

**FARMAKOGENETIKAI JELENTŐSÉGGEL BÍRÓ GÉNEK NEM
KÓDOLÓ RÉGIÓINAK VARIÁNSAI MAGYAR ÉS ROMA
POPULÁCIÓBAN**

PhD értekezés tézisei

Dr. Várszegi Dalma

PTE KK Orvosi Genetikai Intézet

Témavezető: Prof. Dr. Melegh Béla



Pécs

2014

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

1. Bevezetés
 - 1.1 IL23R gén genetikája
 - 1.2 IL28B és IL10R gének genetikája
 - 1.3 PRDM1-ATG5 régió genetikája
 - 1.4 FCER2 gén genetikája
 - 1.5 Autoimmun betegségek
 - 1.6 Hepatitis C-vírusfertőzés
 - 1.7 Hodgkin-limfóma (másodlagos malignitás)
 - 1.8 Asztma
 - 1.9 Roma populáció bemutatása, főbb jellemvonásai
2. Célkitűzések
3. Betegek és módszerek
 - 3.1 Vizsgált populációk
 - 3.2 Molekuláris biológiai módszerek
 - 3.3 Statisztikai elemzés
4. Eredmények
 - 4.1 IL23R gén
 - 4.2 IL28B és IL10R gének
 - 4.3 PRDM1-ATG5 gének közötti régió
 - 4.4 FCER2 gén
5. Eredmények megbeszélése és következtetések
6. Eredmények összefoglalása
7. Közlemények jegyzéke
8. Irodalomjegyzék
9. Köszönetnyilvánítás

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ATG5	autofágia specifikus gén 5
bp	bázispár
CD	Crohn's disease, Crohn-betegség
DNS	dezoxiribonukleinsav
dNTP	dezinukleotidtrifoszfát
EDTA	etilén-diamin-tetra-acetát
FCER2	Immunglobulin E Fc fragment, alacsony affinitás II, CD23 receptor
HC	hepatitis C-vírus
HL	Hodgkin lymphoma
IBD	inflammatory bowel disease, gyulladásoos bélbetegség
IL	interleukin
IL10	interleukin-10
IL10R	interleukin-10 receptor
IL23	interleukin-23
IL23R	interleukin-23 receptor
IL28B	interleukin-28B
LD	linkage disequilibrium
MAF	minor allél frekvencia
NK	természetes ölösejtek
OR	odds ratio, esélyhányados
PCR	polymerase chain reaction, polimeráz láncreakció
PRDM1	positive regulatory domain I protein
PS	psoriasis, pikkelysömör
RA	rheumatoid arthritis
RFLP	restriction fragment length polymorphism, restrikciós fragmentumhossz polimorfizmus
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SMN	secondary malignant neoplasm
SNP	single nucleotide polymorphism
SPA	spondylitis ankylopoetika, Bechterew-kór
SS	Sjögren szindróma
UC	ulcerative colitis, colitis ulcerosa
3'-UTR	3'-nem transzlálódó régió

1. BEVEZETÉS

Az egyre szaporodó genomszekvenciák, azaz a különböző fajok genetikai információinak leírása hasznos adatokat szolgáltat a géneket nem kódoló szakaszok evolúciós jelentőségének, szerepének megértésében. Amikor egy-egy humángenetikai háttérű betegségért, elváltozásért felelős mutációt keresnek a kutatók, akkor főként a génekre és azok közvetlen szabályozó-elemeire helyezik a hangsúlyt. Az utóbbi időszak eredményei szerint azonban a géneket nem kódoló régiók szerepe is igen fontos a betegségek kialakításában: az ilyen régiókban bekövetkező mutációk ugyanúgy okozhatnak genetikai rendellenességeket, hajlamosíthatnak vagy éppen védőek lehetnek egy adott betegségre nézve.

1.1. Az *IL23R* gén genetikája

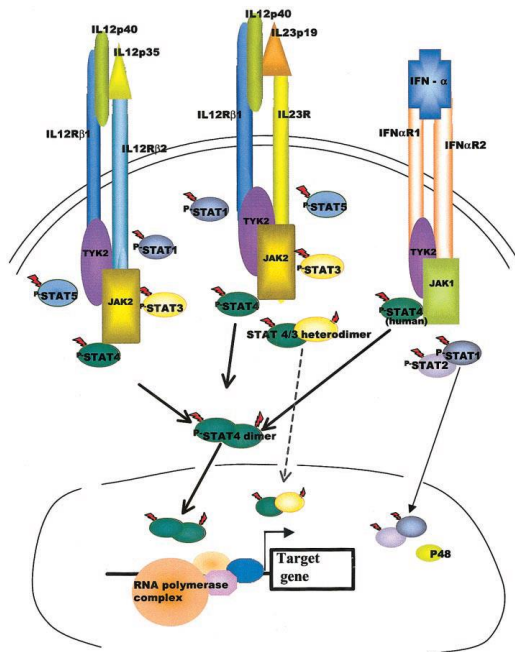
Az interleukinok számos sejt fejlődésében és aktivációjában vesznek részt (Fina és mtsai 2008). A sejtek érésében, differenciálódásában, és egyes sejtek által kiváltott effektor folyamatok kialakulásában játszanak döntő szerepet (Fina és mtsai 2008). Az interleukin elnevezés a leukociták közötti speciális kapcsolat fenntartásában játszott szerepükre utal (Duerr és mtsai 2006).

Az interleukin 12 családba tartozó interleukin-23 (IL23) a kisméretű glikoproteidek közé tartozik, szerepe az immunsejtek közötti kommunikációban, a celluláris immunválasz során kialakuló folyamatok szabályozásában jelentős (Oppmann és mtsai 2000, Parham és mtsai 2002, Safrany és mtsai 2009). A molekulát 2000-ben azonosították, felépítése heterodimer, alegységeit diszulfid hidak rögzítik (Oppmann és mtsai 2000). Az egyik domén egy p40 szolubilis receptor alegység, amely az IL12-vel közös, a másik domén egy p19-es alegységet foglal magába, amely az IL23-ra specifikusan jellemző, önállóan biológiai hatással nem bír (Aggarwal és mtsai 2003, Yen és mtsai 2006, Dubinsky és mtsai 2007).

Az IL23 a szervezetben rendkívül szerteágazó feladatokkal bír, aktiválja a makrofágokat és autokrin módon a dentritikus sejteket is (Bin és mtsai 2009). Krónikus gyulladás során megjelenő IL23 kiváltja a naiv CD4+ sejtek differenciációját, mely során kialakuló T-helper sejtek gyulladással járó folyamatokban résztvevő citokineket termelnek (számos interleukin, TNF α) (Bin és mtsai 2009, Toussiro 2012). A megjelenő T17 helper sejtek interleukin 17-et (IL17) termelnek, melyek fokozzák a gyulladással járó válaszreakció kialakulását (Bin és mtsai 2009). A megjelenő proinflammatorikus citokinek számos autoimmun kórkép kialakulásának háttérében állhatnak (Duerr és mtsai 2006, Cargill és mtsai 2007, Glas és mtsai

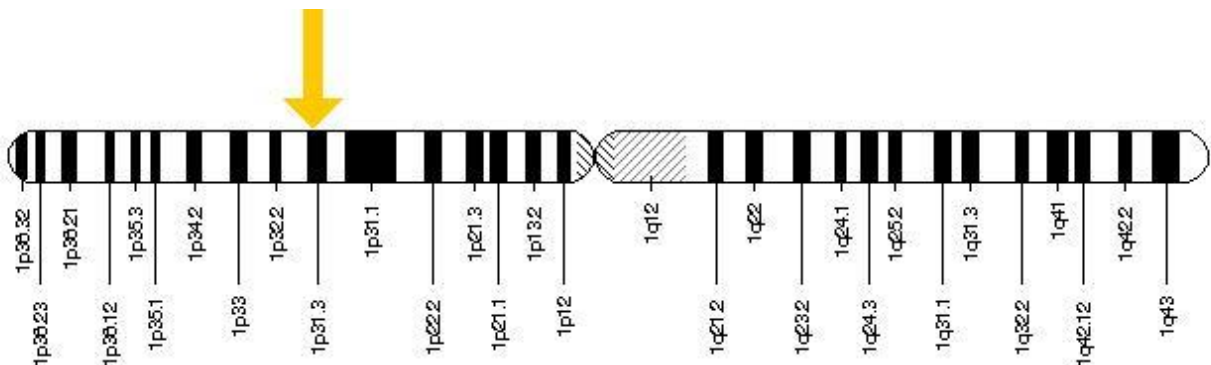
2007, Farago és mtsai 2008, Abraham és mtsai 2009, Karaderi és mtsai 2009, Nair és mtsai 2008, Pidasheva és mtsai 2011, Safrany és mtsai 2009, Safrany és mtsai 2010, Wang és mtsai 2010, Naser és mtsai 2012, Yu és mtsai 2012).

Az IL23 kötődik az interleukin-23 receptor komplexhez (IL23R), amelynek tagjai az IL23R és IL-12R β 1 (McGovern és mtsai 2007). Az interleukin-23 szignál transzdukciós útvonalát az 1. ábra szemlélteti.



1. ábra: Az interleukin-23 szignál transzdukciós útvonala. (forrás: Lankford és mtsai 2003)

A humán *IL23R* gén az 1. kromoszóma rövid karjára lokalizálódik (1p31.3) (2. ábra). Az *IL23R* gén 11 exonból áll, azonban alternatív splicing útján legalább hat féle izoforma képződhet (IL-23R1-6), leggyakoribb a hetedik és/vagy a tizedik exon deléciója (Parham és mtsai 2002, Aggarwal és mtsai 2003, Yen és mtsai 2006).



2. ábra. Az 1. kromoszóma sematikus rajza, amelyen az *IL23R* gén pozícióját nyíl jelzi. (forrás: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL23R>)

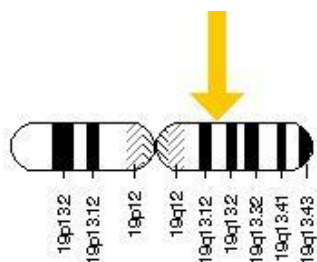
Duerr és mtsai szoros kapcsolatot fedeztek fel a Crohn-betegség (CD) és az IL23R gén polimorfizmusai, továbbá az IL23R gén és a szomszédságában levő IL12RB1 gén közötti intergenikus szakasz polimorfizmusai között. A szerzők összesen tíz eltérést közöltek, melyek erősen szignifikáns kapcsolatot mutattak CD-vel. Öt polimorfizmus a 3' UTR régióban megtalálható rs10889677, az intronikus rs1004819, rs2201841 és az intergenikus rs11209032 és rs1495965 kockázati tényezőt jelentett a betegség kialakulására nézve. Míg néhány másik védő hatásúnak bizonyult, mint a citoplazmatikus doménben található rs11209026, az intronikus rs7517847, rs10489629, rs11465804 és rs1343151 mutációk (Duerr és mtsai 2006).

Nem sokkal később számos autoimmun betegséggel is összefüggésbe hozták ezeket az eltéréseket. Ezek közül a legtöbbet vizsgált kórképek, a psoriasis (PS), a Sjögren szindróma (SS), a spondilitis ankylopoetika (SPA), valamint a szisztémás lupus erythematosus (SLE) (Cargill és mtsai 2007, Glas és mtsai 2007, Farago és mtsai 2008, Karaderi és mtsai 2009, Nair és mtsai 2008, Pidasheva és mtsai 2011, Safrany és mtsai 2009, Safrany és mtsai 2010, Wang és mtsai 2010, Naser és mtsai 2012, Yu és mtsai 2012).

1.2. *IL28B* és *IL10R* gének genetikája

Az interleukin-28B (IL28B) az interleukin 10 citokin család tagja (Witte 2010). A molekula a perifériális vér mononukleáris sejtjei, dendritikus sejtek és hepatociták által expresszálódik vírusfertőzés hatására vagy a kettős szálú RNS stimulációja által. Az IL28B ezután aktiválja a JAK-STAT szignál transzdukciós útvonalat, hatást gyakorolva az antivirális aktivitásra (Kotenko és mtsai 2003, Sheppard és mtsai 2003). Az IL28B az interleukin-28B receptoron (IL28BR) fejt ki hatását, mely bizonyos sejtípusok felszínén limitált mennyiségben expresszálódik (Robek és mtsai 2005, Uzé és mtsa 2007). Maga a receptor egyetlen funkcionális alegységből áll, az IL-28R-alfa lánc viszont az IL-10R-béta láncsal összekapcsolódva képes kifejteni hatását (Robek és mtsai 2005, Meager és mtsai 2005, Zhu és mtsai 2005, Uzé és mtsa 2007).

Az IL28B molekulát az interleukin-28B (IL28B) gén kódolja (www.ensembl.org). A humán IL28B gén a 19. kromoszóma hosszú karján található (19q13.13) (3. ábra) és 5 exonból áll (www.ensembl.org)



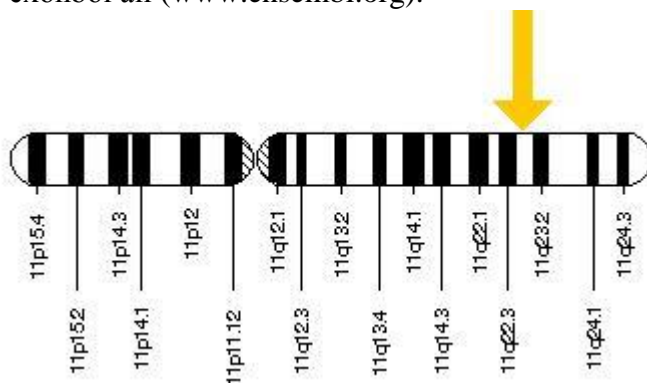
3. ábra. A 19. kromoszóma sematikus rajza, amelyen az *IL28B* gén pozícióját nyíl jelöli.

(forrás: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IFNL3>)

Ge és mtsai 1137 pegilált interferon (PEG-IFN) plusz ribavirin (RBV) kezelt HCV-beteg DNS-mintáin több mint 500 000 egy nukleotidot érintő polimorfizmust (SNP) elemeztek, és az IFN- λ 3-at kódoló *IL28B* gén régiójában hét olyan variánst találtak, amelyek kapcsolatot mutattak az IFN-terápiára adott válasszal. Közülük a legfontosabbnak az rs12979860 SNP bizonyult: ennek CC genotípusa esetén a PEG-IFN plusz RBV (P/R) kezelés kétszer hatékonyabb volt, mint a TT variáns mellett. Azt is kimutatták, hogy az afroamerikai etnikumú betegekben alacsony a CC és magas a TT genotípus prevalenciája, ami (részben) magyarázhatja ezen populációban ismert alacsonyabb gyógyulási arányt az IFN-alapú anti-HCV-kezelésre. A CC genotípus ritkábban fordult elő HCV1 genotípusú betegekben, mint egészségesekben, ami a variáns protektív hatására utalt (Ge és mtsai 2009). Mindezt több tanulmány is alátámasztotta. Mások pedig azt igazolták, hogy a CC variáns hajlamosít a HCV-infekció spontán gyógyulására is (Suppiah és mtsai 2009, Tanaka és mtsai 2009, Rauch és mtsai 2010).

Az interleukin 10 családjába tartozó interleukin-10 (IL10) egy anti-inflammatorikus citokin, melyet monociták, makrofágok és T-sejtek termelnek. Szerepe többérté, meggátolja a CD4+ T-segítő sejtek aktivációját, a citotoxikus CD8+ T sejtek, természetes ölüsejtek (NK) és antigén prezentáló sejtek funkcióját, valamint modulálja a májcsillagsejtek (Ito-sejtek) kollagén szintézisét (Moore és mtsai 1993, Chernoff és mtsai 1995). Az IL10 szabályozó szerepet tölt be az immunreakciókban, mely során elnyomja a gyulladásos válaszreakciókat proinflammatorikus citokinek termelése által. Az IL10 hatását az interleukin-10 receptoron (IL10R) keresztül fejti ki, mely heterodimer felépítésű, egy IL-10R1 és egy IL-10R2 részből áll. Az IL-10R1 a kötődésért felelős, IL-10R2 alegység pedig a szignál létrehozásának indukátora (Moore és mtsai 1993, Chernoff és mtsai 1995, Deniz és mtsai 2008).

