

**Triglicerid szintet befolyásoló polimorfizmusok szerepének vizsgálata ischémias stroke kialakulásában**

*Ph.D. értekezés tézisei*

**Járomi Luca**

**Témavezető: Prof. Dr. Melegh Béla**

**Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar  
Orvosi Genetikai Intézet**



**Pécs**

**2011**

# **1. BEVEZETÉS**

## **1.1. A stroke**

A stroke egy multifaktoriális betegség, melynek kialakulásában szerepet játszik számos környezeti és genetikai tényező. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) definíciója alapján az agyi érkatasztrófa - stroke - az agyműködés globális vagy fokális zavarával jellemezhető, gyorsan kialakuló klinikai tünetegyüttes, amely 24 órát meghaladóan áll fenn, vagy a beteg halálához vezet és amelynek bizonyíthatóan nincs más oka, mint az agyi érrendszerben, annak vérkeringésében kialakult kóros elváltozások.

Pathologiai szempontból két csoportot lehet elkülöníteni a stroke típusát illetően: thrombotikus vagy másnéven emboliás eredetű infarctust, valamint a haemorrhagiás stroke-ot. Az összes stroke esemény 83%-a ischemiás eredetű: atherothrombosis 36%; embolia 24%; lacunaris infarctus 23%; 10%-a intracerebralis haemorrhagia (agyvérzés) és mindössze 7%-a subarachnoidalis haemorrhagia.

A stroke sikeres kezelésében jelentősége van a primer (kockázati tényezők megelőzése, szűrése, kezelése) és szekunder (az újabb stroke kialakulásának megelőzése, a betegségre hajlamos egyének szűrése, felvilágosítása, kezelése) prevenciónak is (WHO, KSH).

Kutatásaim során a magyar populációban fellelhető génpolimorfizmusokat és a keringő triglicerid-szint közti összefüggéseket vizsgáltam, valamint ezek esetleges hatásait az ischemiás stroke kialakulásában.

## **1.2. Rizikófaktorok**

Az akut ischemiás stroke multifaktoriális eredetű betegség, melynek kialakulásában egyaránt szerepet játszanak nem befolyásolható, valamint befolyásolható kockázati tényezők. A nem befolyásolható rizikófaktorok közé sorolandó a nem, a populációs eredet, az életkor, az örökletes tényezők, valamint a korábbi cerebrovasculáris megbetegedés. A befolyásolható rizikófaktorok közé tartozik a hypertonia, a dohányzás, a túlzott alkoholfogyasztás, a drogfogyasztás, a diabetes mellitus, egyes cardiovascularis betegségek, az obesitas, kedvezőtlen lipid profil, magas koleszterin- és triglicerid-szintek. Az ischemiás stroke manifesztációjában egyéb rizikófaktorok is részt vehetnek: depresszió, migrén, terhesség és a postmenopausalis időszak, testmozgás hiánya, plazma fibrinogen-szint, alvási apnoe, pitvarfibrillatio, különböző genetikai faktorok hatásai.

Számos tanulmányban az emelkedett triglicerid-szint hajlamosító tényezőnek bizonyult mind a cardio-, mind a cerebrovasculáris megbetegedések manifesztációjában, azonban a trigliceridek szerepe a betegség kialakulásában továbbra is vitatott.

### 1.2.1. Az APOA5 gén

Az *APOA5* gén a 11q23 kromoszómán helyezkedik el az apolipoprotein család tagjaként, az *APOAI-APOCIII-APOAIV* génklaszter mellett. A gén négy exont tartalmaz és egy 366 aminosavból álló fehérjét kódol. Két transzkriptum jön létre alternatív poliadenilációval, melyek 1.3 és 1.9 kb hosszúságúak. A 39kDa molekulásúlyú APOA5 protein a májban expresszálódik, ezt követően a VLDL és HDL alkotórészeként a plazmába szekretálódik, ahol központi szabályozó szerepet játszik a triglicerid metabolizmusban.

Az *APOA5* gén polimorf természetének köszönhetően az eddigi kutatásokban megközelítőleg 40 génvariánst azonosítottak, azonban ezek közül a leggyakoribb triglicerid-szint emelő hatású, természetes polimorfizmusok a következők: a T-1131C (rs662799), T1259C (rs2266788), C56G (rs3135506) és az IVS3+G476A (rs2072560). A T-1131C, valamint az IVS3+G476A variánsok független rizikófaktorai a metabolikus szindrómának, valamint a hypertrigliceridemiának, továbbá számos cardio- és cerebrovasculáris megbetegedésnek, míg a C56G és T1259C polimorfizmusok a cardio- és cerebrovasculáris betegségcsoportokban bizonyultak kockázati tényezőnek.

### 1.2.2. A GCKR gén

A glükokináz-regulátor gén (*GCKR*) a 2p23.3-p23.2 kromoszómán található. A 27 kb hosszúságú *GCKR* gén 19 exont tartalmaz és egy 625 aminosavból álló 68 kDa molekulásúlyú fehérjét kódol. A glükokináz regulátor protein (*GCKR*), a máj glükokináz (*GCK*) enzimének működését szabályozza. A glükokináz (hexokináz IV) enzim központi szerepet tölt be a vér glükóz-homeosztázisában, a májsejtek valamint a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeinek meghatározó glükóz-foszforilációs enzime.

Az elmúlt években végzett teljes genom asszociációs tanulmányokban (GWAS, genome-wide association study) a *GCKR* génben lévő több funkcionális variáns és a hypertrigliceridemia között szoros kapcsolatot fedeztek fel. A *GCKR* gén két leggyakrabban vizsgált polimorfizmusa az intronikus rs780094 variáns és az exonikus rs1260326, mely a 446. aminosav-pozícióban Leu/Pro cserét okozó változás. Az *APOA5* és *GCKR* gének rizikó alléljeit kombinálva a két gén additív hatását írták le és pozitív összefüggést mutattak ki az éhgyomri triglicerid és hypertrigliceridemia kapcsán.

### 1.2.3. Az MLXIPL génlókuszt

A Max-like-interacting-protein-like (*MLXIPL*; vagy carbohydrate response element-binding protein, *ChREBP*) gén 1.5 Mb hosszúságú, a WBSR14 deléciós régióban, a 7q11.23 kromoszómán található. A gén egy 852 aminosavból álló transzkripciós faktort kódol. A humán ChREBP többféle szövetben expresszálódik, elsősorban a májban, a zsírszövetben, a vesében, valamint az agy- és béltraktus szöveteiben is. Az elmúlt évek teljes genom asszociációs tanulmányai a plazma triglicerid-szint változásával összefüggésbe hozták az *MLXIPL* lókuszt is. Az *MLXIPL* lókuszon belül az rs17145738 és az rs3812316 variánsok major alléljeinek triglicerid-emelő hatásáról már több kutatásban beszámoltak.

#### 1.2.4. A GALNT2 génlókus

Humán placentából izolálták az UDP-N-acetil-alfa-D-galaktózamin: polipeptid-N-acetil-galaktóz-aminil-transzferáz (GALNT2) fehérjét, amit GalNAc-T2-nek neveztek el. A *GALNT2* gén az 1q41-q42 kromoszómán helyezkedik el, 16 exonból áll és egy 571 aminosavat tartalmazó, 64 kDa molekulásúlyú fehérjét kódol. Az elmúlt években készült genom asszociációs tanulmányokban az rs4846914 a *GALNT2* gén intronikus variánsa, melynek minor G allélje kapcsolatot mutatott a plazma magas triglicerid koncentrációjával.

#### 1.2.5. Az ANGPTL3, CILP2 és TRIB1 génlókuszok

Az utóbbi években összefüggést detektáltak az rs16996148 (*CILP2* lókus), rs17321515 (*TRIB1* lókus) és az rs12130333 (*ANGPTL3* lókus) variánsok és a dyslipidemia között, és ezeket a lókuszokat kapcsolatba hozták a koszorúér betegségek kialakulásával.

