

**Az interleukin 23 receptor gén természetes polimorfizmusainak allél eloszlásai  
és interakciói más hajlamosító génekkel colitis ulcerosában,  
valamint haplotípus variánsai egészséges roma populációban**

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

**Szerző: Dr. Sarlós Patrícia**

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar  
Orvosi Genetikai Intézet



**Pécs, 2014**

Doktori iskolavezetője: Prof. Dr. Sümegi Balázs

Programvezető: Prof. Dr. Melegh Béla

Témavezetők: Prof. Dr. Melegh Béla

Prof. Dr. Nagy Lajos

## 1. Rövidítések jegyzéke

ATG16L1	autophagy-related protein 16-1
CARD15	caspase recruitment domain-containing protein 15
CD	Crohn-betegség (Crohn's disease)
DLG5	disks large homolog 5
EDTA	etiléndiamin-tetraecetsav
GWAS	genomszintű asszociációs vizsgálat (genom wide association scan)
ht	haplotípus
IBD	gyulladásos bélbetegségek összefoglaló neve (inflammatory bowel disease)
IL	interleukin
IL23R	interleukin 23 receptor
LD	kapcsoltsági egyensúlytalanság (linkage disequilibrium)
MDR	multifaktoros dimenzionalitás redukció
MIM	Mendelian Inheritance in Man
NOD	nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein
OCTN1/2	organikus kation transzporter 1 és 2
OR	esélyhányados (Odds ratio)
PCR	polimeráz láncreakció (polymerase chain reaction)
RAF	rizikó allélfrekvencia
RFLP	restrikciós fragment hosszúság polimorfizmus (restriction fragment length polymorphism)
SLC22A4	solute carrier family 22, member 4 gén
SLC22A5	solute carrier family 22, member 5 gén
SNP	egy pontos nukleotid polimorfizmus (single nucleotide polymorphism)
Th sejt	T helper sejt
UC	colitis ulcerosa (ulcerative colitis)
UTR	nem-transzlálódó régió (untranslated region)

## 2. Bevezetés

Komplex öröklődésű betegségek genetikai hátterének feltárásában a humán genomban előforduló szekvencia változatok egyik leggyakoribb formája, az egy pontos nukleotid polimorfizmusok (SNP-k) önmagukban gyakran csak kis hatással bírnak. Napjainkban az SNP-k izolált elemzését egyre inkább felváltja a polimorfizmusok együttes hatásának a vizsgálata az általuk alkotott haplotípusok, illetve a gének közötti interakciók kiterjedt elemzése révén.

A gyulladássos bélbetegségek (IBD; colitis ulcerosa, UC; MIM 191390 és Crohn-betegség, CD; MIM 26600) a gasztrointesztinalis rendszer krónikus, relapsusokkal tarkított, nem-specifikus gyulladássos megbetegedése, melyeket a komplex öröklődésű vagy multifaktoriális kórképek közé sorolunk. Genetikai kutatások során a genom szintű asszociációs vizsgálatok (GWAS) IBD-ben is új érát indítottak el; az IBD asszociált lókuszek száma 163-ra tehető, azonban még ezen nagy számú lókuszek azonosítása is a gyulladássos bélbetegségek etiopatogenezisének csak kb. 20 %-át magyarázzák. A legtöbb azonosított IBD hajlamosító gén önmagában csak korlátozott értékkel bír, mely gén-gén, illetve gén-környezeti interakciók meglétére utal. Feltételezzük, hogy az egyedi polimorfizmusok szimultán vizsgálata hozzájárulhat a hiányzó örökletesség („missing heritability”) feltárásához.

Az IBD5 lókuszt eredetileg CD hajlamosító variánsként került leírásra, UC-vel való kapcsolata a későbbiekben igazolódott. Az IBD5 lókuszon (OMIM 606348) található karnitin és más organikus kationok transzportjéért felelős organikus kation transzporter 1 és 2 (*OCTN1*, *OCTN2*) polimorfizmust Peltekova és mtsai 2004-ben írták le. Kapcsolatot találtak az *SLC22A4* 1672T (*OCTN1*) és *SLC22A5* 207 C (*OCTN2*) genotípusok által meghatározott TC haplotípus és CD rizikója között. Homozigóta TC haplotípus esetén a rizikó 3,4-5,1-szeres, a *NOD2/CARD15* variáns együttes jelenléte a rizikót additív módon 7,2-10,5-szeresére növeli. Az *OCTN1/2* SNP-k jelentősége IBD patogenezisében elsősorban a bél barrier funkciójának fenntartásában betöltött szerepével függhet össze. Noble és mtsai az IBD5 régióban található IGR2096a\_1/rs12521868, IGR2198a\_1/rs11739135, valamint az IGR2230a\_1/rs17622208 allélok együttes hajlamosító szerepét hangsúlyozták Crohn-betegeknél. Egyes tanulmányokban, valamint egy 2010-ben készült meta-analízisben, pozitív kapcsolat volt kimutatható az IBD5 lókuszt és UC között is.

Az IL23 az IL12 citokin család tagja, hatását tekintve pro-inflammatorikus citokin, az aktivált dendritikus sejtek és a macrophágok termelik. A natív CD4 pozitív T (Th0) sejteket Th17 sejtekké történő differenciálódásban segíti, melyek IL17 pro-inflammatorikus citokint termelnek. 2006-ban GWAS során Duerr és mtsai az 1p31 kromoszómán szignifikáns összefüggést írtak le ileális CD és az *IL23R* gén (OMIM 607562) között. Öt polimorfizmus, a 3'-nem lefordítódó régióban (3'- untranslated region, 3'- UTR) elhelyezkedő rs10889677, az intronikus rs1004819, rs2201841 és az intergenikus rs11209032 és rs1495965 kockázati tényezőt jelentett a betegség kialakulására nézve, ezzel ellentétben néhány másik SNP védő hatásának bizonyult, mint a citoplazmatikus doménben található rs11209026 (Arg381Gln), az intronikus rs7517847, rs10489629, rs11465804 és rs1343151 polimorfizmusok. Több replikációs vizsgálat és nagy esetszámú GWAS-ok kapcsolatot mutattak ki az *IL23R* SNP-k és UC között is, mely újabb bizonyítékot szolgáltat CD és UC - legalább részben - közös patomechanizmusára.

Az utóbbi években az IBD-vel kapcsolatos közlemények egyedi SNP hatás vizsgálatok mellett több-lókuszos analízisre fókuszáltak, elsősorban a *CARD15*, *IL23R*, *ATG16L1* és *DLG5* gének, valamint az IBD5 lókussszal kapcsolatban.