A humán *IL10R* gén a 11. kromoszóma hosszú karján található (11q23) (4. ábra), és 7 exonból áll (www.ensembl.org).



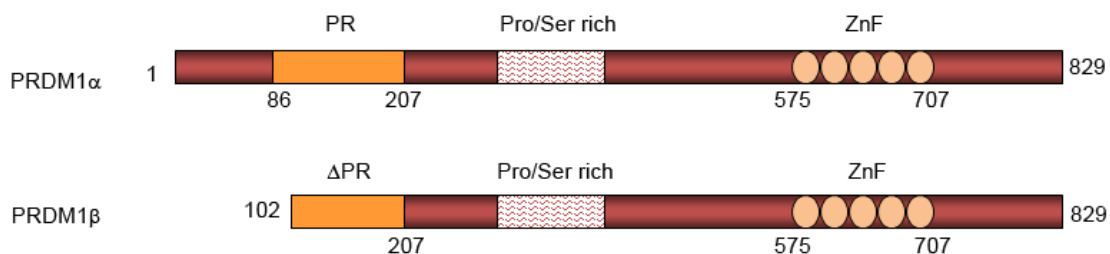
4. ábra. A 11. kromoszóma sematikus rajza, amelyen az *IL10R* gén pozícióját nyíl szemlélteti. (forrás: <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL10RA>)

A megnövekedett IL10 produkció hátterében az *IL10R* promoter régiójának három polimorfizmusa által meghatározott -1087G, -819C, -592C GCC promoter haplotípus áll (Kuzushita és mtsai 1997, Pár és mtsai 2011). Kutatások kimutatták, hogy az *IL10R* rs1800896 (-1087) GG genotípus frekvenciája magasabb idősebb egészséges egyéneknél, mint szívinfarktusos betegekben. Az emelkedett IL10 termelés tehát védő hatású, és hosszabb élettartamot eredményez (Thompson és mtsai 2009, Fried és mtsai 2010).

1.3. *PRDM1-ATG5* régió genetikája

A humán *PRDM1* (positive regulatory domain I protein) másnéven *BLIMP1* (B lymphocyte-induced maturation protein 1) gén egy represszor transzkripciós faktorként működő fehérjét kódol, mely fontos szerepet játszik különböző celluláris folyamatok szabályozásában, úgy mint a sejtek proliferációja, differenciálódása és apoptózisa (Calame és mtsai 2010, Mandelbaum és mtsai 2010). Limfociták, epidermális sejtek, őssejtek és más sejtípusok végső specializálásában vesz részt, humán limfómák patogenezisével hozható összefüggésbe (Kallies és mtsai 2007, Magnusdottir és mtsai 2007, Robertson és mtsai 2007).

A *PRDM1* gén transzkriptuma kétféle mRNS formát eredményez, két különböző izoformát alakítva ki a PRDM1 alfát és a PRDM1 bétát, melyek aránya különböző típusú sejtekben eltérő (Garcia és mtsai 2006). A PRDM1 alfa a nagyobb és gyakrabban expresszálandó izoforma, 825 aminosavat tartalmaz, molekulatömege 92 kDa. A fehérje N-terminális részén PR domént tartalmaz, a C terminális szakaszon pedig öt C2H2 típusú cink ujjat, ami a DNS kötő domént adja. A középső részen foglal helyet egy prolin/szerin gazdag régió. Ezzel szemben a PRDM1 béta rövidebb az N-terminális részen 101 aminosavval, ezáltal PR doménje csonkított. A PRDM1 béta funkcionálisan csökkent transzkripciós represszor aktivitással bír (Gyory és mtsai 2003).



5. ábra. A *PRDM1* alfa és béta szerkezete.

(forrás: <http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/PRDM1ID41831ch6q21.html>)

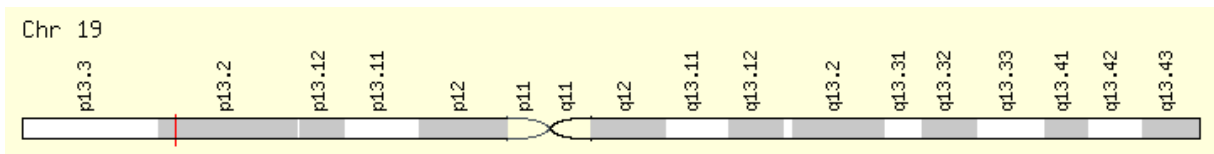
A *PRDMI* számos különböző szövetben és szervben expresszálódik, úgy mint a hematopoetikus rendszer (plazmasejtek, B- és T-limfociták, NK-sejtek, monociták, granulociták és dendritikus sejtek), bőr, központi idegrendszer, here és bélrendszer. B sejt populációban expressziója akkor kezdődik meg, mikor elkötelezik magukat a végső differenciálódásra (Cattoretti és mtsai 2005). Normál limfoid sejtekben, de myelómában és különböző limfómákban egyaránt expresszálódik, amit számos transzkripciós aktivátor és represszor regulál (Garcia és mtsai 2006, Martins és mtsai 2008, D'Costa és mtsai 2009). Pasqualucci és munkatársai megállapították, hogy a *BLIMP1*, mint tumor szupresszor gén működik, melynek inaktivációja limfoma kialakulásához vezet a B sejtek plazmasejtté történő differenciálódásának blokkolása következtében (Pasqualucci és mtsai 2006). A vizsgált két SNP (rs4946728 és rs1040411) a *PRDMI* és az autofágia-related 5 (*ATG5*) gén közötti nem kódoló régióban helyezkedik el a hatos humán kromoszómán, 6q21-es pozícióban (Best és mtsai 2011).

A makroautofágia, mikroautofágia és a chaperon által közvetített autofágia az eukarióta szervezetekre jellemző lizoszómához kötött degradációs/reciklizációs metabolikus folyamat, mely során a sejt számára feleslegessé vált intracelluláris tartalom bekebelezése és lebontása történik (Klionsky és mtsai 2000, Mizushima 2007). Az autofágia folyamata dupla membránnal határolt vezikulákban, úgynevezett autofagoszómák belsejében zajlik. Később ezek az autofagoszómák lizoszómákkal fuzionálva létrehoznak egy hibrid organellumot, amit autolizoszómának nevezünk (Xie és mtsai 2007). Az autofágia fontos élettani szerepet játszik celluláris folyamatokban, úgy, mint sejtek túlélése, lipid metabolizmus és fehérje aggregátumok eltávolítása, valamint patogénektől való megszabadulás virális és bakteriális infekciók esetén (Mizushima 2007, Tian és mtsai 2010). Továbbá felelős a sejt makromolekuláinak forgalmáért, az aminosav készlet fenntartásáért éhezés idején, valamint a hormonális stimulusra adott sejtválaszért (Jounai és mtsai 2007). Az abnormalis autofágia feltételezhetően szerepet játszik különböző betegségek kialakulásában, mint autoimmunitás, daganatos- és neurodegeneratív betegségek (Levine és mtsai 2011, Deretic 2009).

Az *ATG5* gén egyike azon géneknek, melyek esszenciális funkciót töltenek be az autofagoszóma, késői endoszóma és lizoszóma képződésben (Peng 2014). A humán *ATG5* gén a 6. kromoszóma hosszú karján található (6q21), és 8 exonból áll (www.ensembl.org). Az *ATG5-ATG12*-vel való konjugálódása kulcs regulátora az autofágia folyamatának a természetes antivirális immunválaszban (Jounai és mtsai 2007).

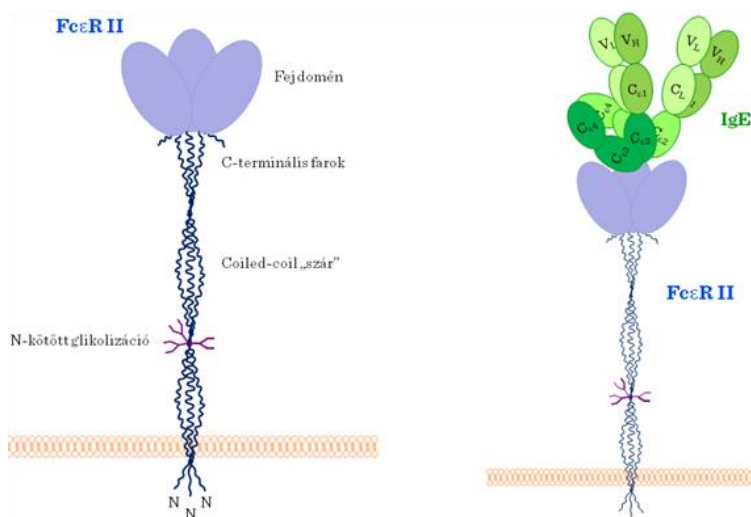
1.4. FCER2 gén genetikája

A humán (immunglobulin E Fc fragment, alacsony affinitású II, CD23 receptor) *FCER2* gén a 19-es kromoszóma rövid karján 19p13.2 pozícióban elhelyezkedő, immunglobulin-E és CD21 megkötéséért felelős receptor (FcεRII) fehérjét kódoló gén. Az *FCER2* gén fehérje terméke egy 45 kDa molekulatömegű protein, mely 321 aminosavból áll (Gergely és mtsa 2000).



6. ábra. A 19. humán kromoszóma sematikus rajza, amelyen az *FCER2* gén pozícióját piros vonal szemlélteti. (forrás: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FCER2>)

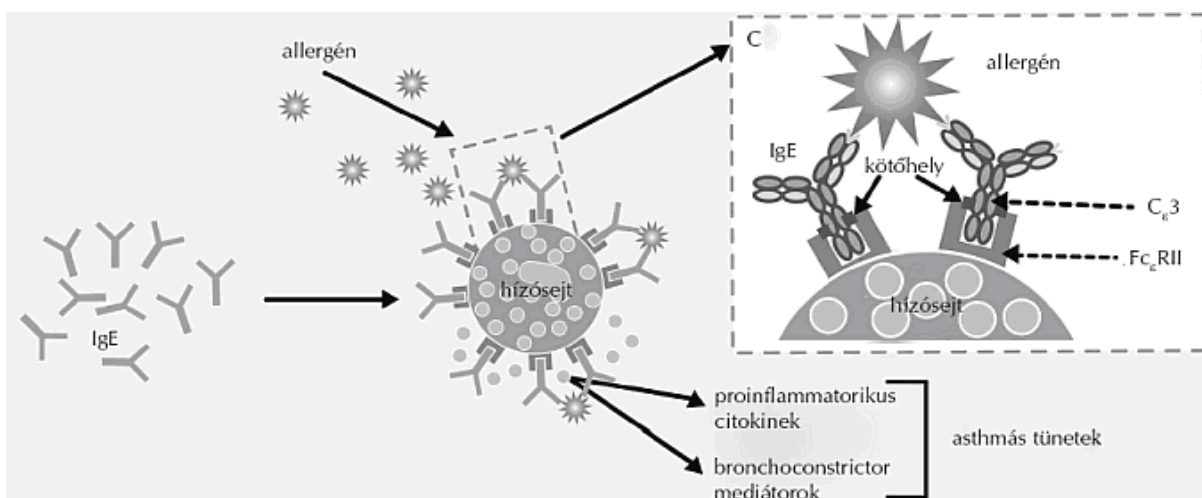
Az FcεRII (alacsony affinitású IgE receptor, CD23) egy a Ca²⁺-függő C-típusú lektinek szupercsaládjába tartozó integráns membrán glikoprotein, mely különböző típusú sejtek felszínén expresszálódik (Gergely és mtsa 2000). Kétféle alakban fordul elő; az „a” forma, ami konstitutív módon és a „b” forma, mely IL4 indukció hatására expresszálódik epitélisejteken, B-limfocitákon, dendritikus sejteken, monocitákon, makrofágokon (Gergely és mtsa 2000, Mukherjee és mtsa 2011, Rosenwasser és mtsai 2011). Ellentétben az FcεRI-vel (nagy affinitású IgE receptor) az FcεRII alacsony affinitással köti az IgE-t, fontos szerepet tölt be az allergiás folyamatokban és az IgE komplement rendszeren keresztüli szabályozásában, valamint ételallergiák pathogenezisében (Berki és mtsai 2011).



7. ábra. Az FcεRII receptor szerkezete szabad (bal) és IgE-t kötő formában (jobb). (forrás: Berki 2011)

Az FcεRII receptor különböző celluláris biológiai folyamatokat közvetít; ilyen az apoptózistól való védelem, citotoxikus mediátorok felszabadulása, celluláris adhézió. Legfontosabb szerepet a B-limfociták általi IgE szintézis down-regulációjában tölt be, emellett felelős az antigén prezentációért, T- és B-limfociták éréséért és differenciálódásáért (Koster és mtsai 2011). Proteolitikus hasítás következtében kialakul az FCER2 szolubilis formája, ami képtelenné teszi a sejt felszínén való kötődésre, ezáltal megszakad a negatív feedback mechanizmus gátló hatása, ami az IgE szint emelkedésével jár. Feltételezhetően ez a folyamat képezheti különböző allergiás reakciók alapját (<http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/FCER2ID44222ch19p13.html>).

Az *FCER2* gén kódoló régiójában korábban leírt missense mutáció asztmás betegekben súlyos exacerbációval hozható összefüggésbe (Rosenwasser és mtsai 2011). Ez a polimorfizmus az *FCER2* gén 4-es exonjában található C>T szubsztitúció következtében a 62-es aminosav pozícióban arginin-triptofán (R62W) aminosav cserét eredményez (Meng és mtsai 2007, Rosenwasser és mtsai 2011). Újabb kutatások eredményei alapján asztmás gyermekeket vizsgálva az *FCER2* gén egy nem kódoló régiójában elhelyezkedő variánsát (c.621+7T>C) farmakogenetikai szempontból relevánsnak találták (Maitland van der Zee és mtsai 2012). Az intronikus c.621+7T>C (T2206C, rs28364072) variáns jelenléte asztmás gyermekekben csökkent génexpresszió következtében emelkedett IgE szinttel társul (Laitinen és mtsai 2000). Ez a polimorfizmus feltételezhetően szerepet játszik a gyógyszeres kezelés hatástalanságában, mivel csökkent terápiás eredményt tapasztaltak inhalációs kortikoszteroidok alkalmazásakor az *FCER2* gén 2206C variánsát hordozó betegekben (Tantisira 2008, Koster és mtsai 2011).



8. ábra. Allergénnel kapcsolt IgE FcεRII receptorhoz való kötődése a hízósejtek felszínén.
(forrás: Magyar 2006)

1.5. Autoimmun betegségek

Spondilitis ankylopoetika (SPA)

A spondilitis ankylopoetika a reumatikus megbetegedésekhez tartozó, immunmediált betegség, amelyet Von Bechterew után Bechterew-kórnak is neveznek. A 20-30 éves kor körül jelentkezik és általában férfiaknál gyakoribb (Feldtkeller és mtsai 2003). Legjellegzetesebb tünete a sacroileitis, de a perifériás ízületek is érintettek lehetnek a betegség lefolyása során (Lautermann és mtsa 2002, Martin és mtsai 2002). A betegség megjelenésekor kialakuló fájdalom leginkább az ágyéki területeken jelentkezik, melyhez reggelente ízületi merevség is társulhat. Az ízületeknél gyakorta erózió és szklerózis jelentkezik. A férfiaknál a gerinc és a medence, míg a nőknél inkább a csukló, a térd, és a könyök érintett (Braun és mtsa 2007, Inman és mtsai 2009). Ellentétben más arthritis formákkal, ahol az ízületi deformitások szöveti károsodáshoz köthetőek, az AS esetében kontrollálatlan csontosodás következhet be, melynek eredményeként az ízületeknél jelentkező funkcióvesztés elkerülhetetlen. Az ízületeken kívül megjelennek extraintesztinális manifesztációk is, a leggyakoribb az uveitis anterior, amely a szemek folyamatos gyulladását idézi elő, továbbá a betegeknek megjelenhet fényérzékenység, fokozott könnytermelés is (Sieper és mtsai 2002, Safrany és mtsai 2009, Thomas és mtsa 2010).