Az *ANGPTL3* (angiopoietin-like 3) gén az 1p31 kromoszómán helyezkedik el. Az *ANGPTL3* kizárólag a májban expresszálódik, majd a keringő lipoprotein-lipáz inhibitora lesz, ezáltal szabályozza a plazma triglicerid-szintjét és a HDL-szintet (high-density lipoprotein).

A *CILP2* gén a 19p13.11 kromoszómán helyezkedik el. A fehérje szerepe a lipid metabolizmusban egyelőre még tisztázatlan. Egy tanulmányban a kaukázusi populáció vizsgálata során az rs16996148 polimorfizmus triglicerid-szint csökkentő funkcióját írták le.

A human tribbles-1 gén (*TRIB1*) a 8q24 kromoszómán található. A *TRIB1* elősegíti a proteozóma-függő fehérje lebontást. Egy ázsiai maláj populációban azt találták, hogy az rs17321515 polimorfizmus kapcsolatban állt az emelkedett összkoleszterin és az LDL-koleszterin-szinttel, valamint magasabb kockázatot mutatott a coronaria szívbetegségekre és a cardiovasculáris megbetegedésekre.

## 2. CÉLKITŰZÉSEK

### A magyar ischemias stroke-os betegpopulációban végzett vizsgálatok céljai:

1. Az *APOA5*: T-1131C (rs662799), T1259C (rs2266788), C56G (rs3135506) és IVS3+G476A (rs2072560), a *GCKR*: C1337T (rs1260326) és *GALNT2* (rs4846914) gének, valamint az *MLXIPL/TBL2* (rs17145738 és rs3812316) és az *ANGPTL3* (rs12130333), *CILP2* (rs16996148), *TRIB1* (rs17321515) lókuszok funkcionális variánsainak alléleloszlásának vizsgálata.
2. Az *APOA5*, *GCKR* gének lehetséges genetikai kombinációinak hatásai a triglicerid-szint változásra nézve, mind a betegcsoportokban, mind a kontrollokban, valamint lehetséges összefüggéseinek elemzése az ischemiás stroke kialakulásában.
3. A *GALNT2* (rs4846914) génvariáns és az *MLXIPL/TBL2* (rs17145738 és rs3812316), lókus polimorfizmusainak hatásai, valamint ezek lehetséges asszociációi a triglicerid-szint változásokkal és az ischemiás stroke megbetegedésben betöltött esetleges hajlamosító szerepének vizsgálata.
4. Az *ANGPTL3* (rs12130333), *CILP2* (rs16996148), *TRIB1* (rs17321515) génlókuszok analízise, lehetséges összefüggései az ischemiás stroke betegség kórfolyamatában.

### **3. ANYAG ÉS MÓDSZER**

#### **3.1. Vizsgált betegpopuláció**

A kutatásokban részt vevő ischemiás stroke-os betegek, valamint a kontroll egyének egyaránt Intézetünk biobankjából kerültek a vizsgálatokba, mely tagja az Nemzeti Biobank Hálózatnak ([www.biobanks.hu](http://www.biobanks.hu)) és az össz-európai Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure (BBMRI) program részét képezi (<http://bbmri.eu/bbmri/>). A Biobank működése az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos Kutatás-Etikai Bizottságának (ETT TUKEB) engedélyével és támogatásával történik.

Az összes beteg korábban megállapított stroke, vagy akután fellépő ischemiás stroke miatt került szakorvosi ellátásra.

Minden egyes beteg részletes klinikai vizsgálaton vett részt. A mágneses rezonanciás képalkotó eljárás vizsgálatait (magnetic resonance imaging; MRI) a tünetek megjelenése után két napon belül elvégezték, hogy az érintett területet pontosan definiálni tudják.

A betegek alapos neurológiai és MRI elemzés után három stroke alcsoportba lettek besorolva (TOAST). Az első alcsoportot a nagyér infarctust szenvedett betegek alkotják (nagyér betegek), corticális vagy cerebelláris léziók és/vagy agytörzsi infarctusok, vagy féloldali subcorticális infarctusok jelentkeztek.

A következő csoportba azok a betegek tartoznak, akik MRI felvételein kísér elzáródás, subcorticális féloldali vagy agytörzsi infarctus volt megfigyelhető. A harmadik csoportot azok az egyének képezik, akiknél cardioembolia, egyéb etiológia vagy nem tisztázott etiológia miatt bekövetkezett stroke-os állapotot detektáltak és MRI felvételeiken egy vagy több lacunáris és nagyér infarctus volt kimutatható. A betegek ily módon történő csoportba rendezése a statisztikai szempontból alacsony esetszámok miatt volt szükséges.

A vizsgálatba bevont kontroll csoport tagjai (anamnéziséjük alapján) nem szenvedtek stroke eseményben, MRI és CT felvételeiken neurológiai elváltozás nem volt megfigyelhető. A betegekhez korban illeszkedő, egészséges személyek kiválasztása random módon történt.

#### **3.2. Alkalmazott molekuláris biológiai eljárások**

##### **3.2.1. PCR reakció**

Vizsgálatainkat EDTA-val alvadásgátolt perifériás vér fehérvérsejtjeiből rutin kisózásos módszerrel kinyert DNS mintákon végeztük el. A DNS adott szekvenciájára specifikus, általunk tervezett szintetikus oligonukleotid primerek segítségével, polimeráz láncreakció (PCR) során történt az amplifikáció.

##### **3.2.2. RFLP módszer**

A restriktív endonukleázzal történő emésztés után az inkubálás az enzim hőmérsékleti igényeinek megfelelően történt. A módszerek megtervezésénél figyelembe vettük, hogy a felsokszorozni kívánt DNS szakaszban legyen egy obligát hasítási hely, melynek segítségével ellenőrizhettük az enzim megfelelő működését.

##### **3.2.3. Direkt szekvenálás**

A DNS szekvencia meghatározása, eredményeink hitelességének igazolása néhány minta direkt szekvenálásával történt, egy ABI Prism 3100 Avant típusú automata szekvenáló készüléken. A szekvenciák analízise a Winstar genetikai programcsomag segítségével történt.

### 3.3. Statisztikai analízis

Az összes klinikai adat átlag  $\pm$  SEM értéként van feltüntetve. Kolmogorov-Smirnov-teszt segítségével állapítottuk meg a változók eloszlását. Normál eloszlás esetén paraméteres próbákat, míg a nem-normál eloszlású változóknál nem-paraméteres próbákat alkalmaztunk. Kruskal-Wallis-teszttel az egyes csoportok értékei közötti tényleges különbségeket tudtuk megvizsgálni. Normál eloszlású, diszkrét változók esetében  $\chi^2$ -tesztet használtunk a csoportok klinikai és laboratóriumi paramétereinek közötti különbségek páronkénti összehasonlításához, valamint a két gén közötti specifikus kombinációk esélyhányadosának (Odds Ratio, OR) számításánál. Student-féle páros t-teszttel dolgoztunk normál eloszlású, folytonos változók esetében, két csoport paramétereinek vizsgálatához, míg a nem-normál eloszlású változók esetén Mann-Whitney-tesztet alkalmaztunk.

Ugyanakkor a Mann-Whitney-tesztet használtuk a klinikai paraméterek különbségeinek összevetésére a betegcsoport és a kontroll csoport között. A logisztikus regresszió modelljével dolgoztunk a korreláció analízis során és az esélyhányadosok pontos megadásánál. A szignifikancia (p) határértéke  $p=0.05$ , míg a konfidencia intervallum (CI) 95%-os volt minden egyes számításnál. Az alléleloszlást tanulmányozva, minden érték mind az egyes stroke alcsoportokban, mind a kontroll csoportban megfelelt a Hardy-Weinberg egyensúly követelményeinek.

