

**Interleukin-23 receptor gén polimorfizmusok és
haplotípusok vizsgálata autoimmun betegségekben**

PhD értekezés tézisei

Dr. Szabó Melinda

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ

Orvosi Genetikai Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Melegh Béla

Pécs, 2014

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. Összefoglaló nevük citokin, más néven interleukin (IL), mely elnevezés a leukociták közötti kapcsolat létesítésére utal.

A 2000-ben azonosított interleukin-23 molekula (IL-23) egy heterodimer felépítésű citokin, aegységeit diszulfid hidak rögzítik. Egyik felépítője a molekulasúlyáról p19-nek nevezett domén, mely kizárólag az IL-23-ra jellemző, másik aegysége az interleukin-12 (IL-12) molekulával közös p40. Krónikus gyulladás során az antigének által stimulált dendritikus sejtek és makrofágok IL-23-at állítanak elő, mely a naiv CD4⁺ T sejtekre hat és fejlődésüket a segítő 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 gyulladásserkentő molekula termelését fokozva gyulladással választ vált ki. 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 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 immunoglobulin-szerű domént és két citokin receptor domént. A humán IL23R gén az 1. kromoszóma rövid karján található (1p31.3). Az IL23R alapformáját 11 exon kódolja, azonban alternatív splicing útján legalább hat féle izoforma képződhet (IL-23R1-6), leggyakoribb a hetedik és/vagy a tizedik exon deléciónja. 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.

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 között. A szerzők összesen tíz, egy nukleotidot érintő pontmutációt (single nucleotide polymorphism – SNP) közöltek, melyek erősen szignifikáns kapcsolatot mutattak ezzel a gyulladással járó betegséggel. 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 mutációk.

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 közt. Elméleti megfontolások valószínűsítették ezen mutációk kapcsolatát más autoimmun betegségekkel is.

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 serkentik.

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.

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). Mindkét kórforma bőr-, szem-, ízületi és májelváltozásokkal 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 transmurális és szegmentális kórfolyamatokról van szó, melyek a szájüregtől (buccalis nyálkahártyák) az anusig érinthetik az emésztőtraktust. Recurráló gyulladás, kiszámíthatatlan lefolyás jellemzi.

A betegek száma 20-25 ezerre tehető hazánkban, a tünetek általánosságban 20-40 éves kor között manifesztálódnak, mindkét nem érintett lehet, azonban nőkben gyakoribb. 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. Az egyénre jellemző genetikai adottságok, az immunrendszer kóros működése, és a különböző lelki folyamatok említendők belső kiváltó okokként. 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 fel. Mindezek környezeti tényezőkkel párosulva gyulladással járó folyamatot indítanak be.

A CD, az egész bélfalat áthatoló (transmurális), 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.

Tünetei: hasi fájdalom, haspuffadás, hasmenés, véres széklet, sipolyképződés, fistulák, láz, étvágytalanság, hányás, fogyás, növekedéskor elmaradás, rossz közérzet, pubertás késése. 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 ki.

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

1.2.2 Colitis ulcerosa

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

Tünetei: hasi fájdalom, görcsök, véres hasmenés, székrekedés, láz, víz- és sóvesztés, vérszegénység, fehérjehiány, vashiány. A CD-hez képest lényeges különbség, hogy az UC-ban

kizárólag a vastagbél érintett, így ha szükségessé válik a vastagbél eltávolítása, végleges gyógyulás következik be. (Ezzel szemben a CD az emésztőrendszer egészét érintheti a szájtól a végbélig, ezért a gyulladt szakasz eltávolítása nem hoz gyógyulást, a betegség bárhol visszatérhet.) A másik fontos különbség a bélfal érintettségén alapul: CD-ben a gyulladáshoz csak a bél nyálkahártyájára és a submucosára korlátozódnak, továbbá itt összefüggő, nem pedig szegmentális gyulladást figyelhetünk meg. 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 jellemző.

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

1.2.3 Rheumatoid arthritis

A szervezetben kialakuló ismeretlen eredetű tünetegyüttes, az ízületeket érintő idült gyulladáshoz vezető betegség, melyben genetikai tényezők is szerepet játszhatnak. Szisztémás, autoimmun betegség során a szervezet saját kötőszöveti elemeit idegenként kezeli és ellenük gyulladáshoz vezető reakcióval védekezik. A folyamat során az ízület belső részén a gyulladáshoz vezető reakció következtében megvastagszik, az ízületi folyadék felgyülemlik, ezek együttese meggátolja a normális működést, akadályozza az ízületi mozgást. Az izmokban görcsök jelentkeznek, a későbbiek során állandósul az ízület hajlított állapota. A gyulladáshoz vezető reakció során káros elváltozások alakulnak ki: az ízületek, és a környező képletek leépülése, pusztulása jellemző, gyakori az inaktív gyulladás, reumás csomók jelenhetnek meg a bőrben, különböző csontelváltozások keletkezhetnek. A betegség manifesztációját követően, előrehaladott állapotban kialakul a fájdalmas kötőszövetes vagy csontos ízületi merevség az adott ízület torzulásával.