A polimorfizmusok együttes hatásának vizsgálatára alkalmazott másik módszer a haplotípusok elemzése. A haplotípusok a kromoszóma eltérő lokuszain található SNP kombinációk, melyek együtt, összekapcsolódva öröklődnek, közöttük csak ritkán van crossing over. Mivel az ősi haplotípusok szekvenciája evolúciós viszonylatban korán konzerválódott, napjainkra etnikumra jellemző eloszlású haplotípus-mintázatok alakultak ki. A roma közösségek demográfiai jellemzői és morbiditási/mortalitási mutatói erőteljesen eltérnek a magyarországi nem roma populációtól. A romák populációgenetikai szempontból jól izolált, zárt közösséget képeznek, megtartva ősi génállományukat. Összefoglalóan ázsiai származású, ún. alapító („founder”) populációnak tekinthetők genetikailag eltérő, kaukázusi populációba ágyazva. A világon élő romák/cigány populáció lélekszámát 12-15 millióra becsülik. Európában a legnagyobb etnikai kisebbségi csoportot képviselik, körülbelül 10 millióan tartoznak közéjük, legnagyobb számban (kb. 70%-ban) Közép-Európában és Kelet-Európában élnek. Magyarországon, a 2011. évi népszámláláskor 315.583 fő, az összlakosság 3,2%-a vallotta magát cigány nemzetiséghez tartozónak, valós számuk azonban jóval magasabb, mint amit az önbevalláson alapuló népszámlálási adatok mutatnak, szociológusok becslése alapján 600.000 és 1 millió közötti.

### 3. Vizsgálati célkitűzések

1. Munkám elsődleges célja az *IL23R* gén természetes polimorfizmusok allél eloszlásainak és interakcióinak vizsgálata más hajlamosító génekkel magyar colitis ulcerosás betegekben.
2. Egy-lókuszos analízisben tanulmányoztuk az *IL23R* gén két hajlamosító SNP-jét (rs1004819 és rs2201841), valamint az IBD5 régió genetikai variánsait (IGR2096a\_1 (rs12521868), IGR2198a\_1 (rs11739135), IGR2230a\_1 (rs17622208), *SLC22A4* (rs1050152), *SLC22A5* (rs2631367)) magyar UC-s populációban.
3. Együttesen vizsgáltuk az *IL23R* és az IBD5 régió polimorfizmusainak asszociációit, potenciális gén-gén interakció feltérképezése céljából magyar colitis ulcerosás betegekben.
4. Célul tűztük ki továbbá, egészséges magyar és roma populációs mintákban előforduló *IL23R* haplotípusok azonosítását.
5. Munkánkban össze kívántuk hasonlítani az *IL23R* haplotípusok előfordulási prevalenciáit, valamint kiemeltük a különbségeket a Magyarországon élő két etnikai csoportban, az egészséges magyar és roma populációkban.

## 4. Betegek és módszerek

### 4.1. Vizsgálati alanyok

Interakciós vizsgálatainkhoz összesen 636 egyén DNS mintáját használtuk fel: 320 colitis ulcerosás és 316 klinikailag egészséges, kontroll személyét. A betegek és a kontrollok egyaránt a magyar, kaukázusi rasszhoz tartoznak. Colitis ulcerosa diagnózisa a klinikai, endoszkópos, radiológiai és hisztológiai kritériumok figyelembe vételén alapult.

Az *IL23R* gén haplotípusainak vizsgálatához 273 roma származású, illetve 253 magyar populációból származó, egészséges, önkéntes véradó donor személy mintáját használtuk. A személyes interjúk során a magyarok nem sorolták magukat egyik kisebbségi csoporthoz sem, míg a romák egyértelműen nyilatkoztak a roma populációhoz való tartozásukról. Valamennyi vérminta a Pécsi Tudományegyetem központi biobankjából származott ([www.biobanks.hu](http://www.biobanks.hu)), mely az országos biobank része, így a donorok a teljes magyar populációt reprezentálják. A tudományos vizsgálatot az illetékes etikai bizottság engedélyezte (ETT TUKEB) és az a Helsinki deklaráció alapelveinek megfelelően történt.

### 4.2. DNS izolálás és genotipizálás

A vizsgálati alanyoktól a DNS-izolálást EDTA-val alvadásgátolt vérmintákból végeztük kisózásos módszerrel. Az egyes variánsok analízisének kiindulópontja a polimeráz láncreakció (PCR) útján végzett amplifikáció, mely standard módon az adott szekvenciára specifikus, szintetikus oligonukleotid primerek, Taq polimeráz, dezoxiribonukleotidtrifoszfátok (dNTP), puffer és genomális DNS-templát jelenlétében zajlott.

A különböző génekben/lókusokban (*IGR2096a\_1*, *IGR2198a\_1*, *IGR2230a\_1*, *SLC22A5*, *IL23R*) lévő eltérések esetében a polimorfizmusok meghatározására restriktív fragmenthossz polimorfizmus (RFLP) módszert, illetve az *SLC22A4* rs1050152 variáns esetében direkt szekvenálást alkalmaztunk. A PCR termék analízálása gélelektroforézissel, etidium-bromidos festéssel és UV-megvilágítással történt. Minden amplifikátum tartalmazott egy obligát hasítóhelyet is, mely az emésztés hatékonyságának ellenőrzésére szolgált.

#### 4.2.1. Az IBD5 lókuszi variánsok meghatározása

Az amplifikációt MJ Research Group PTC-200 thermal cycleren végeztük (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). A DNS amplifikáció során a következő thermoparamétereket alkalmaztuk: elődenaturáció 95°C-on 2 percig, melyet 35 ismétlődő ciklus követett, ennek lépései: denaturáció 95°C-on 30 másodpercig, primerkötődés 54°C-on (rs17622208, rs1050152), 58°C (rs11739135, rs12521868, rs2631367), polimerizáció 72°C-on 45 másodpercig, majd a ciklusok után végső lánchosszabbítás 72°C-on 5 percig (*SLC22A4* rs1050152 esetén 54°C-on 30 másodpercig).

Minden PCR elegy az alábbiakat tartalmazta: 200µM dNTP, 1 egység Taq polimeráz, 5µl reakciós puffer (100mM Tris HCl, pH=9,0; benne 500mM KCl, 15mM MgCl<sub>2</sub>), 0,2µM primer and 1µl amplifikálandó DNS, végső öszsvolumen 50µl volt. A felsokszorozott DNS-szakaszok emésztése a következő allél-specifikus restriktív endonukleázokkal történt: *TruII* (*IGR2096a\_1*), *HinIII* (*IGR2198a\_1*) és *HpaII* (*SLC22A5*), *Ddel* (*IGR2230a\_1*). A restriktív fragmenteket 3%-os etidium-bromidot tartalmazó agaróz gélen futtattuk és UV-vel világitottuk.

Az *SLC22A4* rs1050152 variáns esetében a DNS szekvenálás ABI 3100 automata szekvenáló készüléken történt.

#### 4.2.2. Az *IL23R* gén variánsok meghatározása

A PCR reakció kezdeti denaturációt (96°C-on 3 percig) követően, 35 cikluson keresztül az alábbi kondíciók mellett zajlott le: denaturáció 96°C-on 45 másodpercig, primerkötődés 60°C-on 45 másodpercig (rs10889677 és rs7530511); 54°C-on 45 mp-ig (rs1004819); 55°C-on 30 mp-ig (rs2201841, rs11209032); 59°C-on 30 mp-ig (rs11805303); 55°C-on 45 mp-ig (rs7517847); 58°C-on 45 mp-ig (rs1884444), DNS-szintézis 72°C-on 45 másodpercig, végső DNS-szintézis 72°C-on 10 percig. Az rs2201841 esetében a primerek tervezése során egy mismatch bázist alkalmaztunk egy mesterséges hasítási hely képzése érdekében.