## 4. EREDMÉNYEK

### 4.1. A GCKR és az APOA5 gének vizsgálata

Az allélfrekvenciákban szignifikáns eltérést figyeltünk meg az *APOA5* gén promóter régiójában található T-1131C variáns, az intronikus IVS3+G476A variáns és a harmadik exonban található C56G variáns esetében. Az OR értékek alapján: az összes variáns esetében, minden egyes stroke alcsoport minor allél-hordozása hajlamosít az ischémiás stroke kialakulására, egyetlen kivétellel: a C56G variáns nem mutatott szignifikáns emelkedést a kis eres alcsoportban a kontrollokhoz képest. A T1259C polimorfizmus egyik stroke alcsoportban sem mutatott szignifikáns különbséget a kontroll egyedekhez viszonyítva. A *GCKR* gén rs1260326 (C1337T) variánsa hasonló allélfrekvenciát mutatott mind a stroke alcsoportokban, mind a kontroll csoportban. Az összes *APOA5* variáns esetében azok az egyedek, amelyek hordozták a -1131C, 1259C és IVS+G476A minor alléleket, a nem-hordozókhöz képest a triglicerid-szintekben szignifikáns emelkedést mutattak, mind a stroke-os, mind a kontroll csoportokban. Ezzel ellentétben a *GCKR* gén minor allélje, a 1337T allél nem mutatott semmiféle összefüggést a triglicerid-szint változásokkal, sem a stroke-os betegekben, sem a kontrollokban. Az OR értékeket a kor, nem, BMI, szérum összkoleszterin-szint, ischémiás szívbetegség, hipertensio, diabetes mellitus, dohányzás- és alkoholfogyasztás a csoportok között fennálló különbségeire minden esetben korrigáltuk. Vizsgálataink során a korrigált OR értékek azt mutatják, hogy a -1131C, 56G és az IVS+476A minor allélek hordozása független rizikófaktor az ischémiás stroke kialakulásában. Ezzel ellentétben sem az *APOA5* 1259C allél, sem a *GCKR* gén 1337T allél hordozása nem mutatott asszociációt a stroke manifesztációjával, sem hajlamosító- sem védő hatását nem tudtuk igazolni (1. táblázat).

Az egyes lókuszok önálló genetikai analízisén kívül, a *GCKR* gén C1337T variánsának és az *APOA5* polimorfizmusainak speciális kombinációit is elemeztük. Az önálló *APOA5* genotípusokat a *GCKR* gén C1337T genotípusával kombinálva tanulmányoztuk.

Négy csoportot képeztünk az összes *APOA5* variánsból a következőképpen:  $NH_{C1337T}$ - $NH_{T-1131C}$ ;  $NH_{C1337T}$ - $H_{T-1131C}$ ;  $H_{C1337T}$ - $NH_{T-1131C}$  és  $H_{C1337T}$ - $H_{T-1131C}$ , ahol az „NH” (nem hordozó) jelöli a vad genotípust; a „H” (hordozó) a variáns minor allél hordozását.

A genotípusok speciális kombinációjában – összehasonlítva az egyedi esélyhányados értékeivel – az OR értékek jelentős emelkedést mutattak az egyes csoportokban, szignifikánsan hajlamosítottak a stroke kialakulására. A stroke relatív kockázata emelkedett volt a  $H_{C1337T}-H_{T-1131C}$  kis ér-, nagy ér-, kevert ér etiológiájú csoportokban és az összes stroke-os betegben; a  $H_{C1337T}-H_{IVS+G476A}$  a kis ér-, a kevert ér csoportokban és az összes stroke-os betegben; a  $H_{C1337T}-H_{C56G}$  nagy ér-, a kevert ér csoportokban, valamint az összes stroke-os betegben. A  $H_{C1337T}-H_{T-1131C}$  esetében alacsonyabb OR értékek mutatkoztak az összes stroke-os betegben, valamint a nagy ér és kevert ér etiológiájú csoportokban. A többi kombinációban nem tudtuk detektálni a betegségre való hajlamosítást. Habár az egyedi *APOA5* variánsok szignifikáns asszociációt mutattak az emelkedett nem-éhyomri triglicerid-szinttel az összes stroke alcsoportban, a specifikus genotípus kombinációkban csak a  $H_{C1337T}-H_{T1259C}$ ,  $H_{C1337T}-H_{IVS+G476A}$  (kis ér, összes stroke-os beteg) és a  $H_{C1337T}-H_{C56G}$  (összes stroke-os beteg) csoportoknál jelentkezett hasonló hatás (2. táblázat).

A *GCKR* gén C1337T polimorfizmusa asszociációt mutat triglicerid-szint változással és hajlamosíthat a diabetes mellitus kialakulására. A 1337T allél hordozása emelkedett triglicerid-szinttel, de alacsonyabb éhyomri plazma glükóz-szinttel társul; a dyslipidemiára való hajlam magasabb, viszont a hyperglycemiára való hajlam csökken. Az általunk tanulmányozott populációban a diabeteses egyedeknél emelkedett hajlamot figyeltünk meg az ischemiás stroke kialakulására (korrigált OR értékek: 3.69\* kis ér; 4.537\* nagy ér; és 6.157\* kevert ér etiológiájú csoportokban; 4.395\* az összes betegben). Megvizsgáltuk a *GCKR* gén C1337T variánsának hatását a diabetes mellitusban szenvedő stroke betegekben; a *GCKR* gén minor allélje (1337T) homozigóta formában két stroke alcsoportban is (kis ér etiológiájú csoport, az összes stroke-os beteg) rizikófaktornak bizonyult a stroke manifesztációjának viszonylatában, azonban a statisztikailag alacsony mintaszám miatt messzemenő következtetéseket ezekből az eredményekből nem vonhatunk le.

#### 4.2 A GALNT2 és MLXIPL génlókuszok vizsgálata

Mind a triglicerid-szint mind az összkoleszterin-szint értékek szignifikánsan magasabbak voltak a stroke betegpopulációban, mint a kontroll csoportban. A megfigyelt allélfrekvenciákban nem találtunk szignifikáns különbséget a betegek és a kontrollok között egyik polimorfizmus esetében sem. Eredményeink egyezést mutattak az európai eredetű kaukázusi populáció közölt allélfrekvencia-adataival ([www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)). A vizsgált populációban sem az rs4846914-G sem az rs17145738-C sem az rs3812316-C variánsok nem hajlamosítanak ischemiás stroke kialakulására még homozigóta formában sem (3. táblázat).

Az rs17145738, rs3812316 és az rs4846914 polimorfizmusoknál az átlag vér lipid koncentráció nem különbözött szignifikánsan a heterozigóta és homozigóta hordozókban a nem-hordozókhoz képest, egyik stroke-os betegcsoportban sem (4. táblázat).

#### 4.3. Az ANGPTL3, CILP2 és a TRIB1 génlókuszok vizsgálata

A vizsgált rs16996148, rs17321515, rs12130333 variánsok allélfrekvenciáinak összehasonlítása során nem tudtunk szignifikáns eltérést kimutatni az egyes stroke alcsoportok, az összes stroke-os beteg és a kontrollok között egyik polimorfizmus esetében sem. A vizsgált funkcionális variánsok hordozása és a szérum triglicerid- és összkoleszterin-szint között nem találtunk összefüggést (5. táblázat). A minor allélt (rs16996148-T, rs17321515-G, rs12130333-T) hordozókban, a szintén nem tudtunk megfigyelni szignifikáns változást a betegség kockázatára nézve az OR értékek korrigálása után (6. táblázat).

