

A HLA genotípus szerepe a coeliakia klinikai képének alakításában

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

Dr. Bajor Judit

Gyógyszertudomány Doktori Iskola

Doktori Iskola vezetője: Prof. dr. Pintér Erika

Programvezető: Prof. dr. Hegyi Péter

Témavezető: dr. Vincze Áron



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

I.sz. Belgyógyászati Klinika

2020

1. BEVEZETÉS

A coeliakia (gluténszenzitív enteropathia, nem trópusi sprue, lisztérzékenység) genetikailag fogékony egyénben glutén hatására kialakuló szisztémás autoimmun betegség, mely Magyarországon és világszerte a népesség kb. 1%-át érinti. A kalászos gabonákban (búza, árpa, rozs) található glutén, annak α -gliadin frakciója indítja el a vékonybélben a T-sejt-mediált immuválaszt, mely a nyálkahártya károsodásához, boholszerkezetének pusztulásához vezet. A glutén által kiváltott immunfolyamat nem csak a vékonybelet, hanem az egész szervezetet érinti, így számos extraintesztinális tünet jelenhet meg. A kórkép kialakulásában a genetikai meghatározottságnak fontos szerepe van: életre szóló gluténintolerancia kizárólag a HLA-DQ2 és HLA-DQ8 hordozókban alakul ki. Ennek oka, hogy a gliadin peptideket a T-limfociták csak akkor tudják felismerni, ha azokat a felszínükön DQ2 vagy DQ8 heterodimert hordozó antigén prezentáló sejtek mutatják be nekik, így a HLA-DQ2 vagy a HLA-DQ8 haplotípus gyakorlatilag minden coeliakiásban előfordul. A HLA-DQ2 a betegek 90-95%-ában, a HLA-DQ8 5-10%-ában van jelen. A DQ2 heterodimereknek két formája van, ezek közül a DQ2.5 (DQA1*0501/B1*0201) hordozás magas, a DQ2.2 (DQA1*0201/B1*0202) hordozás alacsony kockázatot jelent a coeliakia kialakulása szempontjából.

A coeliakia klinikai képe nagyon változatos. A betegség viszonylagos gyakorisága ellenére a betegek nagy része sokáig felismeretlen marad. Ennek oka, hogy a klasszikus, jellegzetes malabszorpciós tünetek a betegek csak kis hányadában alakulnak ki. A felnőtt betegek több mint 50%-ának nincs típusos emésztőszervi tünete. A klinikai megjelenést az Oslo definíció szerint ítéljük meg: ennek alapján a tüneteket klasszikus és nem-klasszikus klinikai megjelenésre különítjük el. Klasszikus formáról beszélünk, ha a betegnek jellegzetes felszívódási zavarra utaló tünetei vannak: hasmenés, fogyás, hiánytünetek (albuminhiány, vitamin-és nyomelemhiány, stb.), gyermek esetében fejlődésben való elmaradás. Nem-klasszikus megjelenésre utal a malabszorpciós tünetek hiánya, atípusos hasi panaszok (pl. puffadás, hasi fájdalom), de ide tartoznak az extraintesztinális tünetek (vashiány anémia, májfunkciós eltérések, dermatitis herpetiformis, metabolikus csontbetegség, 1-es típusú diabetes mellitus, infertilitás, neurológiai tünetek, stb.) is.

A coeliakia jelentős genetikai meghatározottsága miatt legnagyobb rizikónak a coeliakiás betegek családtagjai vannak kitéve. Halmozottan fordul elő a betegség bizonyos triszómia szindrómákban (Down-, Turner-, Williams-szindróma). Jellegzetes társbetegség az IgA-hiány. A coeliakiához még számos immunmechanizmusú kórkép

társulhat, bőrmanifesztációja a dermatitis herpetiformis, szájüregi megnyilvánulásai a fogzománc hipoplázia (DED) és a visszatérő szájüregi afták (RAS). Gluténfüggő neurológiai kórkép a glutén ataxia, mely progresszív Purkinje-sejt pusztulás következtében alakul ki. A coeliakia és egyéb autoimmun betegségek együttes előfordulásának alapját a közös genetikai háttér teremti meg. A társuló autoimmun betegség jellemzően gyermekkorban (1-es típusú diabetes mellitus) vagy fiatal felnőttkorban jelentkezik (autoimmun thyreoiditis). Sjögren szindróma, SLE, Addison kór, rheumatoid arthritis, autoimmun májbetegségek, myastenia gravis előfordulása szintén gyakoribb, csakúgy, mint a gyulladásos bélbetegségek. A refrakter coeliakia ritka, de súlyos szövődménye a lisztérzékenységnél, 2-es típusában a betegek jelentős hányadában kezelés ellenére is ulceratív jejunitis majd a szinte kizárólag coeliakiásokban előforduló enteropathia asszociált T-sejtes lymphoma (EATL) alakul ki.

2. HLA

2.1. A coeliakia patomechanizmusában szerepet játszó HLA molekulák

Coeliakiára hajlamosító HLA molekulák a HLA-DQ2.5, HLA-DQ2.2 és a HLA-DQ8, melyek jelentőségét az adja, hogy a betegség patomechanizmusában szerepet játszanak. A peptid-HLA kötődés erőssége, kinetikai stabilitása kulcsfaktor a glutén elleni T-sejtes válasz kialakulásában és a coeliakia kifejlődésében. A glutén peptidek okozta T-sejt stimuláció az expresszáladott DQ2 molekulák számától és minőségétől függ. A DQ2.5-nek különleges képessége van stabilan megkötni a prolingazdag glutén szekvenciákat, így nagyszámú glutén peptidet képes prezentálni, melyek rezisztensek a degradációra. A DQ8 kevesebb peptidet képes prezentálni, ezek kevésbé rezisztensek. A DQ2.2 peptidkötő képessége korlátozott, a kötés kevésbé stabil, így a T limfociták aktivációja kevésbé effektív. Ha azonban az egyik kromoszómán DQ2.2-t, a másikon DQ7.5-t kódoló allél található, fel tud épülni a funkcionális DQ2.5 molekula (DQ2 trans). A DQ2.2 csak akkor hajlamosít CD-re, ha DQ7.5-tel vagy DQ2.5-el együtt van jelen.

Az APC molekulák felszínén található heterodimerek minőségén kívül a mennyiség is számít: minél több DQ-glutén komplex jön létre, annál erőteljesebb a T-sejtes válasz és nagyobb a betegség rizikója. HLA-DQ2 homozigótákban az APC felszínén nagyszámú DQ2 heterodimer van, míg heterozigótákban kevesebb, ezért a coeliakia rizikója homozigótaság esetén a legnagyobb (1. táblázat).

1. táblázat: Coeliakiára hajlamosító HLA molekulák, allélek és haplotípusok

HLA molekula	HLA allélek	HLA haplotípus	Coeliakia rizikója
DQ2.5 cis	DQA1*0501-DQB1*0201	DR3-DQ2	magas
DQ2.5 trans	DQA1*0505-DQB1*0301 DQA1*0201-DQB1*0202	DR5-DQ7 DR7-DQ2	magas
DQ2.2	DQA1*0201-DQB1*0202	DR7-DQ2	alacsony
DQ7.5	DQA1*0505-DQB1*0301	DR5-DQ7	nagyon alacsony
DQ8	DQA1*03-DQB1*0302	DR4-DQ8	alacsony

2.2. A HLA vizsgálat jelentősége, szerepe a coeliakia diagnosztikájában

HLA vizsgálat rutinszerű végzését a jelenlegi nemzetközi irányelvek nem javasolják, a diagnózis felállításához nincs rá szükség. A HLA-DQ2 ill. -DQ8 pozitivitás nem igazolja a betegség fennállását, hiszen ez a népesség harmadában megtalálható. Magas szenzitivitása és negatív prediktív értéke miatt azonban a HLA tipizálás megfelelő teszt a coeliakia kizárására: a HLA-DQ2 ill. -DQ8 hiánya gyakorlatilag kizárja azt. A HLA vizsgálat nagy előnye, hogy eredményét a gluténbevitel nem befolyásolja. Megkezdett gluténmentes diéta mellett – ha az egyén nem hajlandó gluténterhelésre – HLA-DQ meghatározás végzendő.

