

**INTERLEUKIN-23 RECEPTOR GÉN
POLIMORFIZMUSOK ÉS HAPLOTÍPUSOK
VIZSGÁLATA AUTOIMMUN BETEGSÉGEKBEN**

PHD ÉRTEKEZÉS

Dr. Szabó Melinda

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ
Orvosi Genetikai Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Melegh Béla



Pécs, 2014

TARTALOMJEGYZÉK

<u>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....</u>	<u>2</u>
<u>1.BEVEZETÉS.....</u>	<u>3</u>
1.1 AZ INTERLEUKIN-23/INTERLEUKIN-17 TENGELY	3
1.2 VIZSGÁLT KÓRKÉPEK	8
1.2.1 CROHN-BETEGSÉG.....	8
1.2.2 COLITIS ULCEROSA.....	12
1.2.3 RHEUMATOID ARTHRITIS.....	13
1.2.4 PIKKELYSÖMÖR.....	22
1.2.5 BECHTEREW-KÓR.....	25
<u>3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK.....</u>	<u>30</u>
3.1 VIZSGÁLT BETEGPOPULÁCIÓK	30
3.2 MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI MÓDSZEREK	31
3.3 STATISZTIKAI MÓDSZEREK	33
<u>4. EREDMÉNYEK.....</u>	<u>35</u>
4.1 RHEUMATOID ARTHRITIS, CROHN-BETEGSÉG ÉS BECHTEREW-KÓR VIZSGÁLATA	35
4.2 COLITIS ULCEROSA, CROHN-BETEGSÉG ÉS PIKKELYSÖMÖR VIZSGÁLATA	40
4.3 JAK2, STAT3 POLIMORFIZMUSOK, MINT LEHETSÉGES KITERJESZTÉS	44
<u>5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK.....</u>	<u>46</u>
<u>6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA.....</u>	<u>51</u>
<u>7. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK.....</u>	<u>52</u>
<u>8. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK.....</u>	<u>53</u>
<u>9. IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK.....</u>	<u>54</u>
<u>10. IRODALOMJEGYZÉK.....</u>	<u>55</u>
<u>11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....</u>	<u>65</u>

Rövidítések jegyzéke

ANCA	antineutrofil citoplazma antitest
anti-CCP	anti-ciklikus citrullinált peptid
5-ASA	5-aminoszalicilsav
ASCA	anti-Saccaromyces cerevisiae antitest
bp	bázispár
CD	Crohn's disease, Crohn-betegség
CRP	C-reaktív protein
DNS	dezoxiribonukleinsav
dNTP	dezinukleotidtrifoszfát
EDTA	etilén-diamin-tetra-acetát
ERCP	endoszkópos retrográd koleciszto-pankreatográfia
G-CSF	granulocita kolónia-stimuláló faktor
HLA	humán leukocita antigén
IBD	inflammatory bowel disease, gyulladáshos bélbetegség
IL	interleukin
IL23R	interleukin-23 receptor
IL-12R β 1	interleukin-12 receptor β 1 alegység
INF- γ	interferon gamma
LD	linkage disequilibrium
MAF	minor allél frekvencia
OR	odds ratio, esélyhányados
PCR	polymerase chain reaction, polimeráz láncreakció
RA	rheumatoid arthritis
RFLP	restriction fragment length polymorphism, restrikciós fragmentumhossz polimorfizmus
SNP	single nucleotide polymorphism, egy nukleotidot érintő pontmutáció
SPA	spondilitis ankylopoetika, Bechterew-kór
JAK2	2-es típusú Janus tirozin kináz
STAT3	szignál-átalakító és transzkripciót aktiváló faktor 3
Th17/Th _{IL-17}	helper T17 sejtek
TNF- α	tumor nekrosis faktor α
UC	ulcerative colitis, colitis ulcerosa
3'-UTR	3'-nem transzlálódó régió

1.Bevezetés

1.1 Az interleukin-23/interleukin-17 tengely

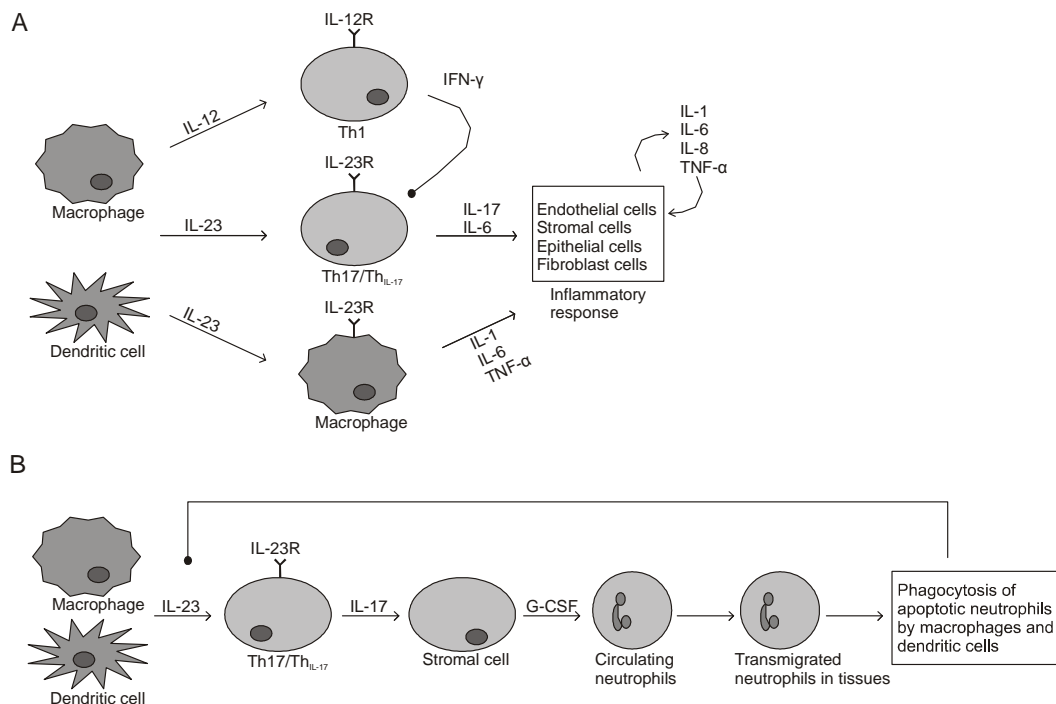
A citokinek elsősorban intercelluláris kapcsolatokat közvetítő, kis molekulatömegű glikoproteidek, amelyek az immunválasz során az információ továbbításában, valamint szabályozásában játszanak fontos szerepet. Ezeket a faktorokat nem csak az immunrendszer sejtjei termelik; ugyanaz a faktor lehet limfocita és monocita eredetű is. Összefoglaló nevük citokin, más néven interleukin (IL), mely elnevezés a leukociták közötti kapcsolat létesítésére utal. Szerepet játszanak a járulékos sejtek és a limfociták együttműködésében, elősegítik a sejtek érését, aktiválódását, differenciálódását, továbbá részt vesznek a különböző sejtek által közvetített effektor funkciókban is.

A hemopoézisben résztvevő citokinek családját a négy α -hélix köteges szerkezet jellemzi⁷⁹. A 2000-ben azonosított interleukin-23 molekula (IL-23) egy heterodimer felépítésű citokin, alegységeit diszulfid hidak rögzítik. Egyik felépítője a molekulasúlyáról p19-nek nevezett domén, mely kizárólag az IL-23-ra jellemző, másik alegysége az interleukin-12 (IL-12) molekulával közös p40. A molekula-komplexet az aktivált dendritikus sejtek választják ki; felépítéséhez hasonlóan biológiai tulajdonságai hasonlóak, de nem azonosak az IL-12-ével. Önmagában a p19 alegységnek nincs biológiai hatása. Az emberi és az egér p19 hozzávetőlegesen 70%-ban azonos; közeli rokonságban állnak az IL-12 p35 alegységével, az interleukin-6-al (IL-6) és a granulocita kolónia-timuláló faktorról (G-CSF)⁶⁸. Az IL-23 receptor komplexe szintén hasonlít az IL-12-ére: a közös p40 domént az interleukin-12 receptor β 1 alegysége (IL-12R β 1) ismeri fel, a p19 pedig a specifikus interleukin-23 receptorhoz (IL23R) kapcsolódik⁷⁰.

Az interleukin-17 (IL-17) gyulladáshatósító citokin, melyet az aktivált segítőkész T sejtek termelnek. Krónikus gyulladás során az antigének által stimulált dendritikus sejtek és makrofágok IL-23-at állítanak elő, mely a naív CD4⁺ T sejtekre hat és fejlődésüket a segítőkész T 17 sejtek (Th17/Th_{IL-17}) irányába tereli. Ezek a sejtek termelik az IL-17-et, mely elősegíti a T sejtek érését, továbbá számos gyulladáshatósító molekula termelését fokozva gyulladáshatósító választ vált ki. (1/A Ábra)

Az IL-23 autokrin módon hat a dendritikus sejtekre és makrofágokra is, fokozva egyes gyulladásserkentő citokinek, mint pl. IL-1, IL-6 és tumor nekrozis faktor α (TNF- α), termelését. Az IL-12 által serkentett Th1 sejtek interferon gammát (INF- γ) választanak ki, ezáltal elnyomják a Th17 sejtek kialakulását^{1,36}.

Bakteriális fertőzés hatására a fertőzés helyén a jelen levő makrofágok és dendritikus sejtek gyors IL-23 termelésbe kezdenek, ez pedig a lokális Th17 sejteket aktiválja. **(1/B Ábra)** A megjelenő IL-17 fokozza a kötőszöveti sejtek G-CSF termelését, következményesen pedig a neutrofil granulociták termelődését, melyeket a fertőzés helyére vonz, segítve ezzel az extracelluláris tér baktérium mentesítését. A neutrofil sejtek az erekből átvándorolnak a szövetekbe, ahol az apoptotikus granulocitákat bekebelezik a makrofágok és a dendritikus sejtek. Ez, a folyamat lezárásaként csökkenti az IL-23, és így az IL-17 termelődését⁹¹.



1. Ábra: (A) Az IL-23/IL-17 tengely szerepe gyulladás kialakulásánál. (B) Bakteriális fertőzésre meginduló granulocita-termelés. A foltban végződő vonalak gátlást jelentenek.

Az IL23R és IL-12R β 1 összekapcsolódásából létrejövő receptorkomplexet felszínükön kifejező sejtek képesek reagálni az interleukin-23-ra. Az IL23R egy 629 aminosavból felépülő transzmembrán fehérje. Az extracelluláris domén tartalmaz egy szignál szekvenciát, egy N-terminális immunglobulin-szerű domént és két citokin receptor domént.

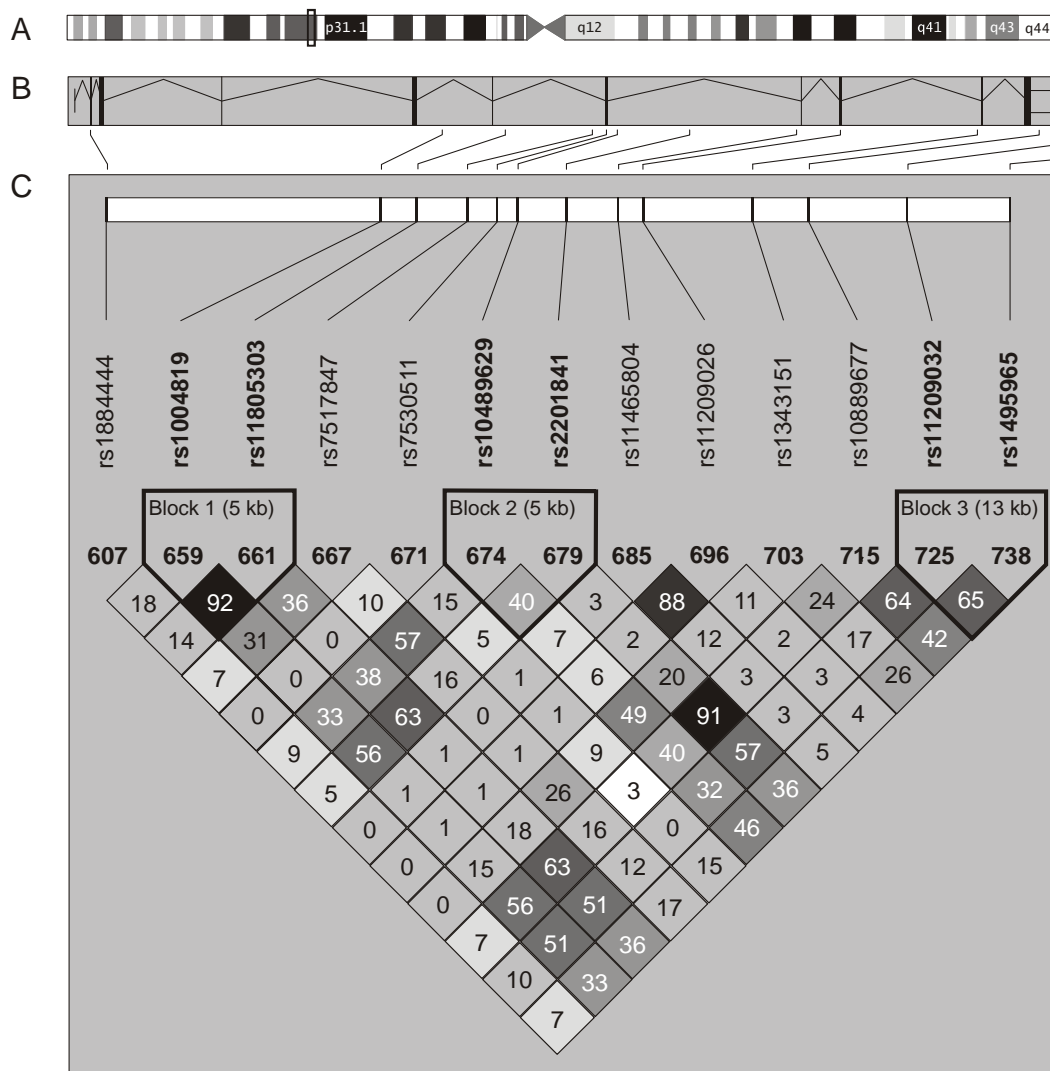
Ezek a szakaszok hasonlítanak az IL-12R β 2 megfelelő részeihez. A 252 aminosavból felépülő intracelluláris szakaszban található hét tirozin foszforilálható; kettő közülük szignál-átalakító és transzkripciót aktiváló faktor (STAT)-kötőhely⁷⁰.

A humán IL23R gén az 1. kromoszóma rövid karján található (1p31.3)⁶⁸. Az IL23R alapformáját 11 exon kódolja, azonban alternatív splicing útján legalább hat féle izoforma képződhet (IL-23R1-6)⁹⁷; leggyakoribb a hetedik és/vagy a tizedik exon deléciója. Ezek a változatok vagy korai terminációt eredményeznek, melynek következményeként a receptor extracelluláris doménjének különböző formái képződnek, vagy pedig egy eltolódás keletkezik a leolvasási keretben, miáltal eltérő hosszúságú intracelluláris domének jönnek létre. Érdekes módon az abnormális hosszúságú változatok gyakran fordulnak elő egyes tüdőrák szövetekben, de ezen izoformák szerepe ismeretlen. Lehetséges, hogy így az immunrendszer nem képes felfedezni és/vagy megtámadni a hordozó tumorsejteket⁹⁷.

Egy 2006-ban végzett, az egész genomot lefedő kapcsoltsági vizsgálat során Duerr és mtsai szoros kapcsolatot fedeztek fel a Crohn-betegség (CD) és az IL23R gén polimorfizmusai, továbbá az IL23R gén és a szomszédságában levő IL12R β 1 gén közötti intergenikus szakasz polimorfizmusai között²². A szerzők összesen tíz, egy nukleotidot érintő pontmutációt (single nucleotide polymorphism – SNP) közöltek, melyek erősen szignifikáns kapcsolatot mutattak ezzel a gyulladással. 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 védő hatásának bizonyult, mint a citoplazmatikus doménben található Arg381Gln (rs11209026), az intronikus rs7517847, rs10489629, rs11465804 és rs1343151 mutációk²².

Nem sokkal később hét autoimmun kórkép genetikai hátterét vizsgálva a Wellcome Trust Case Control Consortium is összefüggést fedezett föl egy IL23R variáns (rs11805303) és a CD közt¹⁰¹. Elméleti megfontolások valószínűsítették ezen mutációk kapcsolatát más autoimmun betegségekkel is.