A PCR termékek emésztése allélspecifikus restrikciós endonukleázzal történt: *HpyF3I* (rs2201841), *TaaI* (rs1004819), *MnII* (rs10889677 és rs11805303), *BseMI* (rs11209032), *BseMII* (rs7517847), *HphI* (rs7530511), *PscI* (rs1884444). A restrikciós fragmenteket 3%-os agaróz gélen futtattuk és UV-transzilluminációval tettük láthatóvá.

#### 4.3. Statisztikai analízis

Statisztikai analízis kivitelezése SPSS 20.0 programcsalád (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) segítségével történt. A beteg- és kontrollcsoport közti genotípus és allélfrekvencia különbségek detektálása Pearson-féle  $\chi^2$ -teszttel történt. Az esélyhányadosok (OR) a beteg és a kontroll populáció összehasonlítására vonatkoznak, minden esetben 95%-os konfidencia intervallum (95% CI) alkalmazásával.

Az IBD5 lókuszok és az *IL23R* variánsok páronkénti, gén és gén között fennálló statisztikai összefüggések feltárására bináris logisztikus regresszió analízist alkalmaztunk. A kapcsolatot szignifikánsnak tekintettük, amennyiben a  $p$  érték  $<0,05$  volt.

Következő lépésben az *IL23R* genotípusokat az IBD5 variánsok genotípusával stratifikáltuk. Az egyes IBD5-*IL23R* variáns kombinációk esélyhányadosait (odds ratio, OR)  $\chi^2$  próbával határoztuk meg, minden esetben 95%-os konfidencia intervallum (95%CI) alkalmazásával.

A genetikai kapcsoltság (linkage disequilibrium, LD) vizsgálatához Haploview 4.1 programot használtunk. A Haploview alapbeállításai szerint valamennyi lókusz esetében a ritkább allél frekvenciáját minimum 0,05-ben, a lókuszpárok közötti  $r^2$  értéket pedig  $<0,8$ -ban szabtuk feltételül a további haplotípus analízisekhez. A feltételezhető haplotípus megállapításához a PHASE 2.1 programot alkalmaztuk, minden vizsgált személy esetében.

## 5. Eredmények

### 5.1. Kapcsoltsági vizsgálat colitis ulcerosás beteganyagunkban

Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás Hardy-Weinberg egyensúlyban volt a colitis ulcerosás és a kontroll csoportban. Az IBD5 lókuszt (IGR2198a\_1, IGR2096a\_1, IGR2230a\_1, *SLC22A4*, *SLC22A5*) és *IL23R* (rs1004819, rs2201841) esetében az  $r^2$  érték 0,8 alatt volt, *SLC22A4* és IGR2096a\_1 esetében az  $r^2$  értéke 0,9 volt.

### 5.2. Egy-lókuszos polimorfizmus analízis az IBD5 lókuszt variánsok esetében

Az IBD5 lókuszt valamennyi általunk vizsgált variánsa esetében, colitis ulcerosás populációban nem találtunk szignifikáns eltérést a kontrollokhoz képest sem a homozigóták szintjén, sem az allélfrekvenciákat tekintve (1. táblázat).

### 5.3. Egy-lókuszos polimorfizmus analízis az *IL23R* gén rs1004819 G/A és rs2201841 T/C esetében

Az *IL23R* rs1004819 A allél frekvenciája colitis ulcerosás betegpopulációban szignifikánsan magasabb volt a kontrollokéhoz képest (0,343 versus 0,287;  $p = 0,032$ ). Az rs1004819 SNP hordozó A allél (heterozigóta GA és homozigóta AA genotípusok együttesen) hajlamosító tényezőnek bizonyult UC-s betegekben ( $p = 0,004$ ; OR=1,606; 95%CI: 1,160-2,223). Az *IL23R* rs2201841 SNP szignifikáns eltérést mutatott CC homozigóták szintjén ( $p = 0,030$ ; OR = 1.983; 95% CI: 1,069-3,678), azonban a C allél frekvenciája nem volt emelkedett (1. táblázat).

### 5.4. Gén interakciók (IBD5-*IL23R*) vizsgálata colitis ulcerosában

Az IBD5 lókusztok és az *IL23R* variánsok páronkénti, gén és gén között fennálló statisztikai összefüggések feltárására bináris logisztikus regresszió analízist alkalmaztunk. Nem találtunk szignifikáns, lehetséges statisztikai interakcióra utaló eltérést a vizsgált hét SNP esetében. Analízisünkben a legalacsonyabb  $p$  érték 0,084 volt.

A következő lépésben az *IL23R* genotípusokat az IBD5 variánsok genotípusával stratifikáltuk (2.táblázat). Az *IL23R* rs1004819 A variáns (heterozigóta GA és homozigóta AA genotípusok együttesen) nem mutatott szignifikáns asszociációt UC-vel vad típusú IBD5 háttér mellett. Emelkedett OR értéket találtunk viszont az rs1004819 A variáns esetében, amennyiben az *SLC22A4* T allél, az *SLC22A5* C, az IGR2198a\_1 C vagy az IGR2096\_a T allél volt jelen. A kombinált esélyhányados az rs1004819 A és az *SLC22A5* C hordozó esetében ( $p = 0,048$ , OR = 1,691; 95%CI: 1,003-2,821) közel megegyező volt az egy-lókusztos rs1004819 analízisben kapott esélyhányadossal ( $p = 0,004$ , OR = 1,606; 95%CI: 1,160-2,223). Magasabb kombinált esélyhányadost találtunk az rs1004819 A variáns és az IGR2198a\_1 C ( $p = 0,020$ , OR = 1,803; 95%CI: 1,096-2,966), valamint az IGR2096\_a T ( $p = 0,010$ , OR = 1,911; 95%CI:1,162-3,143) allél esetében. A legmagasabb OR értéket az *SLC22A4* T allél jelenléte esetén észleltünk ( $p = 0,005$ , OR = 2,015; 95%CI: 1,230-3,300). Vizsgálatunkban az rs1004819 hordozó státusz és az IGR2230a\_1 hordozó státusz együttesen nem hajlamosított UC kialakulására.

Az IBD5 lókuszt és az *IL23R* rs2201841 kombinációk esetében szignifikánsan magasabb OR értéket detektáltunk rs2201841 homozigóta CC és valamennyi vad típusú IBD5 genotípus esetén ( $p = 0,018$ , OR = 3,413; 95%CI: 1,169-9,965 *SLC22A4* esetében;  $p = 0,014$ , OR = 3,946; 95%CI: 1,232-12,645 *SLC22A5* esetében;  $p = 0,018$ , OR = 3,777; 95%CI: 1,181-12,084 IGR2230a\_1 esetében;  $p = 0,027$ , OR = 3,165; 95%CI: 1,088-9,206 IGR2198a\_1 esetében;  $p = 0,026$ , OR = 2,977; 95%CI: 1,099-8,066 IGR2096a\_1 háttér esetén). Eredményeink szerint az *IL23R* rs2201841 CC homozigóta genotípus és az IBD5 hordozó státusz együttesen nem jelent hajlamosítást UC-re.