3. HLA-DQ2 GÉN-DÓZIS SZEREPE COELIAKIÁBAN

3.1. Coeliakia rizikó HLA haplotípusok szerint

A különböző HLA típusok a coeliakia kialakulásának rizikójára különböző mértékű kockázatot jelentenek, így az irodalom megkülönböztett magas, ill. alacsony rizikót jelentő haplotípusokat. Ennek meghatározásában azonban a különböző közlemények nem egységesek. Legtöbb szerző egyetért abban, hogy a HLA-DQ2.5 homozigóták magas, a heterozigóták közepes, a HLA-DQ2.2 pozitívak alacsony rizikóval bírnak (1. táblázat).

3.2. Experimentális adatok

Mivel a DQ2 molekulának kulcsszerepe van a coeliakia patogenezisében, a HLA-DQB1*0201 kópiák száma fontos következményekkel kell, hogy bírjon: homozigótákban minden szintetizálódó DQ molekula DQ2 típusú, míg heterozigótákban 4 különböző $\alpha\beta$ -lánc kombináció jöhet létre, melyek közül nem mindegyik képes a gliadint prezentálni (csak a DQ2 és DQ8). Experimentális adatok támasztják alá ezt a teóriát: a DQ2 homo- és heterozigóta sejteken létrejövő DQ2-peptid komplexek száma szignifikánsan

különbözik. A HLA-DQ2.5 homozigóták antigén prezentáló sejtjei (APC) több glutén peptidet képesek prezentálni, mint a HLA-DQ2.5 heterozigóták sejtjei.

Valószínűleg ezzel függ össze az a tény is, hogy a HLA-DQ2.5 homozigóták rizikója coeliakia kialakulására ötszörös a heterozigótákhoz képest. A glutén kiváltotta immunválasz nagysága az antigénprezentáció erősségétől, ez pedig a HLA-DQ2.5 gén dózistól függ: maximális T-sejt aktivációra és proinflammatorikus válaszra a HLA-DQ2.5 homozigóták képesek. Minél több nagy gluténkötő képességű DQ2 molekula expresszálódik az APC-k felszínén, annál erősebb az immunrendszer aktivációja, a T-sejt-specifikus válasz és IFN produkció. Ebből a szempontból a DQ2.5 heterodimer α és β lánc nem egyenlő fontossággal bír, a β lánc szerepe a meghatározó. Ezekre az in vitro vizsgálatokra alapozva feltételezhetjük, hogy a HLA-DQ2 gén dózisa - befolyásolva az immunválasz erősségét - a klinikai megjelenésre, elsősorban annak súlyosságára és a szövődményekre is hatással van.

3.3. Klinikai vizsgálatok

Az experimentális adatokra alapozva számos – nagyrészt kis betegszámú, obszervációs, sokszor retrospektív – vizsgálat foglalkozott már ezel a kérdéssel, de konszenzus nem született: egyes közlések támogatják, míg mások elvetik a HLA géndózis-hatás érvényesülését coeliakiában.

3.4. A gén-dózis prognosztikai jelentősége

A coeliakia klinikai képe igen változatos, a teljesen panaszmentes esetektől a súlyos malabszorpciós állapotig széles a paletta. Jelenleg nem ismertek azok a tényezők, amelyek a klinikai képet meghatározzák és az sem ismert, van-e ennek prognosztikai jelentősége. Kíváncsú lenne olyan paraméter vagy marker azonosítása, amely alapján a betegség lefolyása, későbbi szövődményekre (elsősorban daganatos betegségekre) való hajlam előre megjósolható lenne. Ugyanígy fontos lenne a rizikócsoporthoz tartozó egyéneknek (első fokú rokonok, autoimmun betegek, triszómia szindrómások, IgA hiányosok) kockázati becslése.

A HLA státusz egy életen át változatlan, gluténbeviteltől független marker, melynek a szerepe a diagnosztikában jól meghatározott, de prognosztikai markerként történő használata még tisztázásra vár.

4. CÉLKITŰZÉS

Célkitűzésünk volt megvizsgálni, hogy a coeliakia klinikai képének alakulását a HLA-DQ2 gén dózisa befolyásolja-e és ha igen, mely paramétereket, milyen módon. A vizsgált klinikai paraméterek a következők voltak:

- i) klinikai megjelenés (klasszikus vs. nem-klasszikus),
- ii) diagnóziskori életkor,
- iii) hisztológiai kép,
- iv) anémia,
- v) csontanyagcsere zavar,
- vi) autoimmun társbetegségek megjelenése,
- vii) súlyos szövődmények (refrakter coeliakia, ill. tumorok) kialakulása.

A kérdés megválaszolásához egy metaanalízist és egy multicentrikus, retrospektív kohorsz vizsgálatot végeztünk.

5. VIZSGÁLATOK

5.1. Metaanalízis

5.1.1. Módszer

A klinikai kérdés metaanalízishez való adaptálásában segített a PICO kérdés-struktúra (P: populáció, I: vizsgálati csoport, C: referenciacsoport, O: végpont). Vizsgálatunkban több klinikai végpontot (O) hasonlítottuk össze zéró dózisú HLA-DQB1*02 allélt (I₁), egyszeres HLA-DQB1*02 allélt (I₂) és dupla dózisú HLA-DQB1*02 allélt hordozó (C) coeliakiás betegekben (P). Ebben a témában még nem született metaanalízis. Metaanalízisünket a “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) Statement” standardjai alapján készítettünk el.

5.1.1.1. Szisztematikus irodalomkeresés

Az adatgyűjtés során 7 tudományos adatbázist vizsgáltunk, ezek a MEDLINE (PubMed), Embase, CENTRAL, Web of Science, WHO Global Health Library, ClinicalTrials.gov és Scopus. Keresési filtert nem alkalmaztunk, nem angol nyelvű publikációkat is feldolgoztunk.

5.1.1.2. Beválogatási kritériumok, szelekció és adatgyűjtés

Azokat a közleményeket kerestük, amelyek a mindenkor irányelveknek megfelelően diagnosztizált coeliakiás betegek HLA statusának (HLA-DQB1*02 allél dózisának) PCR-alapú meghatározása mellett az általunk vizsgált klinikai adatokat is elemezték, közzölték. A keresés eredményeit egy referencia-kezelő programmal

összesítettük (EndNote X7.4, Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA), majd az így létrehozott közleménytárban duplikátumszűrést végeztünk.

5.1.1.3 Adatfeldolgozás, analízis és a torzítóhatások értékelése

A klinikai megjelenést az Oslo klasszifikáció alapján klasszikus és nem klasszikus csoportba osztottuk; klasszikus megjelenésűnek tekintve a malabszorpcióval, hasmenéssel, fogyással, fejlődésben való elmaradással járó eseteket, ill. külön vizsgáltuk az eseteket annak alapján, hogy a diagnóziskor hasmenéssel jártak-e vagy sem. A diagnóziskori életkort és a tünetek jelentkezésének életkort külön vizsgáltuk. A szövettani eredményeket is kétféle szempont szerint közelítettük meg: összehasonlítottuk a boholyatrófiával járó (Marsh 3) ill. anélküli (Marsh 1-2) eseteket és külön elemeztük az adatokat a boholyatrófia súlyossága szerint is (Marsh 3c vs. Marsh 3a-b). A szerológiai eredmények közül a szöveti transzglutamináz (tTG) elleni antitestek titerét értékeltük.

A társuló betegségek, szövődmények közül az anémia, a csontanyagcserezavar, a dermatitis herpetiformis, egyéb autoimmun társbetegségek (pl. 1-es típusú diabetes mellitus), fogászati szövődmények (fogzománchiány, szájüregi afták) és malignus tumorok (EATL, vékonybél adenocarcinoma) előfordulását vizsgáltuk.