A 2/A **Ábra** mutatja az IL23R gén elhelyezkedését az 1. kromoszómán, a 2/B **Ábra** a gén vázlatos szerkezetét. A vizsgált SNP-k nemzetközi HapMap Project európai populációra (CEU) vonatkozó adatai alapján képzett kapcsoltsági mintázata a 2/C **Ábrán** látható³.



2. **Ábra:** (A) Az 1. kromoszóma sematikus rajza, amelyen az IL23R gén pozícióját keret jelzi. (B) Az IL23R gén szerkezetének sematikus rajza; az exonokat függőleges vonal jelzi. (C) Kapcsoltsági adatok a nemzetközi HapMap Project CEU adatai alapján. A négyzetekben található számok az R^2 értéket jelölik; a színezés intenzitása arányos az R^2 értékkel. A blokkok leképezése a Haploview 4.1 alapbeállításai szerint történt³.

Az interleukin-23/interleukin-17 tengelyt számos más gén is befolyásolhatja. Amikor az IL-23 a receptorához kötődik, hatására Janus kinázok (JAK) aktiválódnak, melyek képesek az IL23R-t foszforilálni és így kapcsolódási helyet biztosítani különféle STAT fehérjéknek. Miután a JAK fehérjék foszforilálják őket, dimerizálódnak és áthelyeződnek a sejtmagba, ahol számos gyulladásserkentő protein (pl. IL-17) génjének átíródását serkentik⁴⁶.

A JAK2 gén, mely a 9. kromoszóma rövid karján (9p24), valamint a STAT3 gén, mely a 17. kromoszóma hosszú karján található (17q21.31) szintén tartalmaz olyan polimorfizmusokat (rs10758669, rs744166), melyek összefüggésbe hozhatóak autoimmun kórképekkel^{31,32}.

1.2 Vizsgált kórképek

1.2.1 Crohn-betegség

Ismeretlen eredetű, idült gyulladással járó bélbetegségek, angolszász nevezéktannak megfelelően IBD (Inflammatory bowel disease, gyulladással járó bélbetegség) közé soroljuk a Crohn-betegséget (Crohn's disease, CD) és a colitis ulcerosát (ulcerative colitis, UC)^{17,33,54,73,74,89,104}. Mindkét kórforma bőr-, szem-, ízületi és májelhártyázásokkal társulhat.

A CD-t eredetileg Crohn, Ginzberg és Oppenheimer 1932-ben írták le, mint az ileumra lokalizált kórképet (ileitis terminalis, enteritis regionalis). Ma már tudott, hogy valójában olyan transmuralis és szegmentális kórfolyamatokról van szó, melyek a szájüregtől (buccalis nyálkahártyák) az anusig érhetnek az emésztőtraktust. Recurráló gyulladás, kiszámíthatatlan lefolyás jellemzi.

Mindkét kórformára jellemző, hogy gyakrabban fordul elő fehérekben, mint színesbőrűekben, 3-6 –szor gyakrabban zsidókban, mint nem zsidókban.

A betegek száma 20-25 ezerre tehető hazánkban, a tünetek általánosságban 20-40 éves kor között manifesztálódnak, mindkét nem érintett lehet, azonban nőkben gyakoribb^{42,62}. Kiváltó tényezők között külső és belső tényezők egyaránt szerepet játszanak: külső ágensek közül legjelentősebbek a különböző mérgező anyagok, a gyógyszerek, a dohányzás, a drogok, az alkohol, a kialakuló fertőzések, valamint bélbaktériumok^{42,62}. Az egyénre jellemző genetikai adottságok, az immunrendszer kóros működése, és a különböző lelki folyamatok említendők belső kiváltó okokként^{42,62}. A két betegség hátterében mindmáig tisztázatlan tényezők állnak, azonban nagy jelentőséget tulajdonítanak a genetikai komponenseknek, ugyanis bizonyos genetikai hajlamnak köszönhetően csökkenhet a bélnyálkahártya ellenálló képessége és az immunrendszer működési zavara léphet fel⁴². Mindezek környezeti tényezőkkel párosulva gyulladással járó folyamatot indítanak be⁴².

IBD esetében a normál bélflórának is fontos szerepe lehet a patogenezisben⁵⁷. A normál bélflóra és termékei folyamatos antigéningert jelentenek a nyálkahártya immunrendszere számára, amely a genetikailag fogékony embereknél agresszív választást indíthat el⁵⁷. A mikrobiális flórát kb. 300-400 különböző baktériumtörzs alkotja, ezek egyensúlyban vannak a nyálkahártya immunrendszerével⁵⁷. Ez az arány krónikus bélgyulladás esetén felborul, megnövekszik a gyulladásképző baktériumok koncentrációja⁵⁷. Különböző kívülről a szervezetbe bekerült baktériumoknak és vírusoknak is szerepe lehet a gyulladás kiváltásában⁵⁷. Gyakran szövődmények lépnek fel, szentünetek, szájgyulladás, bőrtünetek, epeúti gyulladás, epekő, vesekő jöhet létre, gyakori a hasnyálmirigy gyulladás és az ízületi problémák¹⁹.

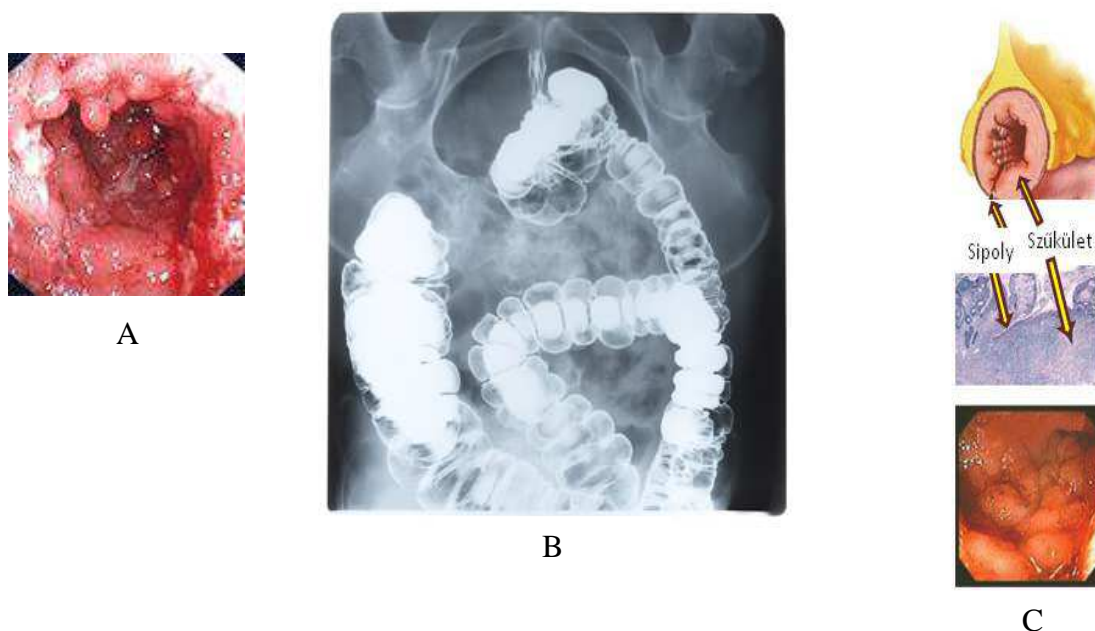
A Crohn-betegség klinikuma

A CD, az egész bélfalat áthatoló (transmuralis), granulomás jellegű gyulladás. Szegmentálisan terjed (ép és beteg bélszakaszok váltakozhatnak), a folyamat a bélfal megvastagodásával, a lumen szűkülésével, stenosisal, obstrukcióval jár, a fekélyek penetrálhatnak, fistulák, fissurák képződhetnek.

Hasi fájdalom, tapintható rezisztencia, bélperforáció, appendicitisre emlékeztető tünetek miatt kerülhet orvoshoz a Crohn beteg, - sokszor 4-5 éves panaszokkal a kórelőzményben. A vékonybél károsodás malabszorpcióhoz vezet. A szövődmények miatt a betegek 70 %-a élete folyamán előbb vagy utóbb műtétre szorul. A CD-t a 3. ábra szemlélteti (**3. Ábra**).

Tünetei: hasi fájdalom, haspuffadás, hasmenés, véres széklet, sipolyképződés, fisztulák, láz, étvágytalanság, hányás, fogyás, növekedésbeli elmaradás, rossz közérzet, pubertás késése^{41,42,62}. A gyulladás a bél mélyebb rétegeibe hatolhat, elérve a bél külső felszínét összetapadhat a szomszédos vékony- vagy vastagbélszakaszokkal, valamint hasi szervekkel (hólyag, méh, hüvely), ilyenkor az összetapadt szervek között rendellenes járat, ún. belső sipoly alakul ki⁴⁰.

A baktériumokat tartalmazó béltartalom a sipolyon átjuthat a steril szervekbe, vagy kikerülhet a szabad hasüregbe és tályogokat képezhet⁴². Jellemző a külső sipoly is, mely a végbél körül alakul ki⁴². Amikor a bél gyulladt, a bélfal nem képes megfelelően felszívni a tápanyagokat, emiatt a Crohn betegek gyakran alultápláltak, étvágytalanok⁴².



3. Ábra A Crohn-betegség manifesztációja endoszkópiás képen (A), röntgenfelvételen (B), valamint hisztológiai vizsgálati képen ábrázolva (C).

A Crohn-betegség diagnosztikája

A radiológia, endoszkópia, bélbiopszia segítségével történik a betegség megfelelő diagnosztizálása. Jellemző antitest az ASCA (Anti-Saccharomyces cerevisiae antitest), mely a Saccharomyces cerevisiae oligomannosid epitopjával reagál. Az endoszkópia 90 %-ban biztos diagnózist ad, kb 10 %-ban nem egyértelmű az elkülönítés a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa között. Támpont lehet az ANCA (Antineutrofil citoplazma antitest) pozitivitás, míg az ERCP (Endoszkópos retrográd koleciszto-pankreatográfia) és a májbiopszia – a sclerotizáló cholangitis kórismézésében jelentős.

Terápia

A kezelés célja csökkenteni a gyulladást, megelőzni a relapsusokat, kivédeni a komplikációkat, növelni a túlélést, javítani az életminőséget.

- Sulfasalazin, 5-aminoszalicilsav (5-ASA),
- Kortikoszteroid (szisztémásan illetve lokálisan) (prednisolon, metilprednisolon p.o. 40-80 mg/nap 4-6 hétig, budesonid lokálisan)
- metronidazol, ciprofloxacín,
- azathioprin, 6-mercaptopurin,
- cyclosporin (4 mg/kg/nap)
- methotrexat (15 mg/hét)
- súlyos esetben totalis parenterális táplálás,
- új lehetőségek a jövőben anti-IL-1-ra, TGF α , IL-10, TNF α elleni antitest, pentoxifillin,
- műtét.

A Crohn betegségben szenvedők 70%a szorul műtétre, azonban sokszor az sem hoz teljes gyógyulást.

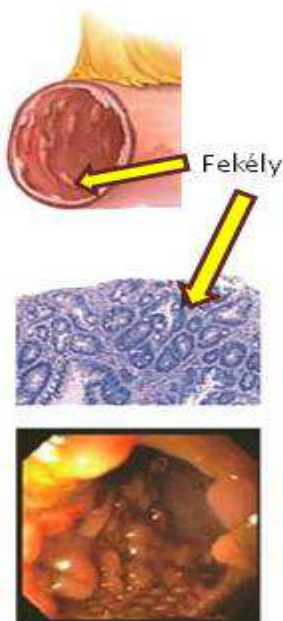
1.2.2 Colitis ulcerosa

A fekélyes vastagbélgyulladás a vastagbél ismeretlen eredetű, krónikus, gyulladással megbetegedése, amely kizárólag a vastagbéltre lokalizálódik^{41,42,61}. A gyulladás a bélfal rétegei közül csupán a nyálkahártyát érinti^{41,42}. A betegség korlátozódhat a végbélre vagy a teljes vastagbéltre^{42,61}. A szigmabél és a végbél együttes érintettsége, illetve a leszálló vastagbél, a szigmabél és a végbél egyidejű gyulladása is jellemző^{41,42}.

Tünetei: hasi fájdalom, görcsök, véres hasmenés, székrekedés, láz, víz- és sóvesztés, vérszegénység, fehérjehiány, vashiány^{41,42,61}. A CD-hez képest lényeges különbség, hogy az UC-ban kizárólag a vastagbél érintett, így ha szükségessé válik a vastagbél eltávolítása, végleges gyógyulás következik be⁴². (Ezzel szemben a CD az emésztőrendszer egészét érintheti a szájtól a végbélig, ezért a gyulladt szakasz eltávolítása nem hoz gyógyulást, a betegség bárhol visszatérhet^{41,42,62}.) A másik fontos különbség a bélfal érintettségén alapul: CD-ben a gyulladással járó jelenségek csak a bél nyálkahártyájára és a submucosára korlátozódnak, továbbá itt összefüggő, nem pedig szegmentális gyulladást figyelhetünk meg⁴². Mivel nem a bélfal teljes keresztmetszete érintett, sipolyok ennél a kórképnél nem jelentkeznek. Az UC a vastagbelet érinti, ezért sem fogyás, sem felszívódási zavar nem jellemző⁴².

A betegség primer sclerotizáló collangitissel szövődhet (ennek komplikációja lehet cholangiocellularis carcinoma!), másrészt a colitis fennállásának időtartamával arányosan megnő a betegekben a coloncarcinoma kockázata.

A Crohn-betegséggel ellentétben a colitis ulcerosában az esetek 30 %-ban kerül sor műtetre a súlyos komplikációk miatt colectomiára, és ez teljes gyógyulást jelenthet.



4. Ábra: A colitis ulcerosa megbetegedés keresztmetszeti ábrázolása a bélben, valamint a hisztológiai- és endoszkópos vizsgálatának képei. A colitis ulcerosa és a Crohn-betegség differenciálásához precíz klinikai diagnózisra, és az ehhez kapcsolódó hisztológiai- és endoszkópiás vizsgálatok eredményeire van szükség. A betegség csak a colonban fordul elő, melynek mindössze a nyálkahártya- illetve a submucosa rétege érintett.

1.2.3 Rheumatoid arthritis

A szervezetben kialakuló ismeretlen eredetű tünetegyüttes, az ízületeket érintő idült gyulladással járó betegség, melyben genetikai tényezők is szerepet játszhatnak^{50,87}.

Szisztémás, autoimmun betegség során a szervezet saját kötőszöveti elemeit idegenként kezeli és ellenük gyulladással reagál, a betegség hozzávetőlegesen a népesség 1%-át érinti^{38,40,50,103}. Megfigyelések szerint a betegségben megközelítőleg 2,5-szer több nő szenved, mint férfi³⁸. A folyamat során az ízület belhártyája a gyulladás következtében megvastagszik, az ízületi folyadék felgyülemlik, ezek együttese meggátolja a normális működést, akadályozza az ízületi mozgást^{50,87}. Az izmokban görcsök jelentkeznek, a későbbiek során állandósul az ízület hajlított állapota. A gyulladás során kóros elváltozások alakulnak ki: az ízületek, és a környező képletek leépülése, pusztulása jellemző, gyakori az ínhüvelygyulladás, reumás csomók jelenhetnek meg a bőrben, különböző csontelváltozások keletkezhetnek^{50,87}. A betegség manifesztációját követően, előrehaladott állapotban kialakul a fájdalmas kötőszövetes vagy csontos ízületi merevség az adott ízület torzulásával^{50,87}.

A kórképet az orvos a jellemző tünetek alapján állítja fel, melyek az alábbiak: főként a reggeli időszakban több mint egy órán keresztül fennálló ízületi merevség, a legalább 3 ízületi terület érintettsége, a kis ízületek érintettsége, krónikus, gyulladással járó, destruktív kórkép. Súlyosabb formában viszont extraarticuláris manifesztációi is lehetnek a mindkét oldalon azonos régió érintettsége, a bőrben megfigyelhető reumás csomók, vérből izolálható „reuma faktor” jelenlétének igazolása, valamint a röntgen vizsgálatok során észlelhető elváltozások, melyekből, ha négy jellemző együttesen előfordul, akkor egyértelműen igazolt a rheumatoid arthritis^{50,87}. A szerológiai tesztek közül a rheumatoid faktor (RF) a rheumatoid arthritisben szenvedő (RA) betegek 75%-ában jelen van, a további 25%-ban annak ellenére sem detektálható, hogy a beteg az RA egyéb specifikus tüneteivel rendelkezik^{15,24,96}. Egyes tanulmányok igazolták, hogy a nagy mennyiségű kávéfogyasztás, valamint a dohányzás is előidézhetheti a rheumatoid faktor, mint rizikótényező felhalmozódását^{29,82}. Ezen megfigyelésekből következik, hogy a faktor RA-specifitása nem számottevő¹⁵.

