

PHD ÉRTEKEZÉS TÉZISEK

INTERLEUKIN-23 RECEPTOR GÉN POLIMORFIZMUSOK VIZSGÁLATA AUTOIMMUN ÉS IMMUNMEDIÁLT BETEGSÉGEKBEN

Sáfrány Enikő

Témavezető: Prof. Dr. Melegh Béla

**Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar
Orvosi Genetikai Intézet**



PÉCS, 2010

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

bp	bázispár
CRP	C-reaktív protein
DNS	dezoxiribonukleinsav
dNTP	dezinukleotidtrifoszfát
EDTA	etilén-diamin-tetra-acetát
HLA	humán leukocita antigén
IgAN	immunglobulin-A nephropathia
IL	interleukin
IL23R	interleukin-23 receptor
IL-12R β 1	interleukin-12 receptor β 1 alegység
INF- γ	interferon gamma
LD	linkage disequilibrium
MAF	minor allél frekvencia
OR	esélyhányados
PCR	polimeráz láncreakció
RFLP	restrikciós fragmentumhossz polimorfizmus
SLE	szisztémás lupus erythematosus
SNP	single nucleotide polymorphism
SPA	spondylitis ankylopoetika, Bechterew-kór
SS	Sjögren-szindróma
STAT	szignál-átalakító és transzkripciót aktiváló fehérjék
Th17/Th _{IL-17}	helper T17 sejtek
TNF- α	tumor nekrosis faktor α
3'-UTR	3'-nem transzlálódó régió
95% CI	95%-os konfidencia intervallum

1. BEVEZETÉS

1.1 Az interleukin-23/interleukin-17 tengely

A citokinek kis molekulatömegű glikoproteidek, amelyek az immunválasz folyamán az információ továbbításában és szabályozásában játszanak fontos szerepet. A szinonimaként használt interleukin (IL) elnevezés a leukociták közötti kapcsolat létesítésére utal. Szerepet játszanak a járulékos sejtek és a limfociták együttműködésében, segítik a sejtek érését, aktiválódását, differenciálódását, részt vesznek az effektor funkciókban is. A 2000-ben azonosított interleukin-23 molekula (IL-23) egy heterodimer felépítésű citokin, melynek alegységeit diszulfid hidak kötik össze. Egyik felépítője a p19 domén, mely kizárólag az IL-23-ra jellemző, másik alegysége a p40, mely közös az IL-12-vel. A molekula-komplexet az aktivált dendritikus sejtek választják ki; felépítéséhez hasonlóan biológiai tulajdonságai hasonlóak, de nem azonosak az IL-12-ével. Az IL-23 receptor komplexe szintén hasonlít az IL-12-ére: a közös p40 domént az interleukin-12 receptor $\beta 1$ alegysége (IL-12R $\beta 1$) ismeri fel, a p19 pedig a specifikus interleukin-23 receptorhoz (IL23R) köt. A receptorkötés hatására Janus kinázok (Jak 2, Tyk2) aktiválódnak, melyek képesek az IL23R-t foszforilálni és így kapcsolódási helyet képezni különféle szignál-átalakító és transzkripciót aktiváló (STAT) fehérjéknek. Ezek, miután a Jak fehérjék foszforilálják őket, dimerizálódnak és áthelyeződnek a sejtmagba, ahol számos gyulladásserkentő protein (pl. IL-17) génjének átíródását serkentik.

Az interleukin-17 egy gyulladás-stimuláló citokin, melyet az aktivált segítő T sejtek termelnek. Krónikus gyulladás során az antigének által stimulált dendritikus sejtek és makrofágok IL-23-at állítanak elő, mely a naiv T sejtekre hat és fejlődésüket a segítő T 17 sejtek (Th17/Th_{IL-17}) irányába tereli. Ezek termelik az IL-17-et, mely elősegíti a T sejtek érését, továbbá számos gyulladásserkentő molekula termelését fokozva gyulladásos választ vált ki. Az IL-23 autokrin módon hat a dendritikus sejtekre és makrofágokra is.

Bakteriális fertőzés hatására a jelen levő makrofágok és dendritikus sejtek gyors IL-23 termelésbe kezdenek, ez pedig a lokális Th17 sejteket aktiválja. A megjelenő IL-17 fokozza a kötőszöveti sejtek granulocita kolónia stimuláló faktor termelését, következményesen pedig a neutrofil granulociták termelődését, melyeket a fertőzés helyére vonz, segítve az extracelluláris tér baktérium-mentesítését. A neutrofil sejtek az erekből a szövetekbe vándorolnak, ahol utóbb az apoptotikus granulocitákat bekebelezik a makrofágok és a dendritikus sejtek. Ez, a folyamat lezárásaként csökkenti az IL-23, és így az IL-17 termelődését.

A humán IL23R gén az 1. kromoszóma rövid karján található (1p31.3). Az IL23R alapformáját 11 exon kódolja, azonban alternatív splicing útján legalább hatféle izoforma képződhet. Ezek vagy korai terminációt eredményeznek, melynek folyományaként a receptor extracelluláris doménjének különböző formái képződnek, vagy pedig egy eltolódás keletkezik a leolvasási keretben, így eltérő hosszúságú intracelluláris domének jönnek létre.

Egy 2006-ban végzett vizsgálat során szoros kapcsolatot fedeztek fel a Crohn betegség és az IL23R gén polimorfizmusai között. Összesen tíz, egy nukleotidot érintő pontmutációt (single nucleotide polymorphism – SNP) közöltek, melyek erősen szignifikáns kapcsolatot mutattak ezzel a gyulladásos bélbetegséggel. Elméleti megfontolások valószínűsítették ezen mutációk kapcsolatát más autoimmun betegségekkel is.

A vizsgált polimorfizmusok pontos biológiai hatása az IL23R gén kifejeződésére és működésére jelenleg nem ismert, azonban nyilvánvalónak tűnik, hogy ezek az SNP-k fontos láncszemet jelentenek az autoimmun betegségek kialakulásának folyamatában. Számos mechanizmus vethető fel, melyek segítségével ezek a mutációk megváltoztathatják a receptor

működését. A 3'-UTR régióban elhelyezkedő mutáció megnövelheti a receptor kifejeződésének mértékét (például az mRNS stabilitásának fokozásával), így eltoljva a T sejtek fejlődését a Th17 alcsoport felé. Az rs11209026 esetében az arginin allél egy pozitív töltésű oldallánccal rendelkezik, míg a ritkább glutamin variáns egy töltéssel rendelkező, nem poláros oldallánccal, így a cserének jelentős hatása lehet a fehérje szerkezetére. Lehetséges, hogy az intronikus polimorfizmusok az mRNS érés befolyásolásával fejtik ki hatásukat a különféle izoformákon keresztül.

1.2 Vizsgált kórképek

1.2.1 *Pikkelysömör*

A pikkelysömör, latinul psoriasis, a bőrt, körmöket, nyálkahártyát érintő bőrbetegség. Krónikus, hosszantartó, kiújulásra hajlamos immunmediált kórkép, azaz az autoimmun betegségekkel ellentétben itt a célantigén nem saját, hanem a társult flórákkal szembeni tolerancia elvesztését feltételezik inkább. Előfordulása hazánkban 2%-ra becsülhető, a nőknél és férfiaknál egyenlő mértékben fordul elő. Megjelenhet minden életkorban. A betegek 10%-ánál a betegséget ízületi panaszok is súlyosbítják, ami akár mozgáskorlátozottsághoz is vezethet. Eleinte kis vörös foltokkal jelentkezik, melyek nyomásra elhalványodnak, majd idővel elkezdenek hámlani és lehullani. Innen kapta betegség a magyar nevét is: a bőr pikkelyessé válik. Noha a pikkelysömörnek jelentős negatív hatása lehet az életminőségre, az élettartam feltételezhetően nem csökken a betegség fennállása miatt.

A pikkelysömört sokáig elsősorban epidermális betegségnek tartották, azonban annak felfedezése, hogy immunszuppresszív szerek képesek javítani a betegek állapotán alapvetően megváltoztatta a patogenezisééről alkotott képet. Kialakulásában a külső környezeti tényezők mellett számos gén illetve lókuszt szerepét feltételezik. Számos humán leukocita antigén (HLA) kapcsolatát igazolták a betegséggel. Összefüggés mutatható ki a 17q25 régióval, a TNF- α génnel illetve a 3q21, 19p13 és 20q13 lókuszekkel is.

1.2.2 *Szisztémás lupus erythematosus*

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) krónikus, az általa megtámadott szervek gyulladásával és károsodásával járó autoimmun betegség. A 'lupus' latin szó, farkast jelent, a lupus erythematosus (vörös farkas) elnevezés a betegséget kísérő bőrpír megjelenésére utal. Döntően a fogamzóképes korú nőket betegíti meg. A prevalencia átlagosan 50/100 000. Külső és belső tényezők együttes hatására alakul ki; a kiváltó tényezők közül legismertebbek az ultraibolya sugárzás, infekciók, valamint egyes gyógyszerek. Végeredményben az immunrendszer működésének komplex zavara alakul ki, melynek legfőbb jellemzője a saját antigénnel szembeni intolerancia. A gyulladás bármelyik szervet érintheti.

