könnyedén kimutatható faktorról érdemes említést tennünk, amely nagy specifitással és érzékenységgel bír a rheumás betegek esetében.

A **rheumatoid factor** (RF) olyan autoantitest, amely közvetlenül a normál emberi immunglobulin-G (IgG) Fc-régiójához kötődik, de más immunglobulin-izotípusokhoz való kapcsolódását is azonosították (IgE, IgM, IgA, IgG)⁷⁻⁸. A gyakorlatban az IgM-RF mérését szokták elvégezni⁷. Az RF a RA-betegek 75%-ában jelen van, a maradék 25%-ban ugyanakkor annak ellenére sem detektálható, hogy a beteg mutatja a RA egyéb specifikus tüneteit^{7, 9}. Ezzel ellentétben viszont különböző fertőzések és más rheumatológiai betegségek fennállásakor az RF előfordulhat egészséges (azaz nem RA-s) egyénekben is^{7,9}. Ráadásul a megfigyelések szerint a nagy mennyiségű kávéfogyasztás és a dohányzás is elősegíti a RF felhalmozódását¹⁰⁻¹¹. A faktor RA-specifitása tehát nem számottevő⁷. Az esetek csupán 19,3%-ában mutatható ki még a specifikus rheumatoid arthritis-es tünetek megjelenése előtt, így prognosztikus értéke is csekély¹². Az viszont tény, hogy az RF-szeropozitív betegek kórlefolyása gyorsabb és súlyosabb, továbbá gyakran extraarticularis manifesztáció is megfigyelhető⁹. Összegzésként elmondható, hogy az RF ELISA-teszttel való kimutatása szűrő tesztként nem alkalmazható, általában akkor bizonyul hasznosnak a vizsgálat elvégzése, ha más, RA-ra utaló tüneteket is tapasztaltak a páciensnél.

A rheumatoid faktor relatíve alacsony specifitása arra vezetett, hogy más, specifikusabb és érzékenyebb RA-autoantitestek után kutassanak.

Az **anti-ciklikus citrullinált peptid elleni antitest** (anti-CCP) olyan peptidek ellen termelődik, melyek enzimatisz átalakítás során citrullinált formába kerültek (ez egy arginin-citrullin átalakulást jelent)¹³⁻¹⁴. Az anti-CCP antitestek közvetlenül a gyulladt régióban keletkeznek, RA-ban a citrullinált fehérjék a synoviumban lokalizálódnak¹⁵⁻¹⁶. Az anti-CCP az RF-nél kisebb érzékenységgel (66,4%), ám jóval nagyobb specifitással (97,1%) rendelkező szerológiai faktor⁷. Az anti-CCP-teszt érzékenységét annak köszönheti, hogy a citrullinált peptidek elleni humorális immunválasz dysregulációjának mechanizmusa RA-specifikus^{7,16}. Az autoantitest már a korai RA-ban is 40-60% valószínűséggel kimutatható, és az RF-negatív betegek 34,5%-ában is megtalálható, főleg a betegség korai szakaszában^{8, 17-18}. Jelenléte utalhat ízületi destrukció és progresszív kórlefolyás későbbi kialakulására⁷.

Az anti-CCP és RF együttes előfordulása 28,9-szeres valószínűséggel predesztinálja az RA kialakulását az egészséges, anti-CCP-re és RF-re egyaránt szeronegatív populációhoz képest⁷.

1.2.3. A rheumatoid arthritis etiológiája

Hasonlóan más autoimmun kórképekhez, az RA kiváltásában is számos egyidejűleg érvényesülő tényező játszik szerepet¹. Egyrészt fontos a genetikai hajlam, másrészt, feltételezhető valamilyen mikrobiális ágens által kiváltott infekció szerepe is, és részt vehetnek benne valódi autoimmun mechanizmusok is¹. Minthogy az RA végső soron egy krónikus gyulladás kialakulásával jár, a betegség inkább tekinthető úgynevezett „immunoinflammatórikus” kórképnek, mint valódi autoimmun megbetegedésnek¹.

1.2.3.1. Környezeti faktorok

A kórkép kialakításában esetlegesen szerepet játszó környezeti faktorokkal kapcsolatban számos tanulmány született, ám következtetések egymásnak ellentmondóak: míg a dohányzás feltételezhetően elősegíti az RA manifesztálódását¹⁹⁻²², addig az alkohol – úgy tűnik – ezzel ellentétes hatással bír²³⁻²⁴. A kávéfogyasztás, az orális fogamzásgátlók szedése, az obezitás és az elsőfokú rokonok közötti skizofrénia előfordulása szintén növelik a hajlamot, hatásuk azonban függ a beteg szerológiai sajátosságaitól, például az anti-CCP-státusztól^{10, 25-29}. Egy dán tanulmány szerint egyedül a nőbetegek életkora a menarche idején mutat szignifikáns predispozíciót a betegségre, függetlenül a beteg anti-CCP-szerológiájától²⁷.

Számos kutató feltételez valamilyen bakteriális vagy virális infekciót az RA hátterében: leginkább a Mycobacteriumok, Streptococcusok, Proteus, Chlamydia fajok, parvovirus B19, rubeola-, és HIV-vírusok kerültek a kutatás fókuszába, de kétséget kizáróan egyikük hajlamosító mivolta sem nyert igazolást¹. Feltételezhetően csak meghatározott genetikai hátterű egyéneknél érvényesülhet egyik vagy másik infektív ágens kóroki szerepe¹.

1.2.3.2. Genetikai faktorok

Monozigóta és dizigóta ikreken végzett kutatások arra utalnak, hogy az RA kialakulásában mintegy 60%-ra tehető a genetikai faktorok szerepe³⁰⁻³¹. A fennmaradó 40%-ért a fent tárgyalt környezeti tényezők felelősek³⁰⁻³¹.

A genetikai prediszpozíció körülbelül felét teszi ki a humán leukocita antigén (*HLA*) génkomplex meghatározott variánsainak jelenléte, míg a hajlam további kialakításában illetve növelésében egymástól független gének és ezek polimorfizmusainak egyike-másika (esetleg sok különböző variáns együttes jelenléte) vesz részt¹.

1.2.3.2.1. A *HLA* génkomplex

A rheumatoid arthritis és más autoimmun betegségek genetikai hátterének kutatása során legelőször a *HLA*-génkomplex hajlamosító, és a betegség lefolyását döntően meghatározó szerepére derült fény³².

A *HLA*-gének által kódolt MHC (major histocompatibility complex)-molekulákat három osztályba sorolhatjuk³³⁻³⁴. A rheumatoid arthritis tekintetében a II. osztályba tartozó molekulákról (MHC-II.) érdemes szót ejtenünk. Ezek olyan immunoglobulin szerkezetű sejt felszíni glikoproteinek, melyek az antigén-prezentációban játszanak szerepet³⁵. Közreműködésük szükséges a humorális és celluláris immunválasz együttes kiváltásához³⁵. Leginkább a B- és aktivált T-sejtekben, valamint makrofágokban expresszálódnak³⁵.

Az MHC-II. molekulákat kódoló génlókuszokat *HLA-DR*, *DQ* és *DP* nevekkkel jelölik, és mindegyik lókusz számos alléllal rendelkezhet. A *HLA*-gének szoros kapcsoltságban állnak egymással, így egy egységként (haplotípusként) öröklődnek³⁶.

Patogenetikai szempontból a betegséggel asszociált MHC-molekulatípusok a DRB-lánc harmadik hipervariábilis régiójában egy meghatározott és erőteljesen konzervált, öt aminosavból álló szekvenciát hordoznak, melyet megosztott (shared) epitópnak nevezünk³⁷. Ezen szekvenciákat bizonyos, az RA kialakulásában feltehetőleg szerepet játszó mikroorganizmusok is hordozzák, és az antigén-prezentáció során kiemelt affinitással prezentálódnak¹.

Újabb kutatások kiderítették azonban, hogy a Gregersen-féle shared epitóp hipotézis a valóságban nem állja meg maradéktalanul a helyét, minthogy a kaukázusi népesség 45%-a hordozza a shared epitópot anélkül, hogy RA-ban szenvedne³⁸.

1.2.3.2.2. Egyéb hajlamosító gének

A rheumatoid arthritis heterogén klinikai képe arra engedett következtetni, hogy a kórkép etiológiájában a *HLA* mellett még számos más gén és azok polimorfizmusai is szerepet játszanak. Az azonosított genetikai ágensek közt elsősorban az RA patogenezisében kiemelt jelentőséggel bíró citokinek, kemokinek és ezek receptorait kódoló gének mutációit, polimorfizmusait találjuk. Ezen polimorfizmusok közül – a teljesség igénye nélkül - néhány az interleukin-1 (*IL-1*), *IL-1 promoter*, *tumor-nekrózis-faktor- α (TNF α) promoter*, az interferon- γ (*IFN γ*), *IL-3*, *IL-4*, *IL-6*, *IL-10*, *IL-12*, a *CCR5* kemokin-receptor, a *p53* tumor-szupresszor, az *NFKB1* (Nuclear factor kappa-B inhibitor-like 1 gén), és a *STAT4* (signal transducer and activator of transcription 4 gén) génekben lokalizálódik, és napjainkig ezen variánsok prediszpozáló szerepe a leginkább alátámasztott^{1, 32-33, 39}.

2. Vizsgálati célkitűzések

2.1. Genetikai variánsok

Munkánk során olyan gének és azok polimorfizmusainak előfordulási gyakoriságát és esetleges hajlamosító jellegének vizsgálatát tűztük ki célul, melyek esetében magyar populációra vonatkozó adatok korábban nem voltak fellelhetőek a nemzetközi irodalomban. Igyekeztünk olyan géneket választani, melyeknek az RA kialakulásában illetve lefolyásában betöltött szerepe valamely okból nem volt egyértelmű: az irodalmi adatok alapján populációfüggő hatással bírt, vagy csupán az RA betegpopuláció valamely meghatározott alcsoportjában bizonyult relevánsnak.

2.1.1. *PADI4* gén variánsai által kódolt haplotípusok

A peptidil-arginin-deimináz (PADI) enzimeket kódoló gének az 1p36 kromoszóma-régióban lokalizálódnak⁴⁰⁻⁴⁴. Az általuk kódolt enzimek a fehérjék poszt-transzlációs citrullinálását katalizálják^{43, 45-49}. A négyféle enzim közül a *PADI4* bizonyult az RA szempontjából fontosnak⁴¹⁻⁴⁴. A PADI enzimek által deiminált proteinek kimutathatók a neurodegeneratív léziókban, ahol fokozott mértékű apoptózis zajlik, valamint leukocitákban is megfigyelték a jelenlétüket *in vitro* apoptózis-indukálást követően⁴².

A citrullinált fehérjék ellen a szérumba anti-CCP és más RA-specifikus autoantitestek választódnak ki¹³⁻¹⁴. Az anti-CCP – az RF mellett - a rheumás betegek egyik legspecifikusabb és legszenzitívebb markere¹³⁻¹⁴, így feltételezhető, hogy a citrullinálás folyamata az RA patomechanizmusának egyik fontos mozzanata. Könnyen beláthatjuk, hogy a citrullinálást végző enzimeket kódoló génekben történő változások közvetve (az enzimek aminosav-szekvenciáját és ezáltal immunológiai funkcióját érintve) szerepet játszhatnak a kórkép kialakulásában⁴¹⁻⁴⁴. Ázsiai populációkon végzett tanulmányok arra a következtetésre jutottak, hogy valóban

léteznek olyan természetesen előforduló *PADI4*-gén (MIM 605347) variánsok, melyek növelik az RA kialakulásának esélyét^{42, 47, 50}. Ezzel szemben európai (brit, francia, spanyol) népcsoportokban ezidáig nem sikerült bizonyítani az ázsiaiakban vizsgált variánsok hajlamosító voltát⁵¹⁻⁵⁵. Mindössze egyetlen német publikáció számol be arról, hogy a *PADI4* gén egy funkcionális haplotípusa összefügghet a betegséggel⁵¹.

Célunk az, hogy 1) meghatározzuk a magyar RA-betegpopulációban előforduló *PADI4*-haplotípusokat és azok gyakoriságát, 2) teszteljük, hogy valamely haplotípus hordozása jelent-e megnövekedett hajlamot az RA kialakulására, és 3) megvizsgáljuk, hogy van-e különbség az egyes, szerológiai tulajdonságaik alapján meghatározott RA-alcsoportokban a haplotípusok előfordulása és gyakorisága között. Utóbbi kérdéseinkre a válasz arra is magyarázatot adhat, van-e összefüggés valamely haplocsoport hordozása és az anti-CCP illetve RF antitestek jelenléte között.

2.1.2. *PTPN22* gén, 1858C/T variáns

A protein tirozin foszfatáz gén (*PTPN22*; MIM 600716) egy lymphocitákban expresszáldó gén, mely az intracelluláris protein-tirozin-foszfatáz 22-es nem-receptor típusának kódolásáért felelős. Az általa meghatározott fehérje lymphoid-specifikus foszfatáz (Lyp) néven is ismert. A *PTPN22* gén 1858C/T variánsát tekintve bizonyítást nyert, hogy számos autoimmun betegség, köztük az 1. típusú diabetes mellitus, a szisztémás lupus erythematosus, egyes thyroiditisek és a rheumatoid arthritis kifejlődésének rizikóját is növeli⁵⁶⁻⁶⁷. A 1858C/T szubsztitúció a fehérjetermék 620. kodonjában egy arginin → triptofán cserét eredményez (R620W)⁶⁸⁻⁷¹. Ez a változás a *PTPN22* fehérje SH3 kötőhelyének konformációját módosítja, ezáltal megváltoztatja a molekula kötődését az intracelluláris c-src protein-tirozin-kinázhoz (Csk)⁶⁸⁻⁷¹. Fiziológiásan ez a két molekula egymáshoz kötődve inaktíválja a lymphocita-specifikus protein-tirozin-kinázt, amely a korai T-sejt-aktiváló rendszerek negatív regulációjában vesz részt. Összességében tehát a *PTPN22* gén 1858T variánsa a módosult T-sejt-aktiváción keresztül szerepet játszhat olyan gyulladásszerű betegségek patológiás immunválaszának létrejöttében, mint amilyen például az RA is⁶⁸⁻⁷¹.

A nemzetközi irodalomban ellentmondó eredmények jelentek meg arra vonatkozólag, hogy a beteg anti-CCP illetve RF-szeropozitivitása mennyiben befolyásolja a 1858C/T variáns és a rheumatoid arthritis közötti, máskülönben szinte kétségkívül fennálló korrelációt^{57, 59-60, 62, 72-76}. Célkitűzésünk tehát – azon túl, hogy magyar betegpopuláción először vizsgáljuk ezen *PTPN22*-variáns előfordulását és gyakoriságát - az volt, hogy választ kapjunk a kérdésre, miszerint a 1858C/T allél hordozása a beteg szerológiai sajátosságaitól függetlenül jelent-e fokozott hajlamot RA-ra, vagy szerepe csupán az anti-CCP- illetve RF-szeropozitív szubpopulációban számottevő.