**1. Táblázat: Az APOA5 és GCKR génvariánsok lipidparamétereire gyakorolt hatása és logisztikus regressziós analízise**

APOA5	Stroke-os betegcsoport								Kontroll (n=172)	
	Kisér (n=232)		Nagyér (n=139)		Kevert (n=142)		Összes beteg (n=513)		TT	TC+CC
<b>T-1131C</b>	<b>TT</b> (n=197)	<b>TC+CC</b> (n=30+5)	<b>TT</b> (n=118)	<b>TC+CC</b> (n=19+2)	<b>TT</b> (n=119)	<b>TC+CC</b> (n=19+4)	<b>TT</b> (n=434)	<b>TC+CC</b> (n=68+11)	<b>TT</b> (n=159)	<b>TC+CC</b> (n=12+1)
<b>Triglicerid (mmol/l)</b>	1.68±0.04	1.97±0.15*	1.73±0.06	2.11±0.20*	1.72±0.06	1.99±0.17*	1.70±0.03	1.92±0.09*	1.51±0.04	1.84±0.12*
<b>OR<sup>#</sup></b>	1.937 <sup>#</sup> (1.026 – 4.541)		2.813 <sup>#</sup> (1.114 – 7.104)		3.533 <sup>#</sup> (1.421 – 8.781)		2.929 <sup>#</sup> (1.418 – 6.051)			
<b>T1259C</b>	<b>TT</b> (n=190)	<b>TC+CC</b> (n=40+2)	<b>TT</b> (n=113)	<b>TC+CC</b> (n=25+1)	<b>TT</b> (n=112)	<b>TC+CC</b> (n=28+2)	<b>TT</b> (n=415)	<b>TC+CC</b> (n=93+5)	<b>TT</b> (n=145)	<b>TC+CC</b> (n=27+0)
<b>Triglicerid (mmol/l)</b>	1.67±0.04	1.97±0.12*	1.73±0.07	2.00±0.14*	1.71±0.06	1.94±0.14*	1.69±0.03	1.89±0.07*	1.50±0.04	1.69±0.07*
<b>OR<sup>#</sup></b>	1.211 (0.616 – 2.381)		1.204 (0.560 – 2.588)		1.952 (0.932 – 4.091)		1.466 (0.838 – 2.566)			
<b>IVS+G476A</b>	<b>GG</b> (n=201)	<b>GA +AA</b> (n=30+1)	<b>GG</b> (n=125)	<b>GA +AA</b> (n=14+0)	<b>GG</b> (n=121)	<b>GA +AA</b> (n=20+1)	<b>GG</b> (n=447)	<b>GA +AA</b> (n=64+2)	<b>GG</b> (n=163)	<b>GA +AA</b> (n=9+0)
<b>Triglicerid (mmol/l)</b>	1.67±0.04	2.05±0.16*	1.73±0.06	2.28±0.21*	1.70±0.06	2.09±0.17*	1.69±0.03	2.00±0.09*	1.52±0.04	1.80±0.11*
<b>OR<sup>#</sup></b>	2.439 <sup>#</sup> (1.272 – 6.120)		1.888 <sup>#</sup> (1.252 – 5.464)		3.893 <sup>#</sup> (1.445 – 10.489)		3.173 <sup>#</sup> (1.408 – 7.150)			
<b>C56G</b>	<b>CC</b> (n=205)	<b>CG +GG</b> (n=25+2)	<b>CC</b> (n=118)	<b>CG +GG</b> (n=21+0)	<b>CC</b> (n=121)	<b>CG +GG</b> (n=20+1)	<b>CC</b> (n=444)	<b>CG +GG</b> (n=66+3)	<b>CC</b> (n=160)	<b>CG +GG</b> (n=12+0)
<b>Triglicerid (mmol/l)</b>	1.64±0.03	1.95±0.13*	1.74±0.06	2.02±0.14*	1.73±0.06	1.91±0.12*	1.69±0.03	1.96±0.08*	1.52±0.04	1.66±0.05*
<b>OR<sup>#</sup></b>	2.156 (0.836 – 5.561)		2.873 <sup>#</sup> (1.086 – 7.601)		2.939 <sup>#</sup> (1.079 – 8.010)		2.316 <sup>#</sup> (1.059 – 5.067)			
<b>GCKR C1337T</b>	<b>CC</b> (n=55)	<b>CT+TT</b> (n=125+52)	<b>CC</b> (n=34)	<b>CT+TT</b> (n=77+28)	<b>CC</b> (n=34)	<b>CT+TT</b> (n=77+31)	<b>CC</b> (n=123)	<b>CT+TT</b> (n=279+111)	<b>CC</b> (n=48)	<b>CT+TT</b> (n=80+44)
<b>Triglicerid (mmol/l)</b>	1.63±0.06	1.68±0.04	1.79±0.12	1.78±0.07	1.94±0.12	1.70±0.06	1.76±0.06	1.72±0.03	1.58±0.09	1.51±0.04
<b>OR<sup>#</sup></b>	1.585 (0.867 – 2.899)		1.231 (0.638 – 2.374)		0.976 (0.498 – 1.914)		1.289 (0.790 – 2.104)			

Az értékek átlag ± SEM-ként szerepelnek. A triglicerid – szint értékei mmol/l-ben értendők. \*p<0.05 vs. nem hordozó egyének. <sup>#</sup>Korrigált OR érték (95% CI): kor, nem, BMI, szérum összkoleszterin, ischémiás szívbetegség, hipertensio, diabetes mellitus, dohányzás- és alkoholfogyasztási szokásokban fennálló különbségekre korrigálva. \*p<0.05 vs. kontroll csoport.



**2. Táblázat: Az APOA5 és GCKR génvariánsok specifikus kombinációjának hatás-vizsgálata és logisztikus regressziós analízise**

	<i>GCKR</i> C1337T - <i>APOA5</i> T-1131C		<i>GCKR</i> C1337T - <i>APOA5</i> T1259C		<i>GCKR</i> C1337T - <i>APOA5</i> IVS+G476A		<i>GCKR</i> C1337T - <i>APOA5</i> C56G		
	NH <sub>C1337T</sub> -NH <sub>T-1131C</sub>	H <sub>C1337T</sub> -H <sub>T-1131C</sub>	NH <sub>C1337T</sub> -NH <sub>T1259C</sub>	H <sub>C1337T</sub> -H <sub>T1259C</sub>	NH <sub>C1337T</sub> -NH <sub>IVS+G476A</sub>	H <sub>C1337T</sub> -H <sub>IVS+G476A</sub>	NH <sub>C1337T</sub> -NH <sub>C56G</sub>	H <sub>C1337T</sub> -H <sub>C56G</sub>	
<b>Kísér</b> (n=232)	TG	(n=47) 1.65±0.05	(n=25) 1.79±0.13	(n=44) 1.67±0.06	(n=31) 1.88±0.10*	(n=48) 1.67±0.06	(n=24) 1.92±0.12*	(n=50) 1.60±0.06	(n=22) 1.96±0.16
	OR <sup>#</sup>	1	2.809* (1.189-6.631)	1	1.483 (0.727-3.028)	1	4.400* (1.545-12.533)	1	2.200 (0.918-5.272)
<b>Nagyér</b> (n=139)	TG	(n=28) 1.73±0.13	(n=15) 1.96±0.26	(n=27) 1.70±0.14	(n=19) 1.96±0.18	(n=30) 1.71±0.12	(n=10) 2.22±0.29	(n=31) 1.77±0.12	(n=18) 2.02±0.16
	OR <sup>#</sup>	1	2.619* (1.010-6.790)	1	1.481 (0.665-3.303)	1	2.993 (0.911-9.447)	1	2.903* (1.155-7.297)
<b>Kevert</b> (n=142)	TG	(n=27) 1.84±0.13	(n=16) 1.84±0.20	(n=25) 1.83±0.13	(n=21) 1.80±0.16	(n=27) 1.84±0.13	(n=14) 1.98±0.22	(n=30) 1.93±0.13	(n=17) 1.89±0.14
	OR <sup>#</sup>	1	2.897* (1.124-7.467)	1	1.768 (0.797-3.923)	1	4.563* (1.477-14.096)	1	2.833* (1.117-7.186)
<b>Összes beteg</b> (n=513)	TG	(n=102) 1.72±0.05	(n=65) 1.86±0.09	(n=96) 1.72±0.06	(n=71) 1.88±0.08*	(n=105) 1.73±0.05	(n=48) 2.00±0.10*	(n=111) 1.74±0.06	(n=57) 1.95±0.09*
	OR <sup>#</sup>	1	2.780* (1.267-6.102)	1	1.557 (0.832-2.913)	1	4.023* (1.501-10.783)	1	2.568* (1.173-5.622)
<b>Kontroll</b> (n=172)	TG	(n=44) 1.53±0.09	(n=9) 1.68±0.10	(n=40) 1.54±0.10	(n=19) 1.63±0.08	(n=44) 1.55±0.09	(n=5) 1.70±0.18	(n=45) 1.57±0.09	(n=9) 1.61±0.06