**1. táblázat.** Genotípus eloszlások és rizikó allélfrekvenciák (RAF) *IL23R* és *IBD5* esetében

	UC (n = 320)	Kontroll (n = 316)	OR (95%CI)*	p
<b><i>IL23R</i> (rs1004819)</b>				
GG	126 (39,4%)	158 (50,0%)		
GA	168 (52,5%)	134 (42,4%)		
GA+AA	194 (60,6%)	158 (50,0%)	<b>1,606 (1,160-2,223)</b>	<b>0,004</b>
AA	26 (8,1%)	24 (7,6%)	1,254 (0,696-2,261)	0,452
RAF	0,343	0,287		<b>0,032</b>
<b><i>IL23R</i> (rs2201841)</b>				
TT	140 (43,8%)	155 (49,1%)		
TC	150 (46,9%)	143 (45,3%)		
TC+CC	180 (56,3%)	161 (51,0%)	1,268 (0,920-1,749)	0,147
CC	30 (9,4%)	18 (5,7%)	<b>1,983 (1,069-3,678)</b>	<b>0,030</b>
RAF	0,328	0,283		0,242
<b><i>SLC22A4</i> (rs1050152)</b>				
CC	93 (29,1%)	110 (34,8%)		
CT	159 (49,7%)	148 (46,8%)		
CT+TT	227 (71,0%)	206 (65,2%)	1,319 (0,935-1,86)	0,115
TT	68 (21,3%)	58 (18,4%)	1,150 (0,768-1,723)	0,498
RAF	0,460	0,417		0,120
<b><i>SLC22A5</i> (rs2631367)</b>				
GG	83 (25,9%)	89 (28,2%)		
GC	163 (50,9%)	156 (49,4%)		
GC+CC	237 (74,0%)	227 (71,9%)	1,138 (0,794-1,631)	0,481
CC	74 (23,1%)	71 (22,5%)	0,982 (0,669-1,440)	0,925
RAF	0,485	0,471		0,607
<b><i>IGR2230a_1</i> (rs17622208)</b>				
GG	87 (27,2%)	90 (28,5%)		
AG	160 (50,0%)	157 (49,7%)		
AG+AA	233 (72,8%)	226 (71,5%)	1,073 (0,751-1,532)	0,698
AA	73 (22,8%)	69 (21,8%)	0,990 (0,673-1,457)	0,960
RAF	0,478	0,466		0,685
<b><i>IGR2198a_1</i> (rs11739135)</b>				
GG	105 (32,8%)	117 (37,0%)		
GC	159 (49,7%)	150 (47,5%)		
GC+CC	215 (67,2%)	199 (63,0%)	1,260 (0,900-1,763)	0,179
CC	56 (17,5%)	49 (15,5%)	1,169 (0,760-1,797)	0,477
RAF	0,423	0,392		0,260
<b><i>IGR2096a_1</i> (rs12521868)</b>				
GG	101 (31,6%)	117 (37,0%)		
GT	164 (51,3%)	147 (46,5%)		
GT+TT	219 (68,5%)	199 (63,0%)	1,256 (0,897-1,760)	0,185
TT	55 (17,2%)	52 (16,5%)	1,045 (0,680-1,608)	0,840
RAF	0,428	0,397		0,262

\*Életkorra és nemre korrigált adat

Szignifikancia:  $p < 0,05$  kontrollokkal összehasonlítva, vastagon szedve

RAF: rizikó allélfrekvencia, UC: ulcerative colitis



2. táblázat. IBD5-*IL23R* variáns kombinációk esélyhányadosai (95%CI) colitis ulcerosás betegpopulációkban

	<i>SLC22A4</i>		<i>SLC22A5</i>		IGR2230a_1		IGR2198a_1		IGR2096a_1	
	CC	CT+TT	GG	GC+CC	GG	AG+AA	GG	GC+CC	GG	GT+TT
<b><i>IL23R</i> rs1004819</b>										
GG	1	1,298 (0,782-2,156) <i>P</i> = 0,313	1	1,064 (0,623-1,815) <i>P</i> = 0,821	1	0,941 (0,556-1,593) <i>P</i> = 0,822	1	1,033 (0,623-1,711) <i>P</i> = 0,900	1	1,104 (0,666-1,831) <i>P</i> = 0,702
GA+AA	1,527 (0,872-2,673) <i>P</i> = 0,138	<b>2,015</b> <b>(1,230-3,300)</b> <b><i>P</i> = 0,005</b>	1,424 (0,776-2,614) <i>P</i> = 0,253	<b>1,691</b> <b>(1,003-2,821)</b> <b><i>P</i> = 0,048</b>	1,300 (0,716-2,359) <i>P</i> = 0,388	1,549 (0,927-2,588) <i>P</i> = 0,093	1,263 (0,736-2,166) <i>P</i> = 0,396	<b>1,803</b> <b>(1,096-2,966)</b> <b><i>P</i> = 0,020</b>	1,281 (0,744-2,206) <i>P</i> = 0,372	<b>1,911</b> <b>(1,162-3,143)</b> <b><i>P</i> = 0,010</b>
<b><i>IL23R</i> rs2201841</b>										
TT+TC	1	1,328 (0,989-1,927) <i>P</i> = 0,058	1	1,254 (0,868-1,812) <i>P</i> = 0,228	1	1,184 (0,823-1,704) <i>P</i> = 0,363	1	1,296 (0,922-1,822) <i>P</i> = 0,136	1	1,385 (0,982-1,953) <i>P</i> = 0,063
CC	<b>3,413</b> <b>(1,169-9,965)</b> <b><i>P</i> = 0,018</b>	1,716 (0,788-3,739) <i>P</i> = 0,171	<b>3,946</b> <b>(1,232-12,645)</b> <b><i>P</i> = 0,014</b>	1,474 (0,679-3,200) <i>P</i> = 0,324	<b>3,777</b> <b>(1,181-12,084)</b> <b><i>P</i> = 0,018</b>	1,411 (0,652-3,056) <i>P</i> = 0,381	<b>3,165</b> <b>(1,088-9,206)</b> <b><i>P</i> = 0,027</b>	1,592 (0,735-3,449) <i>P</i> = 0,236	<b>2,977</b> <b>(1,099-8,066)</b> <b><i>P</i> = 0,026</b>	1,701 (0,765-3,784) <i>P</i> = 0,189