A gyulladással járó folyamat egyik molekuláris útja a következő: az anti-ciklikus citrullinált peptid elleni antitest (anti-CCP) olyan peptidek ellen termelődik, melyek enzimatisz átalakítást követően citrullinált formába kerülnek (arginin-citrullin átalakulás)^{4,78}.

A gyulladt régióban keletkeznek az anti-CCP antitestek, míg a citrullinált fehérjék a synoviumban lokalizálódnak^{2,77}. Az anti-CCP egy olyan szerológiai faktor, mely az RF-nél számottevően nagyobb specifitással bír (97,1%), azonban kisebb érzékenységgel rendelkezik (66,4%)^{2,77}.

Más autoimmun kórképekhez hasonlóan, az RA kiváltásában is számos egyidejűleg érvényesülő tényező játszik fontos szerepet, így a genetikai hajlam, valamint feltételezhető valamilyen mikrobiális ágens által kiváltott infekció szerepe is, és részt vehetnek benne valódi autoimmun mechanizmusok is¹⁶. A betegség kórfolyamatában krónikus gyulladás jön létre, ezért a betegség inkább tekinthető úgynevezett „immunoinflammatórikus” kórképnek, mint valódi autoimmun megbetegedésnek¹⁶. A RA hátterében valószínűsíthető bakteriális vagy virális infekció is: többnyire a Mycobacteriumok, Proteus, Streptococcusok, bizonyos Chlamydia fajok, parvovirus B19, rubeola-, és HIV-vírusok kerültek a kutatás középpontjába, napjainkig azonban egyértelmű hajlamosító tényezőként egyiket sem sikerült igazolni¹⁶.

A humán leukocita antigén génkomplex meghatározott variánsainak jelenléte a genetikai predispozíció megközelítőleg felét teszi ki, míg a hajlam további kialakításában illetve növelésében egymástól független gének, azok különböző polimorfizmusainak vagy esetleges együttes jelenléte vesz részt¹⁶. Néhány napjainkig igazolt predispozáló szereppel rendelkező polimorfizmus, a teljesség igénye nélkül: az IL-1 promotor, TNF- α promotor, az IFN γ , IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, a CCR5 kemokin-receptor, a p53 tumor-szupresszor génekben lokalizálódnak^{16,67,76,88}.

Epidemiológiáját tekintve az RA viszonylag gyakori betegség, Magyarországon kb. százezer embert. 16 éves kor felett bármely életkorban kezdődhet, leggyakrabban 40-50 éves korban alakul ki. Gyakorlatilag mindenhol előfordul a Földön, az egyes népcsoportok között azonban különbség lehet a betegség gyakoriságában, lefolyásában, súlyosságában, így súlyosabb az észak-európaiak betegsége. Úgy tűnik, hogy az orális fogamzásgátlók a betegség prevalenciáját csökkentik.

Az RA első fokú rokonok között gyakrabban fordul elő, és az egypetéjű ikrek konkordanciája átlagosan ötször-hatszor gyakoribb a kétpetéjűekhez képest. A városban élők között jelentősen megnőtt a RA gyakorisága, míg a vidéken maradtak esetén gyakorlatilag alig fordul elő.

A rheumatoid arthritis klinikuma

Prodromális tünetek: az esetek egy részében a betegséget hónapokig, évekig tartó.

- polyarthralgia,
- a kéz reggeli ízületi merevsége,
- visszatérő tenosynovitis előzi meg.

Kiváltó tényezők: a betegség legtöbbször különösebb előzmény nélkül lassan, lappangva kezdődik, ritkábban azonban a következők előzhetik meg, illetve válthatják ki:

- fertőzések, elsősorban vírusfertőzések
- valamelyik – ízület – legtöbbször a térd – traumája. A traumás synovitis nem nyugszik meg, majd más ízületek is gyulladássá válnak.
- szülés után hormonális változások (hyperprolactinaemia)
- nagy lelki megrázkódtatások.

Kezdeti tünetek:

- Leggyakrabban lappangva, lassan fokozatosan a kéz kisízületeiben, II-III metacarpophalangealis (MCP) ízületeiben kezdődik, majd lassan fejlődik tovább.
- Előfordul monoarticuláris kezdet, gyakran térden, máskor bokán, könyökön, vállban. Hosszú monoarticuláris érintettség után érint más nagyízületet, majd később érinti szimmetrikusan a kis ízületeket.
- Az esetek 10 %-ában, hirtelen, akutan, esetleg lázzal kezdődik, szinte egyszerre betegítve meg szimmetrikusan az összes ízületet. Ez a forma leggyakrabban vírusfertőzések kapcsán jelentkezik.

Lefolyási típusok:

- az esetek 10-20 %-a enyhe lefolyású, és gyakran gyógyul spontán. Ez a forma általában nem HLA-DR4 vagy DR1 asszociál, gyakran szeronegatív és sokan nem is tartják valódi rheumatoid arthritisnek.
- Az esetek legnagyobb része közepesen súlyos lefolyású, kb. 60-70 %-ban seropozitív.
- A betegség a betegek 15-20 %-ában igen súlyos lefolyású. Ezek a betegek szinte kivétel nélkül DLA DR4 vagy HLA DR1, valamint RF pozitívak, rheumatoid csomójuk alakul ki. Gyakoriak az extraarticularis és belső szervi szövődmények.

E forma gyors progressziójú, hamar vezet súlyos ízületi deformitáshoz, gyakran letális kimenetelű. Jellegzetes tünetegyüttese a Felty-syndroma, amely csaknem 100 %-ban seropozitív és noduláris. Splenomegáliával, lymphadenoathiával, leukopeniával, lábszárfekélyel, bőrpigmentációval és vasculitissel jár.

A rheumatoid arthritis okozta ízületi elváltozások

Az ízületi betegség leggyakrabban a csuklón, a kézen, a láb kisízületeken, illetve a térd ízületben kezdődik. A csuklóízület arthritisét gyakran kíséri az extenzor és flexor inak tenosynovitis, illetve kéztő-alagútszindróma. A csukló arthritisének következménye: a kéz radiális és voláris diszlokációja, melyeket kompenzálandóan alakul ki az ujjak ulnaris deviációja. A csuklóban ulcoradpalisan elhelyezkedő discus articuláris tönkremegy, az ízület instabillá válik, az ulnafej dorzál felé szubluxálódik, zongorabillentyűként megnyomható (billentyűtünet). Az ulnafej dorzál felé való diszlokációja azzal a veszéllyel jár, hogy az ulnaris futó extenzor inakat elnyírja. A kéz kisízületei közül a betegség legelőször általában a II-III. MCP ízületeket érinti. Az MCP ízület duzzanata, gyulladása általában tönkreteszi az extenzor ín rögzítését az ízületi tokhoz. Az extenzor ín ulnár felé lecsúszik az ízületéről, s az érintett ujjakat ulnardeviációba húzza. A tok kitágulása, s az ín rendellenes lefutása a proximális ujjperc bázisát tenyéri irányba szubluxálja. Az ujjak a proximális interphalangiális (PIP) ízületekben flexióba (gomblyuk deformitás) kerülnek, s ez a disztális interphalangiális (DIP) ízületek hiperextenzióját vonja maga után, vagy hiperextenziós helyzetbe jutnak

(hattyúnyak deformitás), amely esetben a DIP-ek kerülnek flexióba. A DIP ízületek egyébként RA-ban ritkán érintettek. A hüvelykujjon ún. Z-deformitás alakul ki.

A IV-V lábujjakon korán jelentkeznek ízületi eróziók, de a klinikai tünetek viszonylag szerények. A metatarsophalangealis (MTP) ízületek gyakran fájdalmasak, s szinte észrevétlenül subluxeálódnak a plantár felé. Az MTP-k állapotát azért mindig különös gonddal érdemes nyomon követni. Gyakori a felső illetve az alsó ugróízület arthritise, ritkábban fordul elő a boka körüli ínhüvelyek tenosynovitise, és a tarsalis alagút-szindróma is. Előfordul rheumatoid erózió a calcaneus hátsó felszínén is.

A monarthritissel kezdődő esetek legnagyobb része a térdet érinti. A gyulladás általában a bursa suprapatellarisban kezdődik, majd onnan terjed rá az ízületre. Az exsudatív gyulladás kitágítja az ízületi tokot. A megemelkedő intraarticularis nyomás flexiókor az ízületi folyadékot a porc résein keresztül a subchondralis csontba préseli, s ott eróziók, ciszták alakulnak ki. Bepréselődik a folyadék az ízülettel kommunikáló bursákba is, visszaút azonban nem lévén, a bursák kitágulnak, és poplitealis ciszták, ún. Baker-cysták alakulnak ki, amelyek a poplitealis ereket, ill. idegeket nyomják. A bursák vagy maga az ízület is megrepedhet, s az izmok közé kiömlő synoviális folyadék mélyvénás thrombosis tüneteit utánozhatja. A differenciálás a terápia és a profilaxis szempontjából is fontos. A proliferatív gyulladás tönkreteszi a keresztszalagokat, s a meniscusokat is.

A könyök szimmetrikus flexiós kontraktúrája nagyon jellemző rheumatoid arthritésre. Nem ritka a bursitis olecrani, illetve az extenzor felszínén képződő rheumatoid csomók elfolyósodása sem.

A váll gyakran érintett. Nagy mennyiségű exsudátum kitágítja a tokot, a proliferatív gyulladás kontraktúrát okoz.

A csípőízület arthritisa ritkán korai, de gyakran alattomosan alakul ki, s protrusio acetabulit okozhat. Az éjjeli csípőfájdalom aktív, leggyakrabban exsudatív arthritusra utal.

A nyaki gerinc elváltozásai közül, az atlantoaxiális ízület arthritisa a legfontosabb, mert atlantoaxiális subluxeációt okoz, amelyet speciális leszegett állal készült oldalirányú nyaki felvételen demonstrálhatunk. Az elváltozás gyakran nem okoz tünetet, vagy csak nyaki fájdalmat, de nyúltvelői sérülés potenciális veszélyével jár, ezért az 1-2 –es gerinc szegmentum hátsó fixációja sokszor megfontolandó.

A rheumatoid arthritis minden ízületet érinthet, így a temporomandibularis vagy a gégefőizületeket is. Ez utóbbiak arthritisa reggeli aphoniát gégefőfájdalmat is okozhat.

A rheumatoid arthritis diagnosztikája

A rheumatoid diagnózist az Amerikai Reumatológiai Kollégiumnak (American College of Rheumatology – ACR) klasszifikációs kritériumait figyelembe véve állapítjuk meg.

A rheumatoid arthritis kritériumai (1987)

1. Reggeli merevség
Az ízületekbe illetve azok körül jelentkező reggeli merevség időtartama a teljes megszűnésig legalább 1 óra.
2. Három vagy több ízületi régió gyulladása
Legalább három ízület egy időben jelentkező lágyrész duzzanata (nem csontos hipertrófia) vagy folyadékgyüleme, melyet az orvos észlel. A lehetséges 14 ízületi régió a következő: PIP, MCP, csukló, könyök, térd, boka, MTP, jobb és bal oldalon.
3. Kéz ízületeinek gyulladása
Legalább egy ízületi régió gyulladása a csukló, az MCP, a PIP ízületei közül.
4. Szimmetrikus ízületi gyulladás
Kétoldali érintettség, a második pontban részletezett ízületi területeknek megfelelően (a PIP, MCP, MTP, ízületek kétoldali érintettsége abszolút szimmetria nélkül is elfogadható).
5. Rheumatoid csomók
Subcutan csomók csontos alapon, extensor felszínen, vagy juxtaarticularis területeken melyet orvos észlel.
6. Rheumatoid faktor jelenléte a szérumban
RF magasabb szintje a szérumban, melyet bármiféle olyan módszerrel mutattak ki, amely normál populációban 5 %-nál kisebb gyakorisággal mutatott pozitívítást.
7. Radiológiai elváltozások
Jellegzetes elváltozások a csukló és a kéz pa. röntgen felvételén. Ilyenek: marginális eróziók, vagy egyértelmű periarticularis decalcificatio. (Csak arthrosisos elváltozások nem értékelhetők)

Akkor mondhatjuk ki az RA diagnózisát, ha a fenti kritériumok közül legalább négy megtalálható. Az 1-4-ig kritériumoknak legalább hat héten keresztül fenn kell állniuk. Nem zárhatók ki azok a betegek, akik esetében 2 klinikai diagnózis állítható fel.

A rheumatoid arthritises betegek kezelése

Már a betegség elején igen fontos a beteg megfelelő tájékoztatása. Meg kell nyernünk a beteg bizalmát, ezzel elkerülhetjük, hogy orvostól orvosig vagy természetgyógyásztól természetgyógyászig járjon. Fel kell világosítanunk a beteget a gyógykezelés lehetőségeiről, elsősorban az ízületvédelem és a mozgásterápia fontosságáról. Ennek elsajátítása érdekében megfelelő gyakorlatú szakképzett gyógytornászhoz kell küldenünk. A beteg mindennapi tevékenységét ismernünk kell és segítenünk kell abban, hogy az életét szükség szerint átrendezze. Ehhez meg kell szerezniünk családja segítségét is. Maga a betegség okozta fájdalom, mozgáskorlátozottság, ill. a bekövetkező életminőség csökkenés gyakran okozhat depressziót. Ilyenkor helyes, ha pszichiáter illetve pszichológus segítségét vesszük igénybe.

Diétás kezelés

A rheumatoid arthritises beteg ne hízzon el, mert az ízületeinek túlterhelést okoz. Vitaminokban, tápértékekben gazdagon kell táplálkoznia, mert a betegség és előrehaladott stádiumban a beteg mozgása nagy energiaigényű. Állati fehérjében szegény diéta csökkenti a gyulladás aktivitását. Hasonló hatású a halolaj is, de hatása nem éri el a nem szteroid gyulladáscsökkentők hatását.

Gyógyszeres kezelés

Nem szteroid gyulladáscsökkentők: ezekkel kezdjük a kezelést a betegség kezdetén is. A leghatékonyabb az indometacin, de ennek van a legtöbb mellékhatása is. A szelektív COX-2 gátlók lényegesen kevesebb gastrointestinális mellékhatást okoznak. Betegségmodifikáló és remissziót előidéző gyógyszerek, más néven bázisterápiás szerek. E szereket igyekszünk a betegség során minél hamarabb alkalmazni.

Ha a nonsteroid gyulladáscsökkentő kezelés néhány hét-hónap alatt nem hoz javulást, indokolt az alábbi bázisterápia egyikének megkezdése.

Chloroquinból a napi dózis 250 mg.

Háromhavonta szemészeti ellenőrzés szükséges az igen kialakuló retinopathia időben való észleléséhez.

Sulfasalazin kezelés: 0,5-1,0 g-mal kezdjük a kezelést, majd fokozatosan emeljük 2-3 grammra. Vértkép, májenzim, vesefunkciós próbákat kezdetben 2-3 hetente, majd 2-3 havonta kontrolláljuk.

Aranykezelés: ma már ritkábban alkalmazzuk.

Az aurotiomalátot injekcióban adjuk, 10 mg-al kezdve, majd a második héten 20, a harmadikon 30 mg-ot, a negyedik héttől heti 50 mg-ot adunk 20-40 héten át, majd havi egyszeri adásra térünk át. A beteg bőrét, szájnyálkahártyáját, vértképét, vizeletét, májenzimeit kezdetben hetente, majd havonta, később 3-6 havonta kontrolláljuk.

Methotrexát: Egyik leggyakrabban használt bázisterápiás szerünk, főleg progresszívebb formáknál alkalmazzuk. Adagolása: hetente egy nap adjuk 24 órán belül 3x2,5, 2x5 mg-os, esetleg nagyobb dózisban. Hatása általában 6-15 héten belül jelentkezik. Kezdetben hetente, később kéthetente, havonta, majd kéthavonta ellenőrizzük a májenzimek szérumszintjét, a vértképet, a vesefunkciós próbákat. Preventive folsavat adunk.

Azathioprint: főleg vasculitist, belső szervi elváltozásokat is okozó rheumatoid arthritis kezelésére adunk 100-150-200 mg-ot naponta, májenzimek és a vértkép kontrolljával.