2.1.3. *CTLA4* gén, +49A/G és CT60 variánsok

A citotoxikus T lymphocita-asszociált antigén (*CTLA4*) egy, a CD4+, CD8+ T-sejtekben, valamint a B-sejtekben expresszálódó sejtfelszíni molekula. Expressziója illetve denzitása a sejt felszínén az adott T-sejt aktiváltsági állapotától függ. A CD28 molekulával ellentétben, amely az antigén-prezentáló sejteken lévő B7-1 vagy B7-2 receptorokhoz kötődve aktiváló szignált küld a T-sejtek felé, a *CTLA4* inhibitoros faktorként van jelen a T-sejt aktiváló rendszerekben⁷⁷.

A *CTLA4* gén (MIM 123890) polimorfizmusainak szerepét számos T-sejt által mediált autoimmun kórkép patomechanizmusában sikerült igazolni. Ilyen betegségek például az 1. típusú diabetes mellitus⁷⁸⁻⁷⁹, a szisztémás lupus erythematosus, a Hashimoto thyroiditis⁸⁰⁻⁸¹, az Addison-kór⁸¹⁻⁸², a Grave-kór⁸³⁻⁸⁴, a sclerosis multiplex⁸⁵⁻⁸⁶ és a cöliákia⁸⁷⁻⁸⁸.

A két leggyakrabban vizsgált *CTLA4*-polimorfizmus, a Nistico által azonosított, és a gén 1. exonjában lokalizálódó +49A/G (T17A) tranzíció G allélja⁷⁹, valamint az Ueda és munkatársai által leírt másik, 3'-UTR régióban lokalizálódó polimorfizmus, a CT60 (6230A/G) G variánsa⁸⁹ egyes munkák szerint fokozza a rheumatoid arthritis kialakulására való hajlamot is, habár a nemzetközi álláspont e tekintetben nem tekinthető egységesnek⁹⁰. Míg jó néhány kutatás alátámasztja a két egyponos nukleotid polimorfizmus (single nucleotide polymorphism, SNP) RA-ban játszott szerepét^{75, 89, 91-96}, addig mások nem találtak összefüggést a betegség és a genetikai variánsok hordozása között^{91-93, 95}.

Célunk az, hogy megvizsgáljuk a két polimorfizmus előfordulását és gyakoriságát a magyar betegpopulációban, különös tekintettel a két SNP által meghatározott haplotípusokra.

2.1.4. *IL-23R* gén rs10889677C/A, rs2201841T/C és rs1884444G/T variánsai

Az interleukin-23 citokin (IL23) és receptora (IL23R), valamint az azt kódoló gén csak nemrégiben került a kutatások fókuszába⁹⁷. Az IL23 fontos szerepet játszik a veleszületett és T-sejt által mediált gyulladásos folyamatok létrejöttében⁹⁸. Duerr és munkatársai az IL-23 receptor génjének (GenBank NM_144701, GeneID 149233) 12 polimorfizmusát vizsgálták, és szoros összefüggést találtak egyes allélok hordozása és a gyulladásos bélbetegségek (inflammatory bowel diseases = IBD) között⁹⁷. Míg egyes variánsok fokozott hajlamot jelentenek IBD-re (rs10889677, rs2201841, rs1004819, rs11209032, rs1495965), addig mások védő szereppel bírnak (rs11209026, rs10489629, rs11465804, rs7517847, rs1343151), míg megint mások közömbösnek bizonyultak (rs7530511, rs1884444)⁹⁷.

Genetikailag deficiens állatokon végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy az *IL-23R* génnek nemcsak a gyulladásos bélbetegségekben, hanem a kollagén-indukálta arthritisben is fontos szerepe lehet⁹⁹⁻¹⁰⁰. Ezek a megfigyelések sarkalltak minket arra, hogy az *IL-23R* gén három kiválasztott variánsának előfordulását humán RA-populációban megvizsgáljuk. A Duerr által leírt polimorfizmusok közül⁹⁷ két, Crohn-betegségre hajlamosító variánst: a 3'-UTR régióban lokalizálódó rs10889677 allélt és a 7. intronban található rs2201841 variánst, valamint a közömbös rs1884444 SNP-t választottuk, mely utóbbi His3Gln cserével jár.

3. Betegek és vizsgálati módszerek

3.1. A vizsgált beteganyag

A munkánkhoz felhasznált DNS-minták mindegyike a Nemzeti Biobank Hálózatból (www.biobank.hu) származik, melynek létrehozásában és fenntartásában intézetünk is fontos szerepet vállalt. A biobankban ezidáig 452 rheumatoid arthritis-es beteg vérmintáját gyűjtöttük össze, de reményeink szerint ez a szám folyamatosan nőni fog. A mintáknak csaknem fele (n=236) a Pécsi Tudományegyetem saját gyűjtése, míg a többi mintát (n=216) a Debreceni Tudományegyetem bocsájtotta rendelkezésünkre. A betegek mindegyike az átlag magyar populáció tagja, így a betegcsoport a magyarországi kisebbségeket azok természetes előfordulási gyakoriságával reprezentálja. Csak olyan páciensek mintáit használtuk fel kutatásaink során, akik megfelelnek az American College of Rheumatology által felállított és világszerte elfogadott diagnosztikai kritériumoknak¹⁰¹.

A kontroll-csoportba 297 klinikailag egészséges személyt választottunk, akik mindegyike önkéntes véradók, valamint intézeteink hallgatói és dolgozói közül került ki. A kontrollok kor és nem szerinti megoszlását az RA-betegcsoport hasonló sajátságaihoz igazítottuk; a kisebbségi előfordulás a normális eloszlás szerinti volt.

3.2. Szerológiai jellemzés

Betegeink és kontrolljaink mindegyikének nem-hemolizált vérszérumából elvégeztük az RF kimutatására szolgáló Factor Screen ORG522S tesztet (ORGENTEC Diagnostika GmbH; Mainz, Németország). Az anti-CCP autoantitestek detektálására az Euro-Diagnostica (Malmö, Svédország) által gyártott enzim-immunoassay-t alkalmaztuk¹⁰²⁻¹⁰⁵.

Kontroll-csoportunkba csak olyan minták kerültek, melyek mind az RF, mind pedig az anti-CCP jelenlétére negatívnak bizonyultak¹⁰²⁻¹⁰⁵.

3.3. Genotípus elemzés

A DNS-izolálást EDTA-val alvadásgátolt vérmintákból végeztük kisózásos módszerrel. A DNS-analízis kiindulópontja a polimeráz láncreakció (PCR) módszerével végzett amplifikáció, mely standard módon az adott szekvenciára specifikus, szintetikus oligonukleotid primerek, Taq-polimeráz, dNTP, puffer és genomiális DNS-templát jelenlétében zajlott. A PCR termék analizálása agaróz gélelektroforézissel, etidium bromidos festéssel, majd azt követő detektálása UV-megvilágítással történt. A vizsgálataink fókuszában lévő gének (*PADI4*, *PTPN22*, *CTLA4*, *IL-23R*) különböző mutációinak/polimorfizmusainak meghatározására restrikciós fragment-hosszúság polimorfizmus (RFLP) eljárásokat alkalmaztunk¹⁰²⁻¹⁰⁵.

A biobankban való tárolásra és a DNS-analízisekre etikai bizottsági engedély birtokában került sor. A vizsgálatok a Pécsi Orvostudományi és Egészségtudományi Központ Regionális Kutatás-etikai Bizottsága által 2000. július 10-én és 2003. február 4-én, valamint az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományi és Kutatás-etikai Bizottságának 2004. március 9-én kiadott engedélyei alapján történtek. Munkánk során betartottuk a nemzetközileg elfogadott, 1975-ös Helsink Deklaráció ajánlásait is.

3.3.1. *PADI4* gén variánsai által kódolt haplotípusok

Munkánk során minden betegben hat olyan *PADI4*-polimorfizmust genotipizáltunk, melyek haplotípust alkotva öröklődnek. A hat variáns a következő: 4 exonikus *PADI4* SNP: *padi4_89* (163G/A, GenBank rs11203366), és *padi4_90* (245T/C, GenBank rs11203367) a 2. exonban, *padi4_92* (335C/G, GenBank rs874881) a 3. exonban és *padi4_104* (349C/T, GenBank rs1748033) a 4. exonban; valamint 2 intronikus SNP: *padi4_94* (17535226C/T az 1. kromoszómán, GenBank rs2240340) és *padi4_102* (17546809C/T az 1. kromoszómán, GenBank rs2240337)⁴². A természetesen előforduló haplotípusokat a 2. Táblázatban gyűjtöttük össze. A négy exonikus variáns mindegyike aminosav-cserét eredményez a fehérje-

termékben, sorrendben ezek a módosulások a következők: Gly55Ser, Val82Ala, Gly112Ala, és Leu117Leu cserék⁴².

A célszekvenciák amplifikálásához a következő specifikus primerpárokat alkalmaztuk: padi4_89*G/A esetében forward 5'-CTC CTC ACT GCA TCC TCT GCT-3' és reverse 5'-CTT TCA TCG TCA GGG TCA CCT CTA-3'; padi4_90*T/C esetében forward 5'-CAA AGT CCC ACG ATC TGC AAG-3' és reverse 5'-AGG ACA CTA TGG CTG GAA GAA GC-3'; padi4_92*G/C esetében forward 5'-AGC TTT TTG CTT TCC CTC CAT T-3' és reverse 5'-GTC TGA CTG GCT AGA AAC CAT GC-3'; padi4_94*C/T esetében forward 5'-CTC ACC AAC CTC TCC TGG TAC-3' és reverse 5'-TCA CCA ATT GTG GGT TCA GA-3'; padi4_102*C/T esetében forward 5'-CTG GCC CAG GCA CCA CCA G-3' és reverse 5'-AGG GTT TCG GCA GCT GTG CC -3', valamint padi4_104*C/T esetében forward 5'-CAT CAC AGT TGT GGC CCC G-3' és reverse 5'-GCG GGT GAT GTC TGC GCC C-3'¹⁰⁴. A mismatch bázisokat aláhúzással jelöltük. A PCR-amplifikációkat a *PADI4* gén és a további munkáink során (*PTPN22*, *CTLA4*, *IL23R*)^{102-103, 105} is MJ Research PTC 200 thermal cycler készüléken végeztük. A *PADI4* variánsok vizsgálata során a következő protokollt alkalmaztuk 35 PCR-cikluson keresztül: elődenaturáció 95°C-on 2 percig, denaturáció 94°C-on 30 másodpercig, primer-kötődés 55°C-on 30 másodpercig (padi4_102 és padi4_104 esetén 60°C-on, padi4_94 esetén pedig 57°C-on), DNS-szintézis 72°C-on 30 másodpercig. A végső szintézis 72°C-on, 5 percig zajlott¹⁰⁴.

Az amplikonokat allél-specifikus endonukleázokkal emésztettük: padi4_89 esetén *HaeIII*, padi4_90 esetén *MlsI*, padi4_92 esetén *HpaII*, padi4_94 esetén *KpnI*, padi4_102 esetén *RsaI*, és padi4_104 esetén *PasI* enzimmal inkubáltuk¹⁰⁴. Mint minden munkánk során, ez esetben is minden amplikon tartalmazott egy obligát enzim-hasító helyet annak érdekében, hogy az emésztés 100%-os hatékonyságát ellenőrizhessük¹⁰²⁻¹⁰³. Az emésztések során, allél-specifikus módon keletkezett fragmentek hosszát az 1. Táblázat szemlélteti. A restrikciós fragmentek elválasztásához agaróz gélen elektroforézist alkalmaztunk. A fragmentek vizualizálása UV-megvilágítással történt¹⁰⁴.

I. Táblázat: A *PADI4* variánsok emésztése során keletkező allél-specifikus fragmentek hosszúsága bázispárban kifejezve

PADI4 SNP		ALLÉL 1				ALLÉL 2		
padi4_89	G	40	115			A	40	155
padi4_90	T	108	177	593	770	C	108	770
padi4_92	C	100	285			G	100	134 151
padi4_94	C	21	87	204		T	108	204
padi4_102	C	40	359			T	36	40 323
padi4_104	C	22	98	169		T	120	169

3.3.2. *PTPN22* gén, 1858C/T variáns

A 1858C/T polimorfizmus (GenBank rs2476601) alléljainak meghatározásához PCR/RFLP módszert használtunk¹⁰². A célszekvencia amplifikálásához a forward 5'-TTT TAG ACA TCA AAT GTT GCT CAG-3' és reverse 5'-AAG AGA ATT TAT TTT GCT TTT TCC-3' primerpárt terveztük és alkalmaztuk¹⁰². A PCR-reakciót az alábbi kondíciók mellett végeztük 35 PCR-cikluson keresztül: elődenaturáció 96°C-on 3 percig, denaturáció 96°C-on 30 másodpercig, primer-kötődés 55°C-on 30 másodpercig, DNS-szintézis 72°C-on 30 másodpercig, a végső szintézis 72°C-on, 10 percig történt¹⁰².

Az ampikonokat *RsaI* restrikciós endonukleázzal (vagy izoschizomerével, az *AfaI* enzimmel) emésztettük¹⁰². A C allél esetében 44, 223 és 421 bp hosszúságú fragmenteket, a T allél esetében pedig 267 és 421 bp hosszúságú DNS-szakaszokat különítettünk el agaróz gél-elektroforézis segítségével. Heterozigóta genotípusú (TC) betegek mintájában mind a négy különböző hosszúságú fragment jelen volt¹⁰².

3.3.3. *CTLA4* gén, A+49G és CT60 variánsok

A *CTLA4* gén +49A/G (GenBank rs231775) és CT60A/G (GenBank rs3087243) polimorfizmusainak PCR módszerrel történő ampifikálásához a +49G/A variánst tartalmazó szekvencia esetében következő primerpárt használtuk: 5'-CTT GAG GTT GTC TTT TCG AG-3' (forward) és 5'-TAC TAA ATA CCT GGC GCT CT-3' (reverse); míg a CT60 SNP-t magában foglaló szekvencia felerősítését a 5'-ATC TGT GGT GGT CGT TTT CC-3' (forward) és 5'-TGG AAA CCA AAT GTG CTG AG-3' (reverse) primerekkel végeztük^{103, 106}. A PCR-reakció során 35 cikluson keresztül a következő lépéseket alkalmaztuk: elődenaturáció 96°C-on 3 percig, denaturáció 96°C-on 45 másodpercig, primer-kötődés 56°C-on 45 másodpercig, DNS-szintézis 72°C-on 45 másodpercig, a végső szintézis 72°C-on, 10 percig történt^{103, 106}. Az RFLP során a PCR-termékeket *BseXI* (+49A/G) illetve *MaeII* (CT60) restrikciós endonukleázokkal emésztettük meg^{103, 106}.