Az SLE multifaktoriális betegség, kialakulását genetikai tényezők segítik, azonban egyetlen gén sem elegendő önállóan a kórkép megjelenéséhez. Legkorábban az MHC I-, II-, III-polimorfizmussal és az örökletes komplement-defektusokkal való kapcsolatát igazolták. Ezeken kívül számos gén szerepét valószínűsítették. Az SLE-vel szoros kapcsolatba hozható génlókuszek közül három is az 1-es kromoszómán található; ezen lókuszekon belül már számos konkrét gént sikerült azonosítani, közülük a legtöbb polimorf génszakasz és valamely allél jelenléte hozható kapcsolatba az SLE létrejöttével.

1.2.3 Bechterew-kór

A spondylitis ankylopoetica (másik nevén Bechterew-kór, SPA) egy idült, fokozatosan előrehaladó immunmediált gyulladásos ízületi betegség, amely elsősorban a csigolyák közötti, továbbá a keresztcsont-csípőcsont ízületeket sújtja. A betegség jellemzője az ízületek és a szalagok elmeszesedése, aminek következménye a botmerekv gerinc kialakulása. A férfiakat gyakrabban érinti, mint a nőket. A tünetek a betegek mintegy 80%-ánál harminc éves kor előtt jelentkeznek. Ahogy az ízületi felszínnek a gyulladás következtében pusztulnak, az ízületek elcsontosodnak; a csigolyák elkezdenek összenőni, széleiken csőrszerű kinövések keletkeznek. A betegek mintegy negyedében fellép valamilyen egyéb, nem a mozgásszerveket érintő tünet, mint például a szívirványhártya-gyulladás, aortabillentyű elégtelenség vagy keringési elégtelenség.

Az SPA pontos oka ismeretlen, de előfordulása családi halmozódást mutat. A betegek döntő többségénél kimutatható a HLA B27 allél jelenléte. Feltételezhető azonban, hogy a HLA B27 allél jelenléte a betegség genetikai kockázatának csupán 20-30%-át adja. Feltételezik egyéb MHC gének, mint például a HLA B60 és HLA DR1 kisebb mértékű befolyását is. Egyes vizsgálatok nem MHC génekkel is mutattak ki összefüggést.

1.2.4 Sjögren-szindróma

A Sjögren-szindróma (SS), más néven száraz szem szindróma vagy keratoconjunctivitis sicca a szemészeti gyakorlatban előforduló leggyakoribb problémák egyike. SS-ről akkor beszélünk, ha a csökkent könnytermeléshez szájszárazság is társul. Egy autoimmun betegség, mely a könny- és nyálmirigyek krónikus gyulladásával jár. A gyulladás következtében a mirigyeket alkotó sejtek fokozatosan pusztulnak, feladatukat nem képesek ellátni. A betegek tünetei az enyhe irritációtól a kifejezett fájdalomig terjednek. Leggyakoribb a szúró, viszkető, illetve idegentest érzés a szemben, illetve a szájszáradás, fájdalom, a nyelvszél berepedezése, valamint ízérzésvizsgálatok. Extraglanduláris tünetként megjelenhet például polyarthritisz, illetve idegrendszeri eltérések. A betegek több mint 90 százaléka nő, átlagéletkoruk 50-60 év.

Primer Sjögren-szindrómáról beszélünk, ha más immunbetegség nem áll a háttérben. Szekunder Sjögren-szindróma gyakran ízületi, kötőszöveti betegségekhez társul. Autoantitestek két antigén ellen termelődnek, ezek az SS-A antigén és SS-B antigén. A patogenezis teljes egészében ma sem ismert, az azonban bizonyos, hogy a betegség multifaktoriális eredetű; többlépcsős folyamat vezet az exokrin mirigyek szelektív károsodásához. Vizsgálatok kimutatták a SS kapcsolatát a HLA DRB1*03 és DQB1*02 allélokkal, de csupán azokban a betegekben, akiknél ugyanakkor anti-SSA és/vagy anti-SSB antitestek is jelen voltak.

1.2.5 Immunglobulin-A nephropathia

Az immunglobulin-A nephropathia (IgAN) egy lassan előrehaladó immunmediált vesebetegség, amely gócszerűen, vagy diffúzan érinti a glomerulusokat. Immunhisztológiával mesangialis IgA1-lerakódás mutatható ki. Szabad szemmel is látható véres vizelettel, vagy csak mikroszkópos haematuriával járhat. A leggyakoribb primer krónikus glomerulonephritis-forma világszerte. A betegek közel felében lefolyása során lassan vagy esetenként gyorsabban csökken a vesefunkció, 20-50%-uk a diagnózis felállítása után 20 évvel vesepótló kezelésre szorul. Megkülönböztethetünk az úgynevezett primer, ismeretlen eredetű IgAN mellett olyan formákat, melyeket egy másik szerv megbetegedésével együtt észlelnek. Habár az ok-okozati összefüggés sokszor nem egyértelmű, ezeket a formákat szekunder IgAN-nak hívják.

Habár az IgAN sporadikusan fordul elő, és nem tekintik öröklődő betegségnek, néhány tényező a betegség genetikai hátterére hívja fel a figyelmet, mint például a prevalenciában

mutatkozó nagy etnikai és földrajzi variabilitás, illetve a több esetben megfigyelt családi halmozódás. Egy kapcsoltsági analízis során kimutatták a familiáris IgAN asszociációját a 6q22-23 régióval. Egy másik vizsgálat során további két lókuszt sikerült azonosítani (4q26-31 és 17q12-22). Az IgAN-t összefüggésbe hozták már az E-selectin és L-selectin génekben található polimorfizmusokkal, illetve a renin-angiotenzin rendszer számos génjével.

1.2.6 Szisztémás szklerózis

A szkleroderma görög eredetű szó, úgy fordíthatnánk, hogy „feszés, kemény bőr”. A szisztémás szklerózist a bőr és bizonyos belső szervek fibrozisa és késői atrófiája, valamint generalizált obliteratív vasculopathia jellemzi. A szabályos szöveti struktúrák fokozatosan leépülnek, szöveti atrófia alakul ki, és a belső szervek irreverzibilisen károsodnak.

Elsősorban a nőket érintő betegség, általában a negyvenes életévükben kezdődik. Két formája, a diffúz kután szisztémás szklerózis és a limitált kután szisztémás szklerózis a klinikai tüneteket és a prognózist tekintve alapvetően eltér egymástól. Előbbi esetében a végtagok bőre és a törzs bőre is érintett, továbbá ez egy súlyos belső szervi elváltozásokkal járó, rossz prognózisú forma, míg az utóbbi formában csak az arc és a végtagok bőre érintett disztálisan és a betegek kórjólata is kedvezőbb.

Bár szisztémás szklerózisban ismertek genetikai összefüggések, a homo- és heterozigóta iker-konkordanciavizsgálatokban a szisztémás szklerózis előfordulása alacsony (4,2–5,9%), jelezve a környezeti faktorok fontos szerepét. Klinikai szempontból jelentős asszociáció a HLA-DR52a és a tüdőfibrozis között van. A HLA-régió kívüli szuszeptibilitási lókusznak tekinthető a fibrillingén, valamint a SPARC gén. Egyéb tényezők szerepe is felmerül, mint például citokin- és citokinreceptor-gének, más kollagénszintézisért felelős gének. Több környezeti ártalom, mint a kvarcpor vagy a szerves oldószerek, illetve gyógyszerek képesek szklerodermát vagy szklerodermához hasonló megbetegedést kiváltani.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk célja az IL23R gén polimorfizmusainak vizsgálata magyarországi populációban autoimmun kórképekben. Az IL23R gén rs1004819, rs11805303, rs7517847, rs7530511 (Pro310Leu), rs10489629, rs2201841, rs11209026 (Arg381Gln), rs10889677 és rs11209032 genetikai variánsai, illetve szisztémás szklerózis esetében az rs2201841, rs10889677 és rs1884444 genetikai variánsok szerepének tanulmányozását tűztük ki célul, a következő betegségekben:

- a) Pikkelysömör
- b) Szisztémás lupus erythematosus
- c) Bechterew-kór
- d) Sjögren-szindróma
- e) Immunglobulin-A nephropathia
- f) Szisztémás szklerózis

Célunk volt továbbá az egyes betegségek esetében előforduló IL23R haplotípusok azonosítása, illetve a gyakoribb haplotípusok szerepének vizsgálata a betegség kialakulásában.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1 Vizsgált betegpopulációk