A HLA-DQB1*02 gén dózis meghatározása a következőképpen történt azon közlemények esetében, ahol csupán a HLA-DQ2 gén dózis került megadásra: dupla dózis van jelen a HLA-DQ2.5 homozigóták (DQ2.5/DQ2.5) és compound heterozigóták (DQ2.5/DQ2.2) esetében; szimpla (egyszeres) dózis a HLA-DQ2.5 heterozigóták (DQ2.5/DQX) és a trans konfigurációban kódolt HLA-DQ2 hordozókban (DQ2.2/DQ7); és zero dózis pedig az összes többi (HLA-DQ8/DQX és HLA-DQ2.2/DQX, ahol X bármilyen allél lehet a DQ2.5 kivételével) genotípusban.

A statisztikai analízis során Comprehensive Meta-Analysis szoftvert használtunk (Version 3, Biostat, Englewood, NJ). Az analízist a Transzlációs Medicina Központ biostatistikára szakosodott alcsoportja végezte. Dichotóm változók esetében (pl. klinikai kép, szövettan) esélyhányadost (odds ratio, OR), folytonos változók esetén (pl. életkor) átlagkülönbséget (mean difference, MD) számoltunk 95%-os megbízhatósági konfidencia intervallummal (confidence interval, CI). A statisztikai szignifikancia határának $p < 0,05$ -öt tekintettük. A közlemények adatainak aggregálásánál a random-hatás modellt használtuk DerSimonian-Laird-féle pontbecsléssel. Összehasonlításaink során referenciacsoportunk a dupla dózisú HLA-DQB1*02 betegcsoport volt. A diagnóziskori életkor hatásainak vizsgálatához alcsoportanalízist végeztünk gyermek és felnőtt alcsoportokkal. A publikációs torzítás megítélésére tölcser diagrammot (funnel

plot) készítettünk. A vizsgálatokban potenciálisan előforduló torzítóhatásokat (risk of bias) egy, a Newcastle-Ottawa Scale alapján előzetesen kialakított pontrendszer szerint értékeltük.

5.1.2. Eredmények

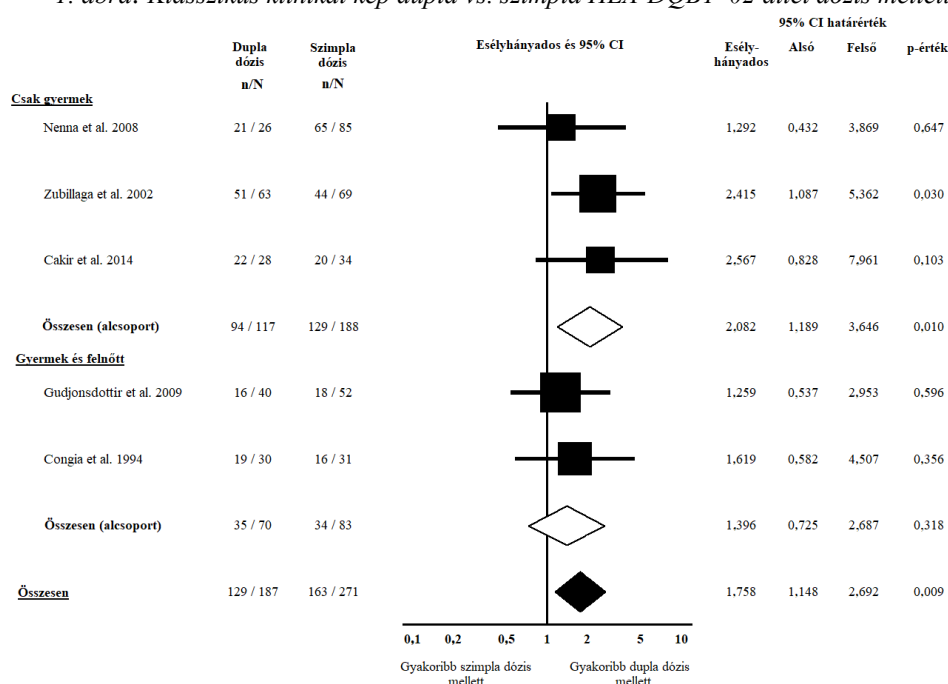
5.1.2.1. Keresés és szelekció

Keresési stratégiánk 6704 db közleményt eredményezett (Pubmed [Medline]: 954, Embase: 2277, CENTRAL: 43, Web of Science: 925, WHO Global Health Library: 795, ClinicalTrials.gov: 6, Scopus: 1704), melyből 59 db volt megfelelő kvalitatív szintézisre (szisztematikus áttekintő közlemény) és 24 db metaanalízisre.

5.1.2.2. A gén-dózis és a klinikai fenotípus összefüggése

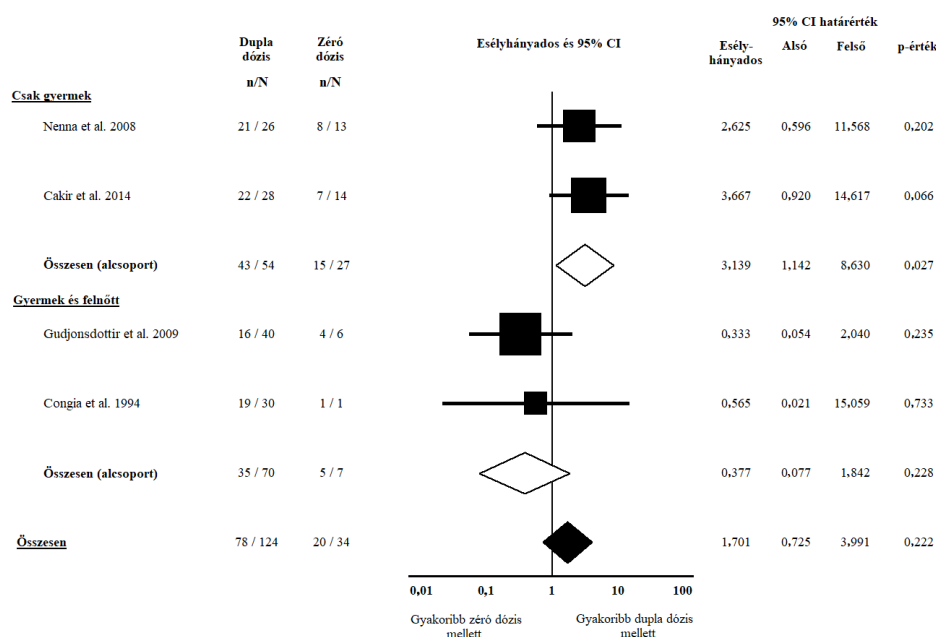
A HLA-DQB1*02 allélt dupla dózisban hordozó betegek között szignifikánsan gyakoribbnak bizonyult a klasszikus klinikai fenotípus, mint a szimpla dózisban hordozók esetén (1. ábra; OR=1,758, CI:1,148- 2,692, $p=0,009$) ($I^2=0,0\%$, $p=0,744$, mely az adathalmaz homogenitását jelzi).

1. ábra: Klasszikus klinikai kép dupla vs. szimpla HLA-DQB1*02 allél dózis mellett



A különbség még kifejezettebb volt, ha csak gyermekeket vizsgáltunk (1. ábra; OR=2,082, CI:1,189-3,646, $p=0,010$) ($I^2=0,0\%$, $p=0,609$, mely az adathalmaz homogenitását jelzi). A dupla dózis vs. zero dózis összehasonlításában csak gyermekek esetében volt szignifikáns összefüggés (2. ábra, OR=3,139, CI:1,142-8,630, $p=0,027$) ($I^2=0,0\%$, $p=0,747$, mely az adathalmaz homogenitását jelzi).

2. ábra. Klasszikus klinikai kép dupla vs. zero HLA-DQB1*02 allél dózis mellett



Amikor a klinikai kép vonatkozásában csak a hasmenés meglétét vagy hiányát vettük figyelembe (a malabszorpcióra utaló egyéb jeleket és tüneteket nem) nem igazoltunk szignifikáns asszociációt a HLA-DQB1*02 gén-dózissal, sem a dupla vs. szimpla, sem dupla vs. zéró dózis összehasonlítása esetén, mely a gyermek alcsoportra is hasonlóan alakult (2. táblázat).