Az agaróz gélelektroforézist követően UV-megvilágítás alatt az alábbi fragmenteket detektáltuk: a +49A/G variáns meghatározásakor A allél esetén 39 bp és 541 bp, G allél hordozásakor 39 bp, 261 bp és 274 bp hosszú fragmenteket; CT60A/G vizsgálatokor A allél jelenlétében 202 bp és 403 bp, G allél jelenlétében pedig 151, 202 és 252 bp hosszúságú fragmenteket láttunk. Heterozigóták esetében mindkét meghatározásnál az összes lehetséges méretű fragment jelen volt^{103, 106}.

3.3.4. *IL-23R* gén rs10889677C/A, rs2201841T/C és rs1884444G/T variánsok

A három kiválasztott *IL23R* polimorfizmust (GenBank rs10889677, rs2201841, valamint rs1884444) tartalmazó szekvenciák felerősítéséhez az alábbi oligonukleotid-párokat alkalmaztuk: az rs10889677 esetében 5'-ATC GTG AAT GAG GAG TTG CC-3' mint forward és 5'-TGT GCC TGT ATG TGT GAC CA-3' mint reverse; az rs2201841 esetében 5'-GGC AAA AGG GAA TTG AGA GG-3' mint forward és 5'-GGC CTA TGA TTATGC TTT TTC CTG-3' mint reverse; végül a rs1884444 variáns esetén 5'-CAG TCT TTT CCT GCT TCC AGA CAT GAA TC-3' mint forward 5'-AAT AAA ATC ATA CTC TTG CCA ATG GCC C-3' mint reverse primerek¹⁰⁵. A mismatch bázisokat aláhúzással jelöltük.

Az RFLP során *MnlI* (rs10889677), *HpyF3I* (rs2201841), illetve *PscI* (rs1884444) restriktív endonukleázokkal emésztettük a PCR-termékeket¹⁰⁵. Az rs10889677 ampikonjának emésztése C allél jelenlétében 61, 185 és 225 bp hosszúságú fragmenteket, míg A allél jelenlétében 185 és 286 bp emésztési termékeket eredményezett¹⁰⁵. Az rs2201841 polimorfizmus T allélját 163 és 257 bp hosszú DNS-szakaszok, míg C allélját 25, 163 és 232 bp hosszú fragmentek reprezentálták¹⁰⁵. Az rs1884444 SNP G allélja esetén 191 és 318 bp, T allélja esetén 28, 191 és 290 bp hosszú fragmenteket detektálhattunk¹⁰⁵. Heterozigóták mintájában mindhárom vizsgálatnál jelen volt az adott polimorfizmus mindkét alléljára jellemző összes fragment¹⁰⁵.

3.4. Statisztikai analízis

SPSS 11.5 programcsalád segítségével, χ^2 -tesztet és regressziós analízist alkalmaztunk a betegség és a vizsgált genetikai variáns, valamint a szerológiai jellemzők között fennálló összefüggések feltárására¹⁰²⁻¹⁰⁵.

Az *IL23R* gén polimorfizmusai közötti kapcsoltság vizsgálatokhoz a Haploview 4.1 programot használtuk¹⁰⁷. Az eredményeket az R^2 korrelációs koefficienssel és a D' valószínűségi változóval adtuk meg.

4. Eredmények

4.1. PADI4 gén variánsai által kódolt haplotípusok

Munkánk során 214 RA-beteg (41 férfi és 173 nő, átlag életkor $57,1 \pm 14,5$ év) és 194 kontroll (108 férfi és 86 nő, átlag életkor $36,5 \pm 10,5$ év) DNS-mintáját genotipizáltuk¹⁰⁴. Mind a hat vizsgált egy pontos nukleotid polimorfizmus esetében az allél-frekvenciákat Hardy-Weinberg egyensúlyban találtuk a beteg- és a kontroll-populációban egyaránt¹⁰⁴.

Az egészséges kontrollokhoz viszonyítva a variánsok egyike sem mutatott szignifikáns halmozódást a rheumás csoportban (az adatokat nem tüntettük fel)¹⁰⁴. A padi4_102 variáns esetében a T allél jelentősen nagyobb előfordulási gyakoriságát tapasztaltuk a kontroll-csoportban, a betegek körében látottakhoz képest (15,2% vs. 24,4%; $\chi^2=5,05$; $p=0,025$; OR=0,54; 95% CI: 0,32-0,93)¹⁰⁴.

A vizsgált mintacsoportokban megtalálható haplotípusokat és előfordulási gyakoriságukat a 2. Táblázatban foglaltuk össze¹⁰⁴. A legnagyobb gyakoriságot az 1. haplotípus (amelyet a padi4_89*A, padi4_90*C, padi_92*C, padi4_94*C, padi4_102*C és padi4_104*C allélok együttes jelenléte jellemez), valamint a 2. haplotípus (padi4_89*G, padi4_90*T, padi4_92*G, padi4_94*T, padi4_102*C és padi4_104*T) mutatta¹⁰⁴. A genotipizálás során találtunk 1B haplotípust hordozó mintákat is (az elnevezések tekintetében Hoppe és mtsai. munkáját követtük⁵¹), mely haplocsoportot a hat vizsgált SNP három különböző haplotípusra jellemző allélja határoz meg: a padi4_89*A, padi4_90*C és padi4_92*G allélok együttes előfordulása jellemzi¹⁰⁴. Az 1B haplotípus betegekben és kontrollokban tapasztalt gyakorisága azonban nem mutatott egymáshoz képest különösebb eltérést¹⁰⁴. Hasonlóképpen, egyik detektált haplotípus halmozódását sem tapasztaltuk a beteg-csoportban a kontrollokhoz képest¹⁰⁴.

2. Táblázat A PADI4 gén haplotípusainak szerkezete és gyakorisága az RA- és kontroll populációkban

Haplotípus	SNP azonosítója (padi4_x)						Haplotípus gyakorisága		Regressziós analízis		
	89	90	92	94	102	104	RA (n=334)	Kontroll (n=260)	χ^2	p	OR (95%CI)
1. haplotípus	A	C	C	C	C	C	170 (50,9)	125 (48,1)	0,47	0,495	1,12 (0,81-1,55)
2. haplotípus	G	T	G	T	C	T	92 (27,5)	60 (23,1)	1,53	0,216	1,27 (0,87-1,84)
3. haplotípus	G	T	G	T	T	T	20 (5,98)	16 (6,15)	0,01	0,933	0,97 (0,49-1,91)
4. haplotípus	G	T	G	T	C	C	28 (8,38)	24 (9,23)	0,13	0,717	0,90 (0,51-1,59)
Egyéb*	NÉ	NÉ	NÉ	NÉ	NÉ	NÉ	29 (8,68)	34 (13,1)	NÉ	NÉ	NÉ

Az értékek az esetszámokat, valamint zárójelben feltüntetve a relatív gyakoriságokat jelentik %-ban kifejezve.

NÉ: nem értelmezhető

* Alacsony előfordulási gyakorisága miatt az 1B haplotípust az “Egyéb” haplotípusok közé soroltuk

Nem találtunk összefüggést a haplotípusok megoszlása és a betegség között az RF- illetve anti-CCP antitestek jelenléte alapján elkülönített reumatoid arthritis-es szubpopulációkban sem, akár az egészséges kontrollokhoz viszonyítottuk őket, akár a szeropozitív és szeronegatív csoportokat hasonlítottuk egymáshoz (3. Táblázat)¹⁰⁴. A mindkét szerológiai faktor (RF plusz anti-CCP) jelenlétére pozitív betegek körében tapasztalt haplotípus-profil sem mutatott eltérést az RF -és anti-CCP jelenlétére egyaránt negatívnak bizonyult páciensekéhez képest¹⁰⁴.

3. Táblázat: A PADI4 SNP-k által alkotott haplotípusok megoszlása és előfordulási gyakorisága az RA-betegek RF- és anti-CCP szeropozitivitása alapján elkülönített alcsoportokban

HAPLOTÍPUS	RA-BETEGEK					
	RF		anti-CCP		RF és anti-CCP	
	Pozitív (n=242)	Negatív (n=92)	Pozitív (n=214)	Negatív (n=120)	Pozitív- pozitív (n=200)	Negatív- negatív (n=78)
1. haplotípus	125 (51,7)	45 (48,9)	108 (50,5)	62 (51,7)	102 (51,0)	39 (50,0)
2. haplotípus	68 (28,1)	24 (26,1)	63 (29,4)	29 (24,2)	59 (29,5)	20 (25,6)
3. haplotípus	13 (5,37)	7 (7,61)	12 (5,61)	8 (6,67)	10 (5,00)	5 (6,41)
4. haplotípus	22 (9,09)	6 (6,52)	19 (8,88)	9 (7,50)	18 (9,00)	5 (6,41)
Egyéb	14 (5,79)	10 (10,9)	12 (5,61)	12 (10,0)	11 (5,50)	9 (11,5)

Az értékek az esetszámokat, valamint zárójelben feltüntetve a relatív gyakoriságokat jelentik %-ban kifejezve.

4.2. *PTPN22* gén, 1858C/T variáns

Az 1858C/T variáns genotipizálása során 399 RA-beteg (86 férfi és 313 nő, átlag életkor $55,1 \pm 14,5$ év), valamint 107 kontroll (44 férfi és 63 nő, átlag életkor $58,3 \pm 15,3$ év) analízisét végeztük el¹⁰². A genotípusok és a T allél RA- illetve kontroll-populációban tapasztalt eloszlását a 4. Táblázat szemlélteti¹⁰². Az allélok gyakorisága az összes analizált csoportban megfelelt a normál Hardy-Weinberg megoszlásnak.

A rheumás betegek körében a TC heterozigóta genotípus, valamint a T allél hordozása (TC és TT genotípusok együttevén) szignifikáns halmozódást mutatott¹⁰². Ezt a halmozódást nem csak a teljes RA-populációban, hanem az összes szeropozitív alcsoportban is megfigyeltük¹⁰². Hasonlóképpen, a kontroll-csoporthoz viszonyítva a TT genotípus is emelkedett prevalenciával volt jelen¹⁰².

Bináris logisztikus regressziós analízis elvégzésével sikerült igazolnunk a betegség és az 1858T allél hordozása között fennálló korrelációt (4. Táblázat)¹⁰². A statisztikai elemzés rávilágított, hogy a T allélok száma és a rheumatoid arthritisre való hajlam közt markáns gén-dózis hatás áll fenn: két T allél jelenléte (TT genotípus) több, mint duplájára növeli a kórkép kialakulásának esélyét az egyetlen T allél hordozásához (TC genotípus) képest¹⁰².

4. Táblázat: A PTPN22 1858C/T variáns genotípusainak és alléljainak megoszlása az RA-betegek és a kontrollok körében (*p ≤0,05 vs. kontroll)

	RA-BETEGEK				KONTROLLOK
	Összesen (n=399)	RF-pozitív (n=299)	anti-CCP-pozitív (n=286)	RF + anti-CCP-pozitív (n=263)	Összesen (n=107)
CC (%)	241 (60,4)	178 (59,5)	171 (59,8)	161 (61,2)	85 (79,4)
TC (%)	121 (30,3)	92 (30,8)	86 (30,1)	76 (28,9)	20 (18,7)
TC+TT (%)	158 (39,6)*	121 (40,5)*	115 (40,2)*	102 (38,8)*	22 (20,6)
TT (%)	37 (9,27)*	29 (9,69)*	29 (10,1)*	26 (9,89)*	2 (1,87)
T (%)	195 (24,4)*	150 (25,1)*	144 (25,2)*	128 (24,3)*	24 (11,2)
OR (95% CI) TC+TT vs. kontrollok	2,48 (1,48-4,18)	2,57 (1,51-4,38)	2,55 (1,49-4,36)	2,39 (1,39-4,11)	
p	0,001	0,001	0,001	0,002	
OR (95% CI) TC vs. kontrollok	1,89 (1,10-3,24)	2,00 (1,15-3,49)	1,88 (1,07-3,28)	1,81 (1,03-3,19)	
p	0,022	0,015	0,027	0,040	
OR (95% CI) TT vs. kontrollok	5,04 (1,18-21,5)	4,71 (1,09-20,3)	5,49 (1,27-23,7)	4,94 (1,14-21,4)	
p	0,029	0,038	0,022	0,033	

Az értékek az esetszámokat, valamint zárójelben feltüntetve a relatív gyakoriságokat jelentik %-ban kifejezve.

4.3. *CTLA4* gén, +49A/G és CT60 variánsok

A két *CTLA4* polimorfizmus meghatározását 428 RA-beteg (102 férfi és 326 nő, átlag életkor $54,9 \pm 14,5$ év) és 230 egészséges kontroll (98 férfi és 132 nő, átlag életkor $57,4 \pm 16,1$ év) mintáján végeztük el¹⁰³. Az allélok megoszlása minden vizsgált csoportban megfelelt a Hardy-Weinberg equilibrium elméletnek¹⁰³.

Az 5. Táblázat a +49A/G és CT60 SNP-k genotípusainak és alléljainak megoszlását, valamint a +49*G-CT*60 haplotípus előfordulási gyakoriságát szemlélteti az összes általunk vizsgált betegcsoportban, illetve a kontrollok körében¹⁰³. Az RF- és/vagy anti-CCP szeropozitív RA-alcsoportokban a CT60*GG genotípus és a CT60*G allél szignifikáns halmozódását tapasztaltuk, a +49A/G variáns tekintetében azonban egyik allél gyakorisága sem mutatott különösebb eltérést az egészséges kontrolloknál megfigyeltékhez képest¹⁰³.

Munkánk során megvizsgáltuk a lehetséges haplotípus kombinációk megoszlási mintázatát is¹⁰³. A +49*A-CT60*A, +49*A-CT60*G, +49*G-CT60*A, és +49*G-CT60*G haplotípusok közül, csupán a +49*G-CT60*G kombináció akkumulációját figyelhettük meg az RA-s betegcsoportban¹⁰³. További elemzések rávilágítottak arra, hogy a tapasztalt szignifikánsan megemelkedett haplotípus-gyakoriságot a szeropozitív betegek túlsúlya eredményezi; a szeronegatív alcsoportban ugyanis nem találtunk hasonló halmozódást¹⁰³ (5. Táblázat).

A logisztikus analízisek alapján megállapítható, hogy a CT60*GG variáns hordozása már önmagában emelkedett rizikót jelent a rheumatoid arthritis RF- és/vagy anti-CCP-szeropozitív formájának kialakulására¹⁰³ (6. Táblázat). Hasonlóképpen, az említett csoportokban a CT60*G és +49*G allélok együttes hordozása is mintegy másfélszeresére növeli a betegség megjelenésének esélyét¹⁰³. A +49A/G variáns önmagában nem bizonyult hajlamosító tényezőnek¹⁰³.