Szisztémás lupus erythematosus (SLE)

A szisztémás lupus erythematosus krónikus gyulladással járó autoimmun betegség, szimptomái többféle szervrendszer szintjén is megmutatkozhatnak. Az SLE a lupus leggyakoribb formája, megjelenésének hátterében genetikai, immunológiai, környezeti és hormonális tényezők egyaránt állhatnak (Sanchez és mtsai 2007, Kim és mtsai 2009). Ismert kockázati tényező az ultraviola sugárzás, a dohányzás és számos környezeti toxin. Férfiaknál és nőknél egyaránt jelentkezik, a nőknél a gyermekvállalás időszakában jelenik meg leggyakrabban, amelynek oka a hormonrendszerben bekövetkező változásokban keresendő (Benseler és mtsa 2005). Általános tünetei között szerepel a láz, a fáradtság, az ízületi fájdalom, az étvágytalanság és a súlyvesztés. A vázrendszer, a bőr és a légzőszervrendszer elsődlegesen érintettek. A bőr kipirosodása jelentkezik az arc területén, mely kialakítja a lupus során jellemző jellegzetes „pillangó” kiütést. A bőrhöz köthető manifesztációi továbbá, a száj és az orr körül megjelenő sebek, a Raynaud szindróma és az alopecia (Harr és mtsai 2005, Benseler és mtsa 2005, Brennan és mtsai 2005). A muszkuloszkelétális rendszerhez kapcsolódó megnyilvánulásai az arthritis és az izmokban, ízületekben jelentkező rendkívül

erős fájdalom. A köhögés, a nehézlégzés a légzőszervrendszerben fellépő szimptomái közé sorolhatóak (Cervera és mtsai 2014). A kardiovaszkuláris rendszer érintettsége esetén pericarditis, miocarditis, endocarditis a központi idegrendszer érintettsége esetén pedig fejfájás, depresszió, szorongás és sztoke jelentkezhetnek (Kruzliak és mtsai 2013, Cervera és mtsai 2014). A kiválasztószervrendszer megbetegedése során megjelenő tünet a glomerulonephritis, az SLE egyik legjellemzőbb manifesztációja (José és mtsai 2010, Cojocarú és mtsai 2011).

Sjögren-szindróma (SS)

A Sjögren-szindróma egy szövetspecifikus gyulladással járó autoimmun kórkép, mely elsősorban az exokrin mirigyeket érinti, azok közül is a nyálmirigyben és a könnymirigyben okoz elváltozásokat. A mirigyek gyulladásának következtében kialakuló szövetkárosodás a nyál és könny produkció drasztikus csökkenéséhez vezet, melynek eredményeként száj- és szemszárazság alakul ki (Mavragani és mtsai 2011, Feltsan és mtsai 2012, Varoquier és mtsai 2012). Gyakori tünetei az égő, viszkető illetve idegentest érzet a szemben, ízérzészavar, nyelvszél berepedezés. Multifaktoriális eredetű betegség, így a környezeti, hormonális és genetikai faktorok egyaránt befolyásolják (Fauchais és mtsai 2012). A genetikai hajlam tanulmányozása rávilágított arra, hogy genetikai hajlammal rendelkező egyének esetében egy vírus vagy más patogén által bekövetkező fertőzés, mint, ahogy más autoimmun betegségek esetében is, a SS-nél is kiváltó tényező lehet (Scully 1986, Safrany 2009, Cornec 2013).

Psoriasis (PS)

A psoriasis vagy pikkelysömör a bőrt és az ízületeket egyaránt érintő krónikus immunmediált kórkép. A kontrollálatlan bőrgyulladás kialakulásának hátterében a genetikai tényezők mellett számos tényező is szerepet játszik, többek között a keratinocyták kontrollálatlan proliferációja, és a T sejtek felhalmozódása a bőrben (Bjerke és mtsai 1978, Krogh és mtsai 1979). Az újabb kutatások az IL17 és az IL23 citokinek jelentőségét hangsúlyozzák ennek kapcsán, valamint a terápiás lehetőségek gátlása ezek révén valósulhat meg (Mabuchi és mtsai 2012, Yin és mtsai 2014). Poligénes öröklődésű, megjelenése számos génhez köthető, azonban genetikai hajlam mellett a környezeti faktorok is szerepet játszhatnak a világszerte jelentkező betegség kialakulásában (Bhalareo és mtsai 1998, Lebwohl 2003). A stressz, klimatikus viszonyok kiváltó faktorként szerepelhetnek a betegségre való hajlammal rendelkező egyéneknél. A PS egy papulosquamous bőrgyógyászati kórképek közé tartozik, legfőbb tünetei a bőrön megjelenő krónikus, hámló

papulák és plakkok. A megjelenő bőrelváltozások általában szimmetrikusan jelentkeznek, jól körülhatárolható vörös papulák vagy ezüstfehér plakkok formájában. A hajas fejbőr, a könyök, a térdék, a lumboszakrális terület és a testredők egyaránt érintettek lehetnek a bőrelváltozásokban (Zhu és mtsai 1996). Változatos morfológiával, és többféle súlyossági fokkal jellemezhető. Leggyakoribb formája a plakkos psoriasis, amelynél élesen határolt kerek plakkok figyelhetőek meg. Ritkább formája a guttált psoriasis, amelynél számtalan apró (2-10mm), akutan jelentkező cseppalakú bőrelváltozás figyelhető meg testszerte. Rendszerint β -hemolizáló *Streptococcus* fertőzés után alakul ki és leginkább fiatal felnőttek körében jellemző. Az inverz psoriasis esetében a hajlatokban jelentkező, vörös, fénylő felszínű plakkok jellemzőek. A psoriasis erythrodermiás formája a teljes testfelületet vagy annak egy nagyobb részét érinti. A pustulosus psoriasis megjelenése leginkább a tenyéren és a talpon jellemző (Bhalerao és mtsa 1998, Langley 2005, Zhu 2012). Alapvetően nem köthető egy adott életkorhoz, azonban megfigyelhetőek olyan életszakaszok, amelyeknél megjelenése gyakoribb. Ilyen életszakasznak tekinthető a 15-20 és az 55-66 életév körüli időszak, mely életkorokban a betegség felbukkanása szignifikáns (Barton és mtsai 2005).

Gyulladásos bélbetegségek (IBD)

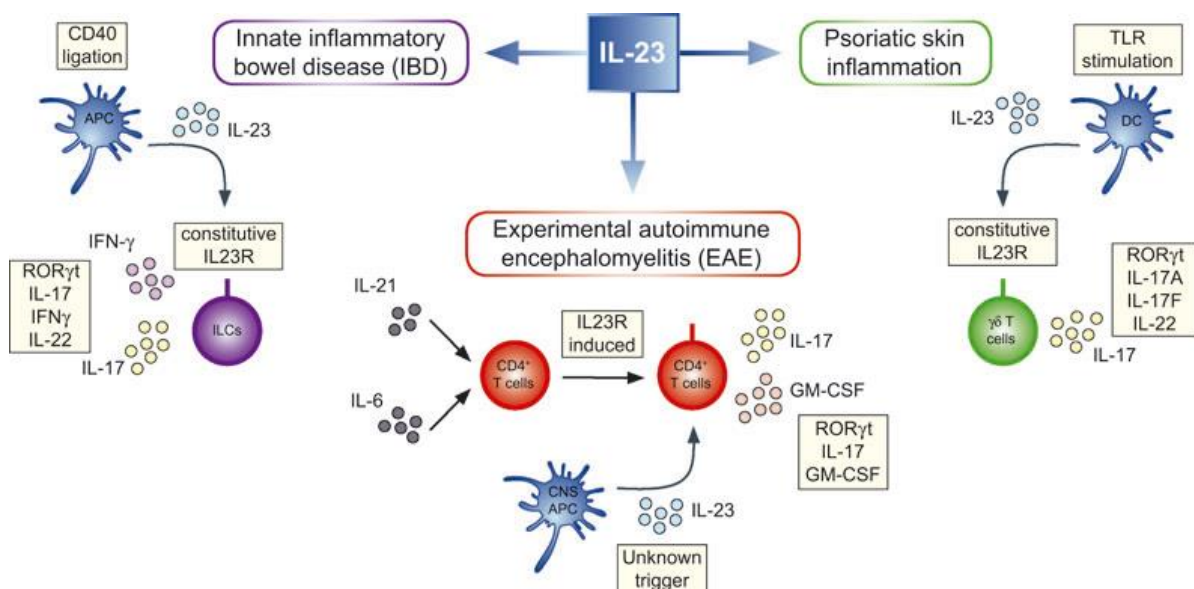
A gyulladásos bélbetegségek ismeretlen eredetű, lassú lefolyású bélgyulladást jelent, kialakulásának hátterében számos tényező szerepelhet. Kialakulásában több faktor együttes kölcsönhatása játszhat szerepet, úgymint az egyes környezeti hatások, életmód, lelki tényezők, immunrendszeri rendellenességek és a genetikai hajlam interakciója (Endo és mtsai 2009, Matricon és mtsai 2010, Scharl és mtsa 2012, Patuto és mtsa 2013). Multifaktoriális betegségként tartják számon, számos gén és azok interakciója is részt vehet a betegség kialakulásában (Noomen és mtsai 2009, Ko és mtsai 2014, Zhang és mtsa 2014). A környezeti faktorok között egyaránt szerepelhetnek egyes gyógyszerek, bélbaktériumok és fertőzések. A kiváltó tényezőkhöz általában társulnia kell egy szerzett vagy veleszületett hajlamnak is. Az IBD-re hajlamos egyéneknél az egyes béllument érő károsodások, fertőzések egy kontrollálatlan, krónikus gyulladást indíthatnak el, mely a betegség kialakulásához vezetnek (Hugot és mtsa 2002, Kornya 2002, Kovács 2005, Danese és mtsa 2006, Jantchou és mtsai 2006, Nagy 2007, Vilela és mtsai 2012). A gyulladás folyamatok során fontos szerepet tulajdonítanak a citokineknek, ezen belül is az IL23 molekulának és receptorának (9. ábra).

Magyarországon legalább 25-30 ezer ember érintett az IBD betegségek valamelyik formájában, Crohn betegségben (CD) vagy colitis ulcerosában (UC) (Kornya 2002, Kovács 2005). A két betegség között számos hasonlóság fedezhető fel, így az esetek 10-15%-ban

nehezen elkülöníthetőek. Mindkét betegség hullámzó lefolyású, kiújulásra hajlamos és mindkettőnél jelentkezhetnek a bélrendszeren kívül, extraintesztinális manifesztációik is. Ezek közül a leggyakoribbak a szemészeti, reumatikus, bőrgyógyászati, hematológiai elváltozások (Andrews és mtsa 1994, Kornya 2002, Kovács 2005, Herrlinger 2013).

A CD a vékony- és vastagbelet érintő idült gyulladás, amely a tápcsatorna felsőbb szakaszait is érintheti. A mucosa transzmurális gyulladásos betegsége, a bélfal minden rétegét érintheti. Tünetei közé tartozik puffadás, a hasi fájdalom, a hasmenés és a fogyás, amely a vékonybél károsodása miatt fellépő felszívódási zavar eredményeként következhet be. Jellemző szövődésként jelentkezik a CD-ben a sipoly- és a tályogképződés a végbél területén. A bélrendszeren kívül, a szem és a bőr területén is megfigyelhetők elváltozások (Kornya 2002, Kovacs 2005, Nagy 2007, Laas és mtsai 2014).

Az UC ismeretlen eredetű, fekélyes vastagbélgyulladást jelent. A krónikus gyulladás csak a vastagbelet érinti, nem transzmurális betegség így a gyulladás csak a nyálkahártya rétegében mutatkozik meg fekély formájában. Tünetei között szerepelhet hasi fájdalom, láz, véres hasmenés, víz- és só vesztes egyaránt. A gyulladás a végbél felől indul és onnan halad tovább az azt követő bélszakaszokra. Az érintett területek alapján megkülönböztetnek proctitist, bal oldali colitist és pancolitist. A betegség során a tüneteken túl, olyan szövődmények is kialakulhatnak, mint a toxikus megacolon, szűkület, vérzés vagy súlyosabb esetben rákos elfajulás is képződhet (Kornya 2002, Kovacs 2005, Nagy 2007, Adams és mtsa 2013, Conrad és mtsai 2014).



9. ábra: Az IL23 szerepe psoriasisban és gyulladásos bélbetegségekben.

(forrás: Croxford és mtsai 2012)

Rheumatoid arthritis (RA)

A szervezetben kialakuló ismeretlen eredetű tünetegyüttes, a genetikai hajlam mellett feltételezhető bakteriális vagy virális infekció is (Mycobacteriumok, Proteus, Streptococcusok, bizonyos Chlamydia fajok, parvovirus B19, rubeola-, és HIV-vírusok) (Banning 2005, Goronzy és mtsa 2005).

A szervezet saját kötőszöveti elemeit idegenként kezeli és ellenük gyulladásoos reakcióval védekezik. A folyamat során a gyulladás következtében az ízület belhártyája 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 gyulladás során kóros elváltozások alakulnak ki: az ízületek, és a környező képletek leépülése, pusztulása jellemző, gyakori az ínhüvelygyulladás, reumás csomók jelenhetnek meg a bőrben, illetve különböző csontelváltozások keletkezhetnek (Scutellary és mtsa 1998, Lee és mtsa 2001, Miggiano és mtsai 2005, Vogt 2005).

Epidemiológiáját tekintve az RA viszonylag gyakori betegség, a népesség átlagosan 0,5-1,5 %-át érinti, Magyarországon kb. százezer embert. A nők háromszor gyakrabban betegszenek meg, mint a férfiak. 16 éves kor felett bármely életkorban kezdődhet, leggyakrabban azonban 40-50 éves korban alakul ki. Gyakorlatilag mindenhol előfordul a Földön, az egyes népcsoportok között azonban különbség lehet a betegség gyakoriságában, lefolyásában és súlyosságában (Jarvinen és mtsa 1994, Kiss és mtsai 2005, Whortington és mtsai 2005).

1.6. Hepatic C-vírusfertőzés (HCV)

A kórkép elsősorban a májat érinti, de a máj sokrétű funkcióinak károsításával az egész szervezet súlyos állapotba kerülhet, emellett a kórokozó más szervekben is elterjedhet és azokat is megbetegítheti. A betegség a világon 170 millió embert érint, lappangási ideje 2-25 hét. A hepatitis C gyakran tünetmentes, a krónikus fertőzés azonban a májhegesedéséhez, majd több év után májzsugorhoz vezethet, ezáltal májelégtelenség, májrák is kialakulhat (Barrera és mtsai 1995, Abe és mtsai 2011). A nyelőcső vénatágulatának vézése nagyon gyakran halálos kimenetelhez vezet (Bonkovsky és mtsa 2001, Balagopal és mtsai 2010, Gravitz 2011).

A HCV infekció kimenetelét meghatározó tényezők között – a vírus sajátosságai és bizonyos környezeti faktorok mellett – kulcsfontosságú a gazdaszervezet immunreakciója. A HCV eliminálása egyrészt a természetes (innate) immunválasz, másrészt az adaptív, poliklonális CD4 és CD8 T-sejt-válasz függvénye. E folyamatokban jelentősek egyrészt az antigén-prezentációban részt vevő fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) molekulái, másrészt az immunsejtek által termelt citokinek, amelyek expressziója genetikai kontroll alatt áll (Dustin és mtsai 2007).