5.1.2.3. A gén-dózis és a diagnóziskori életkor összefüggése

Diagnóziskori életkor és HLA-DQB1*02 alléldózis kapcsolatának vizsgálata során nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között, tehát a dupla dózis nem társult korábbi betegség-megjelenéssel (MD:-0,523, CI:-1,630-+0,585, $p=0,355$; $I^2=28,60\%$ és MD:-7,332, CI:-19,833-+5,169, $p=0,250$; $I^2=71,4\%$, mely jelentős adat-heterogenitásra utal). A gyermekekre vonatkozó alcsoportban hasonló eredmények mellett a heterogenitás jelenősen csökkent (2. táblázat).

2. táblázat: A metaanalízis eredményei

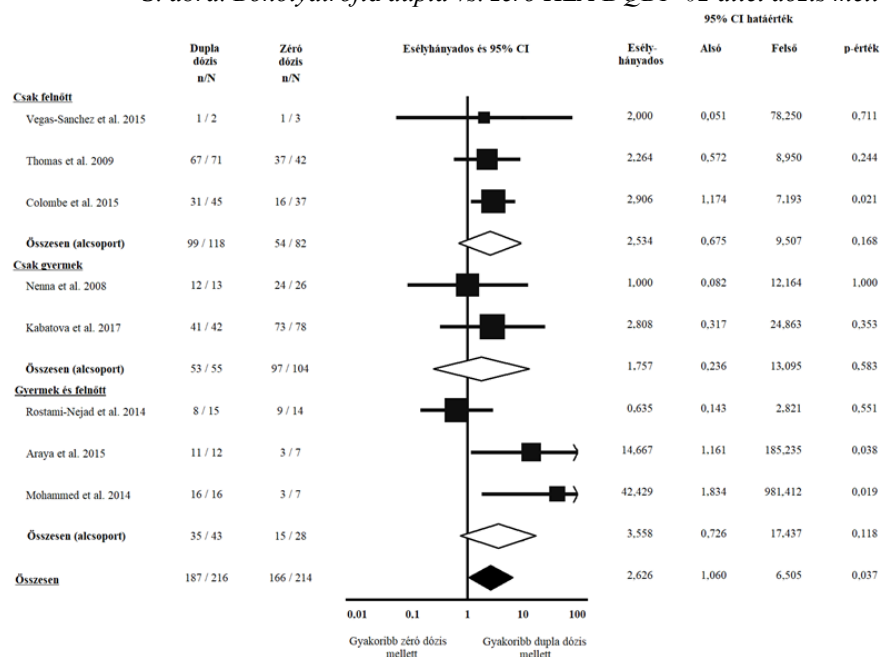
Klinikai végpontok alcsoportok szerint	Dupla vs. szimpla dózisú HLA-DQB1*02			Dupla vs. zéró dózisú HLA-DQB1*02		
	Betegszám	OR (95% CI), <i>p</i> -érték	Heterogenitás (<i>I</i> ² , <i>chi</i> ²)	Betegszám	OR (95% CI), <i>p</i> -érték	Heterogenitás (<i>I</i> ² , <i>chi</i> ²)
Atrófiás vs. nem atrófiás	722	0,991 (0,406-2,420), <i>p</i> =0,984	11,8%, <i>p</i> =0,338	430	2,626 (1,060-6,505), <i>p</i> =0,037*	21,3%, <i>p</i> =0,260
gyermek	237	1,729 (0,319-9,370), <i>p</i> =0,525	71,6%, <i>p</i> =0,061*	159	1,757 (0,236-13096), <i>p</i> =0,583	0,0%, <i>p</i> =0,542
felőtt	379	0,537 (0,175-1,652), <i>p</i> =0,278	0,0%, <i>p</i> =0,682	200	2,534 (0,675-9,507), <i>p</i> =0,168	0,0%, <i>p</i> =0,945
Marsh 3c vs. Marsh 3a-b	862	0,870 (0,514-1,470), <i>p</i> =0,602	39,7%, <i>p</i> =0,127	418	0,822 (0,333-2,032), <i>p</i> =0,671	46,8%, <i>p</i> =0,068*
gyermek	399	0,821 (0,401-1,681), <i>p</i> =0,590	0,0%, <i>p</i> =0,397	251	0,975 (0,296-3,208), <i>p</i> =0,967	65,2%, <i>p</i> =0,035*
felőtt	442	0,957 (0,420-2,184), <i>p</i> =0,918	82,4%, <i>p</i> =0,017*	147	0,753 (0,157-3,599), <i>p</i> =0,722	50,2%, <i>p</i> =0,134
Klasszikus vs. nem-klasszikus megjelenés	458	1,758 (1,148-2,692), <i>p</i> =0,009*	0,0%, <i>p</i> =0,744	221	1,701 (0,725-3,991), <i>p</i> =0,222	40,7%, <i>p</i> =0,168
gyermek	305	2,082 (1,189-3,646), <i>p</i> =0,010*	0,0%, <i>p</i> =0,609	81	3,139 (1,142-8,630), <i>p</i> =0,027*	0,0%, <i>p</i> =0,747
Hasmenés vs. nem hasmenés megjelenés	934	1,147 (0,863-1,523), <i>p</i> =0,345	0,0%, <i>p</i> =0,860	421	1,092 (0,655-1,818), <i>p</i> =0,337	0,0%, <i>p</i> =0,856
gyermek	616	1,143 (0,819-1,593), <i>p</i> =0,432	0,0%, <i>p</i> =0,727	308	1,111 (0,569-2,170), <i>p</i> =0,758	0,0%, <i>p</i> =0,724
felőtt	318	1,158 (0,671-1,998), <i>p</i> =0,599	0,0%, <i>p</i> =1,000	113	1,065 (0,484-2,342), <i>p</i> =0,875	0,0%, <i>p</i> =1,000
1-es típusú diabetes mellitus	840	0,914 (0,437-1,912), <i>p</i> =0,811	71,8%, <i>p</i> =0,006*	411	1,169 (0,410-3,331), <i>p</i> =0,770	89,8%, <i>p</i> <0,001*
gyermek	766	0,597 (0,218-1,634), <i>p</i> =0,315	79,3%, <i>p</i> =0,008*	365	0,242 (0,045-1,312), <i>p</i> =0,100	79,4%, <i>p</i> =0,008*
	Betegszám	MD (95% CI), <i>p</i>-érték	Heterogenitás (<i>I</i>², <i>chi</i>²)	Betegszám	MD (95% CI), <i>p</i>-érték	Heterogenitás (<i>I</i>², <i>chi</i>²)
Diagnóziskori életkor	512	-0,523 (-1,630 to 0,585), <i>p</i> =0,355	28,6%, <i>p</i> =0,231	147	-7,332 (-19,833 to 5,169), <i>p</i> =0,250	71,4%, <i>p</i> =0,015*
gyermek	377	-0,303 (-1,156 to 0,551), <i>p</i> =0,487	5,5%, <i>p</i> =0,366	106	-2,026 (-5,824 to 1,771), <i>p</i> =0,296	48,7%, <i>p</i> =0,142
felőtt	133	-5,000 (-10,876 to 0,876), <i>p</i> =0,095	0,0%, <i>p</i> =1,000	41	-15,000 (-25,509 to -4,491), <i>p</i> =0,005*	0,0%, <i>p</i> =1,000

**p*<0,05 (OR és MD) és *p*<0,10 (heterogenitás). CI: konfidencia intervallum, MD: átlagkülönbség, OR: esélyhányados

5.1.2.4. A gén-dózis és a diagnosztikus vékonybél-hisztológia összefüggése

A szövettani eltérés és gén dózis vizsgálata során a boholyatrófia a diagnóziskor szignifikánsan gyakoribb volt dupla, mint zéró dózisú HLA-DQB1*02 esetében (3. ábra, OR=2,626, CI: 1,060 –6,505, $p=0,037$). Ugyanakkor a dupla géndózsist a szimpla dózishoz hasonlítva, szignifikáns eltérés nem volt igazolható (OR=0,991, CI: 0,406-2,420, $p=0,984$). Gyermeket külön alcsoportként vizsgálva sem változott ez az eredmény (2. táblázat).