5. Táblázat: A CTLA4 CT60 és +49A/G SNP-k genotípusainak és alléljainak, valamint a +49*G-CT60_G haplotípus megoszlása és előfordulási gyakorisága az RA-betegek RF- és anti-CCP szeropozitivitása alapján elkülönített alcsoportokban (*: $p < 0,05$ vs. kontroll)

	RA-BETEGEK						KONTROLLOK	
	Összesen (n=428)	RF		anti-CCP		RF és anti-CCP		
		Pozitív (n=324)	Negatív (n=104)	Pozitív (n=310)	Negatív (n=118)	Pozitív-pozitív (n=286)	Negatív-negatív (n=80)	Összesen (n=230)
CT60								
AA (%)	84 (19,6)*	62 (19,1)*	22 (21,2)	59 (19,0)*	25 (21,2)	54 (18,9)*	17 (21,3)	64 (24,0)
GA (%)	199 (46,5)	143 (44,1)	56 (53,8)	131 (42,3)	68 (57,6)	122 (42,7)	47 (58,8)	109 (48,8)
GA+GG (%)	344 (80,4)	262 (80,9)	82 (78,8)	251 (81,0)	93 (78,8)	232 (81,1)	63 (78,8)	166 (78,4)
GG (%)	145 (33,9)*	119 (36,7)*	26 (25,0)	120 (38,7)*	25 (21,2)	110 (38,5)*	16 (20,0)	57 (27,1)
G (%)	489 (57,1)*	381 (58,8)*	108 (51,9)	371 (59,8)*	118 (50,0)	342 (59,8)*	79 (49,4)	223 (48,5)
+49A/G								
AA (%)	160 (37,4)	122 (37,7)	38 (36,5)	112 (36,1)	48 (40,7)	104 (36,4)	30 (37,5)	98 (42,6)
GA (%)	201 (47,0)	151 (46,6)	50 (48,1)	147 (47,4)	54 (45,8)	135 (47,2)	38 (47,5)	97 (42,2)
GA+GG (%)	268 (62,6)	202 (62,3)	66 (63,5)	198 (63,9)	70 (59,3)	182 (63,6)	50 (62,5)	132 (57,4)
GG (%)	67 (15,7)	51 (15,7)	16 (15,4)	51 (16,5)	16 (13,6)	47 (16,4)	12 (15,0)	35 (15,2)
G (%)	335 (39,1)	253 (39,0)	82 (39,4)	249 (40,2)	86 (36,4)	229 (40,0)	62 (38,8)	167 (36,3)
+49*G-CT60*G								
	182 (21,3)*	147 (22,7)*	35 (16,8)	147 (23,7)*	35 (14,8)	134 (23,4)*	22 (13,8)	62 (13,5)

Az értékek az esetszámokat, valamint zárójelben feltüntetve a relatív gyakoriságokat jelentik %-ban kifejezve.

6. Táblázat: A CT60*GG genotípus, a CT60_G allél és a +49*G-CT60*G haplotípus hajlamosító szerepének feltárására végzett regressziós analízisek eredménye az RA-betegek RF- és anti-CCP szeropozitivitása alapján elkülönített alcsoportokban, a kontrollokhoz viszonyítva.

RA-BETEGEK							
		RF		anti-CCP		RF és anti-CCP	
	Összesen	Pozitív	Negatív	Pozitív	Negatív	Pozitív-pozitív	Negatív-negatív
<u>CT60*GG</u>							
OR (95% CI)	1,56 (1,09-2,23)	1,76 (1,21-2,56)	1,01 (0,59-1,73)	1,92 (1,32-2,79)	0,82 (0,48-1,39)	1,90 (1,29-2,78)	0,76 (0,41-1,42)
p	0,016	0,003	0,966	0,001	0,455	0,001	0,386
<u>CT60*G</u>							
OR (95% CI)	1,42 (1,13-1,78)	1,52 (1,20-1,93)	1,15 (0,83-1,60)	1,58 (1,24-2,02)	1,06 (0,78-1,46)	1,58 (1,23-2,03)	1,04 (0,72-1,49)
p	0,003	0,001	0,410	<0,001	0,145	<0,001	0,845
<u>+49*G – CT60*G</u>							
OR (95% CI)	1,73 (1,27-2,37)	1,88 (1,36-2,61)	1,30 (0,83-2,04)	2,00 (1,44-2,76)	1,12 (0,71-1,75)	1,96 (1,41-2,73)	1,02 (0,61-1,73)
p	0,001	<0,001	0,256	<0,001	0,626	<0,001	0,931

4.4. *IL-23R* gén *rs10889677C/A*, *rs2201841T/C* és *rs1884444G/T* variánsok

A három kiválasztott *IL23R* variáns meghatározása során 412 rheumatoid arthritisben szenvedő beteg (96 férfi és 316 nő, átlag életkor: $54,9 \pm 14,7$ év) és 220 kontroll (115 férfi és 105 nő, átlag életkor: $41,7 \pm 13,1$ év) genotipizálására került sor¹⁰⁵. A genotípus- és allél-megoszlások minden tanulmányozott populációban a Hardy-Weinberg equilibrium szerint alakultak¹⁰⁵.

A teljes RA-betegcsoportban az *rs10889677AA* genotípus mintegy kétszer gyakoribbnak bizonyult, mint a kontrollok körében¹⁰⁵ (7. Táblázat). Az RF-, anti-CCP, illetve a mindkét faktorra nézve szeropozitív szubpopulációkban a genotípus előfordulási gyakoriságának hasonló emelkedését tapasztaltuk¹⁰⁵ (7. Táblázat). Regressziós analízis segítségével igazoltuk, hogy az *AA* genotípus hordozása önmagában rizikófaktort jelent RA-ra¹⁰⁵ (7. Táblázat).

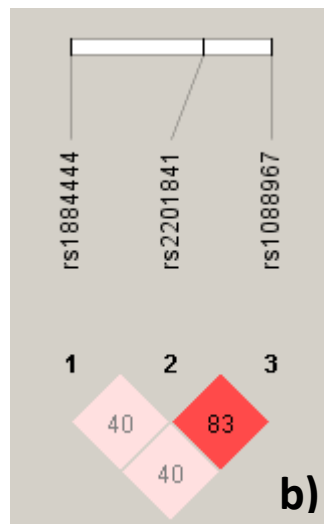
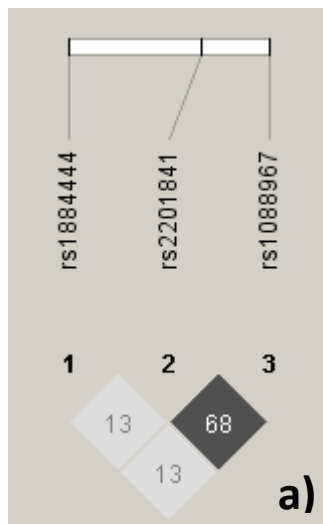
Az *rs2201841* egy pontos nukleotid polimorfizmus *CC* genotípusa ennél is magasabb, több mint kétszeres gyakoriságot mutatott az RA-s csoportokban, mint a kontrollokban¹⁰⁵. Ennél a polimorfizmusnál a beteg szerológiai sajátosságai nem befolyásolták az *rs2201841CC* variáns hajlamosító szerepét: hordozása a betegség szeropozitív és szeronegatív típusára egyaránt emelkedett (több mint kétszeres) rizikót jelentett¹⁰⁵.

Az *rs10889677AA* és az *rs2201841CC* genotípusok egyidejű hordozása a betegcsoportban a páciensek 9,95%-ára volt jellemző, míg a kontrollok csupán 3,64%-ában találtuk meg egyszerre mindkét hajlamosító variánst ($p=0,008$; az adatokat külön nem tüntettük fel)¹⁰⁵. A kapcsoltsági analízis során a két említett variánusra $R^2=68$ és $D'=83$ értékeket kaptunk (1. Ábra).

Ellentétben az *rs10889677* és *rs2201841* SNP-kkel, a harmadik vizsgált polimorfizmus, az *rs1884444* genotípus- és allél-mintázata lényegében egyik vizsgált betegcsoportban sem tért el a kontroll-csoportban talált mintázattól¹⁰⁵ (7. Táblázat).

7. Táblázat: A három vizsgált IL23R-polimorfizmus genotípusainak és alléljainak megoszlása az RA-betegek és a kontrollok körében (* $p \leq 0,05$ vs. kontroll)

	RA-BETEGEK				KONTROLLOK
	Összesen (n=412)	RF-pozitív (n=310)	Anti-CCP pozitív (n=293)	RF- és anti-CCP pozitív (n=272)	Összesen n=220
<u>rs10889677</u>					
CC	183 (44,4%)	135 (43,5%)	129 (44,0%)	118 (43,4%)	96 (43,6%)
AC	180 (43,7%)	136 (43,9%)	132 (45,1%)	123 (45,2%)	111 (50,5%)
AC+AA	229 (55,6%)	175 (56,5%)	164 (56,0%)	154 (56,6%)	124 (56,4%)
AA	49 (11,9%)*	39 (12,6%)*	32 (10,9%)*	31 (11,4%)*	13 (5,91%)
OR (95% CI) AA vs. CC+AC	2,15 (1,14-4,06)	2,29 (1,19-4,40)	1,95 (0,99-3,82)	2,05 (1,04-4,02)	
p	0,018	0,013	0,050	0,037	
<u>rs2201841</u>					
TT	178 (43,2%)	127 (41,0%)	122 (41,6%)	109 (40,1%)	101 (45,9%)
CT	180 (43,7%)	140 (45,2%)	133 (45,4%)	126 (46,3%)	106 (48,2%)
CT+TT	234 (56,8%)	183 (59,0%)	171 (58,4%)	163 (59,9%)	119 (54,1%)
CC	54 (13,1%)*	43 (13,9%)*	38 (13,0%)*	37 (13,6%)*	13 (5,91%)
OR (95% CI) CC vs. TT+CT	2,40 (1,28-4,51)	2,56 (1,34-4,89)	2,37 (1,23-4,57)	2,51 (1,30-4,85)	
p	0,006	0,004	0,010	0,006	
<u>rs1884444</u>					
GG	118 (28,6%)	78 (25,2%)	74 (25,3%)	65 (23,9%)	55 (25,0%)
GT	281 (68,2%)	220 (71,0%)	210 (71,7%)	198 (72,8%)	162 (73,6%)
GT+TT	294 (71,4%)	232 (74,8%)	219 (74,7%)	207 (76,1%)	165 (75,0%)
TT	13 (3,16%)	12 (3,87%)	9 (3,07%)	9 (3,31%)	3 (1,36%)
OR (95% CI) TT vs. GG+GT	2,36 (0,66-8,36)	2,91 (0,81-10,4)	2,29 (0,61-8,57)	2,48 (0,66-9,26)	
p	0,185	0,101	0,218	0,178	



1. Ábra: A három vizsgált *IL23R* polimorfizmus kapcsoltási analízise.
 a) az R^2 korrelációs koefficiens értékei; b) a D' valószínűségi változó értékei.

5. Eredmények megbeszélése és következtetések

A rheumatoid arthritis egy igen gyakori, immunoinflammatórikus kórkép, mely feltételezhetően környezeti, mikrobiális és genetikai faktorok szimultán jelenlétének eredőjeként alakul ki. A betegség etiológiájában mintegy 60%-ra tehető a genetikai prediszpozíció, melynek feléért a HLA-génkomplex meghatározott variánsai felelősek. A kórkép heterogén klinikai képe előrevetítette, hogy számos más gén részt vehet, és bizonyítottan részt is vesz az öröklött hajlam kialakításában. Célunk az volt, hogy olyan, a magyar populációban korábban nem vizsgált géneket és polimorfizmusokat tanulmányozzuk a rendelkezésünkre álló beteganyagban és egészséges kontrollokon, amelyek RA-ban játszott szerepe a nemzetközi irodalmi adatok alapján még kérdéseket vet fel.

A kiválasztott polimorfizmusok genotipizálása során PCR-reakciót követő RFLP-módszert alkalmaztunk, majd az eredményeket chi-négyzet tesztek segítségével hasonlítottuk össze. A vizsgált variáns és a betegség közt esetlegesen fennálló korrelációt regressziós analízisekkel teszteltük¹⁰²⁻¹⁰⁵.

A *PADI4* gént mint rizikó faktort elsőként a japán Suzuki és munkacsoportja azonosította⁴¹⁻⁴⁴. Más ázsiai tanulmányok alátámasztották a *PADI4* gén variánsainak kockázatonnövelő természetét^{42, 47, 50}, európai populációkban azonban nem sikerült bizonyítani a gén és a betegség között fennálló asszociációt⁵¹⁻⁵⁵; egyetlen német tanulmány utal csupán a kapcsolatra⁵⁹. Ismert tény, hogy más génekhez hasonlóan az autoimmun betegségekre hajlamosító genetikai variánsok előfordulása is populációfüggő gyakoriságot mutat, beleértve a *PADI4* gént is⁴¹⁻⁴⁴. Miután az ősmagyar alapító törzsek Ázsiából érkeztek a Kárpát-medencébe¹⁰⁸, felvetődött bennünk a kérdés: vajon őrzünk-e még valamit az ázsiai genetikai gyökerekből, azaz a *PADI4* vajon hajlamosítónak bizonyul-e a magyar populációban, vagy más európai népekhez hasonlóan nem mutatható ki összefüggés a *PADI4* gén meghatározott variánsai és az RA között.

Vizsgálataink során egyik azonosított és természetesen előforduló *PADI4*-genotípus illetve haplotípus halmozódását sem tapasztaltuk az RA-betegek körében a kontrollokhoz képest; még abban az esetben sem, amikor külön tanulmányoztuk az anti-CCP illetve RF faktorokkal rendelkező és nem rendelkező betegeket¹⁰⁴.

Eredményeink alapján arra következtetünk, hogy a vizsgált magyar populációban a *PADI4* önmagában nem jelent fokozott rizikót RA-ra; e tekintetben tehát a magyarság nem különbözik más európai népcsoportoktól¹⁰⁴.

A *PTPN22* gén 1858C/T variánsának T alléja a T-sejt aktiváció módosításán keresztül játszik szerepet az autoimmun megbetegedésekben, így a rheumatoid arthritisre is jellemző pathológiásan felfokozott immunválasz kialakításában⁶⁷⁻⁷¹. A polimorfizmus jelentősége az RA patomechanizmusában az irodalmi adatok alapján egyértelműnek tűnik^{57-60, 62, 72-73, 76, 109}, ellentmondást jelent azonban, hogy egyes kísérletek az 1858T variáns hajlamosító természetének univerzalitását támasztják alá^{58, 60, 76}, míg mások azt hangsúlyozzák, hogy csupán a betegség RF- és/vagy anti-CCP-szeropozitív típusában tekinthető rizikófaktornak a hordozása^{57, 59, 62, 72-75}.

Saját beteganyagunkon az 1858TC és 1858TT genotípusok, valamint az 1858T allél jelentősen gyakoribbnak bizonyultak, mint a kontroll-csoportban¹⁰². A jelenség a teljes RA-populációban megfigyelhető, de a páciensek szerológiai sajátosságai alapján történő további elemzések rávilágítottak arra, hogy a halmozódás statisztikailag is szignifikáns volta az RF és/vagy anti-CCP-szeropozitív betegek túlsúlyának köszönhető csupán¹⁰².