Az IL23R gén polimorfizmusainak vizsgálatához 214 pikkelysömörben szenvedő beteg (átlagéletkor $47,5 \pm 12,3$ év) DNS mintáját dolgoztuk föl. A vérminták gyűjtése a Szegedi Tudományegyetem Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikáján történt. Kontrollként 189 klinikailag egészséges egyén (átlagéletkor $44,6 \pm 12,0$ év) szolgált. A szisztémás lupusban szenvedő betegek mintái több helyről származtak: a Pécsi Tudományegyetem Immunológiai és Reumatológiai Klinikájáról, a Semmelweis Egyetem Orvostudományi Karának III. Sz. Belgyógyászati Klinikájáról és a Debreceni Tudományegyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikájáról. Vizsgálatunk során összesen 383 SLE beteg (átlagéletkor $46,5 \pm 13,6$ év) és 253 egészséges kontroll személy (átlagéletkor $44,0 \pm 11,8$ év) genotipizálását végeztük el. A Bechterew-kóros csoportot összesen 206 beteg alkotta (átlagéletkor $40,7 \pm 15,4$ év). Összesen 191 személy esetében rendelkezünk adatokkal a B27 antitest előfordulásáról: 153 beteg volt B27 pozitív (80,1%), 38 személy B27 negatív (19,9%). A vizsgált DNS minták az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet gyűjtéséből származtak. Összehasonlításként 235 egészséges kontroll személy (átlagéletkor $45,0 \pm 10,9$ év) szolgált, ugyanúgy, mint a Sjögren-szindrómás betegek (156 fő, átlagéletkoruk $59,5 \pm 12,3$ év) esetében. A betegség primer formája 141 személy esetében (90,4%), szekunder formája csupán 15 esetben (9,62%) volt megfigyelhető. Utóbbiak esetében a SS rheumatoid arthritisszel együtt fordult elő. Pozitív anti-SSA a betegek 25%-ában volt detektálható ($100,43 \pm 49,9$ U/ml), míg anti-SSB pozitivitást 12,2% mutatott ($50,8 \pm 25,1$ U/ml). Valamennyi SS-ben szenvedő beteg DNS mintája a Debreceni Tudományegyetem III. Sz. Belgyógyászati Klinikájáról származott. Az IgAN-os vizsgálati csoportba 143 személy tartozott (átlagéletkor $49,9 \pm 13,4$ év); valamennyien a Pécsi Tudományegyetem II. Sz. Belgyógyászati Klinika és Nephrológiai Centrum beteganyagából származtak. Kontrollként 189 klinikailag egészséges egyén (átlagéletkor $44,6 \pm 12,0$ év) szolgált. Vizsgálataink során 233 szisztémás szklerózisos beteg genotipizálását végeztük el (átlagéletkor $56,8 \pm 12,0$ év). A DNS minták gyűjtése a Pécsi Tudományegyetem Immunológiai és Reumatológiai Klinikáján történt; összehasonlításként 220 egészséges személy (átlagéletkor $43,6 \pm 12,5$ év) szolgált. A kontrollszemélyek valamennyi vizsgálat esetében a Pécsi Tudományegyetem Orvosi Genetikai Intézetének biobankjából származtak. A vizsgálatok alanyai minden esetben előzetesen írásban beleegyeztek a genetikai vizsgálatba. Valamennyi vizsgálat etikai bizottsági engedély birtokában (ETT TUKEB), és az 1975-ös Helsinkii deklaráció alapelveinek megfelelően történt.

3.2 Molekuláris biológiai módszerek

A DNS-izolálást EDTA-val alvadásgátolt vérmintákból végeztük kisózásos módszerrel. A DNS-analízis kiindulópontja a polimeráz láncreakció (PCR) útján végzett amplifikáció, mely standard módon az adott szekvenciára specifikus, szintetikus oligonukleotid primerek, Taq polimeráz, dNTP, puffer és genomiális DNS-templát jelenlétében zajlott. A PCR termék detektálása gélelektroforézissel, etidium bromidos festéssel, UV fényben történt. A genotípusok meghatározására restrikciós fragmentumhossz polimorfizmus (RFLP) vizsgálatot alkalmaztunk. Valamennyi PCR amplifikátum tartalmazott egy obligát hasító helyet is, mely az emésztés hatékonyságának ellenőrzésére szolgált. A DNS amplifikáció során a következő paramétereket alkalmaztuk: elődenaturáció 95°C -on 2 perc, 35 ismétlődő ciklus, melynek lépései: denaturáció 95°C -on 30 mp, primerkötődés 55°C -on 45 mp (rs188444 esetén 58°C -on 45 mp, rs11805303 esetén 59°C -on 30 mp, rs7530511 és rs10889677 esetén 60°C -on 45 mp), polimerizáció 72°C -on

45 mp, majd a ciklusok után végső lánchosszabbítás 72°C-on 5 perc. Az amplifikáláshoz alkalmazott specifikus primerek, a használt restrikciós endonukleázok, valamint az enzimhasítási mintázatok az 1. táblázatban láthatók. Az rs2201841 esetében a primerek tervezése során egy mismatch bázist alkalmaztunk egy mesterséges hasítási hely képzése érdekében (aláhúzva a szekvenciában).

3.3 Statisztikai módszerek

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

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

4. EREDMÉNYEK

4.1 pikkelysömör

Az IL23R gén kilenc polimorfizmusát vizsgáltuk 214 pikkelysömörben szenvedő betegben és 189 egészséges kontroll személyben. Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mindkét vizsgált csoportban. A kapott eredmények a 2. táblázatban láthatók. Az rs11805303 variáns esetében a mutáns allél frekvenciája szignifikánsan emelkedett volt a betegek közt a kontrollcsoporttal összehasonlítva ($p=0,037$; OR=1,39; 95% CI: 1,02-1,89), ami megmutatkozik a ritkább T allél jelenlétében is, mivel a betegpopuláció 55,1%-a hordozta a mutáns allélt, míg a kontrollok csupán 43,4%-a. A ritka variáns hordozása logisztikus regressziós analízis alapján 1,6-szeres esélynövekedést jelent a psoriasis kialakulására.

A 3'-UTR régióban található rs10889677 polimorfizmusnál a homozigóta mutáns genotípus jelenléte több, mint háromszoros kockázatot jelentett a betegség megjelenésére a kontrollcsoporttal összehasonlítva. Az rs2201841 CC genotípusa szignifikánsan gyakrabban fordult elő a pikkelysömörös betegeknel, mintegy 2,6-szeres kockázatnövekedést okozva. Az allélfrekvenciák szintén szignifikáns különbséget mutattak a psoriasisos és az egészséges csoport között: az rs10889677 esetében $p=0,040$; OR=1,38; 95% CI: 1,01-1,87, míg az rs2201841 esetében $p=0,048$; OR=1,36; 95% CI: 1,01-1,86 értékeket kaptunk.

A vizsgált variánsok közötti páronkénti linkage disequilibrium (LD) értékek (R^2) esetében a legerősebb korrelációt az rs1004819 és rs11805303, valamint az rs2201841 és rs10889677 mutációk között észleltük ($R^2=0,80$).

Az IL23R haplotípusainak kapcsolata a pikkelysömörrel a 3. táblázatban látható. Mivel az rs11209026 (Arg381Gln) mutáns alléljának frekvenciája alacsonyabb volt, mint 0,05, ezért nem került bele a haplotípus analízisbe. Mivel az R^2 érték az rs11805303 és rs1004819, valamint az rs10889677 és rs2201841 között elérte a 0,8-at, így a két utóbbit szintén nem vontuk be a

vizsgálatba, mivel ezek minor allél frekvenciája valamivel kisebb volt, mint az rs11805303, illetve rs10889677 mutációké. Az rs11805303, rs7517847, rs7530511, rs10489629, rs10889677, rs11209032 variánsok TTCAA haplotípusa emelkedett kockázattal járt a betegség kialakulására nézve. A legerősebb védő hatást a CGCACG haplotípus mutatta ($p=0,001$; $OR=0,13$), míg a TTCACA és CTCACG haplotípusok valamivel kevésbé kifejezetten, de szintén védő szerepűnek bizonyultak.

4.2 Szisztémás lupus erythematosus

Valamennyi vizsgált IL23R gén SNP genotípus megoszlása Hardy-Weinberg egyensúlyban volt az SLE ($n=383$) és a kontroll ($n=253$) csoportokban. A genotípus- és allélfrekvencia szerinti megoszlások a 4. táblázatban láthatók. Nem észleltünk szignifikáns eltérést a két csoport között sem a genotípusok, sem az allélfrekvenciák tekintetében. A vizsgált variánsok közötti páronkénti linkage disequilibrium értékek (R^2) közül az rs11805303 és rs1004819, valamint az rs10889677 és rs2201841 között meghaladták a 0,8-at, ezért az rs1004819 és az rs2201841 polimorfizmusokat nem vontuk be a haplotípus vizsgálatba, mivel ezeknek alacsonyabb volt az allélfrekvenciájuk, mint az rs11805303, illetve rs10889677 variánsoknak. Az IL23R haplotípusai nem mutattak kapcsolatot az SLE-vel.

4.3 Bechterew-kór

Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mindkét vizsgált csoportban. A kapott eredmények az 5. táblázatban láthatók. Az rs11805303 variáns mutáns allélfrekvencia szignifikánsan emelkedett volt összehasonlítva a betegpopulációt a kontroll csoporttal ($p=0,009$; $OR=1,47$; 95% CI: 1,09-2,36), ami megmutatkozik a ritkább T allél jelenlétében is, mivel a betegpopuláció 59,2%-a hordozza a mutáns allélt, míg a kontrollok csupán 47,2%-a. A ritka variáns hordozása logisztikus regressziós analízis alapján 1,6-szeres esélynövekedést jelent a Bechterew-kór kialakulására.