δ-penicillamint ritkán alkalmazunk.

Ciklosporin-A: főleg fiatal, az átlagosnál progresszívabb betegség lefolyású betegek esetében 2,0-2,5 mg/ttkg-ot adunk kezdetben, amelyet szükség szerint 3,03,5-4,0 mg/ttkg dózissra emelünk.

Ciklofoszfamid: súlyos malignus, vasculitisszel, belsőszervi elváltozásokkal járó rheumatoid arthritis kezelésére használjuk. Kezdő dózis: 50-100 mg naponta, melyet 150 mg-ra emelhetünk.

Szteroidkezelés: Az intraarticularis szteroidkezelés igen eredményes a rheumatoid synovitis ellen. Ha nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel nem fékezhető meg a betegség aktivitása, illetve bázisterápiás próbálkozásaink nem teljesen eredményesek, ma is szteroid (legtöbbször Prednisolon) adását indikáljuk.

Kísérleti terápiás lehetőségek:

Vakcináció	<ul style="list-style-type: none">• attenuált, autológ synovialis T-sejtekkel• T-sejt-receptor-peptiddel (Vβprotein)• autoantigénnel (oralis tolerancia létrehozása, II. típusú kollagénnel,• HLA peptiddel (HLA DR4/1 vakcinával)
T-sejt funkció gátlása a felszíni antigéneken keresztül	<ul style="list-style-type: none">• anti CD4 monoklonális antitesttel (mA)• non-depletáló anti CD4 mA-tel• anti CD5 mA+ricin A riboszomális gátló fehérjével,• anti CDw52 (CAM PATH-IH) mA-tel• anti CD7 mA-tel• anti IL-2 receptor mA és (a receptorhoz szintén kötődő) diphtéria toxin fúziós proteinnel,• anti CD54 (ICAM-I) monoklonális antitesttel,
Proinflammatorikus citokinek gátlása	<ul style="list-style-type: none">• anti TNFα mA• szolubilis TNFα receptor rekombináns fúziós protein,• rekombináns IL-1 receptor antagonista,• szolubilis IL-1 receptor rekombináns fúziós protein,• humán II-I receptor antagonista géntranszfer
Antiinflammatorikus citokinek serkentése	<ul style="list-style-type: none">• IL-4, IL-13 (egyelőre kontrollált humán vizsgálat nincs)
Egyéb nem specifikus eljárások	<ul style="list-style-type: none">• nagy dózisú iv. immunglobulin.

Sebészeti kezelés

Célja: részben a betegség aktivitásának csökkentése, részben a kialakult deformitások csökkentése, a funkció helyreállítása, vagy pótlása.

1.2.4. Pikkelysömör

A psoriasis genetikailag determinált, poligénesen öröklődő, a keratinociták fokozott proliferációjával, parakeratozissal, dermalis gyulladással, érelváltozásokkal és immunológiai rendellenességekkel járó gyakori bőrbetegség. Egyike a legrégebben ismert makacs, sajátos bőrkiütéseknek, leírását már a görög és római orvosok műveiben is olvashatjuk.

Kialakulását klíma és étrendi változások, pszichés behatások befolyásolják. Önállóan előforduló betegségként először 1808-ban írták le¹⁰². Krónikus, hosszantartó, kiújulásra hajlamos immunmediált kórkép, vagyis az autoimmun betegségekkel ellentétben itt a célantigén nem saját, hanem a társult flórákkal szembeni tolerancia elvesztését feltételezik inkább²⁵. Előfordulása hazánkban 2%-ra tehető, nőknél és férfiaknál egyaránt gyakori⁴⁵. Minden életkorban felléphet, de tömeges első megjelenési ideje a serdülőkorra esik, ekkor többnyire a hajas fejbőrön kezdődik⁵. A betegek 10%-nál a betegséget ízületi panaszok is súlyosbítják, ami akár mozgáskorlátozottsághoz is vezethet⁵.

Kezdetben csak bizonyos predilekciós helyeken jelentkeznek a viaszfehér alvadt, gyertyacseppre emlékeztető, vaskos, pikkelyes felrakódásokkal borított papulák, máskor, főleg a gyermekkori esetekben, az egész testen egyszerre, kölesnyi, rövid idő múlva, hámló, apró, élénkvörös papulák jelentkeznek (psoriasis eruptiva, psoriasis guttata). A tünetek predilekciós helyei az irritációnak kitett felszínnek, a végtagok feszítő felszíne, a könyök és térdtájék, a hajas fejbőr, az emlő alatti és a has alatti redők a genitofemoralis hajlat, a perianalis táj, és a külső genitáliák.

A psoriasisos tünetek mindig szárazak, nedvezés, piogén felülfertőződés soha nem észlelhető. A psoriasis diagnosztikájában használható fel az a jelenség melyet, Auspitz-tünetnek neveznek. Ha az egyes papulák felszínét éles fémeszközzel megkaparjuk, akkor az ilyenkor előtűnő sima, élénkvörös, fénylő hám felszínén számos pontszerű vérzés látható. A jelenség kialakulását a psoriasisos papulla sajátos szövettani szerkezete magyarázza.

A psoriasisban szenvedő egyéneken, elsősorban az eruptív szakban – amikor nagy számban keletkezik új papulla -, bármely inger következtében (fizikai, vegyi irritáció, bakteriális fertőzés stb.) a károsító behatást követő 10-14 nap múlva az ingerelt területen típusos psoriasisos papullák jelennek meg. A jelenséget Köbner-féle jelenségnek, vagy izomorf inferhatásnak nevezzük.

A psoriasis lefolyása betegenként különböző. Vannak, akiknél tünetek kis területre lokalizálva évtizedeken át szinte egy állapotban mutatkoznak, míg másoknál az akut fellángolásokat remissziós, tünetmentes időszakok követik.

A psoriasisra szövettanilag epidermalis hiperproliferáció, acanthosis, dermalis erek körüli hisztiocitákból, limfocitákból és neutrofil granulocitákból álló gyulladásos infiltrátum, polimorfonukleáris sejtek és limfociták epidermisbe történő bevándorlása, valamint a keratinociták parakeratózisban megnyilvánuló differenciálódási zavara jellemző. A megnyúlt papilláris rétegben ödéma, sejt infiltráció és feltűnően tágult kapillárisok észlelhetők. Mind a szemölcsös rétegben, mind az irha felső részében levő kapillárisok körül leukocitás beszűrődés, valamint lipoid szemölcsökkel megrakott sejtek láthatók. A psoriasisos papulla területén a legtöbb esetben erősen megfogynak a melanin-pigmentszemcsék.

A pikkelysömör előfordulhat más autoimmun gyulladásos betegségekkel együtt, így például a gyulladásos bélbetegséggel (CD), valamint HIV fertőzéssel is kapcsolatba hozható^{5,18}.

A pikkelysömört sokáig elsősorban epidermalis betegségnek tartották, azonban annak felfedezése, hogy immunszuppresszív szerek képesek javítani a betegek állapotán alapvetően megváltoztatta a psoriasis patogenezisééről alkotott képet^{6,43}. Számos bizonyíték utal a T sejtek kiemelkedő szerepére. Dermális beszűrődések jelennek meg még a bőrelváltozások kialakulása előtt, melyek T sejteket és makrofágokat tartalmaznak^{6,43}. A ciklosporin, a T sejt aktiváció egyik fő gátlószere rendkívül hatékonyan bizonyult a psoriasis kezelésében⁴⁸. Antigen hatására az epidermalis antigen-prezentáló sejtek érnek és a lokális nyirokcsomókba vándorolnak, ahol éretlen T sejtekkel kerülnek kapcsolatba és aktiválják azokat⁴⁴. A T sejtek szaporodni kezdenek, a vérkeringésbe kerülnek, majd a gyulladásos részeken a bőrbe vándorolnak, ahol találkoznak a folyamatot elindító antigénnel és citokineket bocsátanak ki, mint például IFN- γ -t, IL-2-t és TNF- α -t⁴⁴. Ez a keratinociták fokozott proliferációját valamint érrendszeri változásokat is okoz⁴⁴.

A pikkelysömör kialakulásában a külső környezeti tényezők mellett számos gén illetve lókuszt szerepe feltételezhető^{5,48,102}. Több humán leukocita antigén (HLA) kapcsolatát igazolták a betegséggel^{49,81,94}. Összefüggés mutatható ki a 17q25 régióval^{64,95}, a TNF- α génnel⁹⁶, illetve a 3q21²¹, 19p13⁵¹ és 20q13¹² lókuszekkel is.

A psoriasisos aktivált keratinociták által termelt citokinek (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, G-CSF, TGF α), mind a keratinocitákra kifejtett hatás révén, mind az immunrendszer sejtjeire – elsősorban a neutrofil granulocitákra, makrofágokra, monocitákra valamint T-limfocitákra – gyakorolt hatás útján befolyásolhatják a betegség lefolyását.

Jelenleg nem ismerünk olyan gyógyszert vagy kezelési eljárást, melynek segítségével végleges gyógyulás érhető el. A kezelés első lépése a parakeratotikus pikkelyek leoldása, melyet helyileg alkalmazott keratinolitikumokkal érhetünk el. E célból a 3-10 %-os szalicilsav tartalmú kenőcs sikerrel alkalmazható. A pikkelyek eltávolítása után a fokozott epidermopoézis és a gyulladáshoz vezető folyamat gátlása, valamint a hámsejtek differenciálódásának serkentése a cél, melyet lokálisan alkalmazott kortikoszteroid készítményekkel, dithranol tartalmú kenőcsökkel érhetünk el a leghatékonyabb módon. A külsőleg alkalmazható szerek közül a D₃-vitamint tartalmazó készítmények (pl.: calcipotriol, takalcitol, stb.) a legígéretesebbek.

A belsőleg adott kortikoszteroid terápia alkalmazása psoriasisos betegeknek ellenjavallt, mivel a szteroid leépítésekor a betegség minden egyes esetben kiújul. Súlyos esetekben fotokemoterápia (psoralen és UVA kezelés), aromás retinoid (Neo-Tigason; naponta 0,5 mg/kg), ill. methotrexát (heti 2,5- 7,5 mg) adása vagy cyclosporin-A kezelés jön szóba. A szisztémás kezelések közül egyesek kombinációja előnyös (Re-PUVA; D₃-PUVA), míg más esetekben az együttes alkalmazás ellenjavallt (methotrexat + PUVA).

1.2.5 Bechterew-kór

A spondylitis ankylopoetika (Bechterew-kór, SPA) a gerinc ízületeinek és sacroiliacalis ízületeknek, az idült gyulladásos, progresszív megbetegedése, melyre különösen jellemző az ízületek, szalagok elmeszesedése. Az utóbbiak miatt jön létre a botmerev gerinc. A perifériás ízületek csak az esetek egyharmadában betegednek meg. A betegség prevalenciáját 0,1-1,4% közé teszik⁷. Mindkét nemet érinti, de férfiaknál gyakoribb az előfordulási gyakorisága, mint nőkben²³. A tünetek a betegek mintegy 80%-ánál harminc éves kor előtt már manifesztálódnak, és csupán az érintettek kevesebb, mint 5%-ánál alakulnak ki negyvenöt éves kor felett²³. A betegség kezdeti tünete általában a deréktáji vagy háti fájdalom, mely főleg éjszaka jelentkezik változó erősséggel, és idővel fokozatosan súlyosbodik. Ahogy az ízületi felszínek a gyulladás következtében pusztulnak, az ízületek elcsontosodnak; a csigolyák elkezdenek összenőni, széleiken csőrszerű kinövések keletkeznek^{47,58}. A Bechterew-kór az egész szervezetet érintheti^{7,35,58}. A betegek mintegy 25%-ában fellép valamilyen egyéb, nem a mozgásszerveket érintő szövődmény, például a szivárványhártya-gyulladás, aortabillentyű elégtelenség, keringési elégtelenség vagy a felső tüdőlebenyek fibrózisa^{47,58}.

Az SPA pontos oka ismeretlen, de előfordulása családi halmozódást mutat^{7,8}, a betegség örökletességének mértéke 72 %. A fennmaradó részért felelősek a környezeti tényezők: elsősorban különböző infekciók. Régi tapasztalat, hogy a betegség urogenitalis, emésztőcsatornabeli fertőzések révén indul meg. A betegek döntő többségénél kimutatható a HLA B27 allél jelenléte^{8,53}. Feltételezhető azonban, hogy a HLA B27 allél jelenléte a betegség genetikai kockázatának csupán 20-30%-át adja⁹. A HLA B27-en kívül feltételezik egyéb MHC gének, mint például a HLA B60 és HLA DR1 kisebb mértékű befolyását is az SPA kialakulására⁷. Egyes vizsgálatok nem MHC génekkel is mutattak ki összefüggést⁶⁰. A 2. kromoszómán található IL-1 géncsoporttal is feltételezik a betegség kapcsolatát, de arra, hogy pontosan mely géneknek lehet szerepük a kórkép kialakulásában, még nincs bizonyíték⁵⁶. Számos tanulmány bizonyította az ARTS1 gén mutációinak szerepét SPA-ban^{10,72}.

A Bechterew-kór klinikuma

A legalattomosabban kezdődő betegségek egyike, hiszen éveken át bizonytalan és nehezen objektivizálható tünetek állnak fenn. Ennek következménye, hogy átlagosan 5 év telik el az első tünet és helyes diagnózis kialakítása között. A tipikus eset: egy egyébként egészséges fiatal férfi, főleg pihenéskor és így éjszaka nehezen körülírható keresztcsonttáji fájdalmat érez, mely krónikussá válik, hullámzó intenzitású, de progresszív.

SPA klinikai tünetei két csoportra sorolhatók: mozgásszeri és nem mozgásszeri tünetekre.

Mozgásszeri tünetek:

- gerinc: sacroileitis, spondylitis, spondylodiscitis,
- ízületi: csipőérintettség (átmenti is lehet), perifériás arthritis,
- más: enthesitis, osteoporosis, csigolyatörés

Nem mozgásszeri tünetek:

- szem: iritis acuta,
- szív: aorta insuffitientia, ingerületvezetési zavar,
- tüdő: csúcsi fibrosis,
- idegrendszer: cauda equina szindróma
- amyloidosis (másodlagos)

Általános tünetek: hőemelkedés, étvágytalanság, fogyás, fáradtság.

A Bechterew-kór diagnosztikája

A kórismezés pillérje a radiológiai vizsgálat – sacroileitis detektálása -, erre csak akkor kerülhet sor, ha a klinikai tünetek alapján a gyanú felmerül. Tehát fiatal egyének tartós derékfájdalmak esetén gondolni kell SPA-ra.

A fizikális vizsgálat segít a keresztcsonttáj és a gerinc fájdalmának, merevségének objektivizálásában. Az előbbi érintettségére utal a Mennel-jel pozitivitás; a lumbalis gerinc előreahajlásának beszűkülését a Schober-jellel mérjük, fontos az oldalmozgás vizsgálata.

A csípő érintettsége esetében a föld-kézujj távolság is kórjelző. A gerinc mobilitásának objektív meghatározására szolgál a Mobimet nevű egyszerű eszköz.

A radiológiai sacroileitis stádiumai:

- 0 nincs semmi eltérés
- I. csak gyanút ébresztő eltérések
- II. az ízület mindkét oldalán, körülírt területen apró kimaródások, az ízületi rész tágasságának változása nélkül.
- III. már nagyobb területen kifejezettebb eróziók sclerosissal, helyenként ankylosis
- IV. teljes ankylosis

A laboratóriumi eljárások közül, a gyulladás jelenlétének igazolására a vörösvértest süllyedés használjuk. Leukocitózis, c-reaktív protein (CRP) emelkedés, gammaglobulin szaporulat is alátámaszthatja a gyulladás jelenlétét.

Az SPA klinikai diagnosztikai kritériumai

1. A lumbalis gerinc mozgáskorlátozottsága mindhárom síkban
2. A dorsolumbalis gerinc jelenlegi vagy korábbi tartós fájdalma
3. A mellkas légzési kitérése kevesebb, mint 2,5 cm

Határozott SPA

- vagy III.-IV. fokú kétoldali radiológiai sacroileitis + 1. klinikai kritérium
- vagy III.-IV. fokú egyoldali vagy II. fokú kétoldali röntgeneltérés + 1. vagy együtt a 2. és 3. klinikai kritérium

Valószínű SPA

- III.-IV. fokú kétoldali radiológiai sacroileitis, klinikai kritérium nélkül.