Az értékek átlag ± SEM-ként szerepelnek. A triglicerid – szint értékei mmol/l-ben értendők.  
 „NH”: hordozza a vad genotípust; „H”: legkevesebb egy variáns allélt hordoz az alsó indexben jelölt SNP-ből.  
<sup>#</sup>OR a „NH-NH” genotípushoz lett viszonyítva, (95% CI). \*p<0.05.

### 3. Táblázat: A GALNT2 és az MLXIPL génlókuszok variánsainak logisztikus regressziós analízise

	Stroke-os betegcsoport			
	Kisér (n=212)	Nagyér (n=127)	Kevert (n=128)	Összes beteg (n=467)
<b><i>GALNT2</i> rs4846914 OR</b>				
<b>G allél hordozók</b>	1.021 (0.579-1.802)	1.801 (0.928-3.497)	1.277 (0.667-2.446)	1.318 (0.821-2.116)
<b>GG homozigóták</b>	1.104 (0.548-2.225)	1.202 (0.565-2.560)	1.214 (0.545-2.705)	1.174 (0.653-2.112)
<b><i>MLXIPL</i> rs17145738 OR</b>				
<b>C allél hordozók</b>	3.933 (0.347 – 44.609)	1.238 (0.119 – 12.855)	2.058 (0.146 – 28.985)	1.877 (0.299 – 11.777)
<b>CC homozigóták</b>	1.435 (0.762-2.702)	1.047 (0.524-2.093)	1.264 (0.616-2.593)	1.229 (0.734-2.055)
<b><i>MLXIPL</i> rs3812316 OR</b>				
<b>C allél hordozók</b>	1.015 (0.138-7.459)	1.238 (0.119 – 12.855)	0.226 ( 0.031-1.654)	0.682 (0.141-3.295)
<b>CC homozigóták</b>	1.825 (0.962-3.597)	1.085 (0.537-2.194)	1.653 (0.771-3.544)	1.354 (0.793-2.313)

\*Korrigált OR érték (95% CI): kor, nem, BMI, szérum összkoleszterin, ischémias szívbetegség, hipertensio, diabetes mellitus, dohányzás- és alkoholfogyasztási szokásokban fennálló különbségekre korrigálva. \*p<0.05.

4. Táblázat: A GALNT2 és az MLXIPL génlókuszok polimorfizmusainak lipidparaméterekre gyakorolt hatása

	<i>GALNT2</i> rs4846914	Triglicerid	Összkoleszterin	<i>MLXIPL</i> rs17145738	Triglicerid	Összkoleszterin	<i>MLXIPL</i> rs3812316	Triglicerid	Összkoleszterin	
Stroke betegcsoport	<b>Kisér</b> (n=212)	<b>AA n=70</b>	1.69±0.06	5.74±0.13	<b>TT n=4</b>	1.73±0.06	5.78±0.88	<b>GG n=5</b>	1.6±0.10	5.24±0.23
		<b>AG+GG n=96+46</b>	1.68±0.04	5.94±0.09	<b>TC+CC n=54+154</b>	1.68±0.03	5.87±0.08	<b>GC+CC n=44+163</b>	1.68±0.03	5.89±0.08
	<b>Nagyér</b> (n=127)	<b>AA n=36</b>	1.64±0.09	6.08±0.21	<b>TT n=2</b>	1.05±0.15	6.15±0.75	<b>GG n=2</b>	1.05±0.15	6.15±0.75
		<b>AG+GG n=64+27</b>	1.87±0.08	5.88±0.13	<b>TC+CC n=28+97</b>	1.81±0.06	5.93±0.11	<b>GC+CC n=25+100</b>	1.82±0.06	5.93±0.11
	<b>Kevert</b> (n=128)	<b>AA n=49</b>	1.77±0.09	6.05±0.24	<b>TT n=2</b>	1.50±0.10	8.55±0.05	<b>GG n=4</b>	2.1±0.24	7.40±1.4
		<b>AG+GG n=57+22</b>	1.76±0.08	5.77±0.14	<b>TC+CC n=23+103</b>	1.77±0.06	5.83±0.12	<b>GC+CC n=18+106</b>	1.76±0.06	5.83±0.12
	<b>Összes beteg</b> (n=467)	<b>AA n=155</b>	1.71±0.04	5.92±0.11	<b>TT n=8</b>	1.50±0.11	6.56±0.61	<b>GG n=11</b>	1.7±0.18	6.19±0.57
		<b>AG+GG n=217+95</b>	1.76±0.04	5.88±0.07	<b>TC+CC n=105+354</b>	1.74±0.03	5.88±0.06	<b>GC+CC n=87+369</b>	1.74±0.03	5.88±0.06
	<b>Kontroll</b> (n=156)	<b>AA n=55</b>	1.63±0.08	5.31±0.12	<b>TT n=3</b>	1.47±0.15	4.97±0.98	<b>GG n=3</b>	1.47±0.15	4.97±0.98
		<b>AG+GG n=76+25</b>	1.51±0.04	5.32±0.09	<b>TC+CC n=40+113</b>	1.55±0.04	5.32±0.07	<b>GC+CC n=34+119</b>	1.55±0.04	5.32±0.07

Az értékek ± SEM-ként szerepelnek. \*p<0.05 vs. nem hordozó egyének. A triglicerid és összkoleszterin – szint értékei mmol/l-ben értendők.