Az előzőhöz hasonlóan, az rs1004819 A alléljának hordozása is szignifikánsabb gyakoribb volt a betegek körében, mint a kontrolloknál (64,1%, illetve 48,5%). A ritkább allél frekvenciája szintén eltért a két vizsgált csoport között ($p=0,004$; $OR=1,51$; 95% CI: 1,14-2,01). Az rs10889677 és az rs2201841 SNP-k esetében a mutáns homozigóta genotípus hordozása szignifikánsan emelkedett volt a betegekben a kontrollokhöz képest.

Nem találtunk mutáns homozigóta formát az Arg381Gln (rs11209026) variáns esetében egyik csoportban sem, azonban a heterozigóta GA genotípus szignifikáns csökkenést mutatott a beteg csoport körében (5,34%, illetve 11,5%). Ez a különbség az allélfrekvenciáknál is megnyilvánult, 0,45-szörös esélyt jelentve a kórképződésére nézve a mutáns allél esetében ($p=0,025$; $OR=0,45$; 95% CI: 0,22-0,92).

Ha csak a B27-pozitív Bechterew-kóros betegeket vontuk be a statisztikai analízisbe (5. táblázat, szürkével szedve), ugyan azok a genotípusok mutattak statisztikailag szignifikáns eltérést a kontroll populációtól, mint a teljes beteg csoport esetében, kivéve az rs11209026 variáns, ahol nem találtunk különbséget. Az allélfrekvenciák esetében a 3'-UTR rs10889677 mutációnál is észleltünk statisztikai különbséget, bár ez nagyon csekély volt ($p=0,046$; $OR=1,37$; 95% CI: 1,01-1,86), csakúgy, mint az rs11805303 polimorfizmus esetében ($p=0,042$; $OR=1,38$; 95% CI: 1,01-1,89). Az rs1004819 variánsnál a ritkább allél szintén kapcsolatot mutatott a betegséggel ($p=0,015$; $OR=1,46$; 95% CI: 1,08-1,99). Valamennyi esetben elmondható, hogy a szignifikancia szintje alacsonyabb volt, mint a teljes betegcsoporttal számolva, feltételezhetően a

kiseb mintaszám miatt. A B27 negatív betegek száma túl kevés volt érvényes statisztikai analízis elvégzéséhez.

A vizsgált variánsok közötti páronkénti linkage disequilibrium értékek (R^2) esetében a legerősebb korrelációt az rs1004819 és rs11805303 mutációk között észleltük ($R^2=0,84$).

Az IL23R haplotípusainak kapcsolatát a Bechterew-kórral a 6. táblázat mutatja. Mivel az Arg381Gln (rs11209026) variáns ritkább alléljának gyakorisága kisebb volt, mint 0,05, a mutáció nem került bele a haplotípus analízisbe. Az R^2 érték az rs1004819 és rs11805303 között meghaladta a 0,8-at, ezért az utóbbit szintén kihagytuk a vizsgálatból, mivel a két SNP közül ennek volt csekélyebb a minor allél frekvenciája. Az rs1004819, rs7517847, rs7530511, rs10489629, rs2201841, rs10889677, rs11209032 variánsokból álló ATCACAG és ATCACAA haplotípusok hajlamosító tényezőnek bizonyultak a betegség kialakulására nézve magyar populációban, míg a GGCATCG és AGCACAA védelmet jelentettek a betegséggel szemben. A B27 pozitív személyek körében csak a GGCATCG és az ATCACAA haplotípusok mutattak összefüggést a Bechterew-kórral; az előbbi védő, utóbbi kockázati tényezőnek bizonyult.

4.4 Sjögren-szindróma

A vizsgált kilenc IL23R gén variáns mindegyikének genotípus- és allélmegoszlása Hardy-Weinberg egyensúlyban volt a vizsgált beteg (n=156) és kontroll (n=235) csoportokban. A genotípus- és allélfrekvencia szerinti megoszlásokat a 7. táblázat mutatja. Nem találtunk szignifikáns különbséget a két csoport között sem a genotípusok, sem az allélfrekvenciák tekintetében. Hasonló negatív eredményt kaptunk abban az esetben is, ha csak a primer Sjögren-szindrómában szenvedő alanyokat vontuk be az analízisbe (7. táblázat, szürkével szedve). A szekunder SS betegek száma túl kevés volt érvényes statisztikai analízis elvégzéséhez.

Nem találtunk összefüggést az IL23R gén polimorfizmusok és az autoantitest szekréció között sem. A vizsgált variánsok közötti páronkénti linkage disequilibrium értékek (R^2) közül a legerősebb korrelációt az rs1004819 és rs11805303 mutációk között észleltük ($R^2=0,83$). A haplotípus vizsgálatból kihagytuk az rs1004819 mutációt az észlelt szoros kapcsoltság miatt. Az IL23R haplotípusai nem mutattak kapcsolatot a Sjögren-szindrómával.

4.5 Immunglobulin-A nephropathia

Valamennyi vizsgált IL23R gén SNP genotípus megoszlása Hardy-Weinberg egyensúlyban volt az IgAN (n=143) és a kontroll (n=189) csoportokban. A genotípus- és allélfrekvencia szerinti megoszlásokat a 8. táblázatban ábrázoltuk. Nem észleltünk szignifikáns eltérést a két csoport között sem a genotípusok, sem az allélfrekvenciák tekintetében. A vizsgált variánsok közötti páronkénti linkage disequilibrium értékek (R^2) közül az rs11805303 és rs1004819 között meghaladta a 0,8-at, ezért az rs1004819 polimorfizmust nem vontuk be a haplotípus vizsgálatba, mivel alacsonyabb volt az allélfrekvenciája, mint az rs11805303 variánsnak. Az IL23R haplotípusai nem mutattak kapcsolatot az IgAN-nal.

4.6 Szisztémás szklerózis

Valamennyi vizsgált IL23R gén SNP genotípus megoszlása Hardy-Weinberg egyensúlyban volt a szisztémás szklerózis (n=233), valamint a kontroll (n=220) csoportokban. A genotípus- és allélfrekvencia szerinti megoszlások a 9. táblázatban láthatók. Nem észleltünk statisztikailag szignifikáns eltérést a két csoport között sem a genotípusok, sem az allélfrekvenciák esetében. A vizsgált variánsok közötti páronkénti linkage disequilibrium érték (R^2) egyik esetben sem haladta

meg a 0,8-at, ezért a betegség kapcsolatát valamennyi haplotípussal megvizsgáltuk, azonban egyik sem mutatott összefüggést a szisztémás szklerózissal.

5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

Az IL23R gén az 1p31 kromoszómális régióban található, az általa kódolt fehérje az interleukin-23 molekula receptorát alkotja az IL12R molekula $\beta 1$ alegységével közösen. Az IL-23 számos gyulladásos folyamatban tölt be szerepet, így a génjében bekövetkező módosulások kihatással lehetnek egyes autoimmun folyamatok és betegségek megjelenésére. Célunk az volt, hogy magyar populációban korábban nem vizsgált autoimmun kórképekben tanulmányozzuk az IL23R gén mutációit és azok esetleges hatását a betegségek kialakulására.

Vizsgálatok szerint az rs7530511 C allélje és az rs11209026 G allélje által meghatározott leggyakoribb haplotípus előfordulása szignifikánsan nagyobb volt a psoriasisban szenvedő betegek közt, mint az egészséges kontroll személyek körében. Ez utóbbi SNP, illetve a két mutációból álló haplotípus kapcsolatát a betegséggel számos tanulmány megerősítette a későbbiek folyamán. Sikerült összefüggést kimutatni az rs2201841 és a pikkelysömör között is. Vizsgálataink során kapott eredményeink némiképp ellentmondanak a mások által korábban tapasztaltaknak, mivel a magyar népességben nem sikerült kapcsolatot kimutatnunk az Arg381Gln mutáció és a psoriasis között, ez azonban talán magyarázható azzal, hogy a mintapopulációnkban nem találtunk homozigóta formában mutáns genotípust. Ez utóbbi tény sem egyedülálló azonban az irodalmi adatok alapján; hasonló jelenséget észleltek Thai populációban, hasonló mintaszám esetében. Megjegyzendő, hogy azok a tanulmányok, melyekben az összefüggés kimutatható volt, jóval nagyobb lélekszámú csoportokon történtek. Ez felhívja a figyelmet arra, hogy milyen nagy szükség van nagyobb létszámú csoportok vizsgálatára, mivel egyes, kisebb kockázattal járó hatások csak ezek esetében mutathatók ki kellő biztonsággal. Az rs2201841 variáns, hasonlóan az irodalmi adatokhoz, a magyar populációban is jelentős kockázati tényezőnek bizonyult, míg a vizsgálatunkban szignifikáns hatást mutató rs11805303 és rs10889677 polimorfizmusok kapcsolatát a pikkelysömörrel elsőként írtuk le az irodalomban.

Egy, szisztémás lupus erythematosusban szenvedő spanyol betegeken végzett kutatás során az IL23R gén összesen nyolc variánsát vizsgálták, kapcsolatot azonban nem tudtak kimutatni a polimorfizmusok és a betegség között. Ehhez hasonlóan, egy koreai tanulmány során sem sikerült semmilyen összefüggést bizonyítani a betegség és az IL23R gén variánsai között. Saját beteganyagunkon végzett vizsgálataink alátámasztják ezeket az eredményeket, mivel egyik IL23R-genotípus illetve haplotípus halmozódását sem tapasztaltuk az SLE-betegek körében a kontrollokhoz képest. Eredményeink alapján arra következtetünk, hogy a vizsgált magyar populációban az IL23R gén variánsai önmagukban nem jelentenek fokozott rizikót SLE-re; e tekintetben tehát a magyarság nem különbözik más népcsoportoktól.