Szignifikancia:  $p < 0,05$  kontrollokkal összehasonlítva, vastagon szedve

## 5.5. Kapcsoltsági vizsgálat egészséges roma és magyar populációban

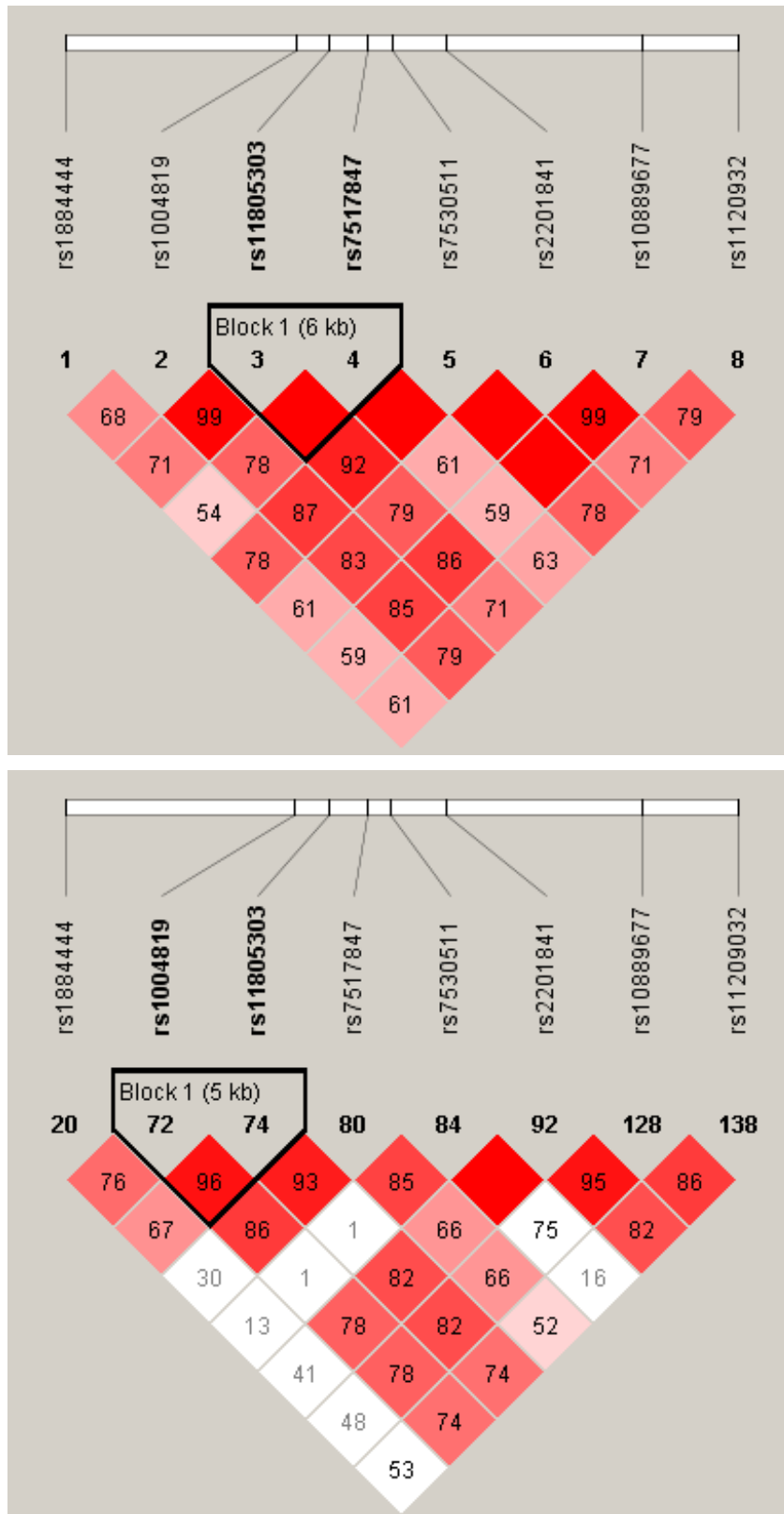
Valamennyi vizsgált *IL23R* SNP (rs1004819, rs2201841, rs10889677, rs11805303, rs11209032, rs7517847, rs7530511, rs1884444) genotípus megoszlása Hardy-Weinberg egyensúlyban volt a roma (n=273) és a magyar (n=253) csoportokban.

A vizsgált variánsok közötti páronkénti LD értékeket ( $r^2$ ) az 1. ábra mutatja. A sötét szín magas LD értéket jelez, a legerősebb korrelációt a roma populációban az rs11805303-rs7517847 ( $r^2=1$ ), magyar populációban az rs1004819-rs11805303 ( $r^2=0,96$ ) esetben kaptunk.

## 5.6. Az *IL23R* haplotípusok vizsgálata egészséges roma és magyar populációkban

Az *IL23R* gén nyolc polimorfizmusát (rs1004819, rs2201841, rs10889677, rs11805303, rs11209032, rs7517847, rs7530511, rs1884444) vizsgáltuk és hasonlítottuk össze 273 egészséges roma és 253 magyar kontroll személyben. A főbb haplotípusokat (ht) alkotó allélok a 3. táblázatban láthatók.

Egészséges roma és magyar populációban mért haplotípus frekvenciákat a 4. táblázatban tüntettük fel. A ht2 (14,3% vs. 85,7%), ht3 (25,0% vs. 75,0%), ht4 (87,1% vs. 12,9%), ht5 (67,8% vs. 37,2%) haplotípus frekvenciák szignifikáns eltérést mutattak a két különböző etnikai csoportban. A másik négy haplotípus (ht1 51,6% vs. 48,4%, ht6 47,5% vs. 52,5%, ht7 56,4% vs. 43,6%, ht8 57,1% vs. 42,9%) előfordulásában nem találtunk szignifikáns eltérést a két csoportban.



**1. ábra.** *IL23R* kapcsoltsági térképe egészséges roma (felső panel) és magyar populációs mintákban (alsó panel). A négyzetekben található számok a  $r^2$  értéket jelölik; a színezés intenzitása arányos az  $r^2$  értékkel.

**3. táblázat.** A vizsgált *IL23R* variánsok főbb haplotípusai (ht)

	rs1884444	rs1004819	rs11805303	rs7517847	rs7530511	rs2201841	rs10889677	rs11209032
ht1	G	G	C	T	C	T	C	G
ht2	G	G	C	T	T	T	C	G
ht3	G	G	C	G	C	T	C	G
ht4	G	A	T	T	C	C	A	G
ht5	G	A	T	T	C	C	A	A
ht6	T	G	C	T	C	T	C	G
ht7	T	G	C	T	T	T	C	G
ht8	T	G	C	G	C	T	C	G

**4. táblázat.** A vizsgált *IL23R* variánsok haplotípus (ht) frekvenciái

\* $p < 0,05$  kontrollokkal összehasonlítva

	Roma (%)	Kontroll (%)
ht1	51,6	48,4
ht2	14,3*	85,7
ht3	25,0*	75,0
ht4	87,1*	12,9
ht5	67,8*	37,2
ht6	47,5	52,5
ht7	56,4	43,6
ht8	57,1	42,9

## 6. Eredmények megbeszélése és következtetések

### 6.1. Az IBD5 lókuszt és az *IL23R* gén közti interakció vizsgálata magyar colitis ulcerosás betegekben

A gyulladásszerű bélbetegséggel szembeni hajlam kialakításában a géneknek, SNP-knek önmagukban csak korlátozott hatása van, mely gén-gén közti epistatikus kölcsönhatást feltételez, mely egyben magyarázatul szolgál az egy-lókuszos analízissel végzett replikációs tanulmányok eltérő eredményeire. A gének közti interakciók feltárására számos statisztikai módszer áll rendelkezésre, így történhet logisztikus regresszió alkalmazásával, de elterjedt eljárás a legkevesbé hajlamosító genotípus kombinációhoz viszonyított relatív kockázat meghatározása is kereszttáblák és  $\chi^2$  próba segítségével.