A regressziós analízisek felfedték, hogy az 1858T allél RA-ra hajlamosító természetében markáns gén-dózis hatás érvényesül: egyetlen T allél hordozása (TC heterozigóta genotípus) mintegy duplájára emeli a betegség kialakulásának rizikóját, míg az allél két példánya (TT homozigóta genotípus) már 4,9-5,5-szeres hajlamot jelent^{58, 73, 102}. A jelenségre a gén által kódolt Lyp molekula működése szolgál magyarázattal: feltehetőleg csak az 1858C (Arg620) variáns alkalmas arra, hogy komplexet alkosson a Csk-kinázzal, míg az 1858T nem képes rá⁶⁷⁻⁷¹. Heterozigótákban tehát a CC genotípusúakhoz viszonyítva csökken a Lyp-Csk komplexek mennyisége, homozigótákban pedig egyáltalán nincs mód a komplex kialakulására⁶⁷⁻⁷¹. Végző soron a T sejt-aktiváció inhibíciója zavart szenved: minél kevesebb működőképes Lyp-Csk komplex van jelen, a sejt annál hiperaktívabb lesz, és ez generálja az autoantigénekkal szembeni destruktív immunválaszt⁶⁷⁻⁷¹.

A *CTLA4* gén bizonyos polimorfizmusai számos autoimmun kórkép kialakulásának kockázatát növelik^{78-88, 90, 110-111}. Rheumatoid arthritis esetében a rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján azonban a *CTLA4* hajlamosító szerepe nem tekinthető minden kétséget kizáróan igazoltnak^{75, 89, 91-96}. Munkánk során a két leggyakrabban vizsgált *CTLA4* egy pontos nukleotid polimorfizmus genotipizálását

végeztük el¹⁰³. Megvizsgáltuk eloszlásukat és esetleges korrelációjukat a betegséggel minden szerológiailag jellemzett RA-alcsoportban és az egészséges kontrollokban¹⁰³. Különös figyelmet szenteltünk a +49A/G és CT60 allélok által alkotott haplotípusok előfordulási gyakoriságának¹⁰³.

A kontroll-csoporthoz viszonyítva a CT60 polimorfizmus GG genotípusa, valamint a CT60*G allél emelkedett prevalenciát mutatott a teljes RA-csoportban¹⁰³. A további elemzések rávilágítottak, hogy a megnövekedett gyakoriságot a szeropozitív betegek túlsúlya eredményezi: míg a szeropozitív alcsoportokban hasonló genotípus- és allél-megoszlást találtunk, addig a szeronegatívok körében látott genetikai profil statisztikailag nem különbözött a kontroll-csoportban tapasztaltaktól¹⁰³.

Az anti-CCP és/vagy RF-szeropozitív alcsoportokban a CT60*G allél jelenléte mintegy másfélszeresére emelte az RA genetikai kockázatát a CT60*AA genotípusú betegekhez képest¹⁰³. Ezen eredményünk összhangban van a korábbi irodalmi adatokkal is^{75, 112}. Azoknál a betegeknél, akik a CT60*GG genotípust hordozták, tehát a G allél két példányával is rendelkeztek, a betegség relatív kockázata a kétszeresére emelkedett az AA genotípusúakéhoz képest¹⁰³. Ezek az adatok egyfajta gén-dózis függést sejtetnek a G allél hajlamosításban játszott szerepében annak ellenére, hogy a két G allélt hordozók RA-kockázata számszerűen nem a duplája az egyetlen G alléllal rendelkezőknél tapasztaltnak¹⁰³.

A +49A/G variáns vizsgálata során nem találtunk számottevő különbséget a betegek és a kontrollok genotípus- illetve allél-megoszlása között¹⁰³. További elemzéseink felfedték, hogy amennyiben a +49*G és a CT60*G allélok együttesen vannak jelen a betegben, akkor az RA-ra való hajlam mintegy kétszeresére nő az egyéb haplotípusokhoz képest. A jelenség azonban csak az anti-CCP és/vagy RF-autoantitesteket hordozó szubpopulációkra korlátozódik¹⁰³.

Vizsgálataink alapján tehát arra következtethetünk, hogy a +49A/G polimorfizmus önmagában nem emeli az RA kockázatát, de a CT60*G alléllal kombinálva – mely egymagában is bír hajlamosító szereppel - fokozza annak prediszponáló hatását¹⁰³.

Az *IL23R* gén és genetikai variánsai a közelmúltban kerültek az RA-kutatás fókuszába⁹⁷. Néhány polimorfizmusról bebizonyosodott, hogy szerepet játszanak a gyulladáshoz vezető bélbetegségek genetikai kockázatának kialakításában⁹⁷. Miután az *IL23R* jelentőségét RA-ra vonatkozólag még korábban nem vizsgálták, célunk az volt, hogy

két Crohn-betegségre hajlamosító és egy Crohn-betegségben semlegesnek aposztrofált polimorfizmus genotipizálásával teszteljük az *IL23R* és az RA közt esetlegesen fennálló asszociációt.

A magyar RA populációban az rs10889677AA és az rs2201841CC genotípusok halmozódását tapasztaltuk az egészséges kontrollokhoz képest¹⁰⁵. A regressziós analízisek igazolták a két variáns hajlamosító természetét. Ellentétben a *PTPN22* és *CTLA4* gének vizsgált polimorfizmusaival, az *IL23R* gén ezen két variánsának RA-kockázatot fokozó jellege a beteg anti-CCP és RF-szerológiájától függetlennek bizonyult¹⁰⁵. Az rs10889677AA és rs2201841CC genotípusok egyidejű hordozása jóval gyakrabban fordult elő a beteg-csoportban, mint a kontrollok körében, ami arra utal, hogy az *IL23R* gén több polimorfizmusa együttesen – haplotípusként - alakítja ki a gén hajlamosító jellegét¹⁰⁵. Ezen kölcsönhatás fennállását a kapcsoltsági analízis eredményei is alátámasztják.

Újabb kutatások igazolták, hogy az *IL23R* gén az RA mellett számos más autoimmun kórkép etiológiájában is jelentőséggel bírhat¹¹³⁻¹²¹. Ez a tény különösen fontos lehet az autoimmun betegségben szenvedők kezelésének szempontjából, minthogy az anti-p40 terápia az IL-12 és IL-23 molekulák funkcióját is gátolja, ezáltal hozzájárul a patológiásan fokozott immunválasz redukálásához¹²². A valódi személyre szabott kezelés megvalósulásához természetesen további vizsgálatok szükségesek, de az IL23/IL17 molekuláris tengely jelentőségének felfedezése mindenképpen új perspektívákat eredményez.

Az általunk végzett genetikai vizsgálatok eredményei végső soron hozzájárulnak a rheumatoid arthritis genetikai hátterének pontosabb megismeréséhez és megértéséhez, amely pedig elengedhetetlen a betegség korai diagnózisához, valamint hozzájárulhat új terápiás célpontok azonosításához. Természetesen szükség van további genetikai variánsok azonosítására és körültekintő genotípus-fenotípus elemzésekre is, hiszen az egyre bővülő ismeretanyag csak így vezethet el az effektív prevencióhoz, illetve az RA-ban szenvedő betegek hatékonyabb kezeléséhez.

6. Eredmények összefoglalása

- I. Eredményeink arra utalnak, hogy magyar rheumatoid arthritis betegpopulációban a *PADI4* gén vizsgált polimorfizmusai (padi4_89, padi4_90, padi4_92, padi4_94, padi4_102, padi4_104) és az általuk alkotott haplotípusok egyike sem hajlamosít a betegségre.
- II. A vizsgált populációban a *PTPN22* gén 1858C/T variánsa, valamint a *CTLA4* gén CT60 polimorfizmus G alléljának hordozása RF- és/vagy anti-CCP szeropozitív rheumatoid arthritis-típus esetén fokozza a kórkép kialakulásának esélyét. Az 1858T allél kifejezett, míg a CT60 variáns G allélja enyhe gén-dózis hatással érvényesül a rheumatoid arthritis patomechanizmusában.
- III. Elemzéseink alapján a *CTLA4* gén +49A/G variánsa önmagában nem járul hozzá a rheumatoid arthritis genetikai predispozíciójának kialakításához, a CT60*G alléllal együttesen azonban fokozza az utóbbi hajlamosító hatását.
- IV. Az *IL23R* gén három genotipizált variánsa (rs10889677, rs2201841, rs1884444) közül az rs10889677 és rs2201841 polimorfizmusok AA illetve CC genotípusának hordozása a rheumatoid arthritis kialakulására nézve kockázatot jelent; ez független a beteg RF- illetve anti-CCP-szerológiai státuszától.
- V. Az rs10889677AA és rs2201841CC genotípusok gyakori együttes hordozása és az elvégzett kapcsoltsági vizsgálatok arra engednek következtetni, hogy az *IL23R* gén polimorfizmusai haplotípust alkotva, együttesen formálják a gén rheumatoid arthritisben játszott szerepét.

7. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

- 1 **Faragó, B.**, Talián, G.C., Maász, A., Magyar, L., Horvatovich, K., Kovács, B., Cserép, V., Kiszali, P., Kiss, C.G., Czirják, L. és Melegh, B.: Prevalence of functional haplotypes of the peptidylarginine deiminase citrullinating enzyme gene in patients with rheumatoid arthritis: no influence of the presence of anti-citrullinated peptide antibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 2007(4):523-8. IF=2.270
- 2 **Farago, B.**, Magyar, L., Safrany, E., Csongei, V., Jaromi, L., Horvatovich, K., Sipeky, C., Maasz, A., Radics, J., Gyetvai, A., Szekanecz, Z., Czirjak, L. és Melegh, B.: Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):248-250. IF=7.188
- 3 **Farago, B.**, Safrany, E., Melegh, B.: Role of interleukin-23 receptor polymorphisms in rheumatoid arthritis. In Press. Review. Hungarian.
- 4 **Farago, B.**, Talian, G.C., Komlosi, K., Nagy, G., Berki, T., Gyetvai, A., Szekanecz, Z., Nyarady, Z., Kiss, C.G., Nemeth, P., Czirjak, L. és Melegh, B.: Protein tyrosine phosphatase gene C1858T allele confers risk for rheumatoid arthritis in Hungarian subjects. *Rheumatol Int.* 2009;29(7):793-796. IF=1.327
- 5 **Faragó, B.**, Kiszali, P., Magyar, L., Polgár, N. és Melegh, B.: Cytotoxic T lymphocyte associated antigen +49G variant confers risk for anti-CCP- and rheumatoid factor-positive type of rheumatoid arthritis only in combination with CT60*G allele. *Autoimmune Diseases.* 2010. In Press.

8. Csatlakozó közlemények

- 1 Szolnoki, Z., Maasz, A., Magyari, L., Horvatovich, K., **Farago, B.**, Somogyvari, F., Kondacs, A., Szabo, M., Fodor, L., Bodor, A., Hadarits, F. és Melegh, B.: Coexistence of angiotensin II Type-1 receptor A1166C and angiotensin-converting enzyme D/D polymorphism suggests susceptibility for small-vessel-associated ischemic stroke. *Neuromolecular Med.* 2006;8:353-360. IF=3.396
- 2 Magyari, L., Bene, J., Komlosi, K., Talian, G., **Farago, B.**, Csongei, V., Jaromi, L., Safrany, E., Sipeky, C., Lakner, L., Varga, M., Gasztonyi, B. és Melegh, B.: Prevalence of SLC22A4 1672T and SLC22A5 -207C Combination Defined TC Haplotype in Hungarian Ulcerative Colitis Patients. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(1):53-6. IF=1.272
- 3 Magyari, L., **Faragó, B.**, Bene, J., Horvatovich, K., Lakner, L., Varga, M., Figler, M., Gasztonyi, B., Mózsik, G. és Melegh, B.: No association of the cytotoxic T-lymphocyte associated gene CTLA4 +49A/G polymorphisms with Crohn's disease and ulcerative colitis in Hungarian population samples. *World J Gastroenterol.* 2007 Apr 21;13(15):2205-8.
- 4 Szolnoki, Z., Maasz, A., Magyari, L., Horvatovich, K., **Farago, B.**, Somogyvari, F., Kondacs, A., Szabo, M., Bodor, A., Hadarits, F. és Melegh, B.: The combination of homozygous MTHFR 677T and angiotensin II type-1 receptor 1166C variants confers the risk of small-vessel-associated ischemic stroke. *J Mol Neurosci.* 2007;31(3):201-7. IF=1.735
- 5 Sáfrány, E., Balikó, L., Guseo, A., **Faragó, B.** és Melegh, B.: The autosomal dominant cerebellar ataxias are hereditary neurodegenerative diseases. *Orv Hetil.* 2007 Nov 11;148(45):2125-32. Review. Hungarian.