5. Táblázat: Az ANGPTL3, CILP2 és TRIB1 lókuszok vizsgálata

	Stroke-os betegcsoport								Kontroll (n=168)	
	Kisér (n=183)		Nagyér (n=135)		Kevert (n=141)		Összes beteg (n=459)			
<b>CILP2</b> rs16996148	<b>GG</b> n=152	<b>TG+TT</b> n=29+2	<b>GG</b> n=117	<b>TG+TT</b> n=18+0	<b>GG</b> n=124	<b>TG+TT</b> n=17+0	<b>GG</b> n=393	<b>TG+TT</b> n=64+2	<b>GG</b> n=145	<b>TG+TT</b> n=21+2
<b>Triglicerid</b> (mmol/l)	1.68±0.04	1.66±0.10	1.77±0.06	1.89±0.19	1.79±0.06	1.56±0.15	1.74±0.03	1.70±0.08	1.55±0.04	1.43±0.08
<b>Összkoleszterin</b> (mmol/l)	5.87±0.09	5.80±0.21	5.99±0.12	5.58±0.31	5.86±0.12	6.18±0.36	5.90±0.06	5.84±0.16	5.38±0.08	5.30±0.20
<b>TRIB1</b> rs17321515	<b>AA</b> n=46	<b>GA+GG</b> n=98+39	<b>AA</b> n=34	<b>GA+GG</b> n=79+22	<b>AA</b> n=34	<b>GA+GG</b> n=65+42	<b>AA</b> n=114	<b>GA+GG</b> n=242+103	<b>AA</b> n=54	<b>GA+GG</b> n=75+39
<b>Triglicerid</b> (mmol/l)	1.75±0.08	1.65±0.04	1.77±0.10	1.79±0.07	1.70±0.11	1.78±0.06	1.74±0.06	1.73±0.03	1.51±0.05	1.54±0.05
<b>Összkoleszterin</b> (mmol/l)	5.73±0.19	5.90±0.09	5.99±0.18	5.91±0.13	5.65±0.26	5.98±0.13	5.79±0.12	5.93±0.07	5.31±0.13	5.40±0.09
<b>ANGPTL3</b> rs12130333	<b>CC</b> n=118	<b>TC+TT</b> n=59+6	<b>CC</b> n=92	<b>TC+TT</b> n=39+4	<b>CC</b> n=91	<b>TC+TT</b> n=45+5	<b>CC</b> n=301	<b>TC+TT</b> n=143+15	<b>CC</b> n=114	<b>TC+TT</b> n=44+10
<b>Triglicerid</b> (mmol/l)	1.70±0.05	1.63±0.06	1.79±0.08	1.78±0.10	1.78±0.07	1.73±0.08	1.75±0.04	1.70±0.05	1.51±0.05	1.58±0.06
<b>Összkoleszterin</b> (mmol/l)	5.90±0.12	5.78±0.12	5.98±0.13	5.84±0.19	5.76±0.15	6.15±0.19	5.88±0.08	5.91±0.09	5.38±0.09	5.35±0.13

Az értékek ± SEM-ként szerepelnek. \*p<0.05 vs. nem hordozó egyének. A triglicerid és összkoleszterin – szint értékei mmol/l-ben értendők.

**6. Táblázat: Az ANGPTL3, CILP2 és TRIB1 lókuszok logisztikus regressziós analízise**

		Stroke-os betegcsoport			
		Kisér (n=183)	Nagyér (n=135)	Kevert (n=141)	Összes beteg (n=459)
<b><i>CILP2</i></b> rs16996148	Korrigált OR <sup>#</sup>	1.641 (0.762 - 3.534)	0.824 (0.341 - 1.993)	0.598 (0.230 - 1.551)	1.050 (0.556 - 1.983)
<b><i>TRIB1</i></b> rs17321515	Korrigált OR <sup>#</sup>	1.640 (0.885 - 3.036)	1.718 (0.876 - 3.370)	1.656 (0.859 - 3.195)	1.563 (0.965 - 2.533)
<b><i>ANGPTL3</i></b> rs12130333	Korrigált OR <sup>#</sup>	0.927 (0.512 - 1.677)	1.260 (0.681 - 2.334)	0.941 (0.490 - 1.805)	1.078 (0.669 - 1.737)

<sup>#</sup>Korrigált OR érték (95% CI): kor, nem, BMI, szérum összkoleszterin, ischémiás szívbetegeég, hypertensio, diabetes mellitus, dohányzás- és alkoholfogyasztási szokásokban fennálló különbségekre korrigálva. \*p<0.05.

## 5. AZ EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

### 5.1. Az APOA5 és GCKR gének egyedi és együttes szerepe

Hosszú idő óta a trigliceridek szerepe a különböző cerebrovasculáris betegségekben, beleértve az ischemiás stroke-ot is a kutatások középpontjában áll. Az eredmények továbbra is vitatottak, a triglicerid emelkedés mechanizmusának feltérképezése már elkezdődött, így lehetőség nyílt az *APOA5* és *GCKR* gének lehetséges szerepének tisztázására. A posztgenomikus korszak kezdete óta számos új gént azonosítottak, melyek hatással vannak a triglicerid metabolizmusra, így az *APOA5* gén variánsai is. Ezek a polimorfizmusok -pl. C56G- képesek befolyásolni a protein transzkripciót, ami másodlagosan módosíthatja az *APOA5* és a lipoprotein lipáz közötti interakciót, végül a keringésben lévő triglicerid-szintek emelkedéséhez vezet. Jelenlegi vizsgálatainkban meg tudtuk erősíteni a korábbi kutatások eredményeit, miszerint van összefüggés az egyes polimorfizmusok és a triglicerid-szint emelkedés valamint a stroke kialakulása között.

A Diabetes Genetics Initiative (DGI) teljes genom asszociációs tanulmányában a *GCKR* gén rs780094 variánsa asszociációt mutatott az alacsonyabb éhgyomri glycemával, a kisebb inzulin rezisztenciával, valamint kisebb valószínűséggel alakult ki a II-es típusú diabetes a minor allélt hordozó egyedekben. Az rs1260326 (Leu446Pro) összefüggésben áll az emelkedett plazma triglicerid-szinttel, védhet az éhgyomri glycemával és az insulinemiával szemben, valamint T minor allélje védő szerepet tölthet be a diabetes mellitus II-es típusával szemben.

Az *APOA5* gén T-1131C, IVS+G476A és C56G polimorfizmusa esetén szignifikáns allélfrekvencia eltérést figyelhettünk meg a stroke-os betegekben a kontroll csoporttal összehasonlítva, valamint asszociációt mutattak a szignifikánsan emelkedett triglicerid-szintekkel a stroke-os betegekben a kontrollokkal egybevetve és szoros összefüggést detektálhattunk az ischemiás stroke manifesztációjával is. Ezzel szemben a *GCKR* gén rs1260326 variánsának vizsgálatakor, nem tudtunk szignifikáns eltérést detektálni az allél frekvenciában a kontroll csoporttal összehasonlítva, és szignifikáns triglicerid-szint eltérést sem találtunk, valamint a variáns nem hajlamosított az ischemiás stroke megbetegedésre. Ugyanakkor az összes stroke-os alcsoportban megfigyelhetővé vált az alacsony mintaszám ellenére, hogy a diabetes mellitusban szenvedő betegek szignifikánsan magasabb hajlammal rendelkeznek az ischemiás stroke megbetegedésre.

Összefoglalva eddigi eredményeinket, megállapítható, hogy az *APOA5* gén minor alléljei esetében magasabb allélfrekvenciát tudtunk kimutatni a stroke-os betegekben, mint a kontroll csoportban, valamint a tanulmányozott variánsok és a triglicerid-szint emelkedés között szignifikáns összefüggést tudtunk detektálni. Az *APOA5* polimorfizmusok lehetséges rizikófaktorként mutatkoztak a magyar populációban az ischemiás stroke manifesztációjában a vizsgálatok során. A *GCKR* gén esetében semmiféle triglicerid-szint emelő hatást sem figyeltünk meg, valamint a betegségre való hajlamot sem tudtuk igazolni, így elmondható, hogy a *GCKR* gén a magyar populációban nem bizonyult független rizikófaktornak az ischemiás stroke kialakulására nézve. Az *APOA5* és *GCKR* gének négy kombinációjának vizsgálata során azt találtuk, hogy a különböző alcsoportokban ezen gének kombinációja szignifikáns összefüggést mutatott a triglicerid-szintek változásával, és emelkedett hajlamot a stroke manifesztációjában.

## 5.2. A GALNT2 és az MLXIPL génlókuszok szerepe

Az általunk tanulmányozott SNP-ek, az *MLXIPL* génlókusz rs17145738 és rs3812316 variánsainak és a *GALNT2* gén rs4846914 polimorfizmusának triglicerid-szint emelő szerepét már korábban leírták, és azok független rizikófaktorként jelennek meg a cardiovascularis betegségekben, valamint az atherosclerosisban is van jelentőségük. Az *MLXIPL* gén rs17145738 variánsa a különböző populációkban asszociációt mutatott az emelkedett triglicerid-szinttel (európai, dél-ázsiai, kínai, olasz populációban), azonban a HDL-koleszterinrel való korrelációt Kathiresan és munkatársai nem tudták megerősíteni. Eredményeinkben nem tudtunk az rs17143758 polimorfizmus és a triglicerid vagy koleszterin-szint között asszociációt felfedni, valamint nem találtunk nagyobb hajlamot a variánsok kapcsán a stroke manifesztációjára sem.