3. ábra. Boholyatrófia dupla vs. zéró HLA-DQB1*02 allél dózis mellett



A teljes boholyatrófia (Marsh 3c) gyakorisága nem függött a HLA géndózsistól szignifikáns mértékben (OR=0,870, CI: 0,514-1,470, $p=0,602$; $I^2=39,7\%$, $p=0,127$ és OR=0,822, CI: 0,333-2,032, $p=0,671$; $I^2=46,8\%$, $p=0,068$) (2. táblázat). Alcsoport analízis során hasonló eredményt kaptunk.

5.1.2.5. A gén-dózis és a coeliakia szövődményeinek összefüggése

A diagnóziskori életkor és szerológiai eredmények analíziséhez nem állt rendelkezésre megfelelő mennyiségű és minőségű adat, csakúgy, mint a társuló betegségek, szövődmények (anémia, csontanyagcsere-zavar, orális manifesztációk, refrakter coeliakia, tumorok) esetében sem. Analízisünkben egyedül az 1-es típusú diabetes mellitus társulását tudtuk vizsgálni, de szignifikáns gén-dózis hatást egyik esetben sem tapasztaltunk, és ezen az alcsoportok vizsgálata sem változtatott.

5.1.2.6. A metaanalízis eredményeiből levonható következtetések

Dupla dózisú HLA-DQB1*02 allél hordozása hajlamosít klasszikus klinikai fenotípus és boholatrófia kialakulására. Ennek alapján a magas rizikójú HLA csoportba tartozó (homozigóta) coeliakiás betegek szorosabb ellenőrzése indokolt lehet, hiszen ez a két klinikai jellemző a betegség súlyosabb klinikai megjelenésének megnyilvánulása, melyekben a szövödmények kialakulásának rizikója is fokozott. Nem tudtunk azonban szignifikáns összefüggést igazolni a géndózis és a diagnóziskori életkor, önmagában a hasmenésre való hajlam, a boholatrófia súlyossága és az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulása között. A kérdés vizsgálatára további, nagy esetszámú. prospektív vizsgálatok szükségesek.

5.2. Kohorsz vizsgálat

5.2.1. Módszer

Vizsgálatunkat három nagy egyetemi centrumban (Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ, 1. sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs; Semmelweis Egyetem, 2. sz. Belgyógyászati Klinika, Budapest; Debreceni Egyetem, 2. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen) végeztük. A vizsgálatot a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (45098-2/2016/EKU).

A klinikai kérdés megfogalmazásában ismét a PICO kérdés-struktúrát használtuk. Vizsgálatunkban több klinikai végpontot (O) hasonlítottuk össze alacsony rizikójú, zero dózisú HLA-DQB1*02 allélt (I₁), közepes rizikójú, egyszeres HLA-DQB1*02 allélt (I₂) és magas rizikójú, dupla dózisú HLA-DQB1*02 allélt hordozó (C) coeliakiás betegekben (P). A populációt azok a felnőtt coeliakiás betegek alkották, akiknél HLA tipizálás történt és a vizsgált klinikai adatok rendelkezésre álltak.

A HLA-DQB1*02 allél-dózis meghatározása a HLA tipizálás eredménye alapján történt (3. táblázat). A betegeket a DQB1*02 allél-dózis alapján rizikócsoportokba soroltuk: i) magas rizikójúak a HLA-DQ2.5 homozigóták (DQ2.5/DQ2.5) és a "compound" heterozigóták (DQ2.5/DQ2.2) akik dupla dózis DQB1*02 alléllal rendelkeznek; ii) közepes rizikójúak a HLA-DQ2.5 heterozigóták (DQ2.5/DQX) és a trans HLA-DQ2 heterozigóták (DQ2.2/DQ7), akik egyszeres dózisú DQB1*02 alléllal bírnak; iii) alacsony rizikójúak azok a HLA csoportok (HLA-DQ8/DQX, HLA-DQ2.2/DQX, ahol X bármely allél lehet, kivéve a DQ2.5-t) akik DQB1*02 alléllal nem rendelkeznek (zero dózis).

A vizsgált végpontok között az elsődleges végpont a klinikai megjelenés volt, melyet itt is az Oslo definíció alapján határoztunk meg. A vékonybélminták szövettani értékelését a Corazza-Villanacci klasszifikáció szerint végeztünk. A szöveti

transzglutamináz antitestek (tTGA) meghatározása ELISA-val történt. Magas titerűnek a normál érték 10-szeresét elérő vagy meghaladó értéket tekintettük, míg az ennél alacsonyabb titert alacsony titerként határoztuk meg. A társuló autoimmun betegségekre, dermatitis herpetiformisra és daganatos betegségekre vonatkozó adatokat az elektronikus adatbázisokból nyertük ki.

5.2.1.1. Adatfeldolgozás és analízis

Pearson χ^2 -teszt segítségével vizsgáltuk a HLA-rizikó és a kategorikus változók közötti asszociációt, míg egy-utas ANOVA segítségével hasonlítottuk össze a vizsgálati csoportok életkorát. A szignifikancia határa $p < 0,05$ volt. A statisztikai analízist IBM SPSS Statistics v 20.0 szoftver segítségével végeztük (IBM's Corporate, New York, USA).

5.2.2. Eredmények

5.2.2.1. A vizsgált populáció és jellemzői

A három egyetemi klinikán 1997 november és 2016 május között 727 coeliakiás beteget kezeltünk, de csak 105 fő (14,4%) volt bevonható a vizsgálatba (mivel a HLA tipizálás nem szükséges a diagnózis felállításához, ezért nem történt meg minden betegnél). A betegek 35,3%-a magas, 52,3%-a közepes és 12,3%-a alacsony rizikójúnak bizonyult HLA-haplotípusuk alapján. Női dominancia mellett (73 nő, 32 férfibeteg) nem találtunk szignifikáns eltérést a nem és a gén-dózis között. A betegek klinikai megjelenés és HLA dózis szerinti osztályozását a 3. táblázat mutatja.

3. táblázat. B1*02 allél dózisok és a klinikai megjelenés kapcsolata

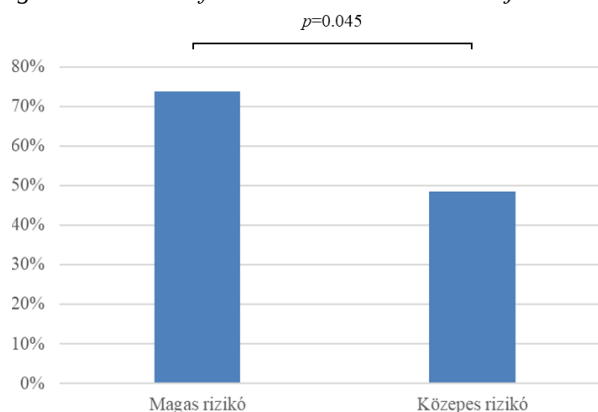
locus B1 PCR1	locus B1 PCR2	B1*02 allél dózis	HLA genotípus	Klasszikus klinikai megjelenés (n)	Nem-klasszikus klinikai megjelenés (n)
Magas rizikó				15	22
B1*0201	B1*0201	dupla	DQ2.5/DQ2.5	8	16
B1*0201	B1*0202	dupla	DQ2.5/DQ2.2	7	6
Közepes rizikó				25	30
B1*0201	B1*05	szimpla	DQ2.5/DQ5	5	9
B1*0201	B1*06	szimpla	DQ2.5/DQ6	3	7
B1*0201	B1*0301	szimpla	DQ2.5/DQ7	9	6
B1*0201	B1*0302	szimpla	DQ2.5/DQ8	2	4
B1*0201	B1*0303	szimpla	DQ2.5/DQ9	1	1
B1*0202	B1*0301	szimpla	DQ2.2/DQ7	5	3
Alacsony rizikó				5	8
B1*0202	B1*0202	zéró	DQ2.2/DQ2.2	0	0
B1*0202	B1*04	zéró	DQ2.2/DQ4	0	1