- 6 Maász, A., Kisfali, P., Horvatovich, K., Mohás, M., Markó, L., Csöngéi, V., **Faragó, B.**, Járomi, L., Magyarai, L., Sáfrány, E., Sipeky, C., Wittmann, I. és Melegh, B.: Apolipoprotein A5 T-1131C Variant Confers Risk for Metabolic Syndrome. *Pathol Oncol Res.* 2007;13(3):243-7. IF=1.272
- 7 Komlósi, K., Talián, G.C., **Faragó, B.**, Magyarai, L., Cserép, V., Kovács, B., Bene, J., Havasi, V., Kiss, C.G., Czirják, L. és Melegh, B.: No influence of SLC22A4 C6607T and RUNX1 G24658C genotypic variants on the circulating carnitine ester profile in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008 Jan-Feb;26(1):61-6. IF=2.189
- 8 Illes Z., Safrany, E., Peterfalvi, A., Magyarai, L., **Farago, B.**, Pozsonyi, E., Rozsa, C., Komoly, S. és Melegh, B.: 3'UTR C2370A allele of the IL-23 receptor gene is associated with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurosci Lett.* 2008;431:36. IF=2.200
- 9 **Faragó, B.** és Melegh, B.: Gilbert syndrome. *Orv Hetil.* 2008 Jul 6;149(27):1277-82. Review. Hungarian.
- 10 Szolnoki, Z., Maasz, A., Magyarai, L., Horvatovich, K., **Farago, B.**, Kondacs, A., Bodor, A., Hadarits, F., Orosz, P., Illes, A. és Melegh B.: Galectin-2 3279TT variant protects against the lymphotoxin-alpha 252GG genotype associated ischaemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Apr;111(3):227-30. IF=1.553
- 11 Járomi, L., Csöngéi, V., Polgár, N., Szolnoki, Z., Maász, A., Horvatovich, K., **Faragó, B.**, Sipeky, C., Sáfrány, E., Magyarai, L., Kisfali, P., Mohás, M., Janicsek, I., Lakner, L., Melegh, B.: Functional Variants of Glucokinase Regulatory Protein and Apolipoprotein A5 Genes in Ischemic Stroke. *J Mol Neurosci.* 2009 Oct 22. [Epub ahead of print] IF=2.061

9. Idézhető absztraktok

- 1 Horvatovich, K., Magyari, L., Maasz, A., **Farago, B.**, Laczy, B., Marko, L., Wittmann, I. és Melegh, B.: Association between ApoA5 T-1131C mutation and triglyceride level in Hungarian patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Eur J Hum Genet* 2006;14(S 1):236.
- 2 **Farago, B.**, Talian, G.C., Maasz, A., Magyari, L., Horvatovich, K., Kovacs, B., Cserép, V., Kisfali, P., Kiss, C. és Melegh, B.: Padi4_89*G/A, padi4_90*T/C and padi4_92*G/C SNPs in the gene of the peptidylarginine deiminase citrullinating enzyme type 4 (PADI4) are not associated with rheumatoid arthritis in Hungarian patients. *Eur J Hum Genet* 2006;14(S 1):326.
- 3 Horvatovich, K., Magyari, L., Maász, A., **Faragó, B.**, Laczy, B., Markó, L., Wittmann, I. és Melegh, B.: ApoA5 T-1131C mutáció és trigliceridszint közötti összefüggés vizsgálata metabolikus szindrómában és II. típusú diabetes mellitusban szenvedő betegcsoportban. *Klin Kísérl Lab Med* 2006;(S-32):69.
- 4 **Faragó, B.**, Talián, C. G., Maász, A., Magyari, L., Horvatovich, K., Kovács, B., Cserép, V., Kisfali, P., Kiss, C., Czirják, L. és Melegh, B.: A peptidilarginin deimináz enzimet kódoló gén funkcionális haplotípusainak gyakorisága rheumatoid arthritis betegekben. *Klin Kísérl Lab Med* 2006;(S-32):101.
- 5 **Farago, B.**, Magyari, L., Csongei, V., Jaromi, L., Safrany, E., Horvatovich, K., Sipeky, C., Maasz, A., Radics, J., Czirjak, L. és Melegh, B.: Interleukin-23 receptor 3'-UTR C2370A SNP confers risk for rheumatoid arthritis. *Eur J Hum Genet* 2007;15(S 1):256-257.

- 6 Kisfali, P., Horvatovich, K., Mohas, M., Maasz, A., Marko, L., Csongei, V., **Farago, B.**, Jaromi, L., Magyari, L., Safrany, E., Sipeky, C., Wittmann, I. és Melegh, B.: Common allelic variants of APOA5 gene in the metabolic syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15(S 1):210.
- 7 Csongei, V., Jaromi, L., Safrany, E., Sipeky, C., Maasz, A., Magyari, L., Horvatovich, K., **Farago, B.**, Takacs, I. és Melegh, B.: Polimorphisms of the MDR1 gene in a Hungarian Roma population sample. *Eur J Hum Genet* 2007;15(S 1):260.
- 8 Safrany, E., **Farago, B.**, Csongei, V., Magyari, L., Maasz, A., Sipeky, C., Jaromi, L., Horvatovich, K., Radics, J., Czirjak, L. és Melegh, B.: Interleukin-23 receptor (IL23R) gene C2370A polymorphism in scleroderma patients. *Eur J Hum Genet* 2007;15(S 1):256.
- 9 Horvatovich, K., Magyari, L., Maasz, A., Kisfali, P., Bokor, S., **Farago, B.**, Csongei, V., Jaromi, L., Safrany, E., Sipeky, C., Molnar, D. és Melegh, B.: Apolipoprotein A5 T-1131C alleles in pediatric patients with obesity and metabolic syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15(S 1):178.
- 10 Maasz, A., Horvatovich, K., Kisfali, P., Mohas, M., Marko, L., Csongei, V., **Farago, B.**, Jaromi, L., Magyari, L., Safrany, E., Sipeky, C., Wittmann, I. és Melegh, B.: Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Eur J Hum Genet* 2007;15(S 1):178.
- 11 Magyari, L., **Farago, B.**, Safrany, E., Csongei, V., Horvatovich, K., Jaromi, L., Sipeky, C. és Melegh, B.: IL-23 receptor 3'UTR C2370A variant in inflammatory bowel disease: differential profile in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Hum Genet* 2007;15(S 1):255.

- 12 Sipeky, C., Csongei, V., **Farago, B.**, Horvatovich, K., Jaromi, L., Magyar, L., Safrany, E., Takacs, I. és Melegh, B.: Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 genes associated with the warfarin metabolism in Hungarian Roma population. *Eur J Hum Genet* 2007;15(S 1):282.
- 13 Sipeky, C., Csöngői, V., **Faragó, B.**, Horvatovich, K., Járomi, L., Maász, A., Magyar, L., Kisfali, P., Sáfrány, E., Takács I. és Melegh, B.: Vitamin K epoxide reductase haplotypes in Roma and average Hungarian samples. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(8):A139.

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impact factor: 10.785

A csatlakozó közlemények összesített impact factor: 15.651

Kumulatív impact factor: 26.436

10. Irodalomjegyzék

- 1 Czirjak, L., Kiss, C. G., Lovei, C., Suto, G., Varju, C., Fuzesi, Z., Illes, T. és Nagy, Z.: Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23(6):801-8
- 2 Kiss, C. G., Lovei, C., Suto, G., Varju, C., Nagy, Z., Fuzesi, Z., Illes, T. és Czirjak, L.: Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol.* 2005; 32(9):1688-90
- 3 Jarvinen, P. és Aho, K.: Twin studies in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1994; 24(1):19-28
- 4 Lee, D. M. és Weinblatt, M. E.: Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001; 358(9285):903-11
- 5 Worthington, J.: Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2005; 25 Suppl(16-20
- 6 Scutellari, P. N. és Orzincolo, C.: Rheumatoid arthritis: sequences. *Eur J Radiol.* 1998; 27 Suppl 1(S31-8
- 7 Chaiamnuay, S. és Bridges, S. L., Jr.: The role of B cells and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology.* 2005; 12(3):203-16
- 8 Van Boekel, M. A., Vossenaar, E. R., Van Den Hoogen, F. H. és Van Venrooij, W. J.: Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res.* 2002; 4(2):87-93

- 9 Garcia-Berrocal, B., Gonzalez, C., Perez, M., Navajo, J. A., Moreta, I., Davila, C. és Gonzalez-Buitrago, J. M.: Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in IgM rheumatoid factor-positive patients. *Clin Chim Acta*. 2005; 354(1-2):123-30
- 10 Heliövaara, M., Aho, K., Knekt, P., Impivaara, O., Reunanen, A. és Aromaa, A.: Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59(8):631-5
- 11 Saag, K. G., Cerhan, J. R., Kolluri, S., Ohashi, K., Hunninghake, G. W. és Schwartz, D. A.: Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56(8):463-9
- 12 Rantapää-Dahlqvist, S., De Jong, B. A., Berglin, E., Hallmans, G., Wadell, G., Stenlund, H., Sundin, U. és Van Venrooij, W. J.: Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(10):2741-9
- 13 Barton, A., Bowes, J., Eyre, S., Symmons, D., Worthington, J. és Silman, A.: Investigation of polymorphisms in the PADI4 gene in determining severity of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005; 64(9):1311-5
- 14 Roth, E. B., Stenberg, P., Book, C. és Sjöberg, K.: Antibodies against transglutaminases, peptidylarginine deiminase and citrulline in rheumatoid arthritis--new pathways to epitope spreading. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24(1):12-8
- 15 Reparón-Schuijt, C. C., Van Esch, W. J., Van Kooten, C., Schellekens, G. A., De Jong, B. A., Van Venrooij, W. J., Breedveld, F. C. és Verweij, C. L.: Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44(1):41-7

- 16 Baeten, D., Peene, I., Union, A., Meheus, L., Sebbag, M., Serre, G., Veys, E. M. és De Keyser, F.: Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(10):2255-62
- 17 Vallbracht, I., Rieber, J., Oppermann, M., Forger, F., Siebert, U. és Helmke, K.: Diagnostic and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies compared with rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(9):1079-84
- 18 Lee, D. M. és Schur, P. H.: Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62(9):870-4
- 19 Linn-Rasker, S. P., Van Der Helm-Van Mil, A. H., Van Gaalen, F. A., Kloppenburg, M., De Vries, R. R., Le Cessie, S., Breedveld, F. C., Toes, R. E. és Huizinga, T. W.: Smoking is a risk factor for anti-CCP antibodies only in rheumatoid arthritis patients who carry HLA-DRB1 shared epitope alleles. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65(3):366-71
- 20 Klareskog, L., Padyukov, L., Ronnelid, J. és Alfredsson, L.: Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol.* 2006; 18(6):650-5
- 21 Padyukov, L., Silva, C., Stolt, P., Alfredsson, L. és Klareskog, L.: A gene-environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(10):3085-92
- 22 Klareskog, L., Stolt, P., Lundberg, K., Kallberg, H., Bengtsson, C., Grunewald, J., Ronnelid, J., Harris, H. E., Ulfgren, A. K., Rantapaa-Dahlqvist, S., Eklund, A., Padyukov, L. és Alfredsson, L.: A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(1):38-46

- 23 Hazes, J. M., Dijkmans, B. A., Vandenbroucke, J. P., De Vries, R. R. és Cats, A.: Lifestyle and the risk of rheumatoid arthritis: cigarette smoking and alcohol consumption. *Ann Rheum Dis.* 1990; 49(12):980-2
- 24 Voigt, L. F., Koepsell, T. D., Nelson, J. L., Dugowson, C. E. és Daling, J. R.: Smoking, obesity, alcohol consumption, and the risk of rheumatoid arthritis. *Epidemiology.* 1994; 5(5):525-32
- 25 Mors, O., Mortensen, P. B. és Ewald, H.: A population-based register study of the association between schizophrenia and rheumatoid arthritis. *Schizophr Res.* 1999; 40(1):67-74
- 26 Eaton, W. W., Byrne, M., Ewald, H., Mors, O., Chen, C. Y., Agerbo, E. és Mortensen, P. B.: Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry.* 2006; 163(3):521-8
- 27 Pedersen, M., Jacobsen, S., Klarlund, M., Pedersen, B. V., Wiik, A., Wohlfahrt, J. és Frisch, M.: Environmental risk factors differ between rheumatoid arthritis with and without auto-antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(4):R133
- 28 Pladevall-Vila, M., Delclos, G. L., Varas, C., Guyer, H., Bruges-Tarradellas, J. és Anglada-Arisa, A.: Controversy of oral contraceptives and risk of rheumatoid arthritis: meta-analysis of conflicting studies and review of conflicting meta-analyses with special emphasis on analysis of heterogeneity. *Am J Epidemiol.* 1996; 144(1):1-14
- 29 Karlson, E. W., Mandl, L. A., Aweh, G. N. és Grodstein, F.: Coffee consumption and risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(11):3055-60
- 30 Dieude, P. és Cornelis, F.: Genetic basis of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2005; 72(6):520-6

- 31 Seldin, M. F., Amos, C. I., Ward, R. és Gregersen, P. K.: The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(6):1071-9
- 32 Rankin, J. A., Grefsheim, S. F. és Canto, C. C.: The emerging informationist specialty: a systematic review of the literature. *J Med Libr Assoc.* 2008; 96(3):194-206
- 33 Okamoto, K., Makino, S., Yoshikawa, Y., Takaki, A., Nagatsuka, Y., Ota, M., Tamiya, G., Kimura, A., Bahram, S. és Inoko, H.: Identification of I kappa BL as the second major histocompatibility complex-linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2003; 72(2):303-12
- 34 Smith, C. A. és Arnett, F. C.: Epidemiologic aspects of rheumatoid arthritis. Current immunogenetic approach. *Clin Orthop Relat Res.* 1991; 265):23-35
- 35 Gregersen, P. K.: HLA class II polymorphism: implications for genetic susceptibility to autoimmune disease. *Lab Invest.* 1989; 61(1):5-19
- 36 Schiffenbauer, J. és Schwartz, B. D.: The HLA complex and its relationship to rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* 1987; 13(3):463-85
- 37 Gregersen, P. K., Silver, J. és Winchester, R. J.: The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30(11):1205-13
- 38 Silman, A. J.: The genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1992; 10(3):309-12
- 39 Remmers, E. F., Plenge, R. M., Lee, A. T., Graham, R. R., Hom, G., Behrens, T. W., De Bakker, P. I., Le, J. M., Lee, H. S., Batliwalla, F., Li, W., Masters, S. L., Booty, M. G., Carulli, J. P., Padyukov, L., Alfredsson, L., Klareskog, L., Chen, W. V., Amos, C. I., Criswell, L. A., Seldin, M. F., Kastner, D. L. és

- Gregersen, P. K.: STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2007; 357(10):977-86
- 40 Iida, A. és Nakamura, Y.: Identification of 45 novel SNPs in the 83-kb region containing peptidylarginine deiminase types 1 and 3 loci on chromosomal band 1p36.13. *J Hum Genet.* 2004; 49(7):387-90
- 41 Mori, M., Yamada, R., Kobayashi, K., Kawaida, R. és Yamamoto, K.: Ethnic differences in allele frequency of autoimmune-disease-associated SNPs. *J Hum Genet.* 2005; 50(5):264-6
- 42 Suzuki, A., Yamada, R., Chang, X., Tokuhira, S., Sawada, T., Suzuki, M., Nagasaki, M., Nakayama-Hamada, M., Kawaida, R., Ono, M., Ohtsuki, M., Furukawa, H., Yoshino, S., Yukioka, M., Tohma, S., Matsubara, T., Wakitani, S., Teshima, R., Nishioka, Y., Sekine, A., Iida, A., Takahashi, A., Tsunoda, T., Nakamura, Y. és Yamamoto, K.: Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2003; 34(4):395-402
- 43 Yamamoto, K. és Yamada, R.: Genome-wide single nucleotide polymorphism analyses of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2005; 25 Suppl(12-5
- 44 Cantaert, T., Coucke, P., De Rycke, L., Veys, E. M., De Keyser, F. és Baeten, D.: Functional haplotypes of PADI4: relevance for rheumatoid arthritis specific synovial intracellular citrullinated proteins and anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(9):1316-20
- 45 Wang, Y., Wysocka, J., Sayegh, J., Lee, Y. H., Perlin, J. R., Leonelli, L., Sonbuchner, L. S., Mcdonald, C. H., Cook, R. G., Dou, Y., Roeder, R. G., Clarke, S., Stallcup, M. R., Allis, C. D. és Coonrod, S. A.: Human PAD4 regulates histone arginine methylation levels via demethyliminination. *Science.* 2004; 306(5694):279-83