Az *MLXIPL* gén rs3812316 variánsának vizsgálatakor a különböző kutatócsoportok eltérő eredményekre jutottak. A japán populációban igazolni tudták a polimorfizmus és az emelkedett triglicerid-szint közötti korrelációt, azonban a közép-európai populációban nem tudták megismételni ezeket az eredményeket. A magyar populációban szintén nem tudtunk korrelációt kimutatni az rs3812316 és a plazma triglicerid-szint koncentrációja, valamint az összkoleszterin-szint értékek között, illetve a stroke-ra való hajlamosítás között.

Az rs3812316 és az rs17145738 variánsok erősen kapcsolak variánst az *MLXIPL* régióban. Ez a kapcsoltság megerősíti, hogy vizsgálataink során a két *MLXIPL* variáns közül egyiknél sem találtunk összefüggést a SNP-ek és a triglicerid-szintek, valamint a stroke manifesztációja között.

A harmadik variáns, a *GALNT2* rs4846914 változata, melyet triglicerid-szint emelő és HDL-koleszterin-szint csökkentő polimorfizmusként írtak le, azonban a későbbi kutatások a triglicerid-szinttel való asszociációját nem tudták alátámasztani.

Az rs4846914 és a plazma triglicerid-, vagy az összkoleszterin-szint között nem találtunk asszociációt; a variáns nem bizonyult hajlamosító faktornak az ischémiás stroke-ra sem. Mindent egybevetve, eredményeink azt sugallják, hogy a magyar stroke-os betegekben az rs17145738, rs3812316 és az rs4846914 polimorfizmusok nincsenek asszociációban a plazma emelkedett triglicerid koncentrációjával, és nem hajlamosítanak az ischémiás stroke kialakulására sem.

## 5.3. Az ANGPTL3, CILP2 és a TRIB1 génlókuszok szerepe

A tanulmányozott polimorfizmusokat, az rs16996148 (*CILP2* lókusz), az rs17321515 (*TRIB1* lókusz) és az rs12130333 (*ANGPTL3* lókusz) már korábban leírták triglicerid-szint csökkentő variánsokként, valamint a dyslipidemia közötti asszociációjukat. Willer és kollégái ezenfelül kimutatták a coronaria betegséggel való összefüggést is. Az rs12130333 polimorfizmus intergénikus, de erősen kapcsol a triglicerid-szint csökkenéssel asszociációt mutató *ANGPTL3* génnel, azonban nem tudtunk triglicerid-szint csökkenést detektálni.

Egy teljes genom asszociációs tanulmányban az rs16996148 polimorfizmust a *CILP2* génlókusz mellett triglicerid-szint csökkentő variánsként detektálták, azonban ezt az eredményt sem a japán, sem az általunk vizsgált magyar populációban nem tudtuk alátámasztani.

A humán tribbles-1 génlókusz elemzése során, az rs17321515 polimorfizmus esetében sem tudtunk semmiféle kapcsolatot megfigyelni a triglicerid-szint változás és az ischémiás stroke manifesztációja között. Összegzésként elmondhatjuk, hogy a magyar ischémiás stroke-os betegpopulációban nem találtunk szignifikáns korrelációt az analizált variánsok és a triglicerid-szint változások között.

## 6. AZ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

I. Az *APOA5* gén természetes variánsainak vizsgálata során megállapítottuk, hogy minden stroke-os csoportban és a kontroll egyénekben is szignifikánsan magasabb plazma triglicerid-szint jelent meg a -1131C, 56G, IVS3+476A és 1259C allélek hordozásakor.

II. A *GCKR* gén 1337T alléljének hordozásakor egyik stroke csoportban sem mutatkozott plazma triglicerid-szint eltérés, sőt a *GCKR* allélek több esetben az *APOA5* gén polimorfizmusainak triglicerid-szint emelő hatását is lerontották.

III. Az *APOA5* gén -1131C és az IVS3+476A allélek hordozása független rizikófaktorként jelentkezett minden stroke-os csoportban. A C56G variáns esetében is a fenti megfigyeléseket tettük, a kísér etiológiájú csoport kivételével. Az *APOA5* gén T1259C polimorfizmusa és a *GCKR* gén C1337T variánsa nem bizonyult hajlamosító tényezőnek az ischémias stroke kialakulásában.

IV. Az *APOA5* és *GCKR* gének természetes genotípus kombinációk minor alléljének hordozása hajlamosít a különböző stroke alcsoportokban a stroke kialakulására a következő kombinációkban: *GCKR* C1337T - *APOA5* T-1131C; *GCKR* C1337T - *APOA5* IVS+G476A ; *GCKR* C1337T - *APOA5* C56G. A *GCKR* C1337T - *APOA5* T1259C genotípus kombináció nem bizonyult független kockázati tényezőnek.

V. Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy az *MLXIPL* génlókusz rs17145738 és rs3812316, valamint a *GALNT2* génlókusz rs4846914 polimorfizmusai ischémias stroke-os betegekben nem társulnak emelkedett plazma triglicerid koncentrációval, és nem hajlamosítanak az ischémias stroke kialakulására.

VI. Az *ANGPTL3* lókusz rs12130333, a *CILP2* lókusz rs16996148 és a *TRIB1* lókusz rs17321515 variánsai nem mutattak szignifikáns összefüggést sem a triglicerid-szint változásokkal, sem az ischémias stroke-ra való hajlammal a magyar populációban.



## 7. PUBLIKÁCIÓS LISTA

### 7.1 Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. 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.* 2010, Oct 22.  
IF: 2.922 (2010)
2. Polgár N, Járomi L, Csöngéi V, Maász A, Horvatovich K, Faragó B, Sipeky C, Sáfrány E, Melegh B. Triglyceride level modifying functional variants of GALTN2 and MLXIPL in ischemic stroke patients. *Eur J Neurol.* 2010, Febr 10.  
IF: 3.765 (2010)
3. Járomi L, Csöngéi V, Polgár N, Rappai G, Szolnoki Z, Maász A, Horvatovich K, Sáfrány E, Sipeky C, Magyarai L, Melegh B. Triglyceride level-influencing functional variants of the ANGPTL3, CILP2 and TRIB1 loci in ischemic stroke. *J NeuroMol. Med.* 2011, Jun 21.  
IF: 4.657 (2010)