Az IBD5 lókuszt és az *IL23R* gén eredetileg CD hajlamosító génként került leírásra, UC-vel való kapcsolata a későbbiekben igazolódott. Munkacsoportunk korábban egy-lókuszos analízis során nem talált szignifikáns összefüggést sem az *SLC22A4*, sem az *SLC22A5*, illetve az általuk alkotott TC haplotípus, az IGR2230\_a, valamint a betegségek (UC és CD) kialakulása között. Két további variáns, az IGR2096\_a és az IGR2198\_a ugyanakkor emelte a CD kialakulásának kockázatát, UC-ben ez a hatás nem volt detektálható. Csöngői és Faragó vizsgálatai alapján az *IL23R* rs2201841 és rs1004819 SNP-k hajlamosítanak CD-re. Jelen vizsgálatunkban a korábbiakhoz képest nagyobb beteganyagot vizsgálva igazoltuk, hogy az IBD5 régió egyetlen általunk vizsgált variánsa sem jelent hajlamosító tényezőt UC-ben. Szignifikánsan magasabb allélfrekvenciát találtunk azonban az *IL23R* rs1004819 esetében, és az *IL23R* rs2201841 SNP szignifikáns eltérést mutatott CC homozigóta genotípus szintjén UC-s beteganyagunkban.

CD-ben a hajlamosító gének közti interakciók jobban karakterizáltak, mint UC-ben. Manitoba államból származó IBD regiszter Crohn-betegeiben végzett multifaktoros dimenzionalitás redukció (MDR) analízis során interakció volt kimutatható az IBD5, *ATG16L1* és *IL23R* betegség-asszociált variánsok közt. Weersma és munkatársai több gén kombinációját vizsgálva asszociációt találtak a rizikó allélok (*ATG16L1*, *IL23R*, *CARD15*, IBD5 és *DLG5*) számának növekedése és a gyakoribb CD előfordulás között. Cummings vizsgálata szerint, az *IL23R* polimorfizmusok (az rs11209026 kivételével), csak az IBD5 IGR2060 variáns alcsoport esetében mutattak szignifikáns kapcsolatot CD-vel. Eredmények azt sugallják, hogy az *IL23R* SNP-k az IBD5 hatásával együttesen jutnak érvényre.

Tanulmányunkban az IBD5 lókuszt és az *IL23R* variánsok páronkénti, gén és gén között fennálló statisztikai összefüggések feltárására alkalmazott bináris logisztikus regresszió analízis alapján nem találtunk szignifikáns, lehetséges statisztikai interakcióra utaló eltérést UC-s beteganyagunkban. Amennyiben több-lókuszos gén-gén interakciós vizsgálatunkban az *IL23R* genotípusokat az IBD5 variánsok genotípusával stratifikáltuk, az *IL23R* rs2201841 CC variáns csak IBD5 vad típusú háttér esetén hajlamosított, míg az *IL23R* rs1004819 A allél IBD5 hordozó státusz megléte esetén jelentett rizikót colitis ulcerosára magyar populációban.

Mindezek alapján elmondhatjuk, hogy a hajlamosító gének hatása – CD-hez hasonlóan – UC-ben is komplex. Mivel a GWAS-ok kapcsán azonosított gének egyedi hatása gyakran csekély (az OR sokszor csak 1,2 körüli érték), ezért nem elegendő pusztán az individuális génhatás vizsgálata, hanem több SNP együttes, szimultán vizsgálata szükséges a valódi hajlamosító hatás, a gének közötti interakciók megértéséhez. A jövőben fontos feladat lesz az egyre növekvő számú hajlamosító SNP-k, valamint a statisztikai interakciós eredmények megfelelő interpretálása, valamint ezek potenciális biológiai hasznának értékelése. Eredményeink hozzájárulnak a gyulladásszerű bélbetegség genetikai háttérének megismeréséhez: a hajlamosító gének közti interakció felismerése segítheti a differenciál diagnózist klinikailag bizonytalan esetekben, a magas rizikójú betegek azonosítását, valamint a terápia optimalizálását IBD-ben.

## 6.2. Az *IL23R* haplotípusok vizsgálata egészséges roma és magyar populációban

Dolgozatom második részében a polimorfizmusok együttes hatásának vizsgálatára egy másik módszert, a haplotípus elemzést mutattam be.

Duerr és mtsai 2006-ban, eredeti közleményükben az *IL23R* variánsok kapcsolatát IBD-vel összefüggésben írták le. Ezt követően számos replikációs tanulmány vizsgálata ugyancsak IBD-ben az *IL23R* variánsok szerepét különböző populációkban, mely etnikumtól függően vagy megerősítette, vagy elvetette az igazolt összefüggést. Későbbiekben teoretikus megfontolások miatt más autoimmun betegségben is megvizsgálták az *IL23R* polimorfizmusok hatásait (mint például Bechterew kór, psoriasis, szisztémás szklerózis, reumatoid artritisz, szisztémás lupusz erythematosus). Újabb vizsgálatokban az *IL23R* haplotípusok is kapcsolatba hozhatóak különböző betegségekkel.

Munkacsoportunk az *IL23R* gén nyolc variánsát (rs1004819, rs2201841, rs10889677, rs11805303, rs11209032, rs7517847, rs7530511, rs1884444) vizsgálta az egészséges roma és magyar populációkban. Az egy-lókuszos analízis során az öt hajlamosító SNP (rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11805303, rs11209032) esetében szignifikánsan magasabb minor allélfrekvenciákat találtunk az egészséges roma populációban; a homozigóta genotípusok is gyakrabban fordultak elő a kontroll populációhoz képest ( $p < 0,05$ ). A védő rs7517847 variáns ugyanakkor alacsonyabb allélfrekvenciát mutatott a romák között. Korábbi esetkontroll vizsgálatokban az említett öt hajlamosító variáns rizikót jelentett az adott betegségre nézve, feltételezhető, hogy a variánsok roma populációban is fokozott rizikót jelentenek bizonyos betegség előfordulása esetén. Ismereteink szerint a felsorolt autoimmun betegségek egyikében sem közöltek eddig magasabb prevalencia értéket roma populációban.