Korábban vírushepatitisekben elsősorban a humán leukocita-antigének (HLA) és a betegségársulás összefüggéseit vizsgálták, ugyanakkor a citokineket kódoló génvariánsok szerepe is az érdeklődés előterébe került (Ma és mtsai 2013, Stattermayer és mtsai 2014). Az utóbbit illetően mérföldkőnek számít, hogy az úgynevezett teljes géntársulás tanulmány (genome-wide association study (GWAS)) módszerével és az SNP-k analízisével igazolták az *IL28B* génrégió közelében, valamint az *IL10R* promoter régiójában lévő SNP-k fontos szerepét e betegség kapcsán (Neumann és mtsai 2006, Thimme és mtsai 2007, Carneiro és mtsai 2010).

1.7. Hodgkin-limfóma (másodlagos malignitás)

A Hodgkin-limfóma vagy más néven Hodgkin-kór főleg a nyirokcsomókat érintő limfocita eredetű daganatos betegség (ún. limfóma), mely Thomas Hodgkin brit patológusról kapta a nevét, aki elsőként írta le a betegség jellemzőit (Küppers 2009, van Gijn és mtsai 2012, Geller és mtsai 2013).

Leggyakrabban Európában és az USA-ban fordul elő, 100 000 lakosra évente 3 új megbetegedés esik, Magyarországon a prevalencia 1000 körüli. Leginkább a 30-60 éves korosztály érintett. A betegség mindkét nemben előfordul, de férfiakban gyakoribb. Oka ismeretlen, felmerült az Epstein-Barr vírus kóroki szerepe is. A Hodgkin-kór általában egy nyirokcsomó-csoportban kezdődik, gyakran a fej-nyakon, ritkábban a hónaljban vagy az ágyéki területen. Sajátos, kiszámítható terjedési mintázattal rendelkezik, nyirokcsomóról a szomszédos nyirokcsomókra terjed a szervezetben. Nyirokcsomón kívüli (extranodális) érintettség csak a betegség előrehaladott stádiumában jelentkezik (pl. csontvelő, máj). Mások általános tünetekkel, láz, fogyás, éjszakai izzadás, egész testre kiterjedő viszketés miatt fordulnak orvoshoz. Jellemző lehet még a teljesítőképesség csökkenése, valamint alkoholfogyasztást követően az érintett nyirokcsomóban fájdalom észlelése. A T-limfociták működészavara következtében a betegek hajlamosabbak TBC, gomba és vírusfertőzések

kialakulására. Továbbá előfordulhatnak idegrendszeri tünetek, hormonális zavarok, valamint csont-, tüdőérintettség és húgyivarszervi panaszok is (Herbst 1996, Poppema 1996, Stein és mtsai 1997).

A Hodgkin-kór szövettanilag 4 altípusba sorolható: noduláris szklerózis (82%); kevert sejtes (14%); limfocita túlsúlyos (3%); limfocita depléciós (1%). A kezelés közben azonban változik a morfológiai kép, a sejtek megfogyatkozása, majd a hegesedés dominál. Ezért pontos szövettani besorolásra csak a kezelés megkezdése előtt van lehetőség (Carde 1996).

Kimenetel szempontjából meghatározó a betegség stádiuma, valamint a kockázati tényezők megléte. Teljes gyógyulás a kedvező prognosztikai csoportban hozzávetőlegesen 90%-ban, az intermediér prognózisú csoportban kb. 70%-ban, míg a kedvezőtlen prognózisú csoportban kb. 50%-ban következik be. A jó prognózist viszont rontja az alkalmazott sugárkezelés és kemoterápia késői toxikus hatása. Ide sorolható a másodlagos tumorok (leginkább emlő- és pajzsmirigyrák) kialakulásának fokozott kockázata a besugárzást követő 15 éven belül (11%), akut mieloid leukémia megjelenése az első 10 évben (1%), illetve non-Hodgkin-limfóma kifejlődése. Az alkalmazott kezelés továbbá a szív, a tüdő, a pajzsmirigy, valamint a nemi szervek károsodását, működési zavarát eredményezheti. Ezért a figyelem a kezelés mellékhatásainak, a késői következményeknek a megelőzésére koncentrálnak, mely során törekedni kell a korai diagnózisra, amikor a betegség még a kedvező prognózisú csoportba sorolható és kevésbé intenzív terápiát igényel (Boivin és mtsai 1995, Engenhart-Cabillic és mtsai 1997, Adams és mtsai 2007, Cote és mtsai 2011).

Egy legutóbbi GWAS tanulmány azonosított 2 nem-kódoló SNP-t (rs4946728 és rs1040411) a *PRDM1* és *ATG5* régiók között, melyek kockázati tényezőnek tekinthetők másodlagos malignitásra sugárkezelésben részesített gyermekkori Hodgkin-limfómás betegekben (Best és mtsai 2011).

1.8. Asztma

Az asthma bronchiale egy komplex etiológiájú, krónikus, multifaktoriális légzőszervrendszert érintő gyulladással járó betegség (March és mtsai 2011, Slager és mtsai 2012, March és mtsai 2013). A betegség prevalenciája magas, világszerte több mint 300 millió ember érintett (Masoli 2004). Jellemző visszatérő tünetei az asztmás légzés (zihálás), köhögés, légszomj; melyek a bronchus simaizomzatának túlzott érzékenysége, a légutak beszűkülése és a bronchialis mucosa megvastagodásának eredményeképpen jelentkeznek

(Godfrey 1985, Szczeklik 1986, Bosnjak és mtsai 2011, March és mtsai 2011, Mukherjee és mtsai 2011).

A betegség általában (az esetek 70-80%-ában) gyermek vagy fiatal felnőtt korban kezdődik olyan közönséges, mindennapos allergének hatására, mint a pollen, por, állati szőr, ételek vagy gyógyszerek (Bosnjak és mtsai 2011). Epidemiológiai tanulmányok rávilágítottak, hogy a genetikai tényezőkön kívül számos más kockázati faktor is hatással lehet a betegség kifejlődésére, úgy, mint etnikum, nem, táplálkozás, foglalkozás, anyatejes táplálás, vírus- és mikrobiális infekciók, házi állatok, dohányfüstnek való kitettség (Ober és mtsai 2011).

Az asztma patogenezise ismeretlen, kialakulásáért genetikai és környezeti tényezők egyaránt felelősek, több mint 100 génről számoltak be, melyek kapcsolatba hozhatóak a betegséggel (Mukherjee és mtsai 2011, March és mtsai 2013). A környezeti tényezők és a genetikai variánsok interakciója befolyásolhatja a kialakult betegség súlyosságát. A gén-környezet interakciókon kívül gén-gén kölcsönhatásokról is beszámoltak, mindezeknek prediktív értéke lehet a betegségre való hajlam vagy a progresszió, esetleges exacerbáció meghatározásában. Asztma esetében ilyenek a tüdő funkciót érintő gének (*HHIP*, *IL6R*), biomarkerek és azokkal kapcsolatban álló gének és termékeik (*FCER1A*, *IL33*, *HLA-DR*, *STAT6*, *IL9*, *IL9R*, *TGFBR2* és *FOXP3*). Fontos megemlíteni a farmakogenetikai interakcióban álló gének polimorfizmusait, melyek csökkent gyógyszerválaszt vagy rezisztenciát okozhatnak (*GLCCII*) (Moffatt és mtsai 2010, Li és mtsai 2011, Tantisira és mtsai 2011, Slager és mtsai 2012).

Legsúlyosabb körben alkalmazott gyógyszerek az asztma kezelésében az inhalációs glükokortikoidok csoportja, melyek folyamatos gyulladáscsökkentő terápiában szupresszálják a gyulladást minden lépését, valamint a bronchodilatációt okozó, tünetkönyítítő terápiában alkalmazott inhalációs β_2 agonistákat és az alacsonyabb terápiás hatékonyságú leukotrién antagonistákat (Maitland-van der Zee és mtsai 2012, Tantisira és mtsai 2011, Slager és mtsai 2012). A kezelésre adott válasz egyénenként különböző, nagyfokú inter-individuális variabilitással jellemezhető, a betegek 40%-ánál a gyógyszeres terápia hatástalannak bizonyul (Tantisira és mtsai 2011).

A farmakogenetikai kutatások elsődleges célja a genetikai információ segítségével egyénre szabni a gyógyszeres terápiát a hatás maximalizálásával és a toxikus mellékhatások minimalizálásával. Az utóbbi évek asztma-farmakogenetikai vizsgálatai nagy hangsúlyt fektettek egyebek mellett az alacsony affinitású IgE receptor gén (*FCER2*) polimorfizmusainak tanulmányozására, melyek felelősek lehetnek asztmás betegekben a tünetek súlyosbodásáért.

1.9. Roma populáció bemutatása, főbb jellemvonásai

A roma populáció nagysága kb. 12-15 millióra tehető, amelyből megközelítőleg 10-12 millió fő él Európában. Indiából származnak, az 1300-as években érkeztek meg Északkelet Európába majd pedig Közép- és Nyugat-Európa területeit is meghódították. A populáció becsült nagyságát tekintve Magyarország a negyedik az európai országok közül, ahol a roma lakosság mérete eléri az 550-600 ezer főt. A populációban megmutatkozó egyedi sajátságok a roma populációval foglalkozó kutatások fokozatos növekedését idézte elő, és tette őket a genetikai kutatások célközösségévé. A roma populáció általános egészségi állapotának folyamatos monitorozása nehézségeket jelent, nemcsak a kutatások esetleges hiányosságai miatt, hanem az egyes országokban őket érintő társadalmi megkülönböztetések miatt is. A populációval folytatott vizsgálatok többek között fényt derítettek az általános halálozási ráta fokozatos emelkedésére, a négyszeres csecsemőhalálzásra és a populációban megjelenő specifikus, betegségekhez kapcsolódó mutációk meglétére is. A genetikai különbségeken túl, a fertőző betegségek gyakoriságában és a gyermekek egészségi státuszában is mutatkoznak eltérések a többi populációhoz képest. A fertőző betegségek jelentősen gyakoribban fordulnak elő és terjedési ütemük is gyorsabbnak mutatkozik. A gyermekek egészségi állapotát tekintve, a veleszületett betegségek típusaiban és az egyes, gyermekkorban jelentkező megbetegedések gyakoriságában is eltérések mutatkoznak más populációkhoz képest (Hajioff és mtsai 2000, Gresham és mtsai 2001, Kalaydjieva és mtsai 2001, Morar és mtsai 2004).

A populációgenetikai vizsgálatok főbb kérdései közé tartozik a roma populáció származásának, más európai populációktól való elkülönülésének vizsgálata is. A genetikai vizsgálatok egy része, illetve nyelvészeti elemzések alátámasztották a roma populáció indiai származását. Számos tanulmány bebizonyította, hogy a Magyarországon élő romák farmakogenetikailag releváns metabolizáló enzimek genetikai variánsainak tekintetében élesen elkülönülnek a magyar népességtől, alátámasztva ezzel eltérő származásukat (Sipeky és mtsai 2009, Sipeky és mtsai 2011, Sipeky és mtsai 2013). Mindezek alapján feltételezzük, hogy a roma populáció bizonyos betegségekre hajlamosabb lehet, vagy éppen ellenkezőleg védettnek bizonyulhat, mindehhez azonban genetikai háttér feltérképezésére van szükség.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk legfőbb célja, hogy a nem kódoló régiók fontos szerepére, jelentőségére világítsunk rá.

IL23R gén kapcsán autoimmun betegségekre hajlamosító a gén 3'UTR régiójában elhelyezkedő rs10889677, az intronikus rs1004819 és rs2201841, valamint az intergénikus rs11209032 SNP-k, ezen kívül az autoimmun betegségek szempontjából védő intronikus rs7517847 variáns tanulmányozását tűztük ki célul magyar és roma populáció vonatkozásában, vizsgálni kívántuk, hogy a két népcsoport tekintetében mutatkoznak-e jelentős genetikai eltérések, melyek hajlamosítottabbá vagy éppen védettebbé tehetik az adott populációt autoimmun betegségekre nézve.

További célunk volt, hogy a 6q21 kromoszóma régióban megtalálható, a *PRDMI* és *ATG5* gének között elhelyezkedő, sugárterápiával kezelt Hodgkin-limfómás betegekben másodlagos tumorokra hajlamosító rs4946728 és rs1040411 nem kódoló SNP-k genetikai eltéréseit megvizsgáljuk magyar és roma populáció vonatkozásában, és következtetéseket vonjunk le arra vonatkozólag, hogy a két népcsoport közül melyik kitettebb másodlagos malignitásnak.

Célként tűztük ki, hogy megvizsgáljuk az asztma tüneteinek súlyosbodásáért felelős *FCER2* gén rs28364072 nem kódoló farmakogenetikai szempontból viszont igen jelentős genetikai variánsát magyar és roma populációban, és megállapítsuk, hogy a roma populáció genetikai determináltsága mennyiben tér el a magyarokétól.

Vizsgálni kívántuk az *IL28B* gén rs12979860, valamint *IL10R* rs1800896 variánsait is, melyek szintén nem kódoló régióba esnek, hogy bírnak-e bármiféle hatással HCV fertőzött betegekben összehasonlítva az eredményeket egészséges kontrollokkal.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Vizsgált populációk

Eltérő számú magyar és roma DNS-sel dolgoztunk, valamennyi a Pécsi Tudományegyetem központi biobankjából származott, amely az országos biobank részét képezi.

Az *IL23R* gén rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs11209032, valamint rs7517847 SNP-k kapcsán 273 roma (103 férfi, 170 nő) és 253 magyar (104 férfi, 149 nő) személy DNS mintáját használtuk fel (Magyari és mtsai 2014).

Az *IL28B* gén rs12979860 és az *IL10R* rs1800896 SNP-k esetén a genetikai vizsgálatokba 748 HCV-fertőzött beteget (365 férfi, 383 nő, átlag életkor: 54±10 év) vontunk be. Közülük 420 beteget kezeltünk *pegilált interferon alfa 2a/2b* injekcióval (Pegasys, Hoffmann-La Roche Inc./Pegintron, SP Labo N. V. Belgium) 135–180 µg/1,0–1,5 µg/kg subcutan hetente), és per os *ribavirinnel (RBV)* (Copegus, Hoffmann-La Roche Inc./Rebetol, SP Labo N. V. Belgium), testsúlytól függően 1000–1200 mg/napi dózisban 24-72 héten át. A kezelés utáni követési időszak tartama 24 hét volt. A peginterferon- (P-) és RBV-kezelt (P/R) betegek közül 195 (46,4%) ért el tartós virológiai választ (sus tained virological response – SVR), vagyis 24 héttel a kezelés befejezése után HCV-RNS negativitást. Kontrollként 105 egészséges egyén (64 férfi, 41 nő, átlag életkor: 45±3 év) szolgált, önkéntes véradók normális májpróbákkal és negatív HBV-, HCV- és HIV-szerológiával. A krónikus hepatitis C diagnózisát >6 hónapon át fennálló kóros transzamináz- (GPT-) értéken vagy >F2 fibrosis, valamint az anti-HCV és HCV-RNS pozitivitás alapján állítottuk fel. Az anti-HCV kimutatása ELISA technikával, a HCV-RNS valós idejű reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakcióval (RT-PCR) történt. A HCV betegek 70%-ában készült percutan májbiopszia (Pár és mtsai 2013, Pár és mtsai 2014).