A Bechterew-kór és az IL23R gén kapcsolatát elsőként a Wellcome Trust Case Control Consortium mutatta ki egy egész genomra kiterjedő kapcsoltsági vizsgálat során. Összesen nyolc IL23R gén SNP-t vizsgáltak, melyek mind összefüggést mutattak a betegséggel; legerősebben az rs11209032 variáns. Eredményeiket alátámasztja egy spanyol populáción végzett vizsgálat, mely során az Arg381Gln és rs1343151 mutációkat védő szerepűeknek találták. Hasonló eredmények születtek brit populációban is, itt szintén az rs11209032 mutatta a legszignifikánsabb összefüggést a Bechterew-kórral, míg portugál betegek esetében az rs1004819 SNP bizonyult a legnagyobb kockázati tényezőnek. Az említett vizsgálatok mindegyike kaukázusi beteganyagon történt, hasonló, az összefüggéseket alátámasztó eredményekkel. Ázsiai populációban az észlelt

adatok kevésbé egységesek: egy koreai kutatás során tíz IL23R gén polimorfizmust vizsgáltak, egyikük sem mutatott azonban kapcsolatot a kórképpel. Bechterew-kórban szenvedő kínai betegek esetében ugyanakkor az rs11209032 genotípus-megoszlása és az rs6677188 genotípus- és allélfrekvenciái szignifikáns eltérést mutattak az egészséges kontrolloktól, ugyanakkor azonban egy másik, szintén kínai populációt vizsgáló tanulmány ilyen összefüggést nem talált. Saját vizsgálataink megerősítik az eddigi, kaukázusi populációkban kapott eredményeket. Összesen öt IL23R gén polimorfizmus kapcsolatát mutattuk ki Bechterew-kórral. A kontroll csoporthoz viszonyítva az rs10889677 polimorfizmus AA genotípusa, illetve az rs2201841 CC genotípusa is emelkedett prevalenciát mutatott a teljes Bechterew-kóros csoportban. Azoknál a betegeknél, akik az AA, illetve a CC genotípust hordozták, tehát valamelyik mutáns allél két példányával is rendelkeztek, a betegség relatív kockázata több mint kétszeresére emelkedett a normál genotípusúakéhoz képest. Ezek az adatok egyfajta gén-dózis függést sejtetnek a mutáns allélok hajlamosításban játszott szerepében. Ha csak a B27-pozitív Bechterew-kóros betegeket vonva be a statisztikai analízisbe, hasonló eredményeket kaptunk, mint a teljes beteg csoport esetében, kivéve az rs11209026 variánst, ahol nem találtunk különbséget. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a B27 státusznak nincs hatása az IL23R génre.

Mindezidáig nem történtek vizsgálatok a Sjögren-szindróma és az IL23R gén polimorfizmusai közötti esetleges kapcsolat felderítésére, saját, magyar populáción végzett tanulmányunk az első az irodalomban. Egyik IL23R gén variáns vizsgálata során sem találtunk számottevő különbséget a betegek és a kontrollok genotípus- illetve allél-megoszlása között. Nem észleltünk számottevő különbséget a két csoport között abban az esetben sem, ha csupán a primer SS-ben szenvedő betegeket vontuk be a statisztikai analízisbe, illetve hasonlóan negatív eredményeket kaptunk az autoantitest szekrécióval összefüggésben is. Vizsgálataink alapján tehát arra következtethetünk, hogy sem az IL23R gén polimorfizmusai önmagukban, sem pedig azok haplotípusai nem játszanak szerepet az SS kialakulásában.

A Sjögren-szindrómához hasonlóan nincsenek korábbi irodalmi adatok az általunk vizsgált polimorfizmusok és az immunglobulin-A nephropathia kapcsolatáról. Az a tény, hogy az IL23R gén inkább az immunmediált betegségekkel mutatott mindezidáig kapcsolatot, mint például a pikkelysömör, vagy a Bechterew-kór, nem pedig az autoimmun kórképekkel, mint az SLE, arra ösztönzött minket, hogy megvizsgáljuk mutációinak kapcsolatát ezzel az immunmediált vesebetegséggel is. Mindezek ellenére nem sikerült pozitív összefüggést kimutatnunk egyik általunk vizsgált variáns és az IgAN között. Természetesen nem zárható ki teljesen, hogy az IL-23/IL-17 útvonal valamilyen módon szerepet játszik az IgAN kialakulásában, ennek vizsgálatához azonban számos populációt és nagy létszámú beteganyagot felvonultató kutatásokra lenne szükség.

Szisztémás szklerózis esetében egymásnak némiképp ellentmondó eredmények születtek az eddigi kutatások során. Egy holland populáción végzett vizsgálat kapcsolatot mutatott ki hét vizsgált IL23R gén polimorfizmus közül kettővel (rs11209032, rs1495965), azonban ugyanez a tanulmány nem talált összefüggést a gén és egy spanyol betegcsoport között. A két populációt összevonva sem sikerült kapcsolatot kimutatniuk a kutatóknak az IL23R gén polimorfizmusok és a szisztémás szklerózis között. Hasonlóan negatív eredmény született egy, a közelmúltban végzett vizsgálat során, azonban az anti-topoizomeráz I antitest pozitív betegek esetében az rs11209026 (Arg381Gln) és rs11465804 SNP-k kapcsolatot mutattak a betegséggel. Saját vizsgálataink során összesen tíz IL23R gén variáns esetleges hatásait elemeztük magyar betegcsoportban, azonban nem találtunk összefüggést a betegséggel. Eredményeink megerősítik azt a feltételezést, hogy az IL23R gén variánsai nem játszanak fontos szerepet a szisztémás szklerózis kialakulásában,

azonban annak pontos igazolására, hogy ez a betegség összes alcsoportjában is így van-e, további vizsgálatokra lesz szükség a jövőben.

Az irodalomban fellelhető adatok alapján valószínűnek látszik, hogy az IL23R gén fontosabb szerepet játszik az immunmediált betegségek kialakulásában, mint az autoimmun kórképek esetében. Mindkét esetben gyulladásos folyamatok okoznak szervi károsodást, azonban ezek immunbiológiája eltérő, mivel az immunmediált betegségeknél a célantigén nem saját, hanem valószínűleg a társult flórák (elsősorban a gasztrointesztinális traktus, valamint a bőr baktériumai) elleni tolerancia elvesztése a kulcsmomentum. Ezzel a megfigyeléssel egybe vág az is, hogy az immunmediált kórképek közé tartozó Crohn betegségben merült föl legelsőnek az IL-23R polimorfizmusok szerepe. Ezt a megközelítést saját vizsgálataink is alátámasztják. Mindez feltehetőleg összhangban van az IL-23/IL-17 útvonal feltételezett evolúciós jelentőségével: az IL-23-at a dendritikus sejtek és makrofágok elkezdik termelni csupán néhány órával a lipopoliszaccharidokkal és egyéb mikrobiális termékekkel való közvetlen érintkezés után. Ez gyors IL-17 választ vált ki a lokális szöveti T-sejtekből. Az IL-17 hatására válaszul termelt gyulladásserkentő citokinek gyorsan neutrofil granulocitákat vonzanak a fertőzés helyére; elmondható tehát, hogy az IL-23 molekulának fontos szerepe van a patogénekre adott korai válasz kiváltásában. A válaszfolyamat során később közönséges Th17 sejtek jelennek meg a szövetekben, és további IL-17-et termelnek a folyamatos neutrofil granulocita jelenlét érdekében. A gyors IL-23/IL-17 immunválasz nélkül az állatok fogékonyabbnak bizonyultak a szepszis-típusú betegségekre. Feltételezhető tehát, hogy az IL-23 molekula fontos szerepet tölt be a súlyos lokális sérülések, mint például aszeptikus sebek vagy egyéb komoly traumák utáni túlélésben, amikor egy azonnali védekező reakció szükséges a szepszis és/vagy a szöveti nekrosis megakadályozására. Az azonnali neutrofil granulocita válasz időt nyer a hatékony antimikrobiális Th1 válasz kifejlődéséhez, melynek kialakulása több napot is igénybe vehet. Ennek a hatékony immunválasznak azonban úgy tűnik, magas ára van, mivel ha a jelátviteli útvonal szabályozása sérül, a folyamat a szervezet saját szövetei és antigénjei ellen fordulhat.

Az általunk végzett genetikai vizsgálatok eredményei végső soron hozzájárulnak számos autoimmun kórkép genetikai hátterének pontosabb megismeréséhez és megértéséhez, ami pedig elengedhetetlen a betegségek minél korábbi felismeréséhez, valamint hozzájárulhatnak új terápiás célpontok azonosításához. Természetesen szükség van további genetikai variánsok azonosítására és körültekintő genotípus-fenotípus elemzésekre is, hiszen az egyre bővülő ismeretanyag csak így vezethet el az effektív prevencióhoz, illetve az autoimmun betegségekből szenvedők hatékonyabb kezeléséhez.