2. Célkitűzések

Munkánk célja az IL23R gén polimorfizmusainak és azok haplotípusainak vizsgálata magyarországi populációban bizonyos autoimmun kórképekben:

Az IL23R gén rs1004819, rs7517847, rs7530511, rs2201841, rs1343151 és rs10889677 genetikai variánsainak tanulmányozását tűztük ki célul rheumatoid arthritisben, Crohn-betegségben és Bechterew kórban.

Vizsgálni kívántuk továbbá az rs1884444, rs11805303, rs7517847, rs2201841, rs10889677 és rs11209032 variánsok szerepét a gyulladássos bélbetegség két megjelenési formájában és pikkelysömörben.

Célunk volt külön az egyes variánsok és az ezek által közösen kialakított gyakoribb haplotípusok szerepét vizsgálni a fenti betegségek kialakulásában.

Célunk volt továbbá, hogy a számos lehetséges kiterjesztés közül az interleukin-23 aktivitást befolyásoló JAK2 és STAT3 két ismert polimorfizmusát (rs10758669 és rs744166) megvizsgáljuk magyar Crohn és ulcerative colitises betegekben.

3. Betegek és módszerek

3.1 Vizsgált betegpopulációk

Az IL23R gén haplotípusainak vizsgálatához 190 (átlagéletkor: $39,0 \pm 14,0$ év) illetve 199 (átlagéletkor: $38,8 \pm 14,1$ év) Crohn-betegségben szenvedő személy mintáját használtuk. Valamennyi a Pécsi Tudományegyetem központi biobankjából származott, mely az országos biobank része.

A 282 ulcerative colitises beteg (átlagéletkor: $46,7 \pm 16,1$ év) DNS mintája szintén a Pécsi Tudományegyetem biobankjának gyűjteményéből származott, csakúgy, mint a 396 rheumatoid arthritisben szenvedő beteg ($54,9 \pm 14,7$ év) mintája.

A Bechterew-kóros csoportot összesen 206 beteg alkotta (átlagéletkor: $40,7 \pm 15,4$ év). A vizsgált DNS minták az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet gyűjtéséből származtak. Összehasonlításként 255 egészséges kontroll személy (átlagéletkor: $45,0 \pm 10,9$ év) mintáját használtuk.

Az IL23R gén polimorfizmusainak vizsgálatához 263 pikkelysömörben szenvedő beteg (átlagéletkor: $47,5 \pm 12,3$ év) DNS mintáját dolgoztuk föl. A vérminták gyűjtése a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján történt. Kontrollként 189 klinikailag egészséges egyén (átlagéletkor: $44,6 \pm 12,0$ év) szolgált.

A JAK2 és STAT3 gén polimorfizmusainak vizsgálatához 309 Crohn beteg ($38,7 \pm 0,80$ év) és 307 ulcerative colitises beteg ($45,2 \pm 0,90$ év) DNS mintáját analizáltuk, kontrollként 496 felnőtt egészséges egyén ($46,5 \pm 0,80$ év) mintája szolgált.

A kontrollszemélyek DNS mintái valamennyi vizsgálat esetében a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Genetikai Intézetének biobankjából származtak. A vizsgálatok alanyai minden esetben előzetesen írásban beleegyeztek a genetikai vizsgálatba. Valamennyi vizsgálat etikai bizottsági engedély birtokában (ETT TUKEB), és az 1964-es Helsinkai deklaráció alapelveinek megfelelően történt.

3.2 Molekuláris biológiai módszerek

A DNS-izolálást EDTA-val alvadásgátolt vérmintákból végeztük az alább részletezett kisózásos technika segítségével.

A DNS-analízis kiindulópontja a polimeráz láncreakció (PCR) útján végzett amplifikáció, mely standard módon az adott szekvenciára specifikus, szintetikus oligonukleotid primerek, Taq polimeráz, dezoxiribonukleotidtrifoszfátok (dNTP), puffer és genomiális DNS-templát jelenlétében zajlott. A primerek tervezése a Biology Workbench 3.2 Primer3 programjának (<http://workbench.sdsc.edu>) alkalmazásával, míg a generált primerek ellenőrzése az NCBI honlapon keresztül a BLAST (<http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) program segítségével történt.

A PCR termék detektálása gélelektroforézissel, etidium bromidos festéssel, UV fényben történt. A DNS amplifikáció során a következő termoparamétereket alkalmaztuk IL23R esetén: elődenaturáció 95°C-on 2 perc, 35 ismétlődő ciklus, melynek lépései: denaturáció 95°C-on 30 mp, primerkötődés 55°C-on 45 mp (rs188444 esetén 58°C-on 45 mp, rs11805303 esetén 59°C-on 30 mp, rs7530511 és rs10889677 esetén 60°C-on 45 mp), polimerizáció 72°C-on 45 mp, majd a ciklusok után végső lánchosszabbítás 72°C-on 5 perc.

A genotípusok meghatározására restrikciós fragmenthossz polimorfizmus (RFLP) vizsgálatot alkalmaztunk. Valamennyi PCR amplifikátum tartalmazott egy obligát hasító helyet is, mely az emésztés hatékonyságának ellenőrzésére szolgált.

Az rs188444 variáns 509 bp hosszúságú PCR termékének emésztéséhez a PscI enzimet használtunk (emésztési paraméterek: 37°C-on 3 óra). A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata 191+318 bp, a heterozigóta genotípus mintázata 28+191+290+318 bp, míg a homozigóta ritka allél enzimhasítási mintázata 28+191+290 bp volt. Az rs1004819 variáns 270 bp méretű PCR termékének emésztéséhez a TaaI enzimet alkalmaztunk (emésztési paraméterek: 65°C-on 1 óra). A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata a 13+71+185 bp méretű szakaszok, a heterozigóta genotípus a 13+71+185+257 bp, a homozigóta ritka allél enzimhasítási mintázata a 13+257 bp hosszúság szerint alakult. Az rs11805303 polimorfizmus 373 bp méretű PCR termékének emésztéséhez az MnlI enzimet használtunk (emésztési paraméterek: 37°C-on 3 óra). A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata 39+136+198 bp, a heterozigóta genotípusé 39+136+198+237 bp, a homozigóta ritka allél enzimhasítási mintázata pedig 136+237 bp volt. Az rs7517847 variáns 530 bp hosszúságú PCR termékének emésztése

során a BseMII restriktációs endonukleázt alkalmaztuk (emésztési paraméterek: 55°C-on 1 óra). A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata 29+91+410 bp, a heterozigóta genotípusé 29+91+410+510 bp, míg a homozigóta ritka allél esetén 29+501 bp nagyságú bandeket kaptunk. Az rs7530511 variáns esetén a HphI restriktációs endonukleáz (emésztési paraméterek: 37°C-on 3 óra) a 614 nagyságú PCR terméket a homozigóta gyakori allél esetén 51+134+429 bp nagyságú fragmentekre darabolta, heterozigóta genotípusnál 51+134+185+429 bp-os termékek voltak láthatóak a gélben, míg homozigóta ritka allél esetén az enzimhasítási mintázat 185+429 bp volt. Az rs2201841 polimorfizmus esetén a 420 bp méretű termék emésztéséhez HpyF3I enzimet használtunk (emésztési paraméterek: 37°C-on 3 óra). A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata a következő volt: 163+257 bp, a heterozigóta genotípus mintázata 25+163+232+257 bp, míg a homozigóta ritka allél enzimhasítási 25+163+232 mintázata bp volt. Az rs1343151 variáns 479 bp hosszúságú PCR termékének emésztéséhez a Hpy188I restriktációs endonukleázt használtuk (emésztési paraméterek: 37°C-on 3 óra). A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata 27+154+298 bp, a heterozigóta genotípusé 27+154+181+298 bp, míg a homozigóta ritka allél esetén 181+298 bp nagyságú fragmenteket kaptunk. Az rs10889677 3'UTR régióban elhelyezkedő polimorfizmus 470 bp nagyságú PCR termékének emésztéséhez MnlI restriktációs endonukleázt alkalmaztunk (emésztési paraméterek: 37°C-on 3 óra). A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata 61+185+224 bp, a heterozigóta genotípusé 61+185+224+285 bp, míg a homozigóta ritka allél enzimhasítási mintázata 185+285 bp hosszú szakaszok szerint alakult. Az rs11209032 variáns 265 bp hosszúságú PCR termékének emésztéséhez BseMI restriktációs endonukleázt alkalmaztuk (emésztési paraméterek: 55°C-on 1 óra). A homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata 24+67+174 bp, a heterozigóta genotípusé 24+67+174+242 bp, míg a homozigóta ritka allél esetén 24+242 bp nagyságú bandeket kaptunk.

JAK2 és STAT3 gének esetében a következő kondíciókat alkalmaztuk: elődenaturáció 96°C-on 2 perc, 35 ismétlődő ciklus, melynek lépései: denaturáció 95°C-on 30 mp, primerkötődés 55°C-on 30 mp, polimerizáció 72°C-on 30 mp, majd a ciklusok után végső lánchosszabbítás 72°C-on 5 perc. JAK2 rs10758669 eltérés esetén a 445 bp nagyságú PCR terméket a BseDI restriktációs endonukleáz (emésztési paraméterek: 55°C-on 1 óra) homozigóta gyakori allél esetén 53+392 bp, heterozigóta genotípus esetén 53+100+292+392 bp, homozigóta ritka allél esetén 53+100+292 bp nagyságú fragmentekre vágta. STAT3 rs744166 variáns esetén a 497 bp nagyságú PCR terméket a

HindIII enzim (emésztési paraméterek: 37°C-on 3 óra) homozigóta gyakori allél esetén 23+109+365 bp, heterozigóta genotípus esetén 23+109+365+388 bp, homozigóta ritka allél esetén 109+388 bp hosszúságú bandekre hasította.

Az amplifikáláshoz alkalmazott specifikus primerek, a használt restriktációs endonukleázok, valamint az enzimhasítási mintázatok az **1. Táblázatban** láthatók. Az rs2201841 esetében a primerek tervezése során egy mismatch bázist alkalmaztunk egy mesterséges hasítási hely képzése érdekében (aláhúzva a szekvenciában).

3.3 Statisztikai módszerek

A betegségek és a vizsgált genetikai variánsok, illetve haplotípusok között fennálló összefüggések feltárására χ^2 -tesztet és regressziós analízist alkalmaztunk SPSS 11.5 programcsalád felhasználásával. Az esélyhányadosok (OR) a beteg és a kontroll populáció összehasonlítására vonatkoznak, minden esetben 95%-os konfidencia intervallum (95% CI) alkalmazásával.

A genetikai kapcsoltság vizsgálatához Haploview 4.1 programot használtunk⁸⁹. A Haploview alapbeállításai szerint valamennyi lókusznál 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^{92,93}, minden vizsgált személy esetében.

1. Táblázat. Az alkalmazott primerek szekvenciái, PCR termék méretek, használt restrikciós endonukleázok és enzimasítási mintázatok

	Forward primer	Reverse primer	Termék hossza (bp)	Restrikciós endonukleáz	Homozigóta gyakori allél enzimasítási mintázata (bp)	Heterozigóta genotípus enzimasítási mintázata (bp)	Homozigóta ritka allél enzimasítási mintázata (bp)
IL23R rs1884444	CAGTCTTTTCCTGCTTCCAGACAT	AATAAAATCATACTCTTGCCAAATGGCCC	509	PstI	191+318	28+191+290+318	28+191+290
IL23R rs1004819	GCATTC TAGGACCGTTTTGG	ATCTGGTGGAAATATGTGAAAACCTA	270	TaqI	13+71+185	13+71+185+257	13+257
IL23R rs11805303	TCITCCCAGTCTCCAGTGTG	CCGAACAATTTTTGTTTCCC	373	MnII	39+136+198	39+136+198+237	136+237
IL23R rs7517847	AAACATTGACATTCCTTCATAC	GAAATGAGTCACCAATAATCCAC	530	BseMII	29+91+410	29+91+410+501	29+501
IL23R rs7530511	TACCCATCCATTTTAGGTTAAAGAA	GTCTTGAAGTCTTGACCTAAGGTAATC	614	HphI	51+134+429	51+134+185+429	185+429
IL23R rs2201841	GGCAAAAAGGGAATTGAGAGG	GGCCTATGATTATGCTTTTTTCCCTG	420	HpyF3I	163+257	25+163+232+257	25+163+232
IL23R rs1343151	ACAAAATTTTGACTTGAATGTTCTTTTCC	AAATGAGCAAAGAAATTGCCCT	479	Hpy188I	27+154+298	27+154+181+298	181+298
IL23R rs10889677	ATCGTGAATGAGGAGTTGCC	TGTGCCCTGTATGTGTGACCA	470	MnII	61+185+224	61+185+224+285	185+285
IL23R rs11209032	TTGTTACTGGAGTTAAACCTCTTGC	AGGAATAATTGCTGAGATGCAATG	265	BseMI	24+67+174	24+67+174+242	24+242
JAK2 rs10758669	GATCTGTTCACTGGCAATATCTTTT	TCTTAAGGAGGACATAAAATGTGAG	445	BseDI	53+392	53+100+292+392	53+100+292
STAT3 rs744166	GCTGTAATGCTTTGAGGGAATCAA	GTAGAGACTGTACAAGGAGACCACG	497	HindIII	23+109+365	23+109+365+388	109+388

4. Eredmények

4.1 Rheumatoid arthritis, Crohn-betegség és Bechterew-kór vizsgálata

Az IL23R gén hat polimorfizmusát vizsgáltuk és hasonlítottuk össze 396 RA-s, 190 Crohn-betegségben szenvedő és 206 Bechterew-kóros betegben és 182 egészséges kontroll személyben. Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mind a négy vizsgált csoportban. A genotípus és allélfrekvencia szerinti megoszlások a **2. Táblázatban** láthatók. Szignifikáns különbséget észleltünk két SNP minor allél frekvenciái esetében a CD és SPA csoportokat a kontrollokkal összehasonlítva. A legjelentősebb eltérés CD esetében látható az rs1004819 variáns esetében ($p=0,015$; OR=1,46; 95% CI: 1,08-1,98); itt szintén szignifikáns volt az rs1343151 polimorfizmus ($p=0,027$, OR=0,70, 95% CI: 0,52-0,97). Az rs1004819 minor allél frekvenciája szignifikáns eltérést mutatott SPA esetében is ($p=0,029$; OR=1,40; 95% CI: 1,03-1,89), csakúgy, mint az rs1343151 ($p=0,020$; OR=0,70; 95% CI: 0,51-0,94), összevetve a kontroll csoporttal. Az rs2201841 variáns homozigóta formája hajlamosító jelleget mutatott mindhárom vizsgált betegség kialakulására nézve: CD esetében $p=0,013$; OR=2,35; 95% CI: 1,20-4,60; SPA betegeknel a szignifikancia szintje valamivel kevesebbnek bizonyult ($p=0,031$; OR=2,24; 95% CI: 1,08-4,68), míg RA esetében valamivel jelentősebbnek ($p=0,009$; OR=2,45; 95% CI: 1,25-4,81). A 3' UTR régióban található rs10889677 variáns minor alléljának hordozása több mint kétszeresére emeli mindhárom vizsgált betegség kialakulásának esélyét. Rheumatoid arthritisben $p=0,023$; OR=2,20; 95% CI: 1,11-4,33; Bechterew-kórban $p=0,047$; OR=2,10; 95% CI: 1,01-4,53; Crohn-betegségben $p=0,032$; OR=2,10; 95% CI: 1,06-4,14.

A főbb haplotípusokat (ht) alkotó allélok a **3. Táblázatban** láthatók. Összesen négy haplotípus mutatott kapcsolatot a vizsgált kórképek valamelyikével; a haplotípus frekvenciákat a **4. Táblázat** mutatja. Két haplotípus mutatkozott hajlamosító, kettő pedig védő szerepűnek valamely vizsgált betegségnél. A ht1 haplotípus csökkentette az RA kialakulásának esélyét ($p=0,029$; OR=0,66; 95% CI: 0,46-0,96). A ht2 szignifikánsan gyakrabban fordult elő a reumás és a Bechterew-kóros betegek közt, mint az egészséges kontroll személyek körében.