B1*0202	B1*06	zéró	DQ2.2/DQ5	1	0
B1*0202	B1*0302	zéró	DQ2.2/DQ8	2	1
B1*0302	B1*0302	zéró	DQ8/DQ8	0	1
B1*0302	B1*04	zéró	DQ8/DQ4	0	1
B1*0302	B1*06	zéró	DQ8/DQ6	0	1
B1*0302	B1*0301	zéró	DQ8/DQ7	2	3

5.2.2.2. A gén-dózis és a diagnóziskori életkor, a klinikai fenotípus, a szerológia és a vékonybél-hisztológia összefüggése

Az életkor átlaga a diagnózis idején 31,2 év volt (SD: 15,747, range: 0,5-78 év). A diagnóziskori életkor nem különbözött szignifikánsan a HLA rizikócsoporthoz (p=0,549). A betegek 42,9%-a klasszikus, 57,1%-a nem-klasszikus klinikai megjelenést mutatott a diagnózis idején. Szignifikáns összefüggés nem igazolódott a klinikai kép és a gén dózis között (p=0,846). A coeliakia specifikus antitestek vizsgálata során 70 betegnél történt tTG meghatározás, 35 esetben a diagnózis felállítása EMA vizsgálat alapján történt. A 70 tTG vizsgálatból 9 volt szeronegatív (3 dupla, 2 szimpla, 4 zéró HLA-DQB1*02 dózist hordozta). A magas rizikójú, dupla dózisú HLA-DQB1*02 allélt hordozó betegek esetében szignifikánsan gyakoribb volt a normál érték 10x-esét meghaladó, magas tTG antitest titer a diagnózis idején (4. ábra, p=0,045). Ugyanakkor nem igazoltuk a gén-dózis szignifikáns hatását a szövettani eltérések súlyossága tekintetében (p=0,318).

4. ábra. Magas tTG érték előfordulása a különböző rizikójú HLA csoportokban



5.2.2.3. A gén-dózis és a diagnóziskori anémia és metabolikus csontbetegség összefüggése

A betegek 44,0%-ában volt jelen anémia a diagnóziskor, de ennek megjelenését a HLA-DQB1*02 allél dózis nem befolyásolta (p=0,611). DEXA vizsgálati lelet 62

betegben volt csak elérhető. Közülük 61,3%-ban volt kimutatható metabolikus csontbetegség (osteopenia vagy osteoporosis), és ezek megjelenése sem függött össze az allél dóziséval ($p=0,374$).

5.2.2.4. A gén-dózis és az immunmechanizmusú kórképek és daganatok összefüggése

A betegek 11,4%-ában volt jelen dermatitis herpetiformis, és bár kizárólag a magas és közepes rizikójú HLA csoportokban, szignifikáns különbséget - feltehetőleg az alacsony esetszám miatt - nem tudtunk igazolni ($p=0,381$).

A betegek 26,7%-ában volt jelen társuló autoimmun betegség, jelentős női dominanciával (3:1). A leggyakoribb társuló kórkép az autoimmun thyreoiditis volt. Ezen kívül 7 betegben gyulladásos bélbetegség, 2 betegben alopecia areata, 1-1 betegben rheumatoid arthritis, myasthenia gravis, lichen ruber planus, sarcoidosis, psoriasis, sacroileitis és autoimmun májbetegség volt igazolható, de ezek megjelenése függetlennek bizonyult a HLA státusztól ($p=0,837$). Refrakter coeliakiás beteg nem fordult elő a beteganyagunkban. Malignus tumort 3 esetben diagnosztizáltak. Mindhárom beteg közepes vagy magas HLA rizikójú csoportba tartozott, de a kis esetszám miatt analízisre nem volt lehetőség.

5.2.3. A kohorsz vizsgálat eredményeiből levonható következtetések

Vizsgálatunk szignifikáns összefüggést igazolt a HLA-DQB1*02 allél dózisa és a diagnóziskori tTG antitest szint között, de a gén-dózis hatást más klinikai paraméterek vonatkozásában nem erősítette meg.

6. MEGBESZÉLÉS

In vitro vizsgálatok eredménye alapján feltételezhető, hogy a HLA-DQB1*02 allél dózisa hatással van a coeliakia klinikai megjelenésére. Számos szerző vizsgálta már ezt a kérdést, de konszenzus nem született: egyes közlések támogatják, míg mások elvetik a gén-dózis hatás érvényesülését. Jelen munkánkban célkitűzésünk volt megvizsgálni, hogy a coeliakia klinikai képének alakulását a HLA-DQ2 gén dózisa befolyásolja-e, és ha igen, mely paramétereket, milyen módon. Metaanalízisünk és kohorsz vizsgálatunk a HLA-DQB1*02 gén-dózis hatás érvényesülésére utalnak. Adataink azt a megfigyelést erősítik, hogy a homozigóta állapot (dupla géndózis) erőteljesebb gyulladásos választ valószínűsít (klasszikus klinikai kép, malabszorpciós tünetek, boholyatrófia kialakulása a metaanalízisben, magasabb antitest titer a saját beteganyag elemzésében). Annak alapján, hogy a HLA status coeliakiás betegekben a betegség lefolyására hatással van, felmerül prognosztikai markerként való alkalmazhatósága.

A HLA alapú rizikóbecslésnél klinikai kép szempontjából a legnagyobb jelentősége a társuló autoimmun betegségek (pl. 1.típusú diabetes mellitus) és malignus szövődmények előrejelzésének van, hiszen a morbiditást és a mortalitást leginkább ezek határozzák meg. Autoimmun betegségek közül a coeliakia és az 1.típusú diabetes mellitus kapcsolata a leginkább felderített. Mindkét betegség HLA-asszociált kórkép, kialakulásukban a genetikai meghatározottságon túl az immunrendszer kóros működése mellett környezeti hatásoknak (pl. glutén, vírusok, microbiom) is fontos szerepe van. Jól ismert, hogy az 1.típusú diabeteses gyermekekben fokozott a coeliakia kialakulásának kockázata, ennek egyik alapja, hogy a coeliakiára hajlamosító HLA (HLA-DQ2/DQ8) a betegek nagy százalékában jelen van. A coeliakia jellemzően a diabetes diagnózisát követő években (ált. 5 éven belül) alakul ki. A két betegség együttes fennállására egyes szerzők szerint csupán a HLA-DQ2/DQ8 heterozigóta, míg mások szerint a HLA-DQ2 homozigóta állapot is hajlamosít.

Új, nagy betegszámú prospektív vizsgálatok támogatják a HLA alapú rizikó stratifikáció szerepét az autoimmunitás szempontjából magas rizikójú betegek kiválasztásában. Az USA-ban végzett, több mint 10.000 egyén vizsgálata azt mutatta, hogy a HLA-DQ2 homozigótaság jelentősen megemeli az EMA pozitivitás rizikóját (OR:3,94). A TEDDY Group beteganyagában 6403 gyermeket követtek 60 hónapon át. Úgy találták, hogy a DR3-DQ2 pozitív gyermekek, különösen a homozigóták rizikója magasabb a korai életkorban manifesztálódó coeliakiára. Hasonló következtetésre jutottak a CELIPREV vizsgálatban, ahol a HLA-DQ2 homozigótaság volt az egyetlen, ami szignifikánsan fokozta a coeliakiás autoimmunitás létrejöttét. Egy másik vizsgálatban az újabb autoimmun betegségek nem, de a nyirokrendszeri komplikációk gyakoribbak voltak dupla dózisú HLA-DQ2-t hordozó coeliakiásokban.