- 46 Cuthbert, G. L., Daujat, S., Snowden, A. W., Erdjument-Bromage, H., Hagiwara, T., Yamada, M., Schneider, R., Gregory, P. D., Tempst, P., Bannister, A. J. és Kouzarides, T.: Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell*. 2004; 118(5):545-53
- 47 Ikari, K., Kuwahara, M., Nakamura, T., Momohara, S., Hara, M., Yamanaka, H., Tomatsu, T. és Kamatani, N.: Association between PADI4 and rheumatoid arthritis: a replication study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(10):3054-7
- 48 Van Venrooij, W. J. és Pruijn, G. J.: Citrullination: a small change for a protein with great consequences for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. 2000; 2(4):249-51
- 49 Yamada, R., Suzuki, A., Chang, X. és Yamamoto, K.: Citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Front Biosci*. 2005; 10(54-64)
- 50 Kang, C. P., Lee, H. S., Ju, H., Cho, H., Kang, C. és Bae, S. C.: A functional haplotype of the PADI4 gene associated with increased rheumatoid arthritis susceptibility in Koreans. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(1):90-6
- 51 Hoppe, B., Haupl, T., Gruber, R., Kiesewetter, H., Burmester, G. R., Salama, A. és Dorner, T.: Detailed analysis of the variability of peptidylarginine deiminase type 4 in German patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2006; 8(2):R34
- 52 Hoppe, B., Heymann, G. A., Tolou, F., Kiesewetter, H., Doerner, T. és Salama, A.: High variability of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) in a healthy white population: characterization of six new variants of PADI4 exons 2-4 by a novel haplotype-specific sequencing-based approach. *J Mol Med*. 2004; 82(11):762-7

- 53 Barton, A., Bowes, J., Eyre, S., Spreckley, K., Hinks, A., John, S. és Worthington, J.: A functional haplotype of the PADI4 gene associated with rheumatoid arthritis in a Japanese population is not associated in a United Kingdom population. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(4):1117-21
- 54 Martinez, A., Valdivia, A., Pascual-Salcedo, D., Lamas, J. R., Fernandez-Arquero, M., Balsa, A., Fernandez-Gutierrez, B., De La Concha, E. G. és Urcelay, E.: PADI4 polymorphisms are not associated with rheumatoid arthritis in the Spanish population. *Rheumatology (Oxford).* 2005; 44(10):1263-6
- 55 Caponi, L., Petit-Teixeira, E., Sebbag, M., Bongiorno, F., Moscato, S., Pratesi, F., Pierlot, C., Osorio, J., Chapuy-Regaud, S., Guerrin, M., Cornelis, F., Serre, G. és Migliorini, P.: A family based study shows no association between rheumatoid arthritis and the PADI4 gene in a white French population. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(4):587-93
- 56 Lee, Y. H., Rho, Y. H., Choi, S. J., Ji, J. D., Song, G. G., Nath, S. K. és Harley, J. B.: The PTPN22 C1858T functional polymorphism and autoimmune diseases--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(1):49-56
- 57 Begovich, A. B., Carlton, V. E., Honigberg, L. A., Schrodi, S. J., Chokkalingam, A. P., Alexander, H. C., Ardlie, K. G., Huang, Q., Smith, A. M., Spoerke, J. M., Conn, M. T., Chang, M., Chang, S. Y., Saiki, R. K., Catanese, J. J., Leong, D. U., Garcia, V. E., Mcallister, L. B., Jeffery, D. A., Lee, A. T., Batliwalla, F., Remmers, E., Criswell, L. A., Seldin, M. F., Kastner, D. L., Amos, C. I., Sninsky, J. J. és Gregersen, P. K.: A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2004; 75(2):330-7

- 58 Pierer, M., Kaltenhauser, S., Arnold, S., Wahle, M., Baerwald, C., Hantzel, H. és Wagner, U.: Association of PTPN22 1858 single-nucleotide polymorphism with rheumatoid arthritis in a German cohort: higher frequency of the risk allele in male compared to female patients. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(3):R75
- 59 Harrison, P., Pointon, J. J., Farrar, C., Brown, M. A. és Wordsworth, B. P.: Effects of PTPN22 C1858T polymorphism on susceptibility and clinical characteristics of British Caucasian rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45(8):1009-11
- 60 Van Oene, M., Wintle, R. F., Liu, X., Yazdanpanah, M., Gu, X., Newman, B., Kwan, A., Johnson, B., Owen, J., Greer, W., Mosher, D., Maksymowich, W., Keystone, E., Rubin, L. A., Amos, C. I. és Siminovitch, K. A.: Association of the lymphoid tyrosine phosphatase R620W variant with rheumatoid arthritis, but not Crohn's disease, in Canadian populations. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(7):1993-8
- 61 Velaga, M. R., Wilson, V., Jennings, C. E., Owen, C. J., Herington, S., Donaldson, P. T., Ball, S. G., James, R. A., Quinton, R., Perros, P. és Pearce, S. H.: The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11):5862-5
- 62 Carlton, V. E., Hu, X., Chokkalingam, A. P., Schrodi, S. J., Brandon, R., Alexander, H. C., Chang, M., Catanese, J. J., Leong, D. U., Ardlie, K. G., Kastner, D. L., Seldin, M. F., Criswell, L. A., Gregersen, P. K., Beasley, E., Thomson, G., Amos, C. I. és Begovich, A. B.: PTPN22 genetic variation: evidence for multiple variants associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* 2005; 77(4):567-81
- 63 Smyth, D., Cooper, J. D., Collins, J. E., Heward, J. M., Franklyn, J. A., Howson, J. M., Vella, A., Nutland, S., Rance, H. E., Maier, L., Barratt, B. J., Guja, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Savage, D. A., Dunger, D. B., Widmer, B.,

- Strachan, D. P., Ring, S. M., Walker, N., Clayton, D. G., Twells, R. C., Gough, S. C. és Todd, J. A.: Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes*. 2004; 53(11):3020-3
- 64 Kyogoku, C., Langefeld, C. D., Ortmann, W. A., Lee, A., Selby, S., Carlton, V. E., Chang, M., Ramos, P., Baechler, E. C., Batliwalla, F. M., Novitzke, J., Williams, A. H., Gillett, C., Rodine, P., Graham, R. R., Ardlie, K. G., Gaffney, P. M., Moser, K. L., Petri, M., Begovich, A. B., Gregersen, P. K. és Behrens, T. W.: Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet*. 2004; 75(3):504-7
- 65 Orozco, G., Sanchez, E., Gonzalez-Gay, M. A., Lopez-Nevot, M. A., Torres, B., Caliz, R., Ortego-Centeno, N., Jimenez-Alonso, J., Pascual-Salcedo, D., Balsa, A., De Pablo, R., Nunez-Roldan, A., Gonzalez-Escribano, M. F. és Martin, J.: Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(1):219-24
- 66 Ladner, M. B., Bottini, N., Valdes, A. M. és Noble, J. A.: Association of the single nucleotide polymorphism C1858T of the PTPN22 gene with type 1 diabetes. *Hum Immunol*. 2005; 66(1):60-4
- 67 Bottini, N., Vang, T., Cucca, F. és Mustelin, T.: Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol*. 2006; 18(4):207-13
- 68 Gregersen, P. K., Lee, H. S., Batliwalla, F. és Begovich, A. B.: PTPN22: setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol*. 2006; 18(4):214-23
- 69 Gregersen, P. K. és Batliwalla, F.: PTPN22 and rheumatoid arthritis: gratifying replication. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(7):1952-5

- 70 Siminovitch, K. A.: PTPN22 and autoimmune disease. *Nat Genet.* 2004; 36(12):1248-9
- 71 Cohen, S., Dadi, H., Shaoul, E., Sharfe, N. és Roifman, C. M.: Cloning and characterization of a lymphoid-specific, inducible human protein tyrosine phosphatase, Lyp. *Blood.* 1999; 93(6):2013-24
- 72 Kokkonen, H., Johansson, M., Innala, L., Jidell, E. és Rantapaa-Dahlqvist, S.: The PTPN22 1858C/T polymorphism is associated with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive early rheumatoid arthritis in northern Sweden. *Arthritis Res Ther.* 2007; 9(3):R56
- 73 Lee, A. T., Li, W., Liew, A., Bombardier, C., Weisman, M., Massarotti, E. M., Kent, J., Wolfe, F., Begovich, A. B. és Gregersen, P. K.: The PTPN22 R620W polymorphism associates with RF positive rheumatoid arthritis in a dose-dependent manner but not with HLA-SE status. *Genes Immun.* 2005; 6(2):129-33
- 74 Dieude, P., Garnier, S., Michou, L., Petit-Teixeira, E., Glikmans, E., Pierlot, C., Lasbleiz, S., Bardin, T., Prum, B. és Cornelis, F.: Rheumatoid arthritis seropositive for the rheumatoid factor is linked to the protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22-620W allele. *Arthritis Res Ther.* 2005; 7(6):R1200-7
- 75 Plenge, R. M., Padyukov, L., Remmers, E. F., Purcell, S., Lee, A. T., Karlson, E. W., Wolfe, F., Kastner, D. L., Alfredsson, L., Altshuler, D., Gregersen, P. K., Klareskog, L. és Rioux, J. D.: Replication of putative candidate-gene associations with rheumatoid arthritis in >4,000 samples from North America and Sweden: association of susceptibility with PTPN22, CTLA4, and PADI4. *Am J Hum Genet.* 2005; 77(6):1044-60
- 76 Simkins, H. M., Merriman, M. E., Highton, J., Chapman, P. T., O'donnell, J. L., Jones, P. B., Gow, P. J., Mclean, L., Pokorny, V., Harrison, A. A. és

- Merriman, T. R.: Association of the PTPN22 locus with rheumatoid arthritis in a New Zealand Caucasian cohort. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(7):2222-5
- 77 Magistrelli, G., Jeannin, P., Elson, G., Gauchat, J. F., Nguyen, T. N., Bonnefoy, J. Y. és Delneste, Y.: Identification of three alternatively spliced variants of human CD28 mRNA. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 259(1):34-7
- 78 Zalloua, P. A., Abchee, A., Shbaklo, H., Zreik, T. G., Terwedow, H., Halaby, G. és Azar, S. T.: Patients with early onset of type 1 diabetes have significantly higher GG genotype at position 49 of the CTLA4 gene. *Hum Immunol.* 2004; 65(7):719-24
- 79 Nistico, L., Buzzetti, R., Pritchard, L. E., Van Der Auwera, B., Giovannini, C., Bosi, E., Larrad, M. T., Rios, M. S., Chow, C. C., Cockram, C. S., Jacobs, K., Mijovic, C., Bain, S. C., Barnett, A. H., Vandewalle, C. L., Schuit, F., Gorus, F. K., Tosi, R., Pozzilli, P. és Todd, J. A.: The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Belgian Diabetes Registry. *Hum Mol Genet.* 1996; 5(7):1075-80
- 80 Donner, H., Rau, H., Walfish, P. G., Braun, J., Siegmund, T., Finke, R., Herwig, J., Usadel, K. H. és Badenhoop, K.: CTLA4 alanine-17 confers genetic susceptibility to Graves' disease and to type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(1):143-6
- 81 Donner, H., Braun, J., Seidl, C., Rau, H., Finke, R., Venz, M., Walfish, P. G., Usadel, K. H. és Badenhoop, K.: Codon 17 polymorphism of the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 gene in Hashimoto's thyroiditis and Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(12):4130-2
- 82 Heward, J. M., Allahabadia, A., Armitage, M., Hattersley, A., Dodson, P. M., Macleod, K., Carr-Smith, J., Daykin, J., Daly, A., Sheppard, M. C., Holder, R. L., Barnett, A. H., Franklyn, J. A. és Gough, S. C.: The development of

- Graves' disease and the CTLA-4 gene on chromosome 2q33. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(7):2398-401
- 83 Furugaki, K., Shirasawa, S., Ishikawa, N., Ito, K., Kubota, S., Kuma, K., Tamai, H., Akamizu, T., Hiratani, H., Tanaka, M. és Sasazuki, T.: Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with Graves' disease and autoimmune thyroid disease in the Japanese. *J Hum Genet.* 2004; 49(3):166-8
- 84 Ban, Y., Concepcion, E. S., Villanueva, R., Greenberg, D. A., Davies, T. F. és Tomer, Y.: Analysis of immune regulatory genes in familial and sporadic Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(9):4562-8
- 85 Malferrari, G., Stella, A., Monferini, E., Saltini, G., Proverbio, M. C., Grimaldi, L. M., Rossi-Bernardi, L. és Biunno, I.: Ctl4 and multiple sclerosis in the Italian population. *Exp Mol Pathol.* 2005; 78(1):55-7
- 86 Suppiah, V., Alloza, I., Heggarty, S., Goris, A., Dubois, B., Carton, H. és Vandembroeck, K.: The CTLA4 +49 A/G*G-CT60*G haplotype is associated with susceptibility to multiple sclerosis in Flanders. *J Neuroimmunol.* 2005; 164(1-2):148-53
- 87 Van Belzen, M. J., Mulder, C. J., Zhernakova, A., Pearson, P. L., Houwen, R. H. és Wijmenga, C.: CTLA4 +49 A/G and CT60 polymorphisms in Dutch coeliac disease patients. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12(9):782-5
- 88 King, A. L., Moodie, S. J., Fraser, J. S., Curtis, D., Reid, E., Dearlove, A. M. és Ciclitira, P. J.: Coeliac disease: investigation of proposed causal variants in the CTLA4 gene region. *Eur J Immunogenet.* 2003; 30(6):427-32
- 89 Ueda, H., Howson, J. M., Esposito, L., Heward, J., Snook, H., Chamberlain, G., Rainbow, D. B., Hunter, K. M., Smith, A. N., Di Genova, G., Herr, M. H., Dahlman, I., Payne, F., Smyth, D., Lowe, C., Twells, R. C., Howlett, S., Healy, B., Nutland, S., Rance, H. E., Everett, V., Smink, L. J., Lam, A. C., Cordell, H. J., Walker, N. M., Bordin, C., Hulme, J., Motzo, C., Cucca, F.,

- Hess, J. F., Metzker, M. L., Rogers, J., Gregory, S., Allahabadia, A., Nithiyananthan, R., Tuomilehto-Wolf, E., Tuomilehto, J., Bingley, P., Gillespie, K. M., Undlien, D. E., Ronningen, K. S., Guja, C., Ionescu-Tirgoviste, C., Savage, D. A., Maxwell, A. P., Carson, D. J., Patterson, C. C., Franklyn, J. A., Clayton, D. G., Peterson, L. B., Wicker, L. S., Todd, J. A. és Gough, S. C.: Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature*. 2003; 423(6939):506-11
- 90 Suppiah, V., O'doherty, C., Heggarty, S., Patterson, C. C., Rooney, M. és Vandembroeck, K.: The CTLA4+49A/G and CT60 polymorphisms and chronic inflammatory arthropathies in Northern Ireland. *Exp Mol Pathol*. 2006; 80(2):141-6
- 91 Orozco, G., Torres, B., Nunez-Roldan, A., Gonzalez-Escribano, M. F. és Martin, J.: Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4-CT60 polymorphism in rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*. 2004; 64(6):667-70
- 92 Lee, C. S., Lee, Y. J., Liu, H. F., Su, C. H., Chang, S. C., Wang, B. R., Chen, T. L. és Liu, T. L.: Association of CTLA4 gene A-G polymorphism with rheumatoid arthritis in Chinese. *Clin Rheumatol*. 2003; 22(3):221-4
- 93 Zhernakova, A., Eerligh, P., Barrera, P., Wesoly, J. Z., Huizinga, T. W., Roep, B. O., Wijmenga, C. és Koeleman, B. P.: CTLA4 is differentially associated with autoimmune diseases in the Dutch population. *Hum Genet*. 2005; 118(1):58-66
- 94 Seidl, C., Donner, H., Fischer, B., Usadel, K. H., Seifried, E., Kaltwasser, J. P. és Badenhoop, K.: CTLA4 codon 17 dimorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens*. 1998; 51(1):62-6
- 95 Barton, A., Myerscough, A., John, S., Gonzalez-Gay, M., Ollier, W. és Worthington, J.: A single nucleotide polymorphism in exon 1 of cytotoxic T-lymphocyte-associated-4 (CTLA-4) is not associated with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000; 39(1):63-6