6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

I. Az IL23R gén variánsainak vizsgálata során megállapítottuk, hogy az rs11805303 minor allél jelenlétében, illetve az rs2201841 és rs10889677 variánsok homozigóta előfordulása esetén jelentősen megemelkedett a pikkelysömör kialakulásának valószínűsége. Az rs11805303, rs7517847, rs7530511, rs10489629, rs10889677, rs11209032 variánsok TTCAA haplotípusa emelkedett kockázattal járt a betegség kialakulására nézve. Védő hatást mutattak a CGCACG, TTCACA és CTCACG haplotípusok.

II. Eredményeink arra utalnak, hogy magyar szisztémás lupus erythematosus betegpopulációban az IL23R gén vizsgált polimorfizmusai, és az általuk alkotott haplotípusok egyike sem hajlamosít a betegségre.

III. Vizsgálataink alapján az rs1004819 és rs11805303 variánsok esetében a minor allélek hordozása kockázati tényezőnek bizonyult Bechterew-kór kialakulására, a teljes betegcsoport és a B27 pozitív személyek körében egyaránt. Az Arg381Gln mutáció védő hatást mutatott a betegség kialakulásával szemben. Az rs10889677 és rs2201841 polimorfizmusok homozigóta formája hajlamosító hatásúnak bizonyult a betegség kialakulására.

IV. Az IL23R gén egyik variánsa vagy haplotípusa sem jelentett a Sjögren-szindróma kialakulására. Negatív eredményt kaptunk a primer Sjögren-szindrómás betegek esetében is.

V. Az irodalomban elsőként vizsgáltuk az immunglobulin-A nephropathia és az IL23R gén polimorfizmusainak kapcsolatát. Vizsgálatunk alapján az IL23R variánsok nem játszanak szerepet a betegség kialakulásában.

VI. A szisztémás szklerózisban szenvedő betegekben nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést az általunk vizsgált tíz IL23R gén polimorfizmus eloszlásában vagy azok haplotípusainak előfordulásában.

7. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Faragó B, Magyari L, **Sáfrány E**, Csöngei V, Járomi L, Horvatovich K, Sipeky C, Maász A, Radics J, Gyetvai A, Szekanecz Z, Czirják 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. IF=7,188
2. **Sáfrány E**, Pazár B, Csöngei V, Járomi L, Polgár N, Sipeky C, Horváth IF, Zeher M, Poór G, Melegh B. Variants of the IL23R gene are associated with ankylosing spondylitis but not with Sjögren syndrome in Hungarian population samples. *Scand J Immunol*. 2009 Jul;70(1):68-74. IF=2,108
3. **Safrany E**, Melegh B. Functional Variants of the Interleukin-23 Receptor Gene in Non-Gastrointestinal Autoimmune Diseases. *Curr Med Chem*. 2009;16(28):3766-74. IF=4,708
4. **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. IF=1,589 (2009)
5. **Safrany E**, Szell M, Lakner L, Csongei V, Jaromi L, Sipeky C, Szabo T, Kemeny L, Nagy J, Melegh B. Polymorphisms of the IL23R gene are associated with psoriasis but not with immunoglobuline-a nephropathy in Hungarian population. *Inflammation* IF=1,642 (2009)

8. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

1. Magyari L, Bene J, Komlósi K, Talián G, Faragó B, Csöngei V, Járomi L, **Sáfrány E**, Sipeky C, Lakner L, Varga M, Gasztonyi B, Melegh B. Prevalence of SLC22A4 1672T and SLC22A5 -207C combination defined TC haplotype in Hungarian ulcerative colitis patients. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(1):53-6. IF=1,272
2. **Sáfrány E**, Csöngei V, Járomi L, Maász A, Magyari L, Sipeky C, Melegh B. Mitochondrial DNA and its mutations: new advances in a new field. *Orv Hetil*. 2007 May 27;148(21):971-8.
3. Maász A, Kisfali P, Horvatovich K, Mohás M, Markó L, Csöngei V, Faragó B, Járomi L, Magyari L, **Sáfrány E**, Sipeky C, Wittmann I, Melegh B. Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Pathol Oncol Res*. 2007;13(3):243-7. IF=1,272
4. **Sáfrány E**, Balikó L, Guseo A, Faragó B, Melegh B. The autosomal dominant cerebellar ataxias are hereditary neurodegenerative diseases. *Orv Hetil*. 2007 Nov 11;148(45):2125-32.
5. Illes Z, **Safrany E**, Peterfalvi A, Magyari L, Farago B, Pozsonyi E, Rozsa C, Komoly S, Melegh B. 3'UTR C2370A allele of the IL-23 receptor gene is associated with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurosci Lett*. 2008 Jan 24;431(1):36-8. IF=2,200
6. Horvatovich K, Orkényi M, Bíró E, Pongrácz K, Kisfali P, Talián G, Csöngei V, Járomi L, **Sáfrány E**, Harangi F, Sulyok E, Melegh B. Pseudo-Bartter syndrome in a case of

- cystic fibrosis caused by C1529G and G3978A compound heterozygosity. *Orv Hetil.* 2008 Feb 17;149(7):325-8.
7. Maasz A, Kisfali P, Jaromi L, Horvatovich K, Szolnoki Z, Csöngéi V, **Sáfrány E**, Sipeky C, Hadarits F, Melegh B. Apolipoprotein A5 gene IVS3+G476A allelic variant confers susceptibility for development of ischemic stroke. *Circ J.* 2008 Jul;72(7):1065-70. IF=2,387
 8. Lakner L, Csöngéi V, Sarlós P, Járomi L, **Sáfrány E**, Varga M, Orosz P, Magyar L, Bene J, Miheller P, Tulassay Z, Melegh B. IGR2096a_1 T and IGR2198a_1 C alleles on IBD5 locus of chromosome 5q31 region confer risk for Crohn's disease in Hungarian patients. *Int J Colorectal Dis.* 2009 May;24(5):503-7. IF=2,102 (2009)
 9. Sipeky C, Csöngéi V, Jaromi L, **Sáfrány E**, Polgar N, Lakner L, Szabo M, Takacs I, Melegh B. Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) haplotypes in healthy Hungarian and Roma population samples. *Pharmacogenomics.* 2009 Jun;10(6):1025-32. IF=3,893
 10. Lakner L, Csöngéi V, Magyar L, Varga M, Miheller P, Sarlós P, Orosz P, Bári Z, Takács I, Járomi L, **Sáfrány E**, Sipeky C, Bene J, Tulassay Z, Döbrönte Z, Melegh B. Possible role of selected IGR and SLC22A4/SLC22A5 loci in development of inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil.* 2009 Jul 19;150(29):1375-80.
 11. Járomi L, Csöngéi V, Polgár N, Szolnoki Z, Maász A, Horvatovich K, Faragó B, Sipeky C, **Sáfrány E**, Magyar L, Kisfali P, Mohás M, Janicsek I, Lakner L, Melegh B. Functional Variants of Glucokinase Regulatory Protein and Apolipoprotein A5 Genes in Ischemic Stroke. *J Mol Neurosci.* 2010 May;41(1):121-8. IF=2,720 (2009)
 12. Pazár B, **Sáfrány E**, Gergely P, Szántó S, Szekanecz Z, Poór G. Association of ARTS1 gene polymorphisms with ankylosing spondylitis in the Hungarian population: the rs27044 variant is associated with HLA-B*2705 subtype in Hungarian AS patients. *J Rheumatol.* 2010 Feb;37(2):379-84. IF=3,854 (2009)
 13. Csöngéi V, Járomi L, **Sáfrány E**, Sipeky C, Magyar L, Faragó B, Bene J, Polgár N, Lakner L, Sarlós P, Varga M, Melegh B. Interaction of the major inflammatory bowel disease susceptibility alleles in Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol.* 2010 Jan 14;16(2):176-83. IF=2,092 (2009)
 14. Polgár N, Járomi L, Csöngéi V, Maász A, Sipeky C, **Sáfrány E**, Szabó M, Melegh B. Triglyceride level modifying functional variants of GALTN2 and MLXIPL in patients with ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2010 Aug;17(8):1033-9. IF=2,510 (2009)
 15. Kisfali P, Polgár N, **Sáfrány E**, Sümegi K, Melegh BI, Bene J, Weber A, Hetyésy K, Melegh B. Triglyceride level affecting shared susceptibility genes in metabolic syndrome and coronary artery disease. *Curr Med Chem.* 2010;17(30):3533-41. IF=4,708 (2009)

Az értekezés alapjául szolgáló közlemények összesített impact factor:	17,235
A csatlakozó közlemények összesített impact factor:	29,010
Kumulatív impact factor (idézhető absztraktok nélkül):	46,245

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

Hálás vagyok Dr. Zeher Margit és Dr. Nagy Judit Professzor Asszonyoknak, valamint Dr. Czirják László, Dr. Poór Gyula, Dr. Jakab László és Dr. Kemény Lajos Professzor Uraknak, akik nagymértékben segítettek a DNS-bankok mintaállományának felépítését. Külön köszönettel tartozom Dr. Széll Mártának és Dr. Pazár Borbálának önzetlen segítségükért.