A HLA status jelentősége különösen fontossá válhat a coeliakia legsúlyosabb szövődménye, a daganatos betegségek kialakulása esetében. A limitáltan rendelkezésre álló irodalmi adatok azt látszanak alátámasztani, hogy a dupla HLA-DQB1*02 alléldózissal bíró betegek (homozigóták) nagyobb kockázatnak vannak kitéve daganatos betegségek szempontjából. Al-Toma és munkatársai úgy találták, hogy a HLA-DQ2.5 homozigótaság összefügg a coeliakia legsúlyosabb komplikációival, nevezetesen a 2-es típusú refrakter coeliakiával (RCD2) és az EATL-lel. Ugyanezt erősítették meg Biagi és munkatársai vizsgálatai, miszerint a HLA-DQ2 homozigótaság gyakrabban társul a coeliakia súlyos szövődményeivel (RCD1, RCD2, EATL, vékonybél adenocarcinoma).

Sajnos a kevés erre vonatkozó adat miatt sem metaanalízisünk, sem a retrospektív kohorsz vizsgálatunk nem adott erre a kérdésre választ.

A HLA alapú rizikóbecslés magas rizikójúnak tartott, de panaszmentes egyénekben etikai kérdéseket is felvet. Fontos kiemelni, hogy a prediktív genetikai modellek nem alkalmasak arra, hogy megmondják, hogy egy adott egyén beteg lesz-e, vagy lesz-e szövődménye, de valószínűséget jósolnak, és a rizikónak kitett egyén számára lehetőséget biztosítanak a megelőzésre és a korai intervencióra. Megválaszolatlan technikai kérdés, hogy kinél és mikor történjen pontosan a rizikóbecslés: csak a coeliakiásoknál, a diagnóziskor, vagy a családtagoknál is érdemes-e mielőbb elvégezni a vizsgálatot. Egyes szerzők felvetik, hogy a HLA vizsgálatot még a gluténbevitel megkezdése előtt hasznos lenne elvégezni, ill. csecsemőkorban, amikor az antitest alapú diagnózis bizonytalan. Sürgető lenne a magas rizikójú első fokú rokonok számára individuális szűrő stratégiát kidolgozni (főleg a nők és a HLA-DQ2 homozigóták veszélyeztetettek). Egyes szerzők gyermekkorban a szerológiai vizsgálatot akár 2-5 évente javasolják elvégezni a magas rizikójú egyéneknél, a HLA vizsgálat elvégzése azonban a követést a betegek egy részénél feleslegessé tenné. A coeliakia kialakulásának időbeni felismerése különösen homozigóta gyermekekben fontos, hogy a súlyos malabszorpció okozta növekedési zavar kialakulása elkerülhető legyen.

Vizsgálataink eredménye alapján egyetértünk azzal az állásponttal, hogy a magas rizikójú egyedek profitálnának a HLA alapú rizikóbecslésből: korai felismeréssel, a gluténmentes diéta mielőbbi bevezetésével, fokozott ellenőrzéssel a szövődmények (elsősorban az autoimmun és daganatos betegségek) talán hatékonyabban megelőzhetők és időben felismerhetők lennének. Ez az „egyenre szabott” rizikóstratifikáció ösztönzően hathat a magas rizikójúnak minősített betegek diétahűségére, mely egyébként hosszú távon nem túl jó, kb. 17-80%. Elgondolkodtató új adat, hogy jó diétás adherencia mellett is van kimutatható mennyiségű glutén a székletben, ami még tudatosabb diétahűség mellett kiegészítő terápiák alkalmazásának szükségességét veti fel, melynek szintén a magasabb rizikóval bíró betegek esetén lenne kiemelt jelentősége. A HLA-státusz ismeretének a jövőben terápiás konzekvenciája is lehet: a HLA kötőhely blokkolása alapja lehet a magas kockázatú betegek célzott immunterápiájának.

7. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA, KÖVETKEZTETÉSEK

- Metaanalízisünk eredménye igazolta, hogy dupla dózisú HLA-DQB1*02 allél hordozása hajlamosít klasszikus klinikai fenotípus és boholyatrófia kialakulására.
- Metaanalízisünk nem igazolt szignifikáns összefüggést a HLA-DQB1*02 allél dózisa és a diagnóziskori életkor, önmagában a hasmenésre való hajlam, a boholyatrófia súlyossága és az 1-es típusú diabetes mellitus kialakulása között.
- Retrospektív kohorsz vizsgálatunk szignifikáns összefüggést igazolt a HLA-DQB1*02 allél dózisa és a diagnóziskori tTGA-szint között.
- Retrospektív kohorsz vizsgálatunk a HLA-DQB1*02 allél dózis hatást más klinikai paraméterek (klinikai megjelenés, életkor, szövettani súlyosság, anémia, metabolikus csontbetegség, autoimmun társbetegség) vonatkozásában nem erősítette meg.
- Metaanalízisünk és kohorsz vizsgálatunk a HLA-DQB1*02 gén dózis hatás érvényesülésére utalnak. Adataink azt a megfigyelést erősítik, hogy a homozigóta állapot (dupla géndózis) erőteljesebb gyulladásos választ valószínűsít (klasszikus klinikai kép, malabszorpció tünetek, boholyatrófia kialakulása a metaanalízisben, magasabb antitest titer a saját beteganyag elemzésében).
- A HLA-státusz egy életen át változatlan, gluténbeviteltől független marker, mely alkalmas lehet coeliakiás betegek rizikóbecslésére. A magas rizikójú alléleket hordozó betegek azonosításával egyénre szóló terápiás és gondozási terv, megelőzési stratégia dolgozható ki: szigorú diétahűséggel és fokozott ellenőrzéssel a súlyos szövődmények egy része talán elkerülhetővé válik.

8. A PHD DOLGOZAT TÉMÁJÁVAL KAPCSOLATOS KÖZLEMÉNYEK, ELŐADÁSOK

A PhD dolgozat alapjául szolgáló tudományos közlemények (IF:4,838)

1. **Bajor J.**, Szakács Zs, Farkas N, Hegyi P, Illés A, Solymár M, Pétervári E, Balaskó M, Pár G, Sarlós P, Szűcs Á, Czimmer J, Szemes K, Huszár O, Varjú P, Vincze Á. Classical coeliac disease is more frequent with a double dose of HLA-DQB1*02: A systematic review with meta-analysis. PLoS ONE, 2019, 14(2): e0212329. **IF: 2,776 (Q1)**
2. **Bajor J.**, Szakács Zs, Juhász M, Papp M, Kocsis D, Szegedi É, Földi I, Farkas N, Hegyi P, Vincze Á: HLA-DQ2 homozygosis increases tTGA levels at diagnosis but does not influence the clinical phenotype of celiac disease: a multicentre study. Int J Immunogenet, 2019, 46(2): 74-81. **IF: 1,031 (Q3)**
3. **Bajor J.**, Szakács Zs, Vincze Á: Response to Letter to the Editor: Relevance of HLA-DQB1*02 allele in predisposing to Celiac Disease. Int J Immunogenet, 2019, 46(4): 276-277. **IF: 1,031 (Q3)**