RA esetében 1,44-szeres kockázatnövekedést okozott a betegség kialakulására nézve ($p=0,019$; $OR=1,44$; 95% CI: 1,06-1,96), míg SPA esetében a kockázat még magasabbnak bizonyult ($p=0,006$; $OR=1,78$; 95% CI: 1,18-2,68). A ht4 szintén hajlamosító tényezőnek bizonyult RA esetében ($p=0,037$; $OR=1,38$; 95% CI: 1,10-1,96), azonban a másik két vizsgált kórképnél meglepő módon inkább védő szerepűnek mutatkozott, noha a megkövetelt statisztikai szignifikancia szintjét egyik esetben sem érte el. A ht7 erős védő hatást mutatott mindhárom betegség esetében, körülbelül harmadára csökkentve azok kialakulásának kockázatát. Rheumatoid arthritisben $p=0,005$; $OR=0,26$; 95% CI: 0,10-0,67; Crohn-betegségben $p=0,009$; $OR=0,37$; 95% CI: 0,17-0,78; Bechterew-kórban $p=0,004$; $OR=0,38$; 95% CI: 0,19-0,74.

A főbb haplotípusok eloszlása esetében számos erősen szignifikáns eltérés volt megfigyelhető a rheumatoid arthritis és a másik két vizsgált betegség között (**4. Táblázat**). A ht1 gyakrabban fordult elő RA-ban az SPA-hoz ($p<0,001$) és a CD-hez ($p<0,001$) képest is. A ht2 ritkábban mutatkozott CD-ben, mint RA-ban ($p<0,001$), míg a ht3 épp ellenkezőleg, emelkedett szintet mutatott RA-ban észlelthez képest ($p=0,002$). A ht4 és ht6 lényegesen gyakoribbnak bizonyult RA-ban, mint CD-ben ($p<0,001$ illetve $p=0,027$) és mint SPA-ban ($p<0,001$ mindkét haplotípus esetében). A ht5 ritkán fordult elő a reumások körében a Crohn-betegekhez ($p<0,001$) és az SPA betegekhez ($p<0,001$) képest is.

2. Táblázat. Genotípus eloszlások és minor allél frekvenciák (MAF) az RA, CD, SPA és kontroll csoportokban

		RA (n=396)	CD (n=190)	SPA (n=206)	Kontrollok (n=182)
rs1004819	GG	169 (42,7)	66 (34,7)	74 (35,9)	91 (50,0)
	GA	180 (45,5)	102 (53,7)	110 (53,4)	73 (40,1)
	AA	47 (11,9)	22 (11,6)	22 (10,7)	18 (9,89)
	MAF	0,35	0,38*	0,37*	0,30
rs7517847	TT	150 (37,9)	71 (37,4)	67 (32,5)	57 (31,3)
	TG	182 (46,0)	102 (53,7)	115 (55,8)	99 (54,4)
	GG	64 (16,2)	17 (8,95)	24 (11,7)	26 (14,3)
	MAF	0,39	0,36	0,40	0,41
rs7530511	CC	295 (74,5)	145 (76,3)	159 (77,2)	132 (72,5)
	CT	90 (22,7)	39 (20,5)	43 (20,9)	46 (25,5)
	TT	11 (2,77)	6 (3,16)	4 (1,94)	4 (2,20)
	MAF	0,14	0,13	0,12	0,15
rs2201841	TT	167 (42,2)	75 (39,5)	91 (44,2)	82 (45,1)
	TC	175 (44,2)	90 (47,4)	89 (43,2)	89 (48,9)
	CC	54 (13,6)*	25 (13,2)*	26 (12,6)*	11 (6,04)
	MAF	0,36	0,37	0,34	0,31
rs1343151	GG	174 (43,9)	97 (51,1)	102 (49,5)	70 (38,5)
	GA	190 (48,0)	82 (43,2)	96 (46,6)	97 (53,3)
	AA	32 (8,08)	11 (5,79)	3 (3,88)	15 (8,24)
	MAF	0,32	0,27*	0,27*	0,35
rs10889677	CC	173 (43,7)	75 (39,5)	88 (42,7)	77 (42,3)
	CA	174 (43,9)	92 (48,4)	94 (45,6)	94 (51,6)
	AA	49 (12,4)*	23 (12,1)*	24 (11,7)*	11 (6,04)
	MAF	0,34	0,36	0,35	0,32

* $p < 0,05$ kontroll csoporthoz viszonyítva

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

Haplotípus	rs1004819	rs7517847	rs7530511	rs2201841	rs1343151	rs10889677
ht1	G	G	C	T	G	C
ht2	A	T	C	C	G	A
ht3	G	T	C	T	G	C
ht4	G	G	C	T	A	C
ht5	A	T	C	C	A	A
ht6	G	T	T	T	G	C
ht7	G	T	T	T	A	C

4. Táblázat. A vizsgált IL23R variánsok haplotípus-frekvenciái

	RA (%)	CD (%)	SPA (%)	Kontroll (%)
ht1	12,2*	18,8 [§]	23,1 [§]	20,6
ht2	23,5*	15,1 [§]	19,7*	13,3
ht3	9,17	15,3 [§]	13,5	12,1
ht4	16,1*	4,97 [§]	6,62 [§]	9,22
ht5	3,95	9,98 [§]	7,68 [§]	7,12
ht6	9,17	5,99 [§]	4,66 [§]	5,50
ht7	1,25*	2,46*	2,21*	4,72

** $p < 0,05$ kontroll csoportal összehasonlítva; [§] $p < 0,05$ RA betegekkel összehasonlítva*

4.2 Colitis ulcerosa, Crohn-betegség és pikkelysömör vizsgálata

Az IL23R gén hat polimorfizmusát vizsgáltuk és hasonlítottuk össze 282 UC-s, 199 Crohn-betegségben szenvedő és 263 pikkelysömörös betegben és 253 egészséges kontroll személyben. Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mind a négy vizsgált csoportban. A genotípus és allélfrekvencia szerinti megoszlások az **5. Táblázatban** láthatók. Az rs1884444 SNP TT genotípus erős hajlamosító hatást mutatott az UC betegekben ($p=0,001$; OR=3,13; 95% CI: 1,60-6,13) és a pikkelysömörös betegekben is ($p=0,005$; OR=2,68; 95% CI: 1,35-5,35). Az rs7517547 GG genotípus védő szerepűnek tűnik CD kialakulására nézve ($p=0,017$; OR=0,48; 95% CI: 0,27-0,88), míg az rs2201841 és rs10889677 homozigóta variánsai kockázatot jelentenek a betegség szempontjából ($p=0,007$; OR=2,43; 95% CI: 1,27-4,62 illetve $p=0,016$; OR=2,28; 95% CI: 1,17-4,45). Az utóbbi SNP pikkelysömörrel is kapcsolatot mutat ($p=0,041$; OR=1,97; 95% CI: 1,03-3,76).

Összesen négy haplotípus mutatott kapcsolatot a vizsgált kórképek valamelyikével; a főbb haplotípus frekvenciákat a **6. Táblázat** mutatja. Összesen 3 haplotípus jelentett kockázatot a vizsgált betegségek valamelyikének kialakulására nézve. A ht5 szignifikánsan gyakrabban fordult elő az UC betegekben az egészséges kontrollokhoz képest ($p=0,003$; OR=2,50; 95% CI: 1,36-4,58). Két haplotípus, a ht6 és ht8 erős hajlamosító hatást mutatott a CD kialakulására nézve; a ht6 mutatta a legerősebb szignifikancia szintet mindegyikhez képest (ht6 $p<0,001$; OR=3,04; 95% CI: 1,69-5,46 és ht8 $p=0,020$; OR=2,62; 95% CI: 1,16-5,89).

A főbb haplotípusok tanulmányozása során számos erősen szignifikáns különbség jelentkezett az ulcerative colitis és a két másik vizsgált betegség közt (**7. Táblázat**). A ht1 gyakoribb volt ulcerative colitisben, mint a CD-ben ($p<0,001$) és a pikkelysömörben ($p=0,045$) is. A ht6 haplotípust kisebb frekvenciával találtuk UC-ben, mint CD-ben ($p=0,002$), míg a ht4 épp ellenkezőleg, gyakoribbnak bizonyult UC-ben, a CD-hez képest ($p=0,021$). A ht6 haplotípus frekvenciája szignifikáns eltérést mutatott a pikkelysömör és a Crohn-betegség között is ($p=0,006$).

5. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) a CD, UC, pikkelysömör és kontroll csoportokban

		CD (n=199)	UC (n=282)	Psoriasis (n=263)	Kontroll (n=253)
rs1884444	GG	60 (30,2)	68 (24,1)	75 (28,5)	61 (24,1)
	GT	133 (66,8)	176 (62,4)	157 (59,7)	180 (71,1)
	TT	6 (3,00)	38 (13,5)*	31 (11,8)*	12 (4,74)
	MAF	0,36	0,45	0,42	0,40
rs11805303	CC	80 (40,2)	135 (47,9)	111 (42,2)	129 (51,0)
	CT	99 (49,7)	124 (44,0)	126 (47,9)	102 (40,3)
	TT	20 (10,1)	23 (8,16)	26 (9,98)	22 (8,70)
	MAF	0,35	0,30	0,34	0,29
rs7517547	TT	72 (36,2)	115 (40,8)	89 (33,8)	74 (29,2)
	TG	110 (55,3)	122 (43,3)	128 (48,7)	138 (54,5)
	GG	17 (8,54)*	45 (16,0)	46 (17,5)	41 (16,2)
	MAF	0,36	0,38	0,42	0,43
rs2201841	TT	77 (38,7)	132 (46,8)	89 (33,8)	123 (48,6)
	TC	94 (47,2)	129 (45,7)	128 (48,7)	114 (45,1)
	CC	28 (14,1)*	21 (7,45)	46 (17,5)	16 (6,32)
	MAF	0,38	0,30	0,42	0,29
rs10889677	CC	77 (38,7)	128 (45,4)	128 (48,5)	117 (46,2)
	CA	97 (48,7)	133 (47,2)	106 (40,3)	121 (47,8)
	AA	25 (12,6)*	21 (7,45)	29 (11,0)*	15 (5,93)
	MAF	0,37	0,24	0,31	0,30
rs11209032	GG	69 (34,7)	134 (47,5)	127 (48,3)	109 (43,1)
	GA	107 (53,8)	122 (43,3)	107 (40,7)	120 (47,4)
	AA	23 (11,6)	26 (9,22)	29 (11,0)	24 (9,49)
	MAF	0,38	0,31	0,31	0,33

* $p < 0,05$ kontrollcsoporttal összehasonlítva

6. Táblázat. A vizsgált IL23R variánsok főbb haplotípusai (ht)

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

7. Táblázat. A vizsgált IL23R variánsok haplotípus-frekvenciái

	CD (%)	UC (%)	Psoriasis (%)	Kontroll (%)
ht1	21,1	21,0	24,7	24,7
ht2	19,9	20,1	17,0	17,4
ht3	12,8	15,1	14,3	12,9
ht4	5,50	9,47 [§]	9,33	8,42
ht5	4,83	9,72* ^{§#}	5,91	6,55
ht6	10,4*	6,14 [§]	6,71 [§]	4,99
ht7	2,32	1,27	1,68	2,44
ht8	3,62*	3,41	2,07	1,67

* $p < 0,05$ kontroll csoportal összehasonlítva; [§] $p < 0,05$ CD betegekkel összehasonlítva; [#] $p < 0,05$ pikkelysömörös betegekkel összehasonlítva

4.3 JAK2, STAT3 polimorfizmusok, mint lehetséges kiterjesztés

A JAK2 és a STAT3 gének 1-1 polimorfizmusát vizsgáltuk 308 Crohn, 307 ulcerative colitises betegben, valamint ezek eredményeit hasonlítottuk össze 496 egészséges kontrollal. Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mind a három vizsgált csoportban. A genotípus és allélfrekvencia szerinti megoszlások a **8. Táblázatban** láthatóak.

STAT3 rs744166 TT homozigóta genotípus erős hajlamosító hatást mutatott az UC betegekben ($p=0.009$; OR=1,48; 95% CI: 1,10-1,99) összehasonlítva a kontroll csoporttal. A T minor allél frekvenciája is szignifikáns eltérést mutatott a kontrollokkal való összevetés során. Így elmondható, hogy a STAT3 ezen polimorfizmusa kockázati tényezőt jelent ulcerative colitis kialakulására nézve. A Crohn betegcsoport tekintetében nem mutatható ki ugyanez az összefüggés.

JAK2 rs10758669 esetén nem találtunk szignifikáns eltérést összehasonlítva a Crohnos, ulcerative colitises betegcsoportot a kontrollokkal, sem a homozigóták sem az allélfrekvencia szintjén.

8. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) a CD, UC, valamint a kontroll csoportokban

		CD (n=309)	UC (n=307)	Kontroll (n=496)
STAT3 rs744166	CC	33 (10,7%)	32 (10,4%)	72 (14,5%)
	CT	163 (52,7%)	133 (43,3%)	243 (49,1%)
	TT	113 (36,6%)	142 (46,3%)	181 (36,4%)
	CT+TT	276 (89,3%)	275 (89,6%)	424 (85,3%)
	MAF	62,9%	67,9%	60,98%
JAK2 rs10758669	AA	112 (36,2%)	127 (41,4%)	203 (40,8%)
	AC	159 (51,5%)	142 (46,2%)	243 (49,1%)
	CC	38 (12,3%)	38 (12,4%)	50 (10,1%)
	AC+CC	197 (63,8%)	180 (58,6%)	288 (57,9%)
	MAF	38,0%	35,50%	34,41%

* $p < 0,05$ kontroll csoportal összehasonlítva

5. Eredmények megbeszélése és következtetések

Az IL23R gén a 1p31 kromoszómális régióban helyezkedik el, az általa kódolt fehérje az IL-23 molekula receptorát alkotja az IL12R molekula β 1 alegységével közösen⁷⁰. Az IL-23, mely az IL-12 citokincsalád tagja, számos gyulladási folyamatban játszik igen fontos szerepet, ezért a génjében bekövetkező módosulások és az ennek következtében fellépő változások, a fehérje szerkezetében, élettartamában vagy funkciójában kihatással lehetnek bizonyos autoimmun folyamatok és betegségek megjelenésére vagy súlyosságára⁷⁰. Célunk az volt, hogy a magyar populációban autoimmun kórképekben tanulmányozzuk a rendelkezésünkre álló beteganyagot és egészséges kontrollokon az IL23R gén polimorfizmusait és haplotípusait és azok esetleges hatását a betegségek kialakulására.

A kiválasztott polimorfizmusok genotipizálása során PCR-reakciót követő RFLP-módszert alkalmaztunk, majd az eredményeket χ^2 -tesztek segítségével hasonlítottuk össze. A vizsgált variánsok és a betegség közt esetlegesen fennálló korrelációt regressziós analízisekkel teszteltük^{22,83,84,85,86}. Az egyes kórképekben jellemző IL23R haplotípusok megállapítására a PHASE 2.1 programot alkalmaztuk^{92,93}, minden vizsgált személy esetében.

A Bechterew-kór és az IL23R gén kapcsolatát elsőként a Wellcome Trust Case Control Consortium mutatta ki egy egész genomra kiterjedő kapcsoltsági vizsgálat során⁶⁶. Összesen nyolc IL23R gén SNP-et vizsgáltak (rs11209026, rs1004819, rs10489629, rs11465804, rs1343151, rs10889677, rs11209032, rs1495965), melyek mind összefüggést mutattak a betegséggel; legerősebben az rs11209032 variáns. Eredményeiket alátámasztja egy spanyol populáción végzett vizsgálat, mely során az rs11209026 (Arg381Gln) és rs1343151 mutációkat a betegség kialakulására nézve védő szerepűeknek találták⁸⁰. Hasonló eredmények születtek brit populációban is, itt szintén az rs11209032 mutatta a legszignifikánsabb összefüggést a Bechterew-kórral³⁹, míg portugál betegek esetében az rs1004819 SNP bizonyult a legnagyobb kockázati tényezőnek⁷⁵.

A rheumatoid arthritis és az IL23R gén kapcsolatának vizsgálata során kapott eredmények némiképp ellentmondásosak a nemzetközi irodalomban.

Munkacsoportunk kapcsolatot talált két variáns (rs10889677 és rs2201841) és a betegség közt magyar populációban²², más vizsgálatok azonban nem találtak ilyen összefüggést^{69,71}. Az utóbbi időben kapcsolatot találtak az rs1343151 SNP és a betegség közt egy rendkívül nagyméretű vizsgálati populációban³⁰. Ezek a megfigyelések együtt arra késztettek minket, hogy kiterjesszük vizsgálatunkat erre a polimorfizmusra és végezzünk haplotípus analízist is, melybe belevettük a korábban szignifikáns hatásúnak talált SNP-eket és három másik variánst is, utóbbiak kapcsolatát más autoimmun kórképekkel korábban kimutatták^{14,20,28}.