Jelen vizsgálatunkban meghatároztuk a főbb *IL23R* haplotípusokat és összehasonlítottuk őket egészséges magyar és roma populációban. A ht4 és ht5 haplotípusok frekvenciája magasabbnak, a ht2 és ht3 gyakorisága alacsonyabbnak bizonyult roma populációban összehasonlítva magyar populációval. Mindemellett az *IL23R* SNP-k kapcsoltsága is eltért a két vizsgálat csoportban: míg románknál az rs11805303-rs7517847 között találtunk magas LD-t, magyar populációban viszont az rs1004819-rs11805303 között.

Összefoglalva, az egy-lókuszos analízisben észlelt eltérő *IL23R* polimorfizmusok mellett különböző haplotípus profil volt kimutatható egészséges roma populációban egészséges, magyar populációval összehasonlítva. További, betegség-specifikus vizsgálatok szükségesek a roma populációban az *IL23R* polimorfizmusok, haplotípusok és esetlegesen gén-gén, illetve gén-környezeti interakciók kimutatása céljából.

Az általunk végzett genetikai vizsgálatok eredményei összességében rámutatnak arra, hogy milyen fontosságú lehet nem csak a gének különféle polimorfizmusainak izolált vizsgálata, hanem az általuk alkotott haplotípusok, illetve a gének közötti interakciók kiterjedt elemzése egyes betegségek komplex genetikai hátterének vizsgálatában. A jövőben, multifaktoriális betegségek esetében a polimorfizmusok szimultán vizsgálata hozzájárulhat a hiányzó örökletesség („missing heritability”) feltárásához

## 7. Tézisek

1. Munkacsoportunk elsőként vizsgálta magyar colitis ulcerosás populációban az *IL23R* gén rs1004819 polimorfizmust, mely során megállapítottuk, hogy kockázati tényezőt jelent colitis ulcerosára nézve. Az *IL23R* rs1004819 hordozó A allél megléte hajlamosít colitis ulcerosára.
2. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy az *IL23R* rs2201842 variáns CC homozigóta genotípus formában jelent hajlamosító tényezőt magyar felnőtt colitis ulcerosás populációban.
3. Egy-lókuszos analízisben nem tudtunk összefüggést kimutatni az IBD5 lókusz variánsai (IGR2096a\_1 rs12521868 G/T, IGR2198a\_1 rs11739135 G/C, IGR2230\_a rs1762208 G/A, *SLC22A5* rs263136 G/C, *SLC22A4* rs1050152 C/T) és colitis ulcerosa között, korábbi, kisebb esetszámú vizsgálatunkhoz hasonlóan.
4. Az IBD5 lókuszok és az *IL23R* variánsok páronkénti, gén és gén között fennálló statisztikai összefüggések feltárására alkalmazott bináris logisztikus regresszió analízis alapján nem találtunk szignifikáns, lehetséges statisztikai interakcióra utaló eltérést.
5. Ha az *IL23R* rs1004819 A allél hordozókat IBD5 hordozókkal stratifikáltuk, akkor az *IL23R* rs1004819 és az IGR2096a\_1 T, IGR2198a\_1 C, *SLC22A5* C, *SLC22A4* T allél együttes jelenléte szignifikáns összefüggést mutatott UC-val. A legmagasabb OR értéket *SLC22A4* esetében láttuk. Az *IL23R* rs1004819 hordozó A allél az IGR2230\_a A allél hordozással együtt nem jelentett rizikót.
6. Gén-gén interakciókat vizsgálva megállapíthatjuk, hogy az *IL23R* rs1004819 A allél hordozása (heterozigóta GA és homozigóta AA genotípusok együttesen) nem hajlamosít IBD5 vad típus háttér esetében magyar UC-s populációban.
7. Több-lókuszos vizsgálatunkban az *IL23R* rs2201841 homozigóta CC genotípus csak IBD5 vad típus esetén jelentett hajlamosító tényezőt. Az IBD5 hordozó státusz sem az *IL23R* rs2201841 TT+TC, sem CC genotípusok megléte esetén nem hajlamosított UC kialakulására.
8. Az *IL23R* rs1004819, rs2201841, rs10889677, rs11805303, rs11209032, rs7517847, rs7530511 és rs1884444 variánsok által alkotott GGCTTTCG, GGCGCTCG, GATTCCAG és GATTCCAA haplotípus frekvenciája különbözik az egészséges roma populációban az egészséges magyar populációhoz képest.
9. Az *IL23R* rs1004819, rs2201841, rs10889677, rs11805303, rs11209032, rs7517847, rs7530511 és rs1884444 variánsok által alkotott GGCTCTCG, TGCTCTCG, TGCTTTCG és TGCGCTCG haplotípus frekvenciák előfordulásában nem észleltünk szignifikáns eltérést a két különböző egészséges etnikai csoportban.

## 8. Közlemények

### 8.1 Értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Sarlos P**, Varszegi D, Csongei V, Magyarai L, Jaromi L, Melegh B: Susceptibility to ulcerative colitis in Hungarian patients determined by gene-gene interactions. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):219-27. **IF: 2,547**
2. Magyarai L, Varszegi D, **Sarlos P**, Jaromi L, Melegh BI, Duga B, Kisfali P, Kovessi E, Matyas P, Szabo A, Szalai R, Melegh B: Marked differences of haplotype tagging SNP distribution, linkage, and haplotype profile of IL23 receptor gene in Roma and Hungarian population samples. *Cytokine* 2014;65(2):148-52. **IF: 2,518**

### 8.2. Egyéb közlemények

1. Csizmadia Cs, **Sarlos P**, Nagy L, Kiraly A: Sósavfüggő kórképek. *Granum* 2004;7(4):37-40.
2. **Sarlos P**, Kiraly A, Nagy L: A Peutz-Jeghers szindrómáról családvizsgálatok kapcsán. *Orvosi Hetilap* 2007;148(6):255-258.
3. Lakner L, Csongei V, Magyarai L, Varga M, Miheller P, **Sarlos P**, Orosz P, Bari 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. *Orvosi Hetilap* 2009;150(29):1375-80.
4. Lakner L, Csongei V, **Sarlos P**, Jaromi L, Safrany E, Varga M, Orosz P, Magyarai 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):503-7. **IF: 2,102**
5. Csongei V, Jaromi L, Safrany E, Sipeky C, Magyarai L, Faragó B, Bene J, Polgár N, LaknerL, **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**
6. Csongei V, Jaromi L, Safrany E, Sipeky C, Magyarai L, Polgar N, Bene J, **Sarlos P**, Lakner L, Szabo M, Rappai G, Melegh B. Interaction between CTLA4 gene and IBD5 locus in Hungarian Crohn's disease patients. *Int J Colorectal Dis.* 2011;26(9):1119-25. **IF: 2,385**
7. Par G, Trosits A, Pakodi F, Szabo I, Czimmer J, Illes A, Godi S, Bajor J, **Sarlos P**, Kenyeres P, Miseta A, Vincze A, Par A. Transient elastography as a predictor of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Orvosi Hetilap* 2014;155(7):270-276.
8. Magyarai L, Kovessi E, **Sarlos P**, Javorhazy A, Sumegi K, Melegh B. Interleukin and interleukin receptor gene polymorphisms in inflammatory bowel diseases susceptibility. *World J Gastroenterol.* 2014;20(12):3208-3222. **IF: 2,547**