- 96 Vaidya, B., Pearce, S. H., Charlton, S., Marshall, N., Rowan, A. D., Griffiths, I. D., Kendall-Taylor, P., Cawston, T. E. és Young-Min, S.: An association between the CTLA4 exon 1 polymorphism and early rheumatoid arthritis with autoimmune endocrinopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41(2):180-3
- 97 Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., Steinhardt, A. H., Abraham, C., Regueiro, M., Griffiths, A., Dassopoulos, T., Bitton, A., Yang, H., Targan, S., Datta, L. W., Kistner, E. O., Schumm, L. P., Lee, A. T., Gregersen, P. K., Barmada, M. M., Rotter, J. I., Nicolae, D. L. és Cho, J. H.: A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006; 314(5804):1461-3
- 98 Yen, D., Cheung, J., Scheerens, H., Poulet, F., Mcclanahan, T., Mckenzie, B., Kleinschek, M. A., Owyang, A., Mattson, J., Blumenschein, W., Murphy, E., Sathe, M., Cua, D. J., Kastelein, R. A. és Rennick, D.: IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest*. 2006; 116(5):1310-6
- 99 Mckenzie, B. S., Kastelein, R. A. és Cua, D. J.: Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol*. 2006; 27(1):17-23
- 100 Murphy, C. A., Langrish, C. L., Chen, Y., Blumenschein, W., Mcclanahan, T., Kastelein, R. A., Sedgwick, J. D. és Cua, D. J.: Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2003; 198(12):1951-7
- 101 Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A., Mcshane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., Luthra, H. S. és Et Al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(3):315-24

- 102 Farago, B., Talian, G. C., Komlosi, K., Nagy, G., Berki, T., Gyetvai, A., Szekanecz, Z., Nyarady, Z., Kiss, C. G., Nemeth, P., Czirjak, L. és Melegh, B.: Protein tyrosine phosphatase gene C1858T allele confers risk for rheumatoid arthritis in Hungarian subjects. *Rheumatol Int.* 2009; 29(7):793-6
- 103 Farago, B. és Melegh, B.: [Gilbert syndrome]. *Orv Hetil.* 2008; 149(27):1277-82
- 104 Farago, B., Talian, G. C., Maasz, A., Magyarai, L., Horvatovich, K., Kovacs, B., Cserep, V., Kisfali, P., Kiss, C. G., Czirjak, L. és Melegh, B.: Prevalence of functional haplotypes of the peptidylarginine deiminase citrullinating enzyme gene in patients with rheumatoid arthritis: no influence of the presence of anti-citrullinated peptide antibodies. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(4):523-8
- 105 Farago, B., Magyarai, L., Safrany, E., Csongei, V., Jaromi, L., Horvatovich, K., Sipeky, C., Maasz, A., Radics, J., Gyetvai, A., Szekanecz, Z., Czirjak, L. és Melegh, B.: Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(2):248-50
- 106 Magyarai, L., Farago, B., Bene, J., Horvatovich, K., Lakner, L., Varga, M., Figler, M., Gasztonyi, B., Mozsik, G. és Melegh, B.: No association of the cytotoxic T-lymphocyte associated gene CTLA4 +49A/G polymorphisms with Crohn's disease and ulcerative colitis in Hungarian population samples. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(15):2205-8
- 107 Barrett, J. C., Fry, B., Maller, J. és Daly, M. J.: Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.* 2005; 21(2):263-5
- 108 Semino, O., Passarino, G., Quintana-Murci, L., Liu, A., Beres, J., Czeizel, A. és Santachiara-Benerecetti, A. S.: MtDNA and Y chromosome polymorphisms in Hungary: inferences from the palaeolithic, neolithic and

- Uralic influences on the modern Hungarian gene pool. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8(5):339-46
- 109 Johansson, M., Arlestig, L., Hallmans, G. és Rantapaa-Dahlqvist, S.: PTPN22 polymorphism and anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in combination strongly predicts future onset of rheumatoid arthritis and has a specificity of 100% for the disease. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8(1):R19
- 110 Ligers, A., Teleshova, N., Masterman, T., Huang, W. X. és Hillert, J.: CTLA-4 gene expression is influenced by promoter and exon 1 polymorphisms. *Genes Immun.* 2001; 2(3):145-52
- 111 Blomhoff, A., Lie, B. A., Myhre, A. G., Kemp, E. H., Weetman, A. P., Akselsen, H. E., Huseby, E. S. és Undlien, D. E.: Polymorphisms in the cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene region confer susceptibility to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7):3474-6
- 112 Lei, C., Dongqing, Z., Yeqing, S., Oaks, M. K., Lishan, C., Jianzhong, J., Jie, Q., Fang, D., Ningli, L., Xinghai, H. és Daming, R.: Association of the CTLA-4 gene with rheumatoid arthritis in Chinese Han population. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13(7):823-8
- 113 Liu, Y., Helms, C., Liao, W., Zaba, L. C., Duan, S., Gardner, J., Wise, C., Miner, A., Malloy, M. J., Pullinger, C. R., Kane, J. P., Saccone, S., Worthington, J., Bruce, I., Kwok, P. Y., Menter, A., Krueger, J., Barton, A., Saccone, N. L. és Bowcock, A. M.: A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.* 2008; 4(3):e1000041
- 114 Capon, F., Di Meglio, P., Szaub, J., Prescott, N. J., Dunster, C., Baumber, L., Timms, K., Gutin, A., Abkevic, V., Burden, A. D., Lanchbury, J., Barker, J. N., Trembath, R. C. és Nestle, F. O.: Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007; 122(2):201-6

- 115 Buning, C., Schmidt, H. H., Molnar, T., De Jong, D. J., Fiedler, T., Buhner, S., Sturm, A., Baumgart, D. C., Nagy, F., Lonovics, J., Drenth, J. P., Landt, O., Nickel, R., Buttner, J., Lochs, H. és Witt, H.: Heterozygosity for IL23R p.Arg381Gln confers a protective effect not only against Crohn's disease but also ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 26(7):1025-33
- 116 Roberts, R. L., Geary, R. B., Hollis-Moffatt, J. E., Miller, A. L., Reid, J., Abkevich, V., Timms, K. M., Gutin, A., Lanchbury, J. S., Merriman, T. R., Barclay, M. L. és Kennedy, M. A.: IL23R R381Q and ATG16L1 T300A are strongly associated with Crohn's disease in a study of New Zealand Caucasians with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(12):2754-61
- 117 Glas, J., Seiderer, J., Wetzke, M., Konrad, A., Torok, H. P., Schmechel, S., Tonenchi, L., Grassl, C., Dambacher, J., Pfennig, S., Maier, K., Griga, T., Klein, W., Epplen, J. T., Schiemann, U., Folwaczny, C., Lohse, P., Goke, B., Ochsenkuhn, T., Muller-Myhsok, B., Folwaczny, M., Mussack, T. és Brand, S.: rs1004819 is the main disease-associated IL23R variant in German Crohn's disease patients: combined analysis of IL23R, CARD15, and OCTN1/2 variants. *PLoS One.* 2007; 2(9):e819
- 118 Marquez, A., Mendoza, J. L., Taxonera, C., Diaz-Rubio, M., De La Concha, E. G., Urcelay, E. és Martinez, A.: IL23R and IL12B polymorphisms in Spanish IBD patients: no evidence of interaction. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(9):1192-6
- 119 Dubinsky, M. C., Wang, D., Picornell, Y., Wrobel, I., Katzir, L., Quiros, A., Dutridge, D., Wahbeh, G., Silber, G., Bahar, R., Mengesha, E., Targan, S. R., Taylor, K. D. és Rotter, J. I.: IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(5):511-5
- 120 Burton, P. R., Clayton, D. G., Cardon, L. R., Craddock, N., Deloukas, P., Duncanson, A., Kwiatkowski, D. P., Mccarthy, M. I., Ouwehand, W. H., Samani, N. J., Todd, J. A., Donnelly, P., Barrett, J. C., Davison, D., Easton,

D., Evans, D. M., Leung, H. T., Marchini, J. L., Morris, A. P., Spencer, C. C., Tobin, M. D., Attwood, A. P., Boorman, J. P., Cant, B., Everson, U., Hussey, J. M., Jolley, J. D., Knight, A. S., Koch, K., Meech, E., Nutland, S., Prowse, C. V., Stevens, H. E., Taylor, N. C., Walters, G. R., Walker, N. M., Watkins, N. A., Winzer, T., Jones, R. W., Mcardle, W. L., Ring, S. M., Strachan, D. P., Pembrey, M., Breen, G., St Clair, D., Caesar, S., Gordon-Smith, K., Jones, L., Fraser, C., Green, E. K., Grozeva, D., Hamshere, M. L., Holmans, P. A., Jones, I. R., Kirov, G., Moskvina, V., Nikolov, I., O'donovan, M. C., Owen, M. J., Collier, D. A., Elkin, A., Farmer, A., Williamson, R., MCGuffin, P., Young, A. H., Ferrier, I. N., Ball, S. G., Balmforth, A. J., Barrett, J. H., Bishop, T. D., Iles, M. M., Maqbool, A., Yuldasheva, N., Hall, A. S., Braund, P. S., Dixon, R. J., Mangino, M., Stevens, S., Thompson, J. R., Bredin, F., Tremelling, M., Parkes, M., Drummond, H., Lees, C. W., Nimmo, E. R., Satsangi, J., Fisher, S. A., Forbes, A., Lewis, C. M., Onnie, C. M., Prescott, N. J., Sanderson, J., Matthew, C. G., Barbour, J., Mohiuddin, M. K., Todhunter, C. E., Mansfield, J. C., Ahmad, T., Cummings, F. R., Jewell, D. P., Webster, J., Brown, M. J., Lathrop, M. G., Connell, J., Dominiczak, A., Marcano, C. A., Burke, B., Dobson, R., Gungadoo, J., Lee, K. L., Munroe, P. B., Newhouse, S. J., Onipinla, A., Wallace, C., Xue, M., Caulfield, M., Farrall, M., Barton, A., Bruce, I. N., Donovan, H., Eyre, S., Gilbert, P. D., Hilder, S. L., Hinks, A. M., John, S. L., Potter, C., Silman, A. J., Symmons, D. P., Thomson, W., Worthington, J., Dunger, D. B., Widmer, B., Frayling, T. M., Freathy, R. M., Lango, H., Perry, J. R., Shields, B. M., Weedon, M. N., Hattersley, A. T., Hitman, G. A., Walker, M., Elliott, K. S., Groves, C. J., Lindgren, C. M., Rayner, N. W., Timpson, N. J., Zeggini, E., Newport, M., Sirugo, G., Lyons, E., Vannberg, F., Hill, A. V., Bradbury, L. A., Farrar, C., Pointon, J. J., Wordsworth, P., Brown, M. A., Franklyn, J. A., Heward, J. M., Simmonds, M. J., Gough, S. C., Seal, S., Stratton, M. R., Rahman, N., Ban, M., Goris, A., Sawcer, S. J., Compston, A., Conway, D., Jallow, M., Rockett, K. A., Bumpstead, S. J., Chaney, A., Downes, K., Ghorri, M. J., Gwilliam, R., Hunt, S. E., Inouye, M., Keniry, A., King, E., MCGinnis, R., Potter, S., Ravindrarajah, R., Whittaker, P., Widdén, C., Withers, D., Cardin, N. J., Ferreira, T., Pereira-Gale, J., Hallgrimsdóttir, I. B., Howie, B. N., Su, Z., Teo, Y. Y., Vukcevic, D., Bentley, D., Mitchell, S. L., Newby, P. R., Brand,

- O. J., Carr-Smith, J., Pearce, S. H., Reveille, J. D., Zhou, X., Sims, A. M., Dowling, A., Taylor, J., Doan, T., Davis, J. C., Savage, L., Ward, M. M., Learch, T. L., Weisman, M. H. és Brown, M.: Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007; 39(11):1329-37
- 121 Safrany, E., Baliko, L., Guseo, A., Farago, B. és Melegh, B.: [The autosomal dominant cerebellar ataxias are hereditary neurodegenerative diseases]. *Orv Hetil.* 2007; 148(45):2125-32
- 122 Mannon, P. J., Fuss, I. J., Mayer, L., Elson, C. O., Sandborn, W. J., Present, D., Dolin, B., Goodman, N., Groden, C., Hornung, R. L., Quezado, M., Yang, Z., Neurath, M. F., Salfeld, J., Veldman, G. M., Schwertschlag, U. és Strober, W.: Anti-interleukin-12 antibody for active Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351(20):2069-79

11. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Melegh Béla Professzor Úrnak, aki lehetővé tette, hogy csatlakozzak az akkori Orvosi Genetikai és Gyermekefejlődéstani Intézetben folytatott kutatásokhoz, és PhD-hallgatóként részt vegyek a tudományos munkában. Iránymutatásaival, tanácsaival és építő kritikáival nap mint nap egyengette utamat, segítette szakmai fejlődésemet és konferenciákon való részvételemet, valamint hozzájárult ahhoz, hogy közleményeim és ezen értekezés megszülethessen. Hálás vagyok Dr. Czirják László és Dr. Szekanecz Zoltán Professzor Uraknak, akik nagymértékben segítettek a rheumatoid arthritis DNS-bank mintaállományának felépítését. Szeretném megköszönni továbbá kiváló asszisztenseink, Papp Edit, Oksai Judit, Blénesi Zoltánné és Hartung Márta hozzáértő és lelkiismeretes munkáját, valamint hogy megosztották velem tapasztalataikat, ezáltal segítettek saját kísérletes tevékenységemet is. Köszönettel tartozom Intézetünk tudományos munkatársainak és Ph.D.-hallgatóinak, akik nem csak szakmai szempontból, de barátként is óriási támogatást jelentettek számomra munkám minden fázisában. Végül köszönet illeti meg Családomat bátorításukért, türelmükért, és szeretetükért, melyek által szilárd alapot biztosítottak számomra az eredményes munkához.