Kapcsolatot találtunk az rs1343151 polimorfizmus és a Crohn-betegség, valamint a Bechterew-kór között, azonban RA-val nem tudtunk kimutatni ilyen összefüggést – ahogy három másik SNP-vel sem (rs1004819, rs7517847, rs7530511). Négy nagy IL23R haplotípus mutatott összefüggést a vizsgált kórképek valamelyikével, ezek közül kettő (ht1 és ht4) csak a RA-val – ez a tény az előbbieket tekintetében tűnik jelentősnek és ráirányítja a figyelmet, hogy mennyire nagy fontosságú nem csak az egyes különálló polimorfizmusokat vizsgálni, hanem azok kombinált haplotípusait is az egyes betegségek hátterének jobb megértéséhez. Ezt támasztja alá az is, hogy míg a vizsgált hét nagy haplotípus tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a CD és a SPA között, addig hat mutatott jelentős különbséget a RA és/vagy a CD és SPA között – meglepő módon ez a különbség kifejezettebb volt, mint az egészséges kontrollok és a vizsgált betegségek közt. A ht4 frekvenciája ráadásul emelkedett volt RA-ban a kontrollokhoz képest, míg a másik két kórképben pedig csökkent, vagyis a kapcsolat iránya pont ellentétes rheumatoid arthritisben, mint CD-ben és SPA-ban. Ezek az eredmények összhangban vannak a Holliss-Moffatt által közöltekkel³⁰, akik ugyanezt a jelenséget figyelték meg az rs1343151 polimorfizmus ritkább A allélja esetében. Ez az allél szerepel a ht4-ben is.

Az IL23R gént elsőként Cargill és munkacsoportja hozta kapcsolatba a pikkelysömörrel¹⁴. Eredményeik szerint az rs7530511 C allélja és az rs11209026 G allélja által meghatározott leggyakoribb haplotípus előfordulása szignifikánsan nagyobb volt a psoriasisban szenvedő betegek közt, mint az egészséges kontroll személyek körében. Ez utóbbi SNP, illetve a két mutációból álló haplotípus kapcsolatát a betegséggel számos tanulmány megerősítette^{13,52,65,90}. Sikerült összefüggést kimutatni az rs2201841 és a pikkelysömör között is⁶⁵.

A colitis ulcerosa és az IL23R gén kapcsolatát vizsgáló eredmények is némiképp ellentmondásosak^{20,59,99}. Duerr és mtsai mutattak ki elsőként kapcsolatot a betegség és a gén között²⁰. Egy röviddel ezután chilei betegeken végzett vizsgálat nem talált összefüggést⁹⁹, míg spanyol betegpopuláción egy tendencia volt megfigyelhető, noha ez nem érte el a kívánt szignifikancia szintjét⁵⁹. Egy másik, európai gyulladós bélbetegeken végzett vizsgálat nem csak Crohn-betegséggel, hanem colitis ulcerosával is kimutatta az Arg 381Gln polimorfizmus kapcsolatát¹¹.

Összességében ezek a megfigyelések vezettek minket arra, hogy magyar populációban is megvizsgáljuk az IL23R polimorfizmusok, haplotípusok és az UC kapcsolatát. Ugyanazon polimorfizmusok genotipizálását elvégeztük Crohn-betegségben, a gyulladós bélbetegség másik formájában is, melyben már számos alkalommal kimutatták az IL23R fontos szerepét^{14,65,83}. Vizsgálatunkba bevontuk a pikkelysömört, egy teljesen eltérő tünetekkel rendelkező betegséget is.

Kapcsolatot találtunk az rs1884444 variáns és a pikkelysömör és az UC között, azonban érdekes módon CD-vel nem. Három másik polimorfizmus (rs7517847, rs2201841, rs100889677) összefüggést mutatott CD-vel, az utóbb említett a pikkelysömörrel is, UC-vel azonban egyik sem. A vizsgált nyolc főbb haplotípus közül összesen három mutatott kapcsolatot a vizsgált betegségek valamelyikével az egészséges kontrollokhoz viszonyítva, az egyik (ht5) csak UC-vel – ez azt jelzi, hogy mennyire fontos nem csak az egyes különálló polimorfizmusokat vizsgálni, hanem azok kombinált haplotípusait is az egyes betegségek esetében. A vizsgált haplotípusok eloszlásai nagy eltéréseket mutattak a három vizsgált betegség tekintetében. Crohn-betegséghez képest statisztikailag szignifikáns különbséget találtunk egy haplotípus esetében a pikkelysömörrel (ht6), azonban érdekes módon az IBD két formája között három haplotípus is eltérést mutatott. A ht5 gyakrabban fordult elő UC-ben az összes többi vizsgált csoporthoz képest. A ht6 frekvenciájának megnövekedése elkülönítő markernek tűnik CD esetében. Mindez arra utal, hogy nem csak az egyes polimorfizmusok és haplotípusaik hatásai különbözhetnek, hanem látszólag teljesen hasonló betegségek is eltérést mutathatnak genetikai hátterük tekintetében.

A vizsgált polimorfizmusok pontos biológiai hatása az IL23R gén kifejeződésére és működésére jelenleg nem ismert, azonban az nyilvánvalónak tűnik, hogy ezek az SNP-k fontos láncszemet jelentenek az autoimmun betegségek kialakulásának folyamatában.

Számos mechanizmus vethető fel, melyek segítségével ezek a mutációk megváltoztathatják a receptor működését. Az olyan pontmutációk, mint például a 3'-UTR régióban elhelyezkedő rs10889677 esetlegesen megnövelhetik a receptor kifejeződésének mértékét (például az mRNS stabilitásának fokozásával), így eltolják a T sejtek fejlődését a Th17 alcsoport irányába, ami számos egyéb citokin kibocsátását fokozza, és végeredményben gyulladás kialakulásához vezet. Az rs2201841 intronikus mutáció szignifikáns összefüggést mutat az rs10889677 variánssal (korrelációs koefficiens $R^2=0,91$ a Nemzetközi HapMap CEU adatai alapján), így nem valószínű, hogy független hatással bírna.

Az rs11209026 Arg381Gln SNP a citoplazmikus doménben található, és a transzmembrán doméntől számított ötödik aminosavat kódolja²⁰. Az arginin allél egy pozitív töltésű oldallánccal rendelkezik, míg a ritkább glutamin variáns egy töltéssel rendelkező, nem poláros oldallánccal így a cserének jelentős hatása lehet a fehérje szerkezetére. Az IL23R gén legalább hatféle alternatív mRNS-ként fejeződik ki, melyek a receptorfehérje változatos izoformáit eredményezik⁹⁷. Lehetséges, hogy az intronikus polimorfizmusok, mint pl. az rs11805303, rs1004819 a különböző mRNS érés szabályozásának befolyásolásával fejtik ki hatásukat.

Az általunk végzett genetikai vizsgálatok eredményei rámutatnak arra, hogy milyen fontosságú lehet nem csak a gének különféle polimorfizmusainak vizsgálata, hanem az azok által alkotott haplotípusok elemzése egyes betegségek hátterének vizsgálatában.

Világos, hogy a haplocsoport elemzés további előrelépést mutat az **IL-23** szerepének megértésében gyulladásos autoimmun betegségek terén. Azonban az is világos, hogy számtalan további dolog érintheti az IL-23 aktivitását, az IL-23 polimorfizmusok mellett. Kiragadott példaként vizsgáltuk ugyanezen biobankból CD és UC mintákban a JAK2 rs10758669 és a STAT3 rs744166 polimorfizmusokat. Ennek kapcsán azt találtuk, hogy magyar populációban a STAT3 rs744166 hajlamosító tényezőnek bizonyul UC-re a kontrollokkal való összevetés során mind T allélfrekvencia, mind TT homozigóták szintjén.

Eredményeink végső soron hozzájárulnak több autoimmun kórkép genetikai hátterének pontosabb megismeréséhez és megértéséhez, ami pedig elengedhetetlen a betegségek minél korábbi felismeréséhez, mindezek hozzájárulhatnak 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 megelőzéshez, illetve az autoimmun betegségekben szenvedők hatékonyabb kezeléséhez.

6. Eredmények összefoglalása

1. Az IL23R gén variánsainak vizsgálata során megállapítottuk, hogy az rs2201841 és rs10889677 variánsok homozigóta formái jelenlétében megnőtt a rheumatoid arthritis, a Crohn-betegség és a Bechterew-kór az rs1004819 variáns homozigóta formájánál a Crohn-betegség és a Bechterew-kór kialakulásának valószínűsége.
2. Az rs1004819, rs7517847, rs7530511, rs2201841, rs1343151 és rs10889677 variánsok GGCTGC, ATCCGA, GGCTAC és GTTTAC haplotípusai összefüggést mutatnak rheumatoid arthritisszel, a GTTTAC haplotípus Crohn-betegséggel és Bechterew-kórral is.
3. Az rs1004819, rs7517847, rs7530511, rs2201841, rs1343151 és rs10889677 variánsok GGCTAC haplotípus frekvenciája szignifikánsan elkülönült a rheumatoid arthritises betegcsoportban az egészséges kontrolloktól, a Crohn betegektől, valamint a Bechterew-kóros betegektől is.
4. Az rs1884444 polimorfizmus homozigóta formája jelentősen megnövekedett colitis ulcerosában és pikkelysömörben a kontrollokhoz képest.
5. Az rs1884444, rs11805303, rs7517847, rs2201841, rs10889677 és rs11209032 variánsok GTTCAA és TTTCAG haplotípusai gyakrabban fordulnak elő Crohn-betegségben, a TCGTCG haplotípus pedig colitis ulcerosában.
6. Az rs1884444, rs11805303, rs7517847, rs2201841, rs10889677 és rs11209032 variánsok TCGTCG haplotípus frekvenciája szignifikánsan elkülönült colitis ulcerosás betegcsoportban az egészséges kontrolloktól, a Crohn betegektől és a pikkelysömörös betegektől is.
7. JAK2 rs10758669 és STAT3 rs744166 vizsgálata során azt találtuk, hogy a STAT3 rs744166 TT homozigóta formája és T allél frekvenciája szignifikánsan emelkedett a colitis ulcerosás betegcsoportban a kontrollokhoz képest.

7. Az értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Szabo M**, Safrany E, Pazar B, Melegh BI, Kisfali P, Poor G, Figler M, Szekanecz Z, Czirjak L, Melegh B. Marked diversity of IL23R gene haplotype variants in rheumatoid arthritis comparing with Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Mol Biol Rep.* 2013 Jan;40(1):359-63. **IF: 2,506**
2. Safrany E, **Szabo M**, Szell M, Kemeny L, Sumegi K, Melegh BI, Magyar L, Matyas P, Figler M, Weber A, Tulassay Z, Melegh B. Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. *Inflamm Res.* 2013 Feb;62(2):195-200. **IF: 1,964**
3. Polgar N, Csongei V, **Szabo M**, Zambo V, Melegh BI, Sumegi K, Nagy G, Tulassay Z, Melegh B. Investigation of JAK2, STAT3 and CCR6 polymorphisms and their gene-gene interactions in inflammatory bowel disease. *Int J Immunogenet.* 2012 Jun;39(3):247-52. **IF: 1,355**

Értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impakt faktora: 5,825

8. Egyéb közlemények

1. 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) in Roma and Hungarian population samples with a review of the literature. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011;26(2):206-15. **IF: 2,321**
2. Polgár N, Járomi L, Csöngői V, Maász A, Sipeky C, Sáfrány E, **Szabó M**, Melegh B. Triglyceride level modifying functional variants of GALTN2 and MLXIPL in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2010 Aug;17(8):1033-9. **IF: 3,765**
3. Sipeky C, Lakner L, **Szabo M**, Takacs I, Tamasi V, Polgar N, Falus A, Melegh B. Interethnic differences of CYP2C9 alleles in healthy Hungarian and Roma population samples: relationship to worldwide allelic frequencies. *Blood Cells Mol Dis.* 2009 Nov-Dec;43(3):239-42. **IF: 2,901**
4. Sipeky C, Csongei V, Jaromi L, Safrany E, Polgar N, Lakner L, **Szabo M**, Takacs I, Melegh B. Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) haplotypes in healthy Hungarian and Roma population samples. *Pharmacogenomics.* 2009 Jun;10(6):1025-32. **IF: 3,893**

Összesített impakt faktor: 18,705

9. Idézhető absztraktok

1. Janicsek I, Polgar N, Csongei V, **Szabo M**, Zambo V, Melegh B: Associations of STAT3, JAK2 and CCR6 polymorphisms with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19, Suppl 2: 262.
2. Sipeky C, Maasz A, Saghy E, Tarlos G, **Szabo M**, Takacs I, Melegh B: Polymorphisms of thiopurine S-methyltransferase (TPMT) gene in the average Roma and Hungarian population samples. *Eur J Hum Genet.* 2011; 19, Suppl 2: 344.
3. Safrany E, **Szabo M**, Melegh B: Interleukin-23 receptor gene haplotypes in diseases known to associate with individual interleukin-23 receptor gene mutations. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18, Suppl 1: 257.
4. Sipeky C, Safrany E, Csongei V, Jaromi L, **Szabo M**, Kisfali P, Maasz A, Polgar N, Bene J, Takacs I, Melegh B: Haplotype profile of multidrug resistance 1 (MDR1/ABCB1) gene in the average Hungarian and Roma population samples. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18, Suppl 1: 259.
5. Sipeky C, Safrany E, Csongei V, Jaromi L, Kisfali P, Maasz A, Polgar N, Bene J, Takacs I, **Szabo M**, Melegh B: Comparison of VKORC1 haplotype profile and CYP2C9 polymorphisms as determinants of coumarin dose in Hungarian and Roma population samples. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17, Suppl 1: 280.

10. Irodalomjegyzék

1. Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003;278(3):1910-4.
2. Baeten D, Peene I, Union A, Meheus L, Sebbag M, Serre G, Veys EM, De Keyser F. Specific presence of intracellular citrullinated proteins in rheumatoid arthritis synovium: relevance to antifilaggrin autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2001;44(10):2255-62.
3. Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.* 2005;21(2):263-5.
4. Barton A, Bowes J, Eyre S, Symmons D, Worthington J, Silman A. Investigation of polymorphisms in the PADI4 gene in determining severity of inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1311-5.
5. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet.* 1998;7:1537-1545.
6. Bjerke JR, Krogh HK, Matre R. Characterization of Mononuclear Cell Infiltrates in Psoriatic Lesions. *J Invest Dermatol.* 1978; 71:340-343.
7. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet.* 2007; 369:1379-1390.
8. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973; 28:904-907.
9. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins - The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997; 40:1823-1828.
10. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2008; 47:132-137.
11. Büning C, Schmidt HH, Molnar T, De Jong DJ, Fiedler T, Bühner S, Sturm A, Baumgart DC, Nagy F, Lonovics J, Drenth JP, Landt O, Nickel R, Büttner J, Lochs H, 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.
12. Capon F, Bijlmakers MJ, Wolf N, Quaranta M, Huffmeier U, Allen M, Timms K, Abkevich V, Gutin A, Smith R, Warren RB, Young HS, Worthington J, Burden AD, Griffiths CE, Hayday A, Nestle FO, Reis A, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet.* 2008; 17:1938-1945.

13. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, Timms K, Gutin A, Abkevic V, Burden AD, Lanchbury J, Barker JN, Trembath RC, Nestle FO. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007;122:201-206.
14. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, Matsunami N, Ardlie KG, Civello D, Catanese JJ, Leong DU, Panko JM, McAllister LB, Hansen CB, Papenfuss J, Prescott SM, White TJ, Leppert MF, Krueger GG, Begovich AB. A largescale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007;80:273-290.
15. Chaiamnuay S, Bridges SL Jr. The role of B cells and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology.* 2005; 12(3):203-16.
16. Czirják L, Kiss CG, Lövei C, Süto G, Varjú C, Füzesi Z, Illés T, 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.
17. Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4807-12.
18. Duvic M. Immunology of Aids Related to Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1990;95:S38-S40.
19. Dotan I. [Inflammatory bowel diseases: in search of novel cytokines and genes]. *Harefuah.* 2006;145(11):817-9, 861.
20. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barmada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314(5804):1461-3.
21. Enlund F, Samuelsson L, Enerback C, Inerot A, Wahlstrom J, Yhr M et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. *Eur J Hum Genet.* 1999; 7:783-790.
22. Farago B, Magyari L, Safrany E, Csongei V, Jaromi L, Horvatovich K et al. Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:248-250.
23. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003;23:61-66.
24. García-Berrocal B, González C, Pérez M, Navajo JA, Moreta I, Dávila C, González-Buitrago JM. Anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies in IgM rheumatoid factor-positive patients. *Clin Chim Acta.* 2005;354(1-2):123-30.

25. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3 Suppl 2):S67-80.
26. Gazouli M, Mantzaris G, Archimandritis AJ, Nasioulas G, Anagnou NP. Single nucleotide polymorphisms of OCTN1, OCTN2, and DLG5 genes in Greek patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(47):7525-30.
27. Gladman DD, Brockbank J. Psoriatic Arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9:1511-1522.
28. Glas J, Seiderer J, Wetzke M, Konrad A, Török HP, Schmechel S, Tonenchi L, Grassl C, Dambacher J, Pfennig S, Maier K, Griga T, Klein W, Epplen JT, Schiemann U, Folwaczny C, Lohse P, Göke B, Ochsenkühn T, Müller-Myhsok B, Folwaczny M, Mussack T, 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.
29. Heliövaara M, Aho K, Knekt P, Impivaara O, Reunanen A, Aromaa A. Coffee consumption, rheumatoid factor, and the risk of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000; 59(8):631-5.
30. Hollis-Moffatt JE, Merriman ME, Rodger RA, Rowley KA, Chapman PT, Dalbeth N, Gow PJ, Harrison AA, Highton J, Jones PB, O'Donnell JL, Stamp LK, Merriman TR. Evidence for association of an interleukin 23 receptor variant independent of the R381Q variant with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(8):1340-4.
31. Hu K, Hou S, Jiang Z, Kijlstra A, Yang P. JAK2 and STAT3 polymorphisms in a Han Chinese population with Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jan 31;53(1):538-41.
32. Prager M, Büttner J, Haas V, Baumgart DC, Sturm A, Zeitz M, Büning C. The JAK2 variant rs10758669 in Crohn's disease: altering the intestinal barrier as one mechanism of action. *Int J Colorectal Dis*. 2012 May;27(5):565-73.
33. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):599-603.
34. Hugot JP, Cho JH. Update on genetics of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2002;18(4):410-5.
35. Inman RD, El-Gabalawy HS. The immunology of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: a tale of similarities and dissimilarities. *Clin Exp Rheum*. 2009; 27:S26-S32.
36. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1218-22.

37. Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F. [Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy)]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30(6-7):859-67.
38. Jarvinen P, Aho K. Twin studies in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24(1):19-28.
39. Karaderi T, Harvey D, Farrar C, Appleton LH, Stone MA, Sturrock RD, Brown MA, Wordsworth P, Pointon JJ.. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK casecontrol study and meta-analysis of published series. *Rheumatology.* 2009;48:386-389.
40. Kiss CG, Lövei C, Sütö G, Varjú C, Nagy Z, Füzesi Z, Illés T, Czirják 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.
41. Kornya L. *Betegség Enciklopédia.* Springer Tudományos Kiadó Kft. 2002
42. Kovács Ágota (Dr.). *Gyulladásos bélbetegségek, colitis ulcerosa és Crohn-betegség.* SpringMed Kiadó. 2005
43. Krogh HK, Bjerke R. Identification of subpopulation of mononuclear cells in psoriatic lesions. *Acta Dermatol Venereol.* 1979;21:87.
44. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:1-23.
45. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, Lakatos PL.. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol.* 2003;9:2300-2307.
46. Lankford CS, Frucht DM. A unique role for IL-23 in promoting cellular immunity. *J Leukoc Biol.* 2003;73(1):49-56.
47. Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis - Cardiac manifestations. *Clin Exp Rheum.* 2002; 20:S11-S15.
48. Lebowitz M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-1204.
49. Leder RO, Mansbridge JN, Hallmayer J, Hodge SE. Familial psoriasis and HLAB: Unambiguous support for linkage in 97 published families. *Hum Hered.* 1998;48:198-211.
50. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358(9285):903-11.
51. Lee YA, Rüschenhoff F, Windemuth C, Schmitt-Egenolf M, Stadelmann A, Nürnberg G, Ständer M, Wienker TF, Reis A, Traupe H.. Genomewide scan in German families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. *Am J Hum Genet.* 2000;67:1020-1024.

52. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, Wise C, Miner A, Malloy MJ, Pullinger CR, Kane JP, Saccone S, Worthington J, Bruce I, Kwok PY, Menter A, Krueger J, Barton A, Saccone NL, Bowcock AM. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.* 2008;4(3):e1000041.
53. Luthra-Guptasarma M, Singh B. HLA-B27 lacking associated beta 2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett.* 2004; 575:1-8.
54. Magyari L, Faragó B, Bene J, Horvatovich K, Lakner L, Varga M, Figler M, Gasztonyi B, Mózsik G, 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.
55. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462-71. Erratum in: *Mayo Clin Proc.* 2007;82(7):890.
56. Maksymowych WP, Reeve JP, Reveille JD, Akey JM, Buenviaje H, O'Brien L, Peloso PM, Thomson GT, Jin L, Russell AS. High-throughput single-nucleotide polymorphism analysis of the IL1RN locus in patients with ankylosing spondylitis by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2011-2018.
57. Mandl J, Machovich R. Orvosi Pathobiokémia. *Medicina Könyvkiadó.* 2006
58. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14:337-341.
59. Márquez A, Mendoza JL, Taxonera C, Díaz-Rubio M, De La Concha EG, Urcelay E, Martínez A. IL23R and IL12B polymorphisms in Spanish IBD patients: no evidence of interaction. *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14(9):1192-6.
60. Miceli-Richard C, Zouali H, Said-Nahal R, Lesage S, Merlin F, De Toma C, Blanche H, Sahbatou M, Dougados M, Thomas G, Breban M, Hugot JP; Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. Significant linkage to spondyloarthropathy on 9q31-34. *Hum Mol Genet.* 2004;13:1641-1648.
61. Nagy F. [Colitis ulcerosa]. *Orv Hetil* 148: 954-956, 2007
62. Nagy F. [Crohn disease]. *Orv Hetil* 148: 1000-1003, 2007

63. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, Gudjonsson JE, Li Y, Tejasvi T, Feng BJ, Ruether A, Schreiber S, Weichenthal M, Gladman D, Rahman P, Schrodi SJ, Prahalad S, Guthery SL, Fischer J, Liao W, Kwok PY, Menter A, Lathrop GM, Wise CA, Begovich AB, Voorhees JJ, Elder JT, Krueger GG, Bowcock AM, Abecasis GR; Collaborative Association Study of Psoriasis. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappa B pathways. *Nat Genet.* 2009;41:199-204.
64. Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W, Westphal E, Guo SW, Christophers E, Voorhees JJ, Elder JT. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet.* 1997;6:1349-1356.
65. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, Schreiber S, Kabelitz D, Lim HW, Voorhees JJ, Christophers E, Elder JT, Weichenthal M.. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1653-1661.
66. Newport M, Sirugo G, Lyons E, Vannberg F, Hill AVS, Bradbury LA et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007;39:1329-1337.
67. 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.
68. Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu Y, Hunte B, Vega F, Yu N, Wang J, Singh K, Zonin F, Vaisberg E, Churakova T, Liu M, Gorman D, Wagner J, Zurawski S, Liu Y, Abrams JS, Moore KW, Rennick D, de Waal-Malefyt R, Hannum C, Bazan JF, Kastelein RA. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000;13(5):715-25.
69. Orozco G, Rueda B, Robledo G, García A, Martín J. Investigation of the IL23R gene in a Spanish rheumatoid arthritis cohort. *Hum Immunol.* 2007;68(8):681-4.
70. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, Pflanz S, Zhang R, Singh KP, Vega F, To W, Wagner J, O'Farrell AM, McClanahan T, Zurawski S, Hannum C, Gorman D, Rennick DM, Kastelein RA, de Waal Malefyt R, Moore KW. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12Rbeta1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol.* 2002;168(11):5699-708.
71. Park JH, Kim YJ, Park BL, Bae JS, Shin HD, Bae SC. Lack of association between interleukin 23 receptor gene polymorphisms and rheumatoid arthritis susceptibility. *Rheumatol Int.* 2009;29(7):781-6.

72. Pazar B, Safrany E, Gergely P, Szanto S, Szekanecz Z, Poor G. Association of ARTS1 Gene Polymorphisms with Ankylosing Spondylitis in the Hungarian Population: The rs27044 Variant Is Associated with HLA-B*2705 Subtype in Hungarian Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2010;37:379-384.
73. Pena AS. Contribution of genetics to a new vision in the understanding of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(30):4784-7.
74. Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12(23):3657-67.
75. Pimentel-Santos FM, Ligeiro D, Matos M, Mourao AF, Sousa E, Pinto P et al. Association of IL23R and ERAP1 genes with ankylosing spondylitis in a Portuguese population. *Clin Exp Rheum.* 2009;27:800-806.
76. Rankin JA, Grefsheim SF, Canto CC. The emerging informationist specialty: a systematic review of the literature. *J Med Libr Assoc.* 2008;96(3):194-206.
77. Reparon-Schuijt CC, van Esch WJ, van Kooten C, Schellekens GA, de Jong BA, van Venrooij WJ, Breedveld FC, Verweij CL. Secretion of anti-citrulline-containing peptide antibody by B lymphocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):41-7.
78. Roth EB, Stenberg P, Book C, Sjoberg K. Antibodies against transglutaminases, peptidylarginine deiminase and citrulline in rheumatoid arthritis--new pathways to epitope spreading. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24(1):12-8.
79. Rozwarski DA, Gronenborn AM, Clore GM, Bazan JF, Bohm A, Wlodawer A, Hatada M, Karplus PA. Structural comparisons among the short-chain helical cytokines. *Structure.* 1994;2(3):159-73.
80. Rueda B, Orozco G, Raya E, Fernandez-Sueiro JL, Mulero J, Blanco FJ, Vilches C, González-Gay MA, Martin J. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1451-1454.
81. Russell TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *N Engl J Med.* 1972; 287:738-740.
82. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56(8):463-9.
83. Safrany E, Hobor R, Jakab L, Tarr T, Csongei V, Jaromi L et al. Interleukin-23 receptor gene variants in Hungarian systemic lupus erythematosus patients. *Inflamm Res.* 2010;59:159-164.
84. Safrany E, Melegh B. Functional Variants of the Interleukin-23 Receptor Gene in Non-Gastrointestinal Autoimmune Diseases. *Curr Med Chem.* 2009; 16:3766-3774.

85. Sáfrány E, Pazár B, Csöngéi V, Járomi L, Polgár N, Sipeky C, Horváth IF, Zeher M, Poór G, Melegh B.. Variants of the IL23R gene are associated with ankylosing spondylitis but not with Sjögren syndrome in Hungarian population samples. *Scand J Immunol.* 2009;70(1):68-74.
86. Safrany E, Szell M, Lakner L, 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 immunoglobuline-a nephropathy in Hungarian population. *Inflammation.* 201134(6):603-8.
87. Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. *Eur J Radiol.* 1998;27 Suppl 1:S31-8.
88. Silman AJ. The genetic epidemiology of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1992;10(3):309-12.
89. Silverberg MS. OCTNs: will the real IBD5 gene please stand up? *World J Gastroenterol.* 2006;12(23):3678-81.
90. Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ho P, Ke X, Young HS, Griffiths CE, Worthington J. Polymorphisms in the IL-12 beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1325-1327.
91. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity.* 2005;22(3):285-94.
92. Stephens M, Donnelly P. A comparison of Bayesian methods for haplotype reconstruction from population genotype data. *Am J Hum Genet.* 2003; 73:1162-1169.
93. Stephens M, Smith NJ, Donnelly P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet.* 2001;68:978-989.
94. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and Hla-Cw6. *Br J Dermatol.* 1980;102:179-184.
95. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandezvina MA, Young M, Lory D, Morris L, Wuepper KD, Stastny P, Menter A et al. Gene for Familial Psoriasis Susceptibility Mapped to the Distal End of Human-Chromosome 17Q. *Science.* 1994; 264:1141-1145.
96. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, Browne J, Barber R, Terwilliger J, Lathrop GM, Barker JN. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997;6:813-820.

97. Zhang XY, Zhang HJ, Zhang Y, Fu YJ, He J, Zhu LP, Wang SH, Liu L. Identification and expression analysis of alternatively spliced isoforms of human interleukin-23 receptor gene in normal lymphoid cells and selected tumor cells. *Immunogenetics*. 2006;57(12):934-43.
98. van Boekel MA, Vossenaar ER, van den Hoogen FH, van Venrooij WJ. Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. *Arthritis Res*. 2002;4(2):87-93.
99. Venegas M, Beltrán CJ, Alvarez L, Castro A, Torres T, Leal AD, Lahsen FM, Hermoso MA, Quera R. IL-23R Arg381Gln polymorphism in Chilean patients with inflammatory bowel disease. *Eur Cytokine Netw*. 2008;19(4):190-5.
100. Waterman M, Karban A, Neshet S, Weiss B, Shamir R, Eliakim R. [The significance of IL-13 gene +2044G/A mutation in patients with inflammatory bowel disease]. *Harefuah*. 2006;145(11):789-92, 864.
101. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-78.
102. Willan R (1808). Psoriasis. In: Shelley WB, Crissey JTeds. *Classics in clinical dermatology*. Springfield, Illinois: Charles C Thomas, 1953, p 10-14.
103. Worthington J. Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2005;25 Suppl:16-20.
104. Yang H, Taylor KD, Rotter JI. Inflammatory bowel disease. I. Genetic epidemiology. *Mol Genet Metab*. 2001;74(1-2):1-21.
105. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, 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.
106. Benjamin, R., Parham, P.: Guilt by associations HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol. Today*, 11:137-42, 199
107. Gömör, B., Ratkó, I.: Calculation of recurrence risk in the case of ankylosing spondylitis taking into consideration the antigen HLA-B-27. *ann. Hum. Genet.*, 48: 79-86, 1984.
108. Hermann, E., et al.: HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*, 342: 646-650, 1993.
109. Khare, S. D., Luthra, H.S. et al: Spontaneous Inflammatory arthritis in HLA B 27 transgenic mice lacking β 2 microglobulin. A model of human spondylarthritis. *J. Exp. Med.*, 182: 1153-1158, 1995.

110. Shanahan, F.: Pathogenesis of ulcerative colitis. *Lancet*, 342: 407-4411, 1993.
111. Kangnof, M. F.: Immunology of the intestinal tract. *Gastroenterol.*, 105: 1257-1280, 1993.
112. Sandra Gibbons: *Beat Psoriasis*, Thorsons S, 1998. ISBN:0722533578
113. Roenig K., Henry, H., Maibach Howard, I.: *Psoriasis*. Dekker, 1998. ISBN:0824701089
114. Arnett, F. C., Edworthy, S.M., Bloch, D.A. et al: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31: 315-214, 1998.
115. Boers, M., Tugwell, P.: The validity of pooled outcome measures (indices) in rheumatoid arthritis clinical trials. *j. Rheumatol.*, 20: 568-74, 1993.
116. Davis., M. J., Dawes, P. T., Fowler, P. D. et al: Comparison and evaluation of a disease activity index for use in patients with rheumatoid arthritis, *Br. J. Rheumatol.*, 29: 111-5, 1990.
117. Goldstein, R., Arnett, F. C.: the genetics of rheumatoid disease in man. *rheum. Dis. Clin. N. Am.* 13: 487-510, 1987.
118. Solomon, L., Robin, G., Valkenburg, H. A.: Rheumatoid arthritis in an urban South African negro population. *Ann. Rhneum. Dis.*, 34: 128-135, 1975.

11. Köszönetnyilvánítás

A doktori disszertációm alapjául szolgáló kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán az Orvosi Genetikai Intézetben végeztem.

Köszönettel tartozom mindenekelőtt témavezetőmnek, Dr. Melegh Béla Professzor Úrnak, hogy lehetővé tette a Ph.D. programba való bekapcsolódásomat. Szeretnék köszönetet mondani támogatásáért, bizalmáért, hogy szakmai tevékenységemet mindvégig figyelemmel kísérte, kutató munkámat irányította és segítette. Hasznos útmutatásai, meglátásai tették lehetővé közleményeim megjelenését.

Köszönöm továbbá Dr. Berenténé Dr. Bene Juditnak, Dr. Magyar Lilinek, Dr. Sáfrány Enikőnek és Dr. Járomi Lucának a szakmai és emberi segítséget, valamint az Intézet összes dolgozójának azt a támogatást, amit munkám során kaptam. Végül köszönöm családom megértő türelmét, szeretetét és bátorítását.