### 8.3. Idézhető absztraktok

1. Nagy Zs, Koszo F, Par A, Emri G, Horkay I, Horányi M, Karadi O, **Sarlos P**, Morvay M, Varga V, Dobozy A, Mozsik Gy: Haemochromatosis (HFE) gene mutations and hepatitis C virus (HCV) infection as risk factors for porphyria cutanea tarda. *Gastroenterology* 2002;122(Suppl. 1):308. **IF: 13,44**
2. Nagy Zs, Par A, **Sarlos P**, Nagy A, Karadi O, Mozsik Gy: Haemochromatosis (HFE) gén mutáció vizsgálata hepatitis C vírus (HCV) infekcióban. *Magyar Belorvosi Archivum* 2001;54(S2):80.
3. **Sarlos P**, Kiraly A, Nagy L: Klinikai jellemzők, malignomák kockázata és a gondozás jelentősége Peutz-Jeghers szindrómában (PJS). *Magyar Belorvosi Archivum* 2004;57(S1):115.
4. Mozsik Gy, **Sarlos P**, Racz I, Szolcsanyi J: Evidence for the gastric protective effect of capsaicine in human subjects. *Gastroenterology* 2003;124(Suppl. 1):A454. **IF:12,718**
5. **Sarlos P**, Rumi Gy, Szolcsanyi J, Mozsik Gy, Vincze A: Capsaicin prevents the indomethacin-induced gastric mucosal damage in human healthy subjects. *Gastroenterology* 2003;124(Suppl. 1):A511. **IF:12,718**
6. **Sarlos P**, Kiraly A, Nagy L: Peutz-Jeghers syndrome: clinical characteristics, risk of malignancies and importance of surveillance. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2004;42(5):128. **IF:1,000**
7. **Sarlos P**: A HSPCO34/humán placentáris protein 25 kimutatása colorectalis carcinomában. *Magyar Belorvosi Archivum* 2005;58 (S1):52-53.
8. Lukacs M, Illes A, Undi S, Csizmadia Cs, **Sarlos P**, Weninger Cs, Kassai M, Kiraly A: Gender differences in the symptoms and findings os patients with chronic constipation. *Magyar Belorvosi Archivum*, 2005;58 (S1):53-54.
9. Illes A, Undi S, Csizmadia Cs, Nagy L, **Sarlos P**, Kiraly A: Effect of dietary fat to the gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux disease. *Magyar Belorvosi Archivum*, 2005;58 (S1):105-106.
10. **Sarlos P**, Szigeti A, Bellyei Sz, Sumegi B, Nagy L, Kiraly A: The presence of HSPCO34 in colorectal cancer. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2005;43(5):112. **IF:0,800**
11. Lukacs M, Csecsei P, Csizmadia Cs, Illes A, Hegedüs D, **Sarlos P**, Nagy L, Kiraly A: Gastrointestinal tract haemorrhage during concomittant long-lasting oral anticoagulant therapy in the elderly. *Magyar Belorvosi Archivum* 2006;59(S2):108-109.
12. Szelestei T, Vas T, Szigeti N, Degrell P, Berki T, **Sarlos P**, Wittmann I, Nagy J, Kovacs T: Anti-saccharomyces cerevisiae antibodies are raised in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(S6):285. **IF: 3,154**
13. Lakner L, Csongei V, **Sarlos P**, Jaromi L, Safrany E, Varga M, Magyar L, Miheller P, Tulassay Zs, Dobronte Z, Melegh B: Az 5Q31 régióban elhelyezkedő IBD5 gén IGR2096\_1 T és IGR2198A\_1 C allélek hajlamosító szerepe Chron-betegség kialakulásában. *Magyar Belorvosi Archivum* 2008;61(S3):79.

14. **Sarlos P**, Illes A, Solt J, Nagy L, Kiraly A: Thymus carcinoma-associated motility disorders: achalasia and gastroparesis caused by myenteric ganglionitis. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2008;46(05):A89. **IF:0,880**

15. **Sarlos P**, Acel P, Csizmadia Cs, Illes A, Kiraly A, Nagy L: Secondary aortoenteric fistula: three 3 case reports and review. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2009;47(05):480. **IF:1,188**

16. **Sarlos P**, Pakodi F, Szabó I, Nemes Zs, Peterfi Z, Vincze A: Role of colonoscopic decompression in the treatment of toxic megacolon secondary to clostridium difficile colitis *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2013;51(05):A65. **IF:1,408**

17. Magyari L, Varszegi D, **Sarlos P**, Jaromi L, Bene J, Duga B, Hadzsiev K, Kisfali P, Komlosi K, Kovesdi E, Matyas P, Szabo A, Szalai R, Melegh B: Marked differences of haplotype tagging SNP distribution, linkage, and haplotype profile of IL23 receptor gene in Roma population samples. *Eur J of Human Genetics* 2013,21(2):565. **IF:4,319**

18. Par G, Trosits A, Pakodi F, Szabo I, Czimmer J, Illes A, Godi S, Bajor J, **Sarlos P**, Kenyeres P, Vincze A, Par A: Liver stiffness measurement selects patients with chronic liver diseases at risk of bearing large oesophageal varices. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2013;51(05):A52. **IF:1,408**

### **Összegzés:**

Kumulatív impakt faktor (idézhető absztraktok nélkül): 14,339

Idézhető absztraktok impakt faktora: 53,033

### **9. Köszönetnyilvánítás**

A doktori disszertációm alapjául szolgáló kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán az Orvosi Genetikai Intézetben és a III. számú Belgyógyászati Klinikán végeztem.

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Melegh Béla Professzor Úrnak, hogy lehetővé tette a Ph.D. programba való bekapcsolódásomat, szakmai tevékenységemet mindvégig figyelemmel kísérte, kutató munkámat irányította és segítette.

Nagyon sokat köszönhetek Ph.D. munkám társ-témavezetőjének, Dr. Nagy Lajos Professzor Úrnak, aki elindított a tudományos és klinikai pályán, és azóta is folyamatosan bíztat és támogat.

Szeretnék köszönetet mondani Dr. Magyari Lilinek, Csöngéi Veronikának és Dr. Kövesdi Erzsébetnek a szakmai és emberi segítségüket, az esti órákba nyúló közös statisztikai elemzések és cikkírások élményéért.

Köszönet minden társszerzőnek, hogy munkájukkal, javaslataikkal hozzájárultak az eredmények publikálásához. Külön köszönet illeti a néhai III.sz. Belgyógyászati Klinika valamennyi gasztroenterológusát, akik a gondozott gyulladással járó bélbeteg mintáinak gyűjtésében közreműködtek. Köszönettel tartozom Jermásné Margitkának, aki hozzáértő, lelkiismeretes munkájával támogatott munkám során.

Végül köszönöm családom megértő türelmét és bátorítását, hogy szeretetükkel biztosították számomra a békés hátteret.