Súlyosabb formában viszont extraartikuláris 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. 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. Egyes tanulmányok igazolták, hogy a nagy mennyiségű kávéfogyasztás, valamint a dohányzás is előidézhetheti a rheumatoid faktor, mint rizikótényező felhalmozódását.

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.

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 le. Krónikus, hosszantartó, kiújulásra hajlamos

immunmediált kórkép, vagyis az autoimmun betegségekkel ellentétben itt a célantigén nem saját, hanem a társult flórákkal szembeni tolerancia elvesztését feltételezik inkább. Előfordulása hazánkban 2%-ra tehető, nőknél és férfiaknál egyaránt gyakori. Minden életkorban felléphet, de tömeges első megjelenési ideje a serdülőkorra esik, ekkor többnyire a hajas fejbőrön kezdődik. A betegek 10%-nál a betegséget ízületi panaszok is súlyosbítják, ami akár mozgáskorlátozottsághoz is vezethet.

Kezdetben csak bizonyos predilekciós helyeken jelentkeznek a viaszfehér alvadt, gyertyacseppre emlékeztető, vastos, 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.

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 botmerek gerinc. A perifériás ízületek csak az esetek egyharmadában betegednek meg.

A betegség prevalenciáját 0,1-1,4% közé teszik. Mindkét nemet érinti, de férfiaknál gyakoribb az előfordulási gyakorisága, mint nőkben. 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 felett. A betegség kezdeti tünete általában a deréktáji vagy háti fájdalom, mely főleg éjszaka jelentkezik változó erősséggel, és idővel fokozatosan súlyosbodik. Ahogy az ízületi felszínnek a gyulladás következtében pusztulnak, az ízületek elcsontosodnak; a csigolyák elkezdenek összenőni, széleiken csőrszerű kinövések keletkeznek. A Bechterew-kór az egész szervezetet érintheti. 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.

2. Célkítűzések

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 gyulladásos 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 colitis 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. A minták analizálására PCR-RFLP módszert alkalmaztunk. A PCR termék detektálása gélelektroforézissel, etidium bromidos festéssel, UV fényben történt.

Az amplifikáláshoz alkalmazott specifikus primerek, a használt restrikciós 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. A genetikai kapcsolttság vizsgálatához Haploview 4.1 programot használtunk. A feltételezhető haplotípus megállapításához a PHASE 2.1 programot alkalmaztuk, 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 TAGGACCGTTTGG	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	GGCCTATGATTATGCTTTTTCCTG	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	TCTTAAGGAGGACATAAATGTGAG	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 rheumatoid arthritises, 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.

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

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 betegeknél 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.

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

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-ben 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.

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 betegen, 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 IL-23, 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 súlyosságára.

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 Bechterew-kór és az IL23R gén kapcsolatát elsőként a Wellcome Trust Case Control Consortium mutatta ki egy egész genomra kiterjedő kapcsoltsági vizsgálat során. 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 találták. Hasonló eredmények születtek brit populációban is, itt szintén az rs11209032 mutatta a legszignifikánsabb összefüggést a Bechterew-kórral, míg portugál betegek esetében az rs1004819 SNP bizonyult a legnagyobb kockázati tényezőnek.

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 populációban, más vizsgálatok azonban nem találtak ilyen összefüggést. Az utóbbi időben kapcsolatot találtak az rs1343151 SNP és a betegség közt egy rendkívül nagyméretű vizsgálati populációban. Ezek a megfigyelések együtt arra készítettek 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.

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 kontrollokhöz 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 közltekkel, 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 pikkelysömörrel. 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. Sikertült összefüggést kimutatni az rs2201841 és a pikkelysömör között is.

A colitis ulcerosa és az IL23R gén kapcsolatát vizsgáló eredmények is némiképp ellentmondásosak. Duerr és mtsai mutattak ki elsőként kapcsolatot a betegség és a gén között. Egy röviddel ezután chilei betegekben végzett vizsgálat nem talált összefüggést, míg spanyol

betegpopuláción egy tendencia volt megfigyelhető, noha ez nem érte el a kívánt szignifikancia szintjét. Egy másik, európai gyulladásoz bélbetegeken végzett vizsgálat nem csak Crohn-betegséggel, hanem colitis ulcerosával is kimutatta az Arg 381Gln polimorfizmus kapcsolatát. 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 gyulladásoz bélbetegség másik formájában is, melyben már számos alkalommal kimutatták az IL23R fontos szerepét. 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.

Világos, hogy a haplocsoport elemzés további előrelépést mutat az IL-23 szerepének megértésében gyulladásoz 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. Publikációs jegyzék

7.1. 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**

7.2. Csatlakozó 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**

7.3. 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.

Összesített impakt faktor (cítálható absztraktok nélkül): 18,705

8. 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 Professor 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.