## 7.2. Egyéb közlemények

### I. Nemzetközi folyóiratba elfogadott cikkek

- J1.** Kocsis, M., **Járomi, L.**, Putnoky, P., Kozma P., Borhidi, A., Genetic diversity among twelve grape cultivars indigenous to the Carpathian Basin revealed by RAPD markers, *Vitis*, 2005, 44(2):87-91. IF:0.897 (2005)
- J2.** Magyari, L., Bene, J., Komlósi, K., Talián, G., Faragó, B., Csöngői, V., **Járomi, L.**, Sáfrány, E., Sipeky, C., Lakner L, Varga M, Gasztonyi B, Melegh B., Prevalence of SLC22A4 1672T and SLC22A5 -207C Combination Defined TC Haplotype in Hungarian Ulcerative Colitis Patients, *Pathology Oncology Research*, 2007, 13(1):53-56. IF:1.272 (2007)
- J3.** Maász, A., Kisfali, P., Horvatovich, K., Mohás, M., Markó, L., Csöngői, V., Faragó, B., **Járomi, L.**, Magyari, L., Sáfrány, E., Sipeky, Cs., Wittman, I., Melegh, B., Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Journal of Pathology Oncology Research*, . 2007, 13(3):243-7. IF:1.272 (2007)
- J4.** Faragó, B., Magyari, L., Sáfrány, E., Csöngői, V., **Járomi, L.**, Horvatovich, K., Sipeky, Cs., Maász, A., Radics, J., Gyetvai, Á., Szekanecz Z., Czirják, L., Melegh, B., Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis Published*, doi:10.1136/ard.2007.072819; 2008 Feb;67(2):248-50. IF:7.188 (2008)
- J5.** Maasz, A., Kisfali, P., **Járomi L.**, Horvatovich, K., Szolnoki, Z., Csöngői, V., Sáfrány, E., Sipeky, C., Hadarits, F., Melegh, B., Apolipoprotein A5 gene IVS3+G476A allelic variant confers susceptibility for development of ischemic stroke. *Circulation Journal*, 2008, 72(7):1065-70. IF:2.387 (2008)
- J6.** Lakner, L., Csöngői, V., Sarlos, P., **Járomi, L.**, Sáfrány, E., Varga, M., Orosz, P., Magyari, L., Bene, J., Miheller, P., Tulassay, Z., Melegh, B. IGR2096a\_1 T and IGR2198a\_1 C alleles on IBD5 locus of chromosome 5q31 region confer risk for Crohn's disease in Hungarian patients. *Int.J.Colorectal Dis.*, 2009, 24(5):503-507. IF:2.102 (2009)
- J7.** Sipeky, Cs., Csöngői, V., **Járomi, L.**, Sáfrány, E., Polgar, N., Lakner, L., Szabó, M., Takács, I., Melegh, B. Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) haplotypes in average Hungarian and in Roma population samples. *Pharmacogenomics*, 2009, Jun; 10(6):1025-32. IF:3.893 (2009)
- J8.** Sáfrány, E., Pazár, B., Csöngői, V., **Járomi, L.**, Polgar, N., Sipeky, Cs., Horváth, F. I., Zeher, M., Poór, Gy., Melegh, B. Variants of the IL23R gene are associated with ankylosing spondylitis but not with Sjögren syndrome in Hungarian population samples. *Scandinavian J. of Immunology*, 2009, Jul;70(1):68-74. IF:2.108 (2009).

- J9.** Polgár N, **Járomi L**, Csöngéi V, Maász A, Horvatovich K, Faragó B, Sipeky C, Sáfrány E, Melegh B. Triglyceride level modifying functional variants of GALTN2 and MLXIPL in ischemic stroke patients. *Eur J Neurol.* 2010 Aug;17(8):1033-9. Epub 2010 Feb 10.. IF: 3.765 (2010)
- J10.** Sáfrány, E., Hobor, R., Jakab, L., Tarr, T., Csöngéi, V., **Járomi, L.**, Sipeky, Cs., Valasek, A., Zeher, M., Fust, G., Czirjak, L., Melegh, B. Interleukin-23 receptor gene variants in Hungarian systemic lupus erythematosus patients. *Inflamm Res.*, 2010 Feb;59(2):159-64. IF: 2.004 (2010)
- J11.** Csöngéi, V., **Járomi, L.**, Sáfrány, E., Sipeky, C., Magyarai, L., Faragó, B., Bene, J., Polgar, N., Lakner, L., Sarlos, P., Varga, M., Melegh, B. Interaction of the major inflammatory bowel disease susceptibility alleles in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol.*, 2010, 16(2):176-83. IF: 2.240 (2010)
- J12.** **Járomi, L.**, Csöngéi, V., Polgár, N., Szolnoki, Z., Maász, A., Horvatovich, K., Faragó, B., Sipeky, Cs., 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.* 2010 May;41(1):121-8. Epub 2009 Oct 22. . IF: 2.922 (2010)
- J13.** Safrany E, Szell M, Csongei V, **Jaromi L**, Sipeky C, Szabo T, Kemeny L, Nagy J, Melegh B., Polymorphisms of the IL23R Gene Are Associated with Psoriasis but not with Immunoglobulin A Nephropathy in a Hungarian Population. *Inflammation.* 2010 Oct 27. [Epub ahead of print]PMID: 20978829 IF: 1.777 (2010)
- J14.** Horvatovich K, Bokor S., Baráth Á., Kisfali, P., **Járomi L**, Répásy, J., Endreffy, E., Molnár, D., Melegh B. Haplotype analyses of the apolipoprotein A5 gene in obese pediatric patients. *Int J Pediatr Obes.* 2011 Jun;6(2-2):e318-25. Epub 2010 Sep 30. . IF: 2.654 (2010)
- J15.** Mohás M, Kisfali P, **Járomi L**, Maász A, Fehér E, Csöngéi V, Polgár N, Sáfrány E, Cseh J, Sümegi K, Hetyésy K, Wittmann I, Melegh B. GCKR gene functional variants in type 2 diabetes and metabolic syndrome: do the rare variants associate with increased carotid intima-media thickness? *Cardiovasc Diabetol.* 2010 Nov 29;9:79. IF: 2.72 (2010)
- J16.** Sipeky C, Csongei V, **Jaromi L**, Safrany E, Maasz A, Takacs I, Beres J, Fodor L, Szabo M, Melegh B. Genetic variability and haplotype profile of MDR1 (ABCB1) gene in Roma and Hungarian population samples with a review of the literature. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26(2):206-15. Epub 2010 Dec 17. IF: 2.558 (2010)
- J17.** **Járomi, L.**, Csöngéi, V., Polgár, N., Rappai, G., Szolnoki, Z., Maász, A., Horvatovich, K., Sáfrány, E., Sipeky, Cs., Magyarai, L., Melegh, B. Triglyceride level-influencing functional variants of the ANGPTL3, CILP2 and TRIB1 loci in ischemic stroke. *J. NeuroMol. Med.* 2011;13(3):179-86. IF: 4.657 (2010)

- J18.** Csöngei V, **Járomi L**, Sáfrány E, Sipeky C, Magyari L, Polgár N, Bene J, Sarlós P, Lakner L, Baricza E, Szabó M, Rappai G, Melegh B. Interaction between CTLA4 gene and IBD5 locus in Hungarian Crohn's disease patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Sep;26(9):1119-25. Epub 2011 Apr 26. IF: 2.645 (2010)

## **II. Hazai folyóiratba elfogadott cikkek**

- N1.** Sáfrány, E., Csöngei, V., **Járomi, L.**, Maász, A., Magyari, L., Sipeky, Cs., Melegh, B., Mitochondrial DNA and its mutations: novel fields in a new era (in Hungarian: A mitokondriális DNS és mutációi: újabb ismeretek egy új területen), *Hungarian Medical Journal (in Hungarian: Orvosi Hetilap)*, 2007, 148(21):971-978.
- N2.** Lakner, L., Csöngei, V., Magyari, L., Varga, M., Miheller, P., Sarlós, P., Orosz, P., Bári, Z., Takács, I., **Járomi, L.**, Sáfrány, E., Sipeky, C., Bene, J., Tulassay, Z., Döbrönte, Z., Melegh, B., Possible role of selected IGR and SLC22A4/SLC22A5 loci in development of inflammatory bowel diseases. *Hungarian Medical Journal (in Hungarian: Orvosi Hetilap)*, 2008, 149(7):325-8.
- N3.** Horvatovich, K., Orkenyi, M., Bíró, E., Pongrácz, K., Kisfali, P., Talián, G., Csöngei, V., **Járomi L.**, Sáfrány, E., Harangi, F., Sulyok, E., Melegh, B., Pseudo-Bartter syndrome in a case of cystic fibrosis caused by C1529G and G3978A compound heterozygosity, *Hungarian Medical Journal (in Hungarian: Orvosi Hetilap)*, 2008, 149(7):325-8.

**Összesített impakt faktor: 49,061**