A *PRDMI* és *ATG5* gének közé lokalizálódó rs4946728 és rs1040411 SNP-eket tekintve 293 roma (124 férfi, 169 nő, átlag életkor: 55±1,02 év) és 289 magyar személy (166 férfi, 123 nő, átlag életkor: 37±1,00 év) DNS mintáját analizáltuk. Az egészséges roma és magyar mintáink genotípusait egymással és a Best (2011) által korábban vizsgált eset és kontroll minták eredményeivel vetettük össze (Best és mtsai 2011, Varszegi és mtsai 2013).

Best és munkatársai három eset és három kontroll csoportot (discovery, replication és combined) használtak GWAS tanulmányukban. (1) A „discovery” készlet 96 esetből (19 férfi, 77 nő) és 82 kontrollból (31 férfi, 51 nő) állt. Az eset csoportot tették ki azok a betegek, akik körében megfigyelhető volt másodlagos rosszindulatú daganat (SMN), míg a kontroll csoport

tagjai másodlagos rosszindulatú daganat-mentes kontrollok. Az eredmények reprodukálásához Best és kutatócsoportja egy 62 esetből (6 férfi, 56 nő) és 71 SMN-mentes kontrollból (14 férfi, 57 nő) álló független (2) „replication” készletet használt. A „discovery” és „replication” eset és kontroll mintákat összevonva létrehozott egy kombinált, úgynevezett (3) „combined” csoportot (158 eset és 153 kontroll). Fontos megjegyezni, hogy mind az eset, mind pedig a kontroll minták olyan európai eredetű személyektől származtak, akiket gyermekkorukban Hodgkin-limfómával diagnosztizáltak és mediastinalis sugárterápiával (25-40 Gy) kezelték alkiláló ágenszt tartalmazó kemoterápiával vagy anélkül, a kontroll személyeket pedig legalább 27 évig követték másodlagos malignitás irányába (Best és mtsai 2011).

Az *FCER2* rs28364072 SNP esetén 458 roma (206 férfi, 252 nő, átlag életkor: 46,4±18,4 év) és 397 magyar (222 férfi, 175 nő, átlag életkor: 37,8±12,6 év) egyéntől származó DNS mintát használtunk vizsgálatainkhoz (Szalai és mtsai 2014).

3.2. Molekuláris biológiai módszerek

A DNS-izolálást EDTA-val alvadásgátolt vérmintákból végeztük az alább részletezett kisózásos technika segítségével. A vérminták 4°C-os RBC lízispufferrel lettek kiegészítve 50 ml-es térfogatra centrifugacsőben, melyet 30 perces jeges inkubáció követett, közben 4-5-ször lettek megforgatva. Ezután 30 percig tartó centrifugálás (5000 rpm-en és 4°C-on), majd a felülúszó gondos eltávolítása következett. A térfogatot ismét kiegészítettük lízispufferrel és a fenti folyamatot még 4 alkalommal megismételtük. Az utolsó lépésnél 5 ml SE puffert (pH=8, 4,39g (75mmol) nátrium-klorid + 8,41g (25 mmol) Na-EDTA), 25 µl proteináz-K-t (10mg/ml) és 500 µl 10%-os SDS-t adtunk az üledékhez, majd vortexelést követően 37°C hőmérsékleten egy éjszakán át 200 rpm-en rázógépen inkubáltuk a mintákat. Másnap kiegészítettük az oldatot 3 ml telített nátrium-klorid-oldattal (6 M), majd 15 másodpercig tartó vortexelést követően 15 percig 3000 RPM-en centrifugáltuk. Majd a DNS-t tartalmazó felülúszót egy másik 50 ml térfogatú csőbe óvatosan átöntöttük és 40 ml térfogatra kiegészítettük 96%-os etanollal, majd 5-10 percig szobahőmérsékleten inkubáltuk, amíg a DNS ki nem csapódott. A kivált DNS-t egy Eppendorf-csőbe helyeztük, majd 200 ml 70%-os etanolt adtunk hozzá és 20 percig inkubáltuk, később az etanolt pipettával eltávolítottuk. Ezt követően a DNS-t 30 percig száradni hagytuk szobahőmérsékleten, majd hozzáadtunk 500 ml TE puffert (pH=8, 0,78 g Tris-HCl + 0.14 EDTA) a DNS-hez és egy éjszakán át 37°C-os hőmérsékleten inkubáltuk, így lehetővé tettük a DNS teljes beoldódását.

A DNS-analízis kiindulópontja a polimeráz láncreakcióval (PCR) végzett amplifikáció volt, mely standard módon az adott szekvenciára specifikus, szintetikus oligonukleotid primerek, dNTP, Taq polimeráz, puffer és genomiális DNS-templát alkalmazásával zajlott. A PCR termék további vizsgálata gélelektroforézissel, etídium-bromidos festéssel és UV megvilágítással történt. A polimeráz láncreakción kívül, restriktív fragmenthossz polimorfizmus (RFLP) vizsgálatot végeztünk az IL23R receptor gén 3'UTR régiójában található eltérés meghatározásához.

Az *IL23R* eltérései során a következő primereket alkalmaztuk: rs10889677 SNP esetén a forward primer: 5'-ATC GTG AAT GAG GAG TTG CC-3', a reverse primer: 5'-TGT GCC TGT ATG TGT GAC CA-3'; rs1004819 SNP esetén a forward primer: 5'- GCA TTC TAG GAC CGT TTT GG-3', a reverse primer: 5'-ATC TGG TGG AAA TAT GTG AAA CCT A-3'; rs2201841 SNP esetén a forward primer: 5'-GGC AAA AGG GAA TTG AGA GG-3', a reverse primer: 5'-GGC CTA TGA TTA TGC TTT TTC CTG-3'; rs11909032 SNP esetén a forward primer: 5'-TTG TTA CTG GAG TTA AAC CTC TTG C-3', a reverse primer: 5'-AGG AAT AAT TGC TGA GAT GCA ATG-3'; rs7517847 SNP esetén a forward primer: 5'-AAA CAT TGA CAT TCC CTT CAT AC-3', a reverse primer: 5'-GAA ATG AGT CAC CAA TAA TCC AC-3' volt. A PCR reakció kivitelezése 35 cikluson keresztül a következő paraméterekkel történt: denaturáció 95°C-on 30 mp, primerkötődés 60°C-on 45 mp, polimerizáció 72°C-on 45 mp, majd a ciklusok végén végső lánchosszabbítás 72°C-on 5 percig. A PCR termék emésztése allélspecifikus restriktív endonukleázzal történt.

Az rs10889677 polimorfizmus 470 bp nagyságú PCR termékének emésztéséhez MnlI restriktív endonukleázt alkalmaztunk. 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 hosszúságú szakaszok szerint alakult. Az rs1004819 variáns 270 bp méretű PCR termékének emésztéséhez a TaaI enzimet alkalmaztunk. 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 rs2201841 polimorfizmus esetén a 420 bp méretű termék emésztéséhez HpyF3I enzimet használtunk. 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 rs11209032 variáns 265 bp hosszúságú PCR termékének emésztéséhez BseMI restriktív endonukleázt alkalmaztunk. 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. Az rs7517847 variáns 530 bp hosszúságú PCR termékének emésztése során BseMII restrikciós endonukleázt alkalmaztuk. 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 (Magyari és mtsai 2014).

Az *IL28B* rs12979860 SNP-t Custom Taqman SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Life Technologies, Foster, CA, USA) segítségével határoztuk meg, a használati utasítás szerint. *IL10R* rs1800896 SNP esetén a következő primereket alkalmaztuk: a forward primer 5'-AAG ACA ACA CTA CTA AGG CT-3', a reverse primer 5'-TAA ATA TCC TCA AAG TTC C-3' volt. A PCR reakció kivitelezése 35 cikluson keresztül a következő paraméterekkel történt: denaturáció 95°C-on 30 mp, primerkötődés 60°C-on 45 mp, polimerizáció 72°C-on 45 mp, majd a ciklusok végén végső lánchosszabbítás 72°C-on 5 percig. A PCR termék emésztése allélspecifikus restrikciós endonukleázzal történt. Az EcoNI enzim az 584 bp nagyságú PCR terméket 315 és 279 bp hosszúságú bandekre vágta homozigóta gyakori allél esetén (GG). Heterozigótákban (GA) 310, 280, 252 és 28 bp hosszúságú bandek voltak elkülöníthetőek. Homozigóta ritka allél esetén (AA) 310, 252 és 28 bp nagyságú fragmentek voltak láthatóak a gélben (Pár és mtsai 2013, Pár és mtsai 2014).

A *PRDMI* és *ATG5* gének között elhelyezkedő 6q21 kromoszómán megtalálható rs4946728 és rs1040411 SNP-eket Custom Taqman SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Life Technologies, Foster, CA, USA) segítségével határoztuk meg, a használati utasítás szerint (Varszegi és mtsai 2013).

Az *FCER2* rs28364072 SNP esetén szintén Custom Taqman SNP Genotyping Assayst (Applied Biosystems, Life Technologies, Foster, CA, USA) alkalmaztunk a megadott kondíciók szerint (Szalai és mtsai 2014).

3.3. Statisztikai elemzés

A populációk és a vizsgált genetikai variánsok között fennálló összefüggések feltárására χ^2 -tesztet és regressziós analízist alkalmaztunk SPSS 20.0 programcsalád felhasználásával.

4. EREDMÉNYEK

4.1. *IL23R* gén

Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás a Hardy-Weinberg egyensúlyt tükrözte. *IL23R* rs10889677 AA (24,5% vs. 5,93%), rs1004819 AA (24,2% vs. 9,49%), rs2201841 CC (20,5% vs. 6,32%), valamint rs11209032 AA (19,0% vs. 9,49% $p < 0,5$) hajlamosító homozigóta genotípus frekvenciája szignifikánsan magasabb volt a roma csoportban a magyarokhoz képest. Az rs10889677A (48,5% vs. 29,8%), rs1004819A (47,9% vs. 30,2%), rs2201841C (46,1% vs. 28,9%) és rs11209032A (43,2% vs. 33,2% $p < 0,05$) minor allél frekvenciák szintén szignifikánsan emelkedettebbek voltak a roma populációban a magyarokkal való összevetés során. Az rs7517847 variáns védő GG homozigóta genotípus frekvenciája (5,13% vs. 16,2%), valamint a minor G allél frekvencia (28,9% vs. 43,5% $p < 0,05$) a romáknál szignifikánsabban alacsonyabbnak mutatkozott a magyar populációhoz képest (1. táblázat) (Magyari és mtsai 2014).

1. táblázat: Az *IL23R* gén variánsai által meghatározott genotípus megoszlások és allél frekvenciák a vizsgált roma és magyar csoportokban.

	Roma (273)	Magyar (253)
IL23R genotípus		
IL23R rs10889677		
CC	75 (27,5%)	117 (46,2%)
CA	131 (48,0%)	121 (47,8%)
AA	67 (24,5%)*	15 (5,93%)
A allél frekvencia	48,5%*	29,8%
IL23R rs1004819		
GG	77 (28,2%)	124 (49,0%)
GA	130 (47,6%)	105 (41,5%)
AA	66 (24,2%)*	24 (9,49%)
A allél frekvencia	47,9%*	30,2%
IL23R rs2201841		
TT	77 (28,2%)	123 (48,6%)
TC	140 (51,3%)	114 (45,1%)
CC	56 (20,5%)*	16 (6,32%)
C allél frekvencia	46,1%*	28,9%
IL23R rs11209032		
GG	89 (32,6%)	109 (43,1%)
GA	132 (48,4%)	120 (47,4%)
AA	52 (19,0%)*	24 (9,49%)
A allél frekvencia	43,2%*	33,2%
IL23R rs7517847		
TT	129 (47,3%)	74 (29,2%)
TG	130 (47,6%)	138 (54,5%)
GG	14 (5,13%)*	41 (16,2%)
G allél frekvencia	28,9%*	43,5%

* $p < 0,05$ vs. magyar

4.2. *IL28B* és *IL10R* gének

Az egészséges populáció és a HCV-betegek *IL28B* genotípus frekvencia megoszlását vizsgálva kimutattuk, hogy a CC genotípus szignifikánsan ritkábban fordult elő a betegekben, mint a kontrollban, ami a CC genotípus védőhatására utalt. Ugyanakkor a CT heterozigóta genotípus és a T-allél gyakoribb volt a HCV-betegekben, ami a T-allél hajlamosító szerepét jelezte (2. táblázat). A P/R kezelt *IL28B* CC genotípusú betegek magasabb arányban értek el virológiai gyógyulást (SVR), mint a CT genotípusú (58,6% vs. 40,8%, $p = 0,002$) vagy a T-allélt hordozó betegek (41,8%, $p = 0,002$) (3. táblázat) (Pár és mtsai 2013, Pár és mtsai 2014).

IL10R esetén a GG genotípus alacsonyabb frekvenciával volt jelen a HCV betegcsoportban összehasonlítva az eredményeket a kontroll csoporttal. Az A allél gyakorisága viszont emelkedett volt a betegekben a kontrollokhoz képest (4. táblázat). Azok között a P/R kezelt betegek között, akik elérték az SVR-t, a GG genotípus magasabb frekvenciát mutatott, mint az AA genotípus (57/178, 32,0% vs 31/178, 17,4% OR: 1.84). A GG genotípusú betegben az SVR arány 42,2% (59/125) a GA-val rendelkezőkben 47,4%, az AA genotípusúakban 39,7% volt. Akik az A allél hordozták, azoknál elérte a 46,4%-ot (Pár és mtsai 2014).

2. táblázat: *IL28B* genotípusok megoszlása egészséges egyénekben és krónikus hepatitis C-vírusfertőzött betegekben.

		HCV1 (n=748)	Kontroll (n=105)
<i>IL28B</i> genotípus			
rs12979860	CC	195 (26,1%)*	54 (51,4%)
	CT	411 (54,9%)*	39 (37,1%)
	TT	142 (19,0%)	12 (11,4%)
	T allél frekvencia	553 (73,9%)*	51 (48,6%)

3. táblázat: Tartós virológiai válasz (SVR) előfordulása pegilált interferon- és ribavirininterápia hatására különböző *IL28B* genotípusú krónikus hepatitis C-vírusfertőzött betegekben.

<i>IL28B</i> genotípus	Kezelték	SVR (virologiailag gyógyultak)	
	n	Betegek száma	%
CC	116	68	58,6
CT	228	93	40,8
TT	76	34	44,7
T-allél (nem CC genotípus)	304	127	41,8

IL28B CC vs. CT OR: 2,057 (1,305–3,236), p = 0,002*

IL28B CC vs. TT OR: 1,751 (0,975–3,134), p = 0,059

IL28B CC vs. T (nem CC genotípus) OR: 1,976 (1,263–3,058), p = 0,002

4. táblázat: *IL10R* genotípusok megoszlása egészséges egyéneknél és krónikus hepatitis C-vírusfertőzött betegekben.

<i>IL10R</i> genotípus		HCV1	Kontroll
		(n=672)	(n=92)
rs1800896	GG	214 (31,8%)*	48 (52,2%)
	GA	333 (49,6%)	32 (34,8%)
	AA	125 (18,6%)	12 (13,0%)
	A allél frekvencia	458 (68,15%)*	44 (47,8%)

4.3. *PRDMI-ATG5* gének közötti régió

A *PRDMI-ATG5* régió két nem kódoló variánsát vizsgálva (rs4946728 és rs1040411) a roma és a magyar populáció között nem találtunk szignifikáns különbséget a hajlamosító allélfrekvenciák és az egyes genotípusok tekintetében. A roma és magyar minták hajlamosító variánsainak gyakorisága (rs4946728; C és rs1040411; A) összevetve Best „replication”, „discovery” és „combined” kontroll csoportjainak ugyanezen variánsaival szintén nem mutattak statisztikailag szignifikáns különbséget (Best és mtsai 2011, Varszegi és mtsai 2013).