Egyéb, a dolgozat témájával kapcsolatos közlemények

1. Szakács Zs, Gede N, Gyöngyi Z, Solymár M, Csupor D, Eröss B, Vincze Á, Mikó A, Vasas A, Szapáry L, Dobszai D, Balikó V, Hágendorn R, Hegyi P, **Bajor J.**: A call for research on the prognostic role of follow-up histology in celiac disease: a systematic review. Front Physiol, 2019 Nov 19; 10:1408. **IF: 3,201 (Q2)**
2. Szakács Zs, Csiszár B, Kenyeres P, Sarlós P, Eröss B, Hussain A, Nagy A, Kőszegi B, Veczák I, Farkas N, Bodis E, Márta K, Szentesi A, Tőkés-Füzesi M, Berki T, Vincze Á, Toth K, Hegyi P, **Bajor J.**: Haemorrhological and haemostatic alterations in coeliac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-coeliac, non-IBD subjects (HERMES): a case-control study protocol. BMJ Open 2019;9:e026315. **IF: 2,376 (Q1)**
3. **Bajor J.**: A malasszimiláció okai, diagnosztikája és kezelése. Orvostovábbképző Szemle, 2018, 25 (11): 17-18.
4. Szakács Zs, Mátrai P, Hegyi P, Szabó I, Vincze Á, Balaskó M, Mosdósi B, Sarlós P, Simon M, Márta K, Mikó A, Pécsi D, Demcsák A, **Bajor J.**: Younger age at diagnosis predisposes to mucosal recovery in celiac disease on a gluten-free diet: a meta-analysis. Plos One, 2017, 12: (11) e0187526 **IF: 2,806 (Q1)**
5. **Bajor J.**: Coeliakia – 2016, MBA, 69:321-327.
6. **Bajor J.**: Gluténmentes diéta – az új divat? MBA, 2015, 68, 279-284.
7. **Bajor J.**, Kocsis D, Juhász M: Nem-coeliakiás glutén-szenzitivitás – új glutén- asszociált entitás? CEUJGH, 2015, 1 (1): 14-18
8. **Bajor J.**: Glutén szenzitivitás, az új glutén asszociált kórkép, MBA, 2014, 67, 93-96.
9. **Bajor J.**: Irritábilis bél szindróma vagy glutén szenzitivitás, egy új entitás a glutén asszociált betegségek körében, HTSZ, 2014,19: 2-5.
10. Kocsis D, **Bajor J.**, Papp M, Miheller P, Herszényi L, Tulassay Zs, Juhász M: Questionnaire survey of celiac disease and non-celiac gluten sensitivity in outpatients' cohorts of three Hungarian gastroenterology referral centres. Zeitschrift für Gastroenterologie 05/2015; 53(05). **IF:0,291**
11. **Bajor J.**: Coeliakia. Orvosi Hetilap. 2007, 148(15): 709-711.
12. Lomb Z, **Bajor J.**, Garamszegi M, Grexa E, Bogner B, Tóvári L, Beró T: Peumatositis cystoides intestinalis. Orvosi Hetilap, 2005, 146 (8): 369-374.
13. **Bajor J.**, Lomb Z, Anga B, Beró T: Szülést követően manifesztálódó coeliakia. Orvosi Hetilap, 2003, 144 (52): 2665-2669.

A PhD dolgozat témájához kapcsolódó poszterek nemzetközi kongresszuson

1. Szakács Zs, Nagy M, Csiszár B, Kenyeres P, Sarlós P, Eröss B, Hussain A, Nagy Á, Kőszegi B, Veczák I, Farkas N, Bodis E, Márta K, Szentesi A, Tőkés-Füzesi M, Berki T, Vincze Á, Tóth K, Hegyi P, **Bajor J.**: Hemorrhological and hemostatic alterations in celiac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-celiac, non-IBD

subjects (HERMES): Preliminary results of a case-control study. UEGW, 2019, október 19-23, Barcelona, Spanyolország.

2. **Bajor J.** Szakács Zs, Farkas N, Hegyi P, Vincze Á: Non-classical clinical presentation of celiac disease is more prevalent in the 21st century. A single center experience. UEGW, 2018, október 20-24. Bécs, Ausztria.

3. Korponay-Szabó IR, Gyimesi J, Barkaszi-Szabó Z, Riznik P, Balogh M, Tokodi I, Pollák É, Guthy I, Horváth Á, Werkstetter K, Koletzko S, Bódi P, Kis I, **Bajor J.** Csoszanszki N, Nemes É, Kadenczki O, B. Kovács J, Dolinsek J, Dolinsek J: Utilisation of diagnostic tools for coeliac disease in children in 2016-2017 - A nation-wide survey. UEGW, 2018, október 20-24. Bécs, Ausztria.

4. **Bajor J.** Zsolt Szakács Zs, Farkas N, Juhász M, Papp M, Kocsis D, Földi I, Szegedi É, Hegyi P, Vincze Á: HLA-DQ2 homozygosis increases tTGA levels at diagnosis but does not influence the clinical phenotype of celiac disease: a multicenter study. Tampere Coeliac Disease symposium, 2018, szept. 14-15. Tampere, Finland.

5. Szakács Zs, Csizsár B, Kenyeres P, Sarlós P, Erőss B, Hussain A, Nagy Á, Kőszegi B, Veczák I, Farkas N, Bódis E, Márta K, Szentesi A, Tőkés-Füzesi M, Berki T, Vincze Á, Tóth K, Hegyi P, **Bajor J.** Hemorheological and hemostatic alterations in celiac disease and inflammatory bowel disease in comparison with non-celiac non-IBD subjects (HERMES): preliminary results of a case-control study. Tampere Coeliac Disease symposium, 2018, szept. 14-15. Tampere, Finland.

6. Szakács Zs, Gede N, Gyöngyi Z, Solymár M, Csupor D, Erőss B, Vincze Á, Mikó A, Vasas A, Szapáry L, Dobszai D, Balikó V, Hágendorn R, Hegyi P, **Bajor J.** Follow-up histology has a limited prognostic role in coeliac disease: a systematic review and meta-analysis. Tampere Coeliac Disease symposium, 2018, szept. 14-15. Tampere, Finland.

7. Szakács Zs, **Bajor J.** Follow-up histology – what does it tell us in celiac disease - a meta-analysis and systematic review. 11th European Workshop on Immune Mediated Inflammatory Diseases, 2017, December 14-16. Utrecht, Netherlands.

8. **Bajor J.** Beró T: Rare co-existence of coeliac disease with Turner syndrome, myasthenia gravis and chronic myeloid leukaemia, 164. Falk Symposium, Budapest, 2008. 05.02-03.

9. **Bajor J.** Beró T: Celiac disease associated rare complications. Report of two cases of liver cirrhosis and a case of lichen oris. 160. Falk Symposium. Portoroz, Szlovénia. 2007. 06.14-16.

10. **Bajor J.** Gódi Sz, Beró T: Coeliac disease during pregnancy and puerperium. 4. Central European Gastroenterology Meeting (CEURGEM), Visegrád, 2006.06.29-07.02.

11. Beró T, **Bajor J.** Gódi Sz, Anga B: Result of our coeliac health survey. 4. Central European Gastroenterology Meeting (CEURGEM), Visegrád, 2006.06.29-07.02.

A PhD dolgozat témájához kapcsolódó könyvfejezet

1. **Bajor J.** Coeliakia (Klinikai belgyógyászat, Szerk: Tulassay Zs, 2017), 323-330.

2. **Bajor J.** A coeliakia és a háziorvos (Gastroenterológia a háziorvosi gyakorlatban. Szerk: Magyar A, **Bajor J.**, 2019)

Tudományos mérőszámok

Összes közlemények száma: 183

Összes hivatkozások száma: 392

Független hivatkozások száma: 340

Összesített impakt faktor: 102,787

Hirsch index: 9

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetet szeretnék mondani prof. dr. Beró Tamásnak, aki a coeliakiás betegek gondozását rám bízta és a tudományos tevékenység iránti érdeklődésemet felkeltette.

Hálával tartozom témavezetőmnek, dr. Vincze Áronnak, aki munkám során mindig rendelkezésre állt tanácsaival, javító észrevételeivel. Alapossága példaértékű számomra.

Köszönet illeti prof. dr. Hegyi Pétert, aki lehetővé tette, hogy a kutatómunkám során igazi csapatban dolgozzak, támogatása nélkül a metaanalízis nem készülhetett volna el. Az ő hite a sikerben a legnehezebb pillanatokon is átsegített.

Legnagyobb köszönettel dr. Szakács Zsolt PhD hallgatónak tartozom, akivel minden munkát közösen végeztünk. Metodikai tudása, rendszerező gondolkodása nagy segítség volt mind a közlemények, mind a dolgozat megírása során. Személyében nagyszerű tudományos munkatársra és egyben baráttra leltem.

Köszönöm a családomnak és a barátaimnak, hogy türelemmel viselték hiányomat, biztattak és támogattak.