Köszönet illeti Intézetünk tudományos munkatársait és Ph.D. hallgatóit, nem csak szakmai segítségükért és támogatásukért, hanem barátságukért is, mellyel átsegítettek a nehézségeken.

Köszönettel tartozom a laboratóriumban dolgozó valamennyi asszisztensnek, különösképpen Hartung Mártának és Blénesi Zoltánnénak, akik hozzáértő, lelkiismeretes munkájukkal és szakmai tapasztalatukkal segítettek.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm Családomnak és Barátaimnak, hogy munkám során mindvégig támogattak és elviseltek minden hangulatomban, hogy türelmükkel és szeretetükkel biztosították számomra a harmonikus alapot.

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

	Forward primer	Reverse primer	Termék hossza (bp)	Restrikciós endonukleáz	Homozigóta gyakori allél enzimhasítási mintázata (bp)	Heterozigóta genotípus enzimhasítási mintázata (bp)	Homozigóta ritka allél enzimhasítási mintázata (bp)
rs1884444	CAGTCTTTTCCTGCTTCCAGACAT	AATAAAATCATACTCTTGCCAATGGCCC	509	PscI	191+318	28+191+290+318	28+191+290
rs1004819	GCATTCTAGGACCGTTTTGG	ATCTGGTGGAATATGTGAAACCTA	270	TaaI	13+71+185	13+71+185+257	13+257
rs11805303	TCTTCCCAGTCTCCAGTGTG	CCGAACAATTTTTGTTTCCC	373	MnII	39+136+198	39+136+198+237	136+237
rs7517847	AAACATTGACATTCCCTTCATAC	GAAATGAGTCACCAATAATCCAC	530	BseMII	29+91+410	29+91+410+501	29+501
rs7530511	TACCCATCCATTTTAGGTAAAGAA	GTCTTGAAGTCCTGACCTAAGGTAATC	614	HphI	51+134+429	51+134+185+429	185+429
rs10489629	CCACACCTCGCCAAGACTTT	TATAAGCTTGTTTGATTATGATGTCAGCAA	348	SspI	31+119+198	31+119+150+198	150+198
rs2201841	GGCAAAAGGGAATTGAGAGG	GGCCTATGATTATGCTTTTTCTG	420	HpyF3I	163+257	25+163+232+257	25+163+232
rs11209026	AGTCACTCTGTGGCTAAAGTAAAG	AGATTTTCTAGTAAACAAGTAAATGA	350	Hpy188I	35+65+250	35+65+250+287	65+287
rs10889677	ATCGTGAATGAGGAGTTGCC	TGTGCCTGTATGTGTGACCA	470	MnII	61+185+224	61+185+224+285	185+285
rs11209032	TTGTTACTGGAGTTAAACCTCTTGC	AGGAATAATTGCTGAGATGCAATG	265	BseMI	24+67+174	24+67+174+242	24+242

2. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) a psoriasis és kontroll csoportokban.

IL23R SNP-ek	Psoriasis betegek (n=214)							Kontrollok (n=189)				MAF	p	OR (95% CI)
	Allélok		Genotípusok				MAF	Genotípusok						
	1	2	11	12	22	12+22		11	12	22	12+22			
rs1004819	G	A	107 (50,0)	81 (37,9)	26 (12,1)	107 (50,0)	0,31	103 (54,5)	73 (38,6)	13 (6,88)	86 (45,5)	0,26	0,367 ^a	1,20 (0,81-1,77)
rs11805303	C	T	96 (44,9)	100 (46,7)	18 (8,41)	118 (55,1)*	0,32*	107 (56,6)	69 (36,5)	13 (6,88)	82 (43, 4)	0,25	0,019 ^a	1,60 (1,08-2,38)
rs7517847	T	G	70 (32,7)	111 (51,9)	33 (15,4)	144 (67,3)	0,41	55 (29,1)	101 (53,4)	33 (17,5)	134 (70,9)	0,44	0,435 ^a	0,84 (0,55-1,29)
rs7530511	C	T	167 (78,0)	46 (21,5)	1 (0,47)	47 (22,0)	0,11	140 (74,1)	45 (23,8)	4 (2,12)	49 (25,9)	0,14	0,352 ^a	0,80 (0,51-1,27)
rs10489629	A	G	55 (25,7)	119 (55,6)	40 (18,7)	159 (74,3)	0,47	54 (28,6)	96 (50,8)	39 (20,6)	135 (71,4)	0,46	0,518 ^a	1,16 (0,75-1,80)
rs2201841	T	C	102 (47,7)	87 (40,7)	25 (11,7)*	112 (52,3)	0,32*	101 (53,4)	79 (41,8)	9 (4,76)	88 (46,6)	0,26	0,016 ^b	2,64 (1,20-5,81)
rs11209026	G	A	201 (94,7)	13 (6,07)	0	13 (6,07)	0,03	167 (88,4)	22 (11,6)	0	22 (11,6)	0,06	0,051 ^a	0,49 (0,24-1,00)
rs10889677	C	A	101 (47,2)	88 (41,1)	25 (11,7)*	113 (52,8)	0,32*	99 (52,4)	83 (43,9)	7 (3,70)	90 (47,6)	0,26	0,005 ^b	3,44 (1,45-8,15)
rs11209032	G	A	94 (43,9)	91 (42,5)	29 (13,6)	120 (56,1)	0,35	90 (47,6)	84 (44,4)	15 (7,94)	99 (52,4)	0,30	0,458 ^a	1,16 (0,78-1,72)

*p<0,05; ^a p-érték a ritkább allél jelenlétében (heterozigóta és homozigóta esetek együtt mindkét csoportban); ^b p-érték a ritkább allél homozigóta formájában

3. Táblázat IL23R haplotípusok kapcsolata psoriasisissal.

	CTCACG			CGCACG			TTCACA			TTCAAA		
	p érték	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI
psoriasis betegek	0,021*	0,54	0,32-0,91	0,001*	0,13	0,04-0,43	0,042*	0,26	0,07-0,95	0,003*	1,76	1,22-2,54

* p < 0,05

4. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) az SLE és kontroll csoportokban.

IL23R SNP-ek	SLE betegek (n=383)							Kontrollok (n=253)					p	OR (95% CI)
	Allélok		Genotípusok				MAF	Genotípusok				MAF		
	1	2	11	12	22	12+22		11	12	22	12+22			
rs1004819	G	A	179 (46,7)	168 (43,9)	36 (9,39)	204 (53,3)	0,31	124 (49,0)	105 (41,5)	24 (9,49)	129 (51,0)	0,30	0,437	1,14 (0,82-1,57)
rs11805303	C	T	167 (43,6)	180 (47,0)	36 (9,39)	216 (56,4)	0,33	127 (50,2)	103 (40,7)	23 (9,09)	126 (49,8)	0,29	0,067	1,35 (0,98-1,87)
rs7517847	T	G	125 (32,6)	176 (46,0)	82 (21,4)	258 (67,4)	0,44	73 (28,9)	139 (54,9)	41 (16,2)	180 (71,1)	0,44	0,260	0,82 (0,58-1,16)
rs7530511	C	T	291 (76,0)	89 (23,2)	3 (0,78)	92 (24,0)	0,12	183 (72,3)	65 (25,7)	5 (1,98)	75 (27,7)	0,15	0,231	0,80 (0,56-1,15)
rs10489629	A	G	104 (27,2)	193 (50,4)	86 (22,5)	279 (72,1)	0,48	80 (31,6)	128 (50,6)	45 (17,8)	173 (68,4)	0,43	0,276	1,22 (0,86-1,72)
rs2201841	T	C	171 (44,6)	179 (46,7)	33 (8,62)	212 (55,4)	0,32	123 (48,6)	114 (45,1)	16 (6,32)	140 (51,4)	0,29	0,225	1,22 (0,89-1,68)
rs11209026	G	A	346 (90,3)	36 (9,40)	1 (0,26)	37 (9,43)	0,05	226 (89,3)	27 (10,7)	0	27 (10,7)	0,05	0,606	0,87 (0,51-1,47)
rs10889677	C	A	168 (43,9)	183 (47,8)	32 (8,36)	215 (56,1)	0,32	117 (46,2)	121 (47,8)	15 (5,93)	136 (53,8)	0,30	0,423	1,14 (0,83-1,57)
rs11209032	G	A	144 (37,6)	198 (51,7)	41 (10,7)	239 (62,4)	0,37	109 (43,1)	120 (47,4)	24 (9,49)	144 (56,9)	0,33	0,154	1,27 (0,92-1,75)

p-érték a ritkább allél jelenlétében (heterozigóta és homozigóta esetek együtt mindkét csoportban)

5. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) a Bechterew-kóros és kontroll csoportokban.