Az rs4946728 SNP esetén a hajlamosító C allél homozigóta hordozásának gyakorisága szignifikánsan emelkedett az általunk vizsgált roma és magyar populációs mintákban, összehasonlítva a Best által vizsgált „discovery” és „combined” kontroll csoporttal. Emellett a roma populációs mintákban az rs4946728 polimorfizmus heterozigóta hordozásának frekvencia értéke szignifikánsan magasabb volt, mint a korábban Best által leírt „replication”, „discovery” és „combined” kontroll minták esetén. Továbbá a hajlamosító C allél jelentős akkumulációja volt megfigyelhető mind a magyar, mind pedig a roma csoportban, összehasonlítva az allélfrekvencia értékeket a „discovery” és „combined” kontroll mintákkal (79,4% és 83,5% vs. 59,1% és 63,7%, $p < 0,05$) (5. táblázat) (Best és mtsai 2011, Varszegi és mtsai 2013).

A *PRMDI* rs1040411 homozigóta hajlamosító AA genotípus roma és magyar mintákban is szignifikánsan magasabbnak bizonyult, összehasonlítva Best és munkatársai „discovery” és „combined” kontroll mintáival. Statisztikailag szignifikáns eredményt kaptunk az rs1040411 polimorfizmus hajlamosító A allélfrekvenciájának tekintetében magyar és roma mintáinkat vizsgálva szemben a „discovery” kontroll csoporttal (56,4% és 55,8% vs. 39,6%; $p < 0,05$), míg a „combined” kontroll csoport hajlamosító allélfrekvencia értéke csak a magyar mintákkal összehasonlítva mutatott szignifikáns különbséget (56,4% vs. 44,1%; $p < 0,05$) (6. táblázat) (Best és mtsai 2011, Varszegi és mtsai 2013).

Roma és magyar mintáinkat Best és munkatársai eset csoportjaival való összehasonlítása után az rs4946728 és az rs1040411 polimorfizmusok esetén nem észleltünk szignifikáns különbséget sem a „replication”, „discovery” sem pedig a „combined” csoporttal szemben (Best és mtsai 2011, Varszegi és mtsai 2013).

5. táblázat: Az rs4946728 polimorfizmus genotípus és hajlamosító allélfrekvencia eloszlása roma és magyar populációs mintákban, összehasonlítva Best eset és kontroll csoportjaival.

rs4946728				
Csoport	Genotípus			Hajlamosító (C) allél frekvenciája (%)
	A/A (n)	A/C (n)	C/C (n)	
Roma	7 ^{abc}	78 ^{abc}	194 ^{ac}	83,5 ^{ac}
Magyar	7 ^{abc}	100	170 ^{ac}	79,4 ^{ac}
Discovery eset ^f	2	23	71	86,0
Replication eset ^f	1	17	43	84,4
Combined eset ^f	3	40	114	85,3
Discovery kontroll ^f	12	43	27	59,1
Replication kontroll ^f	6	32	33	69,1
Combined kontroll ^f	18	75	60	63,7

^a p<0,05 vs. „discovery” kontroll

^b p<0,05 vs. „replication” kontroll

^c p<0,05 vs. „combined” kontroll

^d p<0,05 vs. „discovery” eset

^e p<0,05 vs. „combined” eset

^f Genotípus és allélfrekvencia adatok Best és mtsai nyomán (Best és mtsai 2011).

6. táblázat: Az rs1040411 polimorfizmus genotípus és hajlamosító allélfrekvencia eloszlása roma és magyar populációs mintákban, összehasonlítva Best eset és kontroll csoportjaival.

rs1040411				
Csoport	Genotípus			Hajlamosító (A) allél frekvenciája (%)
	A/A (n)	A/G (n)	G/G (n)	
Roma	84 ^{ac}	140	52 ^{acde}	55,8 ^a
Magyar	84 ^{ac}	141	49 ^{acd}	56,4 ^{ac}
Discovery eset ^f	42	47	7	68,2
Replication eset ^f	22	30	9	60,6
Combined eset ^f	64	77	16	65,3
Discovery kontroll ^f	10	45	27	39,6
Replication kontroll ^f	18	33	19	49,3
Combined kontroll ^f	28	78	46	44,1

^a p<0,05 vs. „discovery” kontroll

^b p<0,05 vs. „replication” kontroll

^c p<0,05 vs. „combined” kontroll

^d p<0,05 vs. „discovery” eset

^e p<0,05 vs. „combined” eset

^f Genotípus és allélfrekvencia adatok Best és mtsai nyomán (Best és mtsai 2011).

4.4. *FCER2* gén

A vizsgált *FCER2* gén intronikus T2206C variánsát tekintve szignifikáns különbséget észleltünk a homozigóta CC genotípusú roma és magyar (2,8% vs. 5,8%) populációs mintákat összehasonlítva ($p=0,032$). A homozigóta 2206CC genotípus romákban fele akkora gyakorisággal sem volt jelen, mint a magyar mintákban. A hajlamosító C allél frekvenciája közel azonos gyakorisággal volt észlelhető a két vizsgált populációban (24,8% vs. 24,6%) (7. táblázat) (Szalai és mtsai 2014).

7. táblázat: *FCER2* genotípusok és minor allél frekvencia megoszlása egészséges roma és magyar mintákban.

		Roma (n=458)	Magyar (n=397)
<i>FCER2</i> genotípus			
rs28364072	TT	244 (53,3%)	225 (56,7%)
	TC	201 (43,9%)	149 (37,5%)
	CC	13 (2,8%)*	23 (5,8%)
	C allél frekvencia	24,8%	24,6%

* $p<0,05$ vs. magyar

5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

A DNS jelentőségének megismerését követően évtizedekig a fehérjét kódoló szakaszainak mind részletesebb feltárása állt a kutatások középpontjában, miközben a genom jelentős részét, több mint 98%-át kitevő, nem kódoló DNS szekvenciákat evolúciós maradványnak, vagyis feleslegesnek tartották („junk DNA“, azaz „hulladék DNS“). Kiderült azonban, hogy ezek a szakaszok igenis fontos jelentőséggel bírnak, az emberi genom zöme nem kódoló (pszeudogén, gén fragmentum, intron és le-nem-fordítódó), illetve génen kívüli, gének közötti ún. extragénikus szekvencia (Stansfield 1997, Watson 2004, Passage 2007, Szeberényi 2011, Schaaf és mtsa 2013).

Az extragénikus szakaszok nagy hányada, kb. 80%-a egyedi vagy kis kópiaszámban előforduló, kisebb része erősen ismétlődő, repetitív. Az erősen ismétlődő szakaszok kétfélek lehetnek, tandem ismétlődő szakaszok és szétszórt repetitív szekvenciák (Stansfield 1997, Watson 2004, Passage 2007, Szeberényi 2011, Schaaf és mtsa 2013).

A tandem ismétlődések rövid DNS-szakaszok, amelyek csak bizonyos kromoszóma szegmensekben fordulnak elő. Három alosztályuk van: szatellita DNS, miniszatellita DNS, mikroszatellita DNS. A tandem ismétlődések szakaszai befolyásolják a szomszédos gének aktivitását. Az ismétlődések határozzák meg ugyanis, hogy mennyire szorosan csavarodik fel a DNS a nukleoszómáknak nevezett különleges alakzatokba, és ez a becsomagolási szerkezet szabja meg azt, hogy milyen mértékben lehet aktiválni a géneket (Passage 2007, Szeberényi 2011, Schaaf és mtsa 2013).

Gének szintjén az intronok és a le nem fordítódó szakaszok a legfontosabbak. Az intronok alkotják a DNS legkiterjedtebb részét. Mindez arra enged következtetni, hogy az intronok szerteágazó biológiai funkcióival rendelkeznek, szabályozási és strukturális célok. Az 5' UTR régió pl. szükséges az mRNS riboszómához való kapcsolódásához, ezáltal kulcs szereplője a normál fehérjeszintézisnek, ha ebben a régióban mutáció következik be, az módosíthatja az egész folyamatot, vagy egyes részeit (Passage 2007, Szeberényi 2011, Schaaf és mtsa 2013).

Génmutációk esetében nemcsak a mutáció kiterjedése, tehát az érintett DNS szakasz hossza fontos, hanem a helye is. Nem mindegy, hogy a mutáció kódoló vagy nem kódoló szakaszban vagy éppen a kettő határán található-e. Utóbbi esetben ún. splicing mutációról van szó, ugyanis az exon-intron határ szekvenciái fontos szerepet játszanak az intron kihurkolódásában, a lasszó konfiguráció létrejöttében, s ezzel spliceosoma működésében. A

splicing mutáció nyomán elveszhet egy exon, vagy előfordul, hogy egy intron lefordítódik, mindezek eredményeképpen hibás fehérje fog képződni. (Szeberényi 2011).

Minezek alapján elmondható, hogy a nem-kódoló régiók igen fontos szerepkörrel bírnak, mutációik számos betegség kialakításában is részt vesznek. A dolgozatban 10 SNP került tárgyalásra, ezek közül egy 3'UTR régióban helyezkedik el (*IL23R* rs10889677), hat intronikus (*IL23R* rs1004819, rs2201841, rs7517847; *IL28B* rs12979860; *IL10R* rs1800896; *FCER2* rs28364072), három pedig intergénikus, két gén által közrezárt nem kódoló régióban helyezkedik el (*IL23R-IL12R β 1* rs11209032; *PRDMI-ATG5* rs4946728, rs1040411). Célunk az volt, hogy ezen eltéréseket megvizsgáljuk roma és magyar populációban (*IL28B* és *IL10R* esetén HCV fertőzött betegek és kontrollok képezték a vizsgálat tárgyát), és következtetéseket vonjunk le arra vonatkozólag, hogy melyik népcsoport hajlamosítottabb az adott betegség kialakulása szempontjából.

IL23R rs10889677, rs1004819, rs11209032 SNP-k esetén a minor A allél és az AA homozigóta genotípus, míg rs2201841 SNP esetén a minor C allél és a CC homozigóta genotípus frekvencia volt szignifikánsan magasabb a roma csoportban a magyarokhoz képest, így ezeknek az SNP-nek a hordozása magasabb rizikót mutat autoimmun betegségek kialakulására a roma népcsoportban. *IL23R* rs7517847 SNP esetén a minor G allél és a GG homozigóta genotípus frekvencia mutatkozott szignifikánsan alacsonyabbnak a roma populációban a magyarokkal való összevetés során, mely alapján valószínűsíthetjük, hogy ennek a variánsnak a hordozása esetén a roma populáció védettebb autoimmun betegségek kialakulásával szemben.

IL28B rs12979860 esetén a HCV betegcsoport szignifikánsan alacsonyabb C allél és CC genotípus frekvenciát mutatott, ebből az szűrhető le, hogy ennek a variánsnak a megléte véd HCV kialakulása ellen. *IL10R* esetén a HCV betegcsoportban a G allél és a GG genotípus hordozása mutatkozott alacsonyabbnak, így valószínűsíthető, hogy akik ezt az eltérést hordozzák védettebbek HCV kialakulásával szemben.

Sugárterápiával kezelt Hodgkin-limfómás betegekben másodlagos tumorokra hajlamosító a *PRDMI-ATG5* gének közötti régió rs4946728 és rs1040411 nem kódoló SNP-it vizsgálva nem találtunk szignifikáns különbséget a roma és a magyar populáció között sem az allélfrekvenciák sem a genotípusok szintjén összevetve a két csoport eredményeit. Így megállapítható, hogy a két népcsoport közel azonos kitettséggű másodlagos malignitásnak sugárterápiát követően.

Farmakogenetikai szempontból igen fontos *FCER2* rs28364072 SNP esetén a hajlamosító homozigóta CC genotípus szignifikánsan alacsonyabb volt roma populációban a

magyarokhoz képest. Így e variáns tekintetében elmondhatjuk, hogy magyar populációban a receptor fehérje csökkent expressziója, ez által az emelkedett IgE szint és az ezzel együtt járó gyulladásos tünetek súlyosbodása gyakrabban állhat a magyar asztmás betegek betegségének hátterében, mely részben magyarázhatja a konvencionális gyógyszeres terápia csökkent hatékonyságát, mint romák esetében.

A nem kódoló régiók tehát igen fontosak, kiemelt jelentőségük van egyes betegségekre való hajlamosítás tekintetében, valamint farmakogenetikai szempontból is, az egyes eltérések a gyógyszermetabolizmust, ezáltal a terápiás választ befolyásolhatják. Egyes népcsoportok között jelentős különbségek lehetnek mindezek tekintetében, a disszertáció mondanivalója is erre a tényre világít rá.

6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Autoimmun betegségekkel kapcsolatba hozható *IL23R* gén rs10889677, rs1004819, rs2201841, rs7517847 és rs11209032 SNP-it tanulmányoztuk 273 roma és 253 magyar személy DNS mintájának bevonásával. *IL23R* rs10889677, rs1004819, rs2201841 és rs11209032 SNP-k esetén a minor allél frekvenciák és a homozigóta gyakori genotípusok szignifikánsan emelkedettebbek voltak a roma populációban a magyarokhoz képest, így ezeknek a variánsoknak a hordozása hajlamosítottabbá teszi a roma populációt autoimmun betegségek kialakulására. *IL23R* rs7517847 SNP esetén a minor G allél és a GG homozigóta genotípus frekvenciája szignifikánsan csökkentebb volt a roma populációban a magyarokkal való összehasonlítás során, mely alapján valószínűsíthetjük, hogy ennek a variánsnak a hordozása védettebbé teszi a roma populációt autoimmun betegségek kialakulásával szemben.

2. Az *IL28B* gén rs12979860 SNP esetén 748 HCV-fertőzött betegről származó és 105 kontroll, míg *IL10R* rs1800896 SNP-k esetén 672 HCV betegről származó és 92 kontroll DNS mintát vizsgáltunk. *IL28B* rs12979860 SNP esetén a HCV betegcsoport szignifikánsan alacsonyabb C allél és CC genotípus frekvenciát mutatott, így ennek a variánsnak hordozása védő hatásúnak bizonyul HCV kialakulásával szemben. *IL10R* esetén a HCV betegcsoportban a G allél és a GG genotípus hordozása mutatkozott szignifikánsan alacsonyabbnak, ezért akik ezt az eltérést hordozzák szintén védettebbek HCV-vel szemben.

3. Sugárterápiával kezelt Hodgkin-limfómás betegekben másodlagos tumorokra hajlamosító *PRDM1* és *ATG5* régiók között elhelyezkedő rs4946728 és rs1040411 nem kódoló SNP-eket megvizsgálva 293 roma és 289 magyar személy DNS mintáján, azt tapasztaltuk, hogy a roma és a magyar populáció nem mutat szignifikáns különbségeket sem minor allélfrekvenciák, sem az egyes genotípusok szintjén. Ezért valószínűsíthető, hogy a két népcsoport közel azonos kitétségű másodlagos malignitásnak.

4. Farmakogenetikai szempontból fontos, az asztma tüneteinek súlyosbodásáért felelőssé tehető *FCER2* gén rs28364072 SNP-jét megvizsgálva 458 roma és 397 magyar populációs DNS mintán azt tapasztaltuk, hogy a roma populációban szignifikánsan alacsonyabb a kockázati CC homozigóta genotípus frekvenciája, mint a magyarokban. Magyaroknál az emelkedett CC homozigóta genotípus frekvencia alapján valószínűsíthető, hogy az asztmás betegségek előfordulási gyakorisága magasabb lesz, mint a romáknál.

7. ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

Varszegi D, Duga B, Melegh BI, Sumegi K, Kisfali P, Maasz A, Melegh B. Hodgkin Disease Therapy Induced Second Malignancy Susceptibility 6q21 Functional Variants in Roma and Hungarian Population Samples. *Pathol Oncol Res.* 2013 Dec 5. [Epub ahead of print] **IF: 1,555**

Magyari L, **Varszegi D**, Sarlos P, Jaromi L, Melegh BI, Duga B, Kisfali P, Kovesdi E, Matyas P, Szabo A, Szalai R, Melegh B. Marked differences of haplotype tagging SNP distribution, linkage, and haplotype profile of IL23 receptor gene in Roma and Hungarian population samples. *Cytokine.* 2014 Feb;65(2):148-52. **IF: 2,518**

Par A, Par G, Tornai I, Szalay F, **Varszegi D**, Frater E, Papp M, Lengyel G, Feher J, Varga M, Gervain J, Schuller J, Nemes Z, Peterfi Z, Tusnadi A, Hunyady B, Haragh A, Szinku Z, Vincze A, Szereday L, Kisfali P, Melegh B. IL28B and IL10R -1087 polymorphisms are protective for chronic genotype 1 HCV infection and predictors of response to interferon-based therapy in an East-Central European cohort. *BMC Res Notes.* 2014 Jan 8;7(1):12. **IF: 1,390**

Par A, Par G, Tornai I, Szalay F, **Varszegi D**, Frater E, Papp M, Lengyel G, Feher J, Varga M, Gervain J, Schuller J, Nemes Z, Peterfi Z, Tusnadi A, Hunyady B, Haragh A, Szinku Z, Palinkás L, Berki T, Vincze A, Kisfali P, Melegh B. [IL28B CC genotype: a protective factor and predictor of the response to interferon treatment in chronic hepatitis C virus infection]. *Orv Hetil.* 2013 Aug 11;154(32):1261-8.

Szalai R, Matyas P, **Varszegi D**, Melegh M, Magyari L, Jaromi L, Sumegi K, Duga B, Kovesdi E, Hadzsiev K, Melegh B. Admixture of beneficial and unfavourable variants of GLCCI1 and FCER2 in Roma samples can implicate different clinical response to corticosteroids *Mol Biol Rep* **IF: 2,506**

Értekezés alapjául szolgáló közlemények impakt faktora: 7,969

CSATLAKOZÓ KÖZLEMÉNYEK

Sarlos P, **Varszegi D**, Csongei V, Magyar L, Jaromi L, Nagy L, Meleg B. Susceptibility to ulcerative colitis in Hungarian patients determined by gene-gene interactions. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):219-27. **IF: 2,547**

Marek E, Dergez T, D'cruz G, Bozsa S, Cseh A, Szilard I, Benczik M, Kiss I, **Varszegi D**, Vilagi S, Ember I, Gocze P. Human papillomavirus infections among Hungarian female sex workers. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014 Jan;23(1):65-75. **IF: 1,308**

Szigeti R, Chao SC, **Varszegi D**, Czako M, Kosztolanyi G, Kellermayer R. [The first genetically supported case of chronic benign pemphigus (Hailey-Hailey disease in Hungary)]. *Orv Hetil*. 2005 Sep 11;146(37):1933-5.

Harangi F, **Varszegi D**, Schneider I, Zombai E. Complete recovery from juvenile pemphigus vulgaris. *Pediatr Dermatol*. 2001 Jan-Feb;18(1):51-3. **IF: 1,041**

Nyul Z, Harangi F, **Varszegi D**, Zombai E. Vesicobullous lesions in a child. Bullous pemphigoid (BP). *Arch Dermatol*. 1997 Jun;133(6):776-7, 779-80. **IF: 2,714**

Harangi F, **Varszegi D**, Szucs G. Asymmetric periflexural exanthem of childhood and viral examinations. *Pediatr Dermatol*. 1995 Jun;12(2):112-5. **IF: 1,041**

Összesített impakt faktor: 16,620

8. IRODALOMJEGYZÉK

Abe H, Hayes CN, Ochi H, Maekawa T, Tsuge M, Miki D, Mitsui F, Hiraga N, Imamura M, Takahashi S, Kubo M, Nakamura Y, Chayama K. IL28 variation affects expression of interferon stimulated genes and peg-interferon and ribavirin therapy. *J Hepatol.* 2011 Jun;54(6):1094-101.

Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Jul;15(7):1090-100.

Adams MJ, Constine LS, Lipshultz SE. Late effects of therapy for Hodgkin's lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2007;2(3):143-50.

Adams SM, Bornemann PH. Ulcerative colitis. *Am Fam Physician.* 2013 May 15;87(10):699-705.

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 Jan 17;278(3):1910-4.

Andrews J, Goulston K. Inflammatory bowel disease--its history, current status and outlook. *Med J Aust.* 1994 Feb 21;160(4):219-23.

Balagopal A, Thomas DL, Thio CL. IL28B and the control of hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2010 Dec;139(6):1865-76.

Banning M. The principles of inflammation in the development of rheumatoid arthritis. *Br J Nurs.* 2005 Mar 10-23;14(5):277-83.

Barrera JM, Bruguera M, Ercilla MG, Gil C, Celis R, Gil MP, del Valle Onorato M, Rodés J, Ordinas A. Persistent hepatitis C viremia after acute self-limiting posttransfusion hepatitis C. *Hepatology.* 1995 Mar;21(3):639-44.

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.

Benseler SM, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Apr;52(2):443-67.

Best T, Li D, Skol AD, Kirchhoff T, Jackson SA, Yasui Y, Bhatia S, Strong LC, Domchek SM, Nathanson KL, Olopade OI, Huang RS, Mack TM, Conti DV, Offit K, Cozen W, Robison LL, Onel K (2011) Variants at 6q21 implicate PRDM1 in the etiology of therapy-induced second malignancies after Hodgkin's lymphoma. *Nat Med*. 2011;17(8):941-3.

Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet*. 1998;7(10):1537-45.

Bin C, Zhirong Z, Xiaoqin W, Minhu C, Mei L, Xiang G, Baili C, Pinjin H. Contribution of rs11465788 in IL23R gene to Crohn's disease susceptibility and phenotype in Chinese population. *J Genet*. 2009;88:191-196.

Bjerke JR, Krogh HK, Matre R. Characterization of Mononuclear Cell Infiltrates in Psoriatic Lesions. *J Invest Dermatol*. 1978; 71:340-343.

Bonkovsky HL, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Feb;44(2):159-82.

Boivin JF, Hutchison GB, Zauber AG, Bernstein L, Davis FG, Michel RP, Zanke B, Tan CT, Fuller LM, Mauch P. Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst*. 1995 May 17;87(10):732-41.

Bosnjak B, Stelzmueller B, Erb KJ, Epstein MM. Treatment of allergic asthma: modulation of Th2 cells and their responses. *Respir Res*. 2011 Aug 25;12:114.

Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007; 369:1379-1390.

Brennan MT, Valerin MA, Napeñas JJ, Lockhart PB. Oral manifestations of patients with lupus erythematosus. *Dent Clin North Am.* 2005 Jan;49(1):127-41.

Carde P. Hodgkin's disease. Diagnostic procedures. *Baillieres Clin Haematol.* 1996 Sep;9(3):479-501.

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 large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet.* 2007 Feb;80(2):273-90.

Carneiro VL, Lemaire DC, Bendicho MT, Souza SL, Cavalcante LN, Angelo AL, Freire SM, Mendes CM, Santana N, Lyra LG, Lyra AC. Natural killer cell receptor and HLA-C gene polymorphisms among patients with hepatitis C: a comparison between sustained virological responders and non-responders. *Liver Int.* 2010 Apr;30(4):567-73.

Cervera R, Doria A, Amoura Z, Khamashta M, Schneider M, Guillevin L, Maurel F, Garofano A, Roset M, Perna A, Murray M, Schmitt C, Boucrot I. Patterns of systemic lupus erythematosus expression in Europe. *Autoimmun Rev.* 2014 Jun;13(6):621-9.

Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, Vannier E, Lonnemann G, Angel JB, Kennedy JS, Rabson AR, Wolff SM, Dinarello CA. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. Inhibition of inflammatory cytokine production and immune responses. *J Immunol.* 1995;154:5492-5499.

Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, Vrabie CD. Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Maedica (Buchar).* 2011;6(4):330-6.

Conrad K, Roggenbuck D, Laass MW. Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):463-6.

Cornec D, Saraux A, Devauchelle-Pensec V, Clodic C, Pers JO. The future of B cell-targeted therapies in Sjögren's syndrome. *Immunotherapy.* 2013 Jun;5(6):639-46.

Cote GM, Canellos GP. Can low-risk, early-stage patients with Hodgkin lymphoma be spared radiotherapy? *Curr Hematol Malig Rep.* 2011;6(3):180-6.

Crispín JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kyttaris VC, Juang YT, Tsokos GC. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med.* 2010;16(2): 47–57.

Croxford AL, Mair F, Becher B. IL-23: one cytokine in control of autoimmunity. *Eur J Immunol.* 2012 Sep;42(9):2263-73.

Danese S, Fiocchi C. Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006;12:4807-4812.

Deniz G, Erten G, Küçüksezer UC, Kocacik D, Karagiannidis C, Aktas E, Akdis CA, Akdis M. Regulatory NK cells suppress antigen-specific T cell responses. *J Immunol.* 2008; 180:850-857.

Deretic V. Links between autophagy, innate immunity, inflammation and Crohn's disease. *Dig Dis,* 2009,27:246–251.

Dr. Berki Tímea, Dr. Boldizsár Ferenc, Dr. Szabó Mariann, Dr. Talabér Gergő, Dr. Varcza Zoltán. *Jelátvitel, Orvosi biotechnológia,* 2011.

Dr. Kovács Ágota. *Gyulladásos bélbetegségek, colitis ulcerosa és Crohn-betegség.* SpringMed Kiadó. 2005.

Dr. Magyar Pál. *Anti-IgE-terápia: újabb lehetőség az allergiás asthma kezelésére.* *Lam* 2006;16(11):949-54.

Dubinsky MC, Wang D, Picornell Y, Wrobel I, Katzir L, Quiros A, Dutridge D, Wahbeh G, Silber G, Bahar R, Mengesha E, Targan SR, Taylor KD, Rotter JI; Western Regional Research Alliance for Pediatric IBD. IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007 May;13(5):511-5.

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.

Dustin LB, Rice CM. Flying under the radar: the immunobiology of hepatitis C. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:71–99.

Endo K, Shiga H, Kinouchi Y, Shimosegawa T. [Inflammatory bowel disease: IBD]. *Rinsho Byori*. 2009 Jun;57(6):527-32.

Engenhart-Cabillic R, Debus J, Wannemacher M. [Radiotherapy of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Indications, techniques and outcome]. *Radiologe*. 1997;37(1):81-8.

Farago B, Magyari L, Safrany E, Csongei V, Jaromi L, Horvatovich K, Sipeky C, Maasz A, Radics J, Gyetvai A, Szekanecz Z, Czirjak L, Melegh B. Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Feb;67(2):248-50.

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.

Feltsan T, Stanko P, Mračna J. Sjögren's syndrome in present. *Bratisl Lek Listy*. 2012;113(8):514-6.

Fina D, Pallone F. What is the role of cytokines and chemokines in IBD? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14 Suppl 2:S117–S118.

Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 Jul;55(1):69-75.

Fauchais AL, Martel C, Vidal E. [Epidemiology and physiopathology of Sjögren's syndrome]. *Rev Prat.* 2012 Feb;62(2):218-20.

Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009 Sep 17;461(7262):399-401.

Geller SA, Taylor CR. Thomas Hodgkin: the "man" and "his disease": humani nihil a se alienum putabit (nothing human was foreign to him). *Virchows Arch.* 2013;463(3):353-65.

Gergely János, Erdei Anna. *Immunbiológia. Medicina könyvkiadó Budapest, 2000.*

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 Sep 5;2(9):e819.

Gravitz L. Introduction: a smouldering public-health crisis. *Nature.* 2011;474, S2–S4.

Gresham D, Morar B, Underhill PA, Passarino G, Lin AA, Wise C, Angelicheva D, Calafell F, Oefner PJ, Shen P, Tournev I, de Pablo R, Kučinskas V, Perez-Lezaun A, Marushiakova E, Popov V, Kalaydjieva L. Origins and divergence of the Roma (gypsies). *Am J Hum Genet.* 2001 Dec;69(6):1314-31.

Godfrey S. What is asthma? *Arch Dis Child.* 1985 Nov;60(11):997-1000.

Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis. *Immunol Rev.* 2005 Apr;204:55-73.

Hajioff S, McKee M. The health of the Roma people: a review of the published literature. *J Epidemiol Community Health.* 2000;54:864-9.

Harr T, Bircher AJ, Häusermann P. [Skin manifestations of lupus erythematosus]. *Ther Umsch.* 2005 May;62(5):303-12.

Herbst H. Epstein-Barr virus in Hodgkin's disease. *Semin Cancer Biol.* 1996 Aug;7(4):183-9.

Herrlinger K. [Inflammatory bowel disease: an overview]. *Med Monatsschr Pharm.* 2013 Nov;36(11):402-8; quiz 409.

Hugot JP, Cho JH. Update on genetics of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2002;18:410-415.

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.

Jantchou P, Monnet E, Carbonnel F. [Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis (excluding tobacco and appendectomy)]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006; 30:859-867.

Jarvinen P, Aho K. Twin studies in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24(1):19-28.

Jounai N, Takeshita F, Kobiyama K, Sawano A, Miyawaki A, Xin KQ, Ishii KJ, Kawai T, Akira S, Suzuki K, Okuda K. The Atg5 Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Aug 28;104(35):14050-5.

Kalaydjieva L, Gresham D, Calafell F. Genetic studies of the Roma (Gypsies): a review. *BMC Med Genet.* 2001;2:5.

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 case-control study and meta-analysis of published series. *Rheumatology (Oxford).* 2009 Apr;48(4):386-9.

Kim HS, Kim I, Kim JO, Bae JS, Shin HD, Bae SC. No association between interleukin 23 receptor gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2009;30(1):33-8.

Kiss CG, Lovei C, Suto G, Varju C, Nagy Z, Fuzesi Z, Illes T, Czirjak L. Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *J Rheumatol.* 2005;32(9):1688-90.

Klionsky DJ, Emr SD. Autophagy as a regulated pathway of cellular degradation. *Science*, 2000, 290: 1717–1721.

Ko Y, Butcher R, Leong RW. Epidemiological studies of migration and environmental risk factors in the inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2014 Feb 7;20(5):1238-47.

Kornya L. *Betegség Enciklopédia.* Springer Tudományos Kiadó Kft. 2002.

Koster ES, Maitland-van der Zee AH, Tavendale R, Mukhopadhyay S, Vijverberg SJ, Raaijmakers JA, Palmer CN. FCER2 T2206C variant associated with chronic symptoms and exacerbations in steroid-treated asthmatic children. *Allergy.* 2011 Dec;66(12):1546-52.

Kotenko SV, Gallagher G, Baurin VV, Lewis-Antes A, Shen M, Shah NK, Langer JA, Sheikh F, Dickensheets H, Donnelly RP. Interferon-lambdas mediate antiviral protection through a distinct class II cytokine receptor complex. *Nat Immunol.* 2003 Jan;4(1):69-77.

Krogh HK, Bjerke R. Identification of subpopulation of mononuclear cells in psoriatic lesions. *Acta Dermatol Venereol.* 1979;21:87.

Kruzliak P, Novak M, Piler P, Kovacova G. Pericardial involvement in systemic lupus erythematosus: current diagnosis and therapy. *Acta Cardiol.* 2013 Dec;68(6):629-33.

Kuzushita N, Hayashi N, Katayama K, Kanto T, Oshita M, Hagiwara H, Kasahara A, Fusamoto H, Kamada T. High levels of serum interleukin-10 are associated with a poor

response to interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Scand J Gastroenterol.* 1997;7:169–174.

Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(1):15-27.

Laass MW, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May;13(4-5):467-71.

Laitinen T, Ollikainen V, Lázaro C, Kauppi P, de Cid R, Antó JM, Estivill X, Lokki H, Mannila H, Laitinen LA, Kere J. Association study of the chromosomal region containing the FCER2 gene suggests it has a regulatory role in atopic disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Mar;161(3 Pt 1):700-6.

Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2:ii18–ii23.

Lankford CS, Frucht DM. A unique role for IL-23 in promoting cellular immunity. *J Leukoc Biol.* 2003;73:49-56.

Lautermann D, Braun J. Ankylosing spondylitis - Cardiac manifestations. *Clin Exp Rheum.* 2002; 20:S11-S15.

Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2001;358(9285):903-11.

Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-1204.

Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature,* 2011,469:323–335.

Li X, Howard TD, Moore WC, Ampleford EJ, Li H, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Chung KF, Erzurum SC, Fitzpatrick AM, Gaston B, Israel E, Jarjour NN, Teague WG, Wenzel SE, Peters SP, Hawkins GA, Bleeker ER, Meyers DA. Importance of hedgehog interacting protein and other lung function genes in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Jun;127(6):1457-65.

Ma K, Zhang AM, Xia XS. [The function and application of the IL28B gene in HCV infection and treatment]. *Yi Chuan*. 2013 Nov;35(11):1244-52.

Mabuchi T, Chang TW, Quinter S, Hwang ST. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2012 Jan;65(1):4-11.

Maitland-van der Zee AH, Raaijmakers JA. Variation at GLCCI1 and FCER2: one step closer to personalized asthma treatment. *Pharmacogenomics*. 2012 Feb;13(3):243-5.

Mandelbaum J, Bhagat G, Tang H, Mo T, Brahmachary M, Shen Q, Chadburn A, Rajewsky K, Tarakhovsky A, Pasqualucci L, Dalla-Favera R. BLIMP1 is a tumor suppressor gene frequently disrupted in activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma. *Cancer Cell*. 2010 Dec 14;18(6):568-79.

March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. The genetics of asthma and allergic disorders. *Discov Med*. 2011 Jan;11(56):35-45.

March ME, Sleiman PM, Hakonarson H. Genetic polymorphisms and associated susceptibility to asthma. *Int J Gen Med*. 2013 Apr 17;6:253-65.

Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis: current concepts of pathogenesis and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:337-341.

Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Global Initiative for Asthma (GINA) Program. *Allergy*. 2004 May;59(5):469-78.

Matricon J, Barnich N, Ardid D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Self Nonself*. 2010 Oct;1(4):299-309.

Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:273-85.

Meager A, Visvalingam K, Dilger P, Bryan D, Wadhwa M. Biological activity of interleukins-28 and -29: comparison with type I interferons. *Cytokine*. 2005 Jul 21;31(2):109-18.

Meng JF, McFall C, Rosenwasser LJ. Polymorphism R62W results in resistance of CD23 to enzymatic cleavage in cultured cells. *Genes Immun*. 2007 Apr;8(3):215-23. Epub 2007 Feb 15.

McGovern D, Powrie F. The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD. *Gut*. 2007 Oct;56(10):1333-6.

Miggiano GA, Gagliardi L. [Diet, nutrition and rheumatoid arthritis]. *Clin Ter*. 2005 May-Jun;156(3):115-23.

Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes Dev*, 2007, 21: 2861–2873 .

Moffatt MF, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, von Mutius E, Farrall M, Lathrop M, Cookson WO; GABRIEL Consortium. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1211-21.

Moore KW, O'Garra A, de Waal Malefyt R, Vieira P, Mosmann TR. Interleukin-10. *Annu Rev Immunol*. 1993;11:165-90.

Morar B, Gresham D, Angelicheva D, Tournev I, Gooding R, Guergueltcheva V, Schmidt C, Abicht A, Lochmuller H, Tordai A, Kalmar L, Nagy M, Karcagi V, Jeanpierre M, Herczegfalvi A, Beeson D, Venkataraman V, Warwick Carter K, Reeve J, de Pablo R, Kucinkas V, Kalaydjieva L. Mutation history of the roma/gypsies. *Am J Hum Genet*. 2004 Oct;75(4):596-609.

Mukherjee AB, Zhang Z. Allergic asthma: influence of genetic and environmental factors. *J Biol Chem*. 2011 Sep 23;286(38):32883-9.

Nagy F. [Colitis ulcerosa]. *Orv Hetil* 148: 954-956, 2007.

Nagy F. [Crohn disease]. *Orv Hetil* 148: 1000-1003, 2007.

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 Jul;128(7):1653-61.

Naser SA, Arce M, Khaja A, Fernandez M, Naser N, Elwasila S, Thanigachalam S. Role of ATG16L, NOD2 and IL23R in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2012 Feb 7;18(5):412-24.

Neumann-Haefelin C, McKiernan S, Ward S. Dominant influence of an HLA-B27 restricted CD8+ T cell response in mediating HCV clearance and evolution. *Hepatology*. 2006;43:563–572.

Noomen CG, Hommes DW, Fidder HH. Update on genetics in inflammatory disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2009;23(2):233-43.

Ober C, Yao TC. The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective. *Immunol Rev*. 2011 Jul;242(1):10-30.

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 Nov;13(5):715-25.

Par A, Kisfali P, Meleg B, Tornai I, Lengyel G, Nemes Z, Peterfi Z, Hunyady B, Vincze A, Par G. Cytokine (IL-10, IL-28B and LT-A) Gene Polymorphisms in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Clin Exp Med J*. 2011;7:9–19.

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;168:5699-708.

Pasqualucci L, Compagno M, Houldsworth J, Monti S, Grunn A, Nandula SV, Aster JC, Murty VV, Shipp MA, Dalla-Favera R. Inactivation of the PRDM1/BLIMP1 gene in diffuse large B cell lymphoma. *J Exp Med.* 2006 Feb 20;203(2):311-7.

Passage E. *Color Atlas of Genetics.* 2007.

Patuto N, Beglinger C. [Inflammatory bowel disease]. *Praxis (Bern 1994).* 2013 Aug 21;102(17):1046-52.

Peng J, Zhang R, Cui Y, Liu H, Zhao X, Huang L, Hu M, Yuan X, Ma B, Ma X, Takashi U, Masaaki K, Liang X, Yu L. Atg5 regulates late endosome and lysosome biogenesis. *Sci China Life Sci.* 2014 Jan;57(1):59-68. doi: 10.1007/s11427-013-4588-8.

Pidasheva S, Trifari S, Phillips A, Hackney JA, Ma Y, Smith A, Sohn SJ, Spits H, Little RD, Behrens TW, Honigberg L, Ghilardi N, Clark HF. Functional studies on the IBD susceptibility gene IL23R implicate reduced receptor function in the protective genetic variant R381Q. *PLoS One.* 2011;6(10):e25038.

Poppema S. *Immunology of Hodgkin's disease.* Baillieres Clin Haematol. 1996;9(3):447-57.

Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di Iulio J, Mueller T, Bochud M, Battegay M, Bernasconi E, Borovicka J, Colombo S, Cerny A, Dufour JF, Furrer H, Günthard HF, Heim M, Hirschel B, Malinverni R, Moradpour D, Müllhaupt B, Witteck A, Beckmann JS, Berg T, Bergmann S, Negro F, Telenti A, Bochud PY; Swiss Hepatitis C Cohort Study; Swiss HIV Cohort Study. Genetic variation in IL-28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genom-wide association study. *Gastroenterology.* 2010 Apr;138(4):1338-45.

Robek MD, Boyd BS, Chisari FV. Lambda interferon inhibits hepatitis B and C virus replication. *J Virol.* 2005;7:3851-3854.

Rosenwasser LJ, Meng J, Chan MA, Gigliotti NM, May BE. The role of CD23 in IgE dependent signaling: implications from pharmacogenetics. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2011;122:27-33.

Safrany E, Pazar B, Csongei V, Jaromi L, Polgar N, Sipeky C, Horvath IF, Zeher M, Poor G, Melegh B. Variants of the IL23R gene are associated with ankylosing spondylitis but not with Sjogren syndrome in Hungarian population samples. *Scand J Immunol.* 2009 Jul;70(1):68-74.

Safrany E, Hobor R, Jakab L, Tarr T, Csongei V, Jaromi L, Sipeky C, Valasek A, Zeher M, Fust G, Czirjak L, Melegh B. Interleukin-23 receptor gene variants in Hungarian systemic lupus erythematosus patients. *Inflamm Res.* 2010 Feb;59(2):159-64.

Sánchez E, Rueda B, Callejas JL, Sabio JM, Ortego-Centeno N, Jimenez-Alonso J, López-Nevot MA, Martín J. Analysis of interleukin-23 receptor (IL23R) gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens.* 2007 Sep;70(3):233-7.

Schaaf CP, Zschoke J. *Basiswissen Humagenetic.* 2013.

Scharl M, Rogler G. Inflammatory bowel disease pathogenesis: what is new? *Curr Opin Gastroenterol.* 2012 Jul;28(4):301-9.

Scully C. Sjögren's syndrome: clinical and laboratory features, immunopathogenesis, and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1986 Nov;62(5):510-23.

Scutellari PN, Orzincolo C. Rheumatoid arthritis: sequences. *Eur J Radiol.* 1998;27 Suppl 1:S31-8.

Sheppard P, Kindsvogel W, Xu W, Henderson K, Schlutsmeyer S, Whitmore TE, Kuestner R, Garrigues U, Birks C, Roraback J, Ostrand C, Dong D, Shin J, Presnell S, Fox B, Haldeman B, Cooper E, Taft D, Gilbert T, Grant FJ, Tackett M, Krivan W, McKnight G, Clegg C, Foster D, Klucher KM. IL-28, IL-29 and their class II cytokine receptor IL-28B. *Nat Immunol.* 2003 Jan;4(1):63-8.

Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:Suppl 3:iii8–iii18.

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.

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.

Sipeky C, Weber A, Szabo M, Melegh BI, Janicsek I, Tarlos G, Szabo I, Sumegi K, Melegh B. High prevalence of CYP2C19*2 allele in Roma samples: study on Roma and Hungarian population samples with review of the literature. *Mol Biol Rep.* 2013 Aug;40(8):4727-35.

Slager RE, Hawkins GA, Li X, Postma DS, Meyers DA, Bleeker ER. Genetics of asthma susceptibility and severity. *Clin Chest Med.* 2012 Sep;33(3):431-43.

Szczeklik A. Analgesics, allergy and asthma. *Drugs.* 1986;32 Suppl 4:148-63.

Stansfield WD. *Genetika – Elmélet és gyakorlat.* 1997.

Stättermayer AF, Scherzer T, Beinhardt S, Rutter K, Hofer H, Ferenci P. Review article: genetic factors that modify the outcome of viral hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 May;39(10):1059-70.

Stein H, Hummel M, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Foss HD. Molecular biology of Hodgkin's disease. *Cancer Surv.* 1997;30:107-23.

Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel N. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alfa and ribavirin therapy. *Nat Genet.* 2009;41:1100–1104.

Szeberényi J. *Molekuláris sejtbológia.* 2011.

Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. Genomewide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009 Oct;41(10):1105-9.

Tantisira K. Genetic variation in FCER2: implications for children with asthma. *Pharmacogenomics.* 2008 Jul;9(7):805-7.

Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE, Lange C, Lazarus R, Sylvia J, Klanderman B, Duan QL, Qiu W, Hirota T, Martinez FD, Mauger D, Sorkness C, Szeffler S, Lazarus SC, Lemanske RF Jr, Peters SP, Lima JJ, Nakamura Y, Tamari M, Weiss ST. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med.* 2011 Sep 29;365(13):1173-83.

Thimme R, Neumann-Haefelin C. Genetics in viral hepatitis: role of MHC class I and II alleles in hepatitis C virus infection. In: Blum, H. E., Cox, D. W., Haussinger, D. (eds.): *Genetics in liver disease.* Springer Verlag, Dordrecht, 2007;18–31.

Thomas GP, Brown MA. Genomics of ankylosing spondylitis. *Discov Med.* 2010; 10(52):263-71.

Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010 Jul;139(1):120-9.e18.

Tian Y, Li Z, Hu W, Ren H, Tian E, Zhao Y, Lu Q, Huang X, Yang P, Li X, Wang X, Kovács AL, Yu L, Zhang H. C. elegans screen identifies autophagy genes specific to multicellular organisms. *Cell*, 2010,141:1042–1055.

Toussiot E. The IL23/Th17 pathway as a therapeutic target in chronic inflammatory diseases. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2012 Apr;11(2):159-68.

Uzé G, Monneron D. IL-28 and IL-29: Newcomers to the interferon family. *Biochimie*. 2007;89, 729–734.

van Gijn J, Gijssels JP. [Thomas Hodgkin and his disease]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156(15):A4332.

Vandenbroeck K. Cytokine gene polymorphisms and human autoimmune disease in the era of genome-wide association studies. *J Interferon Cytokine Res*. 2012;32:139-51.

Varoquier C, Sibilia J, Gottenberg JE. [Diagnostic criteria for Sjögren's syndrome]. *Rev Prat*. 2012 Feb;62(2):225-8.

Vilela EG, Torres HO, Martins FP, Ferrari Mde L, Andrade MM, Cunha AS. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(9): 872–881.

Vogt T. [Rheumatoid arthritis--clinical picture and important differential diagnoses]. *Ther Umsch*. 2005 May;62(5):265-8.

Wang X, Huang J, Lin Z, Liao Z, Li C, Wei Q, Jiang Y, Zhao L, Gu J. Single-nucleotide polymorphisms and expression of IL23R in Chinese ankylosing spondylitis patients. *Rheumatol Int*. 2010 May;30(7):955-9.

Watson JD. DNS – Az élet titka. 2004.

Witte K, Witte E, Sabat R, Wolk K. IL-28A, IL-28B, and IL-29: promising cytokines with type I interferon-like properties. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010 Aug;21(4):237-51.

Worthington J. Investigating the genetic basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2005;25 Suppl:16-20.

Xie Z, Klionsky DJ. Autophagosome formation: core machinery and adaptations. *Nat Cell Biol*, 2007, 9: 1102–1109.

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 May;116(5):1310-6.

Yin X, Cheng H, Zhang R, Fan X, Zhou F, Jiang L, Tang X, Chen G, Zuo X, Zheng X, Yang S, Zhang X. Combined effect of five single nucleotide polymorphisms related to IL23/Th17 pathway in the risk of psoriasis. *Immunogenetics.* 2014 Mar;66(3):215-8.

Yu P, Shen F, Zhang X, Cao R, Zhao X, Liu P, Tu H, Yang X, Shi R, Zhang H. Association of single nucleotide polymorphisms of IL23R and IL17 with ulcerative colitis risk in a Chinese Han population. *PLoS One.* 2012;7(9):e44380.

Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jan 7;20(1):91-9.

Zhu H, Butera M, Nelson DR, Liu C. Novel type I interferon IL-28A suppresses hepatitis C viral RNA replication. *Virology.* 2005; 2:80.

Zhu JF, Kaminski MJ, Pulitzer DR, Hu J, Thomas HF. Psoriasis: pathophysiology and oral manifestations. *Oral Dis.* 1996 Jun;2(2):135-44.

Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Association of IL23R polymorphisms with psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2012;61(10):1149-54.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A doktori disszertációm alapjául szolgáló kutatómunkát a Pécsi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Karán az Orvosi Genetikai Intézetben végeztem Dr. Melegh Béla Professor Úr témavezetésével, aki lehetővé tette, hogy részt vegyek a kutatásban, szakmai tevékenységemet mindvégig figyelemmel kísérte, kutató munkámat irányította és segítette. Hasznos útmutatásai, meglátásai tették lehetővé közleményeim megjelenését.

Köszönettel tartozom hazai együttműködő partnereinknek, Dr. Pár Alajosnak, Dr. Szabó Melindának, Dr. Takács Istvánnak és Dr. Wéber Ágnesnek, akik közreműködtek a minták gyűjtésével, a betegadatok feldolgozásával kapcsolatban.

Köszönöm továbbá Dr. Magyar Lilinek és Szalai Renátának 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.