IL23R SNP-ek	Bechterew-kóros betegek (n=206) B27+ Bechterew-kóros betegek (n=153)							Kontrollok (n=235)				p	OR (95% CI)	
	Allélok		Genotípusok				MAF	Genotípusok						MAF
	1	2	11	12	22	12+22		11	12	22	12+22			
rs1004819	G	A	74 (35,9) 57 (37,2)	110 (53,4) 80 (52,3)	22 (10,7) 16 (10,5)	132 (64,1)* 96 (62,8)*	0,37* 0,37*	121 (51,5)	95 (40,4)	19 (8,09)	114 (48,5)	0,28	0,003 ^a 0,011 ^a	1,80 (1,22-2,67) 1,77 (1,14-2,66)
rs11805303	C	T	84 (40,8) 65 (42,5)	97 (47,1) 71 (46,4)	25 (12,1) 17 (11,1)	122 (59,2)* 88 (57,5)*	0,36* 0,34*	124 (52,8)	93 (39,6)	18 (7,66)	111 (47,2)	0,27	0,017 ^a 0,040 ^a	1,60 (1,09-2,36) 1,55 (1,02-2,36)
rs7517847	T	G	67 (32,5) 48 (31,3)	115 (55,8) 85 (55,6)	24 (11,7) 20 (13,1)	139 (67,5) 105 (68,7)	0,40 0,41	69 (29,4)	126 (53,6)	40 (17,0)	166 (70,6)	0,44	0,556 ^a 0,692 ^a	0,88 (0,58-1,34) 0,91 (0,58-1,43)
rs7530511	C	T	160 (77,7) 117 (76,5)	42 (20,4) 32 (20,9)	4 (1,94) 4 (2,61)	46 (22,3) 36 (23,5)	0,12 0,13	166 (70,6)	64 (27,2)	5 (2,13)	69 (29,4)	0,16	0,095 ^a 0,259 ^a	0,69 (0,44-1,07) 0,76 (0,47-1,22)
rs10489629	A	G	61 (29,6) 49 (32,0)	105 (51,0) 75 (49,0)	40 (19,4) 29 (19,0)	145 (70,4) 104 (68,0)	0,45 0,43	76 (32,3)	117 (49,8)	42 (17,9)	159 (67,7)	0,43	0,568 ^a 0,997 ^a	1,13 (0,75-1,71) 1,00 (0,64-1,56)
rs2201841	T	C	91 (44,2) 68 (44,4)	89 (43,2) 65 (42,5)	26 (12,6)* 20 (13,1)*	115 (55,8) 85 (55,6)	0,34 0,34	118 (50,2)	102 (43,4)	15 (6,38)	117 (49,8)	0,28	0,030 ^b 0,040 ^b	2,12 (1,08-4,15) 2,12 (1,4-4,32)
rs11209026	G	A	195 (94,7) 143 (93,5)	11 (5,34) 10 (6,54)	0 0	11 (5,34)* 10 (6,54)	0,03* 0,03	208 (88,5)	27 (11,5)	0	27 (11,5)	0,06	0,031 ^a 0,113 ^a	0,44 (0,21-0,93) 0,54 (0,25-1,16)
rs10889677	C	A	88 (42,7) 65 (42,5)	94 (45,6) 68 (44,4)	24 (11,7)* 20 (13,1)*	118 (57,3) 88 (57,5)	0,34 0,35*	114 (48,5)	108 (46,0)	13 (5,53)	121 (51,5)	0,29	0,016 ^b 0,009 ^b	2,42 (1,18-4,96) 2,70 (1,28-5,69)
rs11209032	G	A	79 (38,3) 60 (39,2)	108 (52,4) 79 (51,6)	19 (9,22) 14 (9,15)	127 (61,7) 93 (60,8)	0,35 0,35	106 (45,1)	110 (46,8)	19 (8,09)	129 (56,9)	0,31	0,224 ^a 0,300 ^a	1,27 (0,86-1,88) 1,25 (0,82-1,91)

*p<0,05; ^ap-érték a ritkább allél jelenlétében (heterozigóta és homozigóta esetek együtt mindkét csoportban), ^bp-érték a ritkább allél homozigóta formájában

6. Táblázat IL23R haplotípusok kapcsolata Bechterew-kórral.

	GGCATCG			AGCACAA			ATCACAG			ATCACAA		
	p érték	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI
Bechterew-kóros betegek	0,033*	0,33	0,12-0,92	0,023*	0,09	0,01-0,72	0,027*	2,51	1,11-5,69	0,039*	1,43	1,02-2,00
B27 ⁺ Bechterew-kóros betegek	0,042*	0,21	0,05-0,95	0,063	0,14	0,02-1,11	0,082	1,39	0,96-2,02	0,011*	2,96	1,28-6,83

* p < 0,05

7. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) a Sjögren-szindrómás és kontroll csoportokban.

IL23R SNP-ek	Sjögren-szindrómás betegek (n=156) primer Sjögren-szindrómás betegek (n=141)							Kontrollok (n=235)					p	OR (95% CI)
	Allélok		Genotípusok				MAF	Genotípusok				MAF		
	1	2	11	12	22	12+22		11	12	22	12+22			
rs1004819	G	A	75 (48,1) 66 (46,8)	68 (43,6) 62 (44,0)	13 (8,33) 13 (9,22)	81 (51,9) 75 (53,2)	0,30 0,31	121 (51,5)	95 (40,4)	19 (8,09)	114 (48,5)	0,28	0,344 0,470	1,26 (0,78-2,06) 1,20 (0,73-1,99)
rs11805303	C	T	71 (45,5) 62 (44,0)	73 (46,8) 67 (47,5)	12 (7,69) 12 (8,51)	85 (54,5) 79 (56,0)	0,31 0,32	124 (52,8)	93 (39,6)	18 (7,66)	111 (47,2)	0,27	0,087 0,127	1,53 (0,94-2,50) 1,48 (0,89-2,46)
rs7517847	T	G	46 (29,5) 44 (31,2)	86 (55,1) 74 (52,5)	24 (15,4) 23 (16,3)	110 (70,5) 97 (68,8)	0,43 0,43	69 (29,4)	126 (53,6)	40 (17,0)	166 (70,6)	0,44	0,663 0,321	0,89 (0,53-1,51) 0,76 (0,44-1,31)
rs7530511	C	T	115 (73,7) 104 (73,8)	35 (22,4) 32 (22,7)	6 (3,85) 5 (3,55)	41 (26,3) 37 (26,2)	0,15 0,15	166 (70,6)	64 (27,2)	5 (2,13)	69 (29,4)	0,16	0,166 0,274	0,67 (0,39-1,18) 0,73 (0,41-1,29)
rs10489629	A	G	51 (32,7) 48 (34,0)	78 (50,0) 68 (48,2)	27 (17,3) 25 (17,7)	105 (67,3) 93 (65,9)	0,42 0,42	76 (32,3)	117 (49,8)	42 (17,9)	159 (67,7)	0,43	0,638 0,533	0,88 (0,53-1,48) 0,85 (0,50-1,44)
rs2201841	T	C	71 (45,5) 62 (44,0)	71 (45,5) 66 (46,8)	14 (8,97) 13 (9,22)	85 (54,5) 79 (56,0)	0,32 0,33	118 (50,2)	102 (43,4)	15 (6,38)	117 (49,8)	0,28	0,193 0,258	1,38 (0,85-2,25) 1,34 (0,81-2,22)
rs11209026	G	A	137 (87,8) 123 (87,2)	19 (12,2) 18 (12,8)	0 0	19 (12,2) 18 (12,8)	0,06 0,06	208 (88,5)	27 (11,5)	0	27 (11,5)	0,06	0,634 0,666	0,83 (0,39-1,78) 0,84 (0,39-1,84)
rs10889677	C	A	71 (45,5) 62 (44,0)	68 (43,6) 64 (45,4)	17 (10,9) 15 (10,6)	85 (54,5) 79 (56,0)	0,33 0,33	114 (48,5)	108 (46,0)	13 (5,53)	121 (51,5)	0,29	0,526 0,645	1,17 (0,72-1,90) 1,13 (0,68-1,86)
rs11209032	G	A	74 (47,4) 65 (46,1)	69 (44,2) 63 (44,7)	13 (8,33) 13 (9,22)	82 (52,6) 76 (53,9)	0,30 0,32	106 (45,1)	110 (46,8)	19 (8,09)	129 (56,9)	0,31	0,870 0,991	1,04 (0,64-1,69) 1,00 (0,60-1,65)

p-érték a ritkább allél jelenlétében (heterozigóta és homozigóta esetek együtt mindkét csoportban)

8. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) az IgAN és kontroll csoportokban.

IL23R SNP-ek	IgAN betegek (n=143)							Kontrollok (n=189)					p	OR (95% CI)
	Allélok		Genotípusok				MAF	Genotípusok				MAF		
	1	2	11	12	22	12+22		11	12	22	12+22			
rs1004819	G	A	83 (58,0)	46 (32,2)	14 (9,79)	60 (42,0)	0,26	103 (54,5)	73 (38,6)	13 (6,88)	86 (45,5)	0,26	0,554	0,88 (0,56-1,36)
rs11805303	C	T	80 (55,9)	49 (34,3)	14 (9,79)	63 (44,1)	0,27	107 (56,6)	69 (36,5)	13 (6,88)	82 (43,4)	0,25	0,924	1,02 (0,66-1,59)
rs7517847	T	G	53 (37,0)	66 (46,2)	24 (16,8)	90 (63,0)	0,40	55 (29,1)	101 (53,4)	33 (17,5)	134 (70,9)	0,44	0,102	0,68 (0,42-1,08)
rs7530511	C	T	112 (78,3)	29 (20,3)	2 (1,40)	31 (21,7)	0,12	140 (74,1)	45 (23,8)	4 (2,12)	47 (25,9)	0,13	0,474	0,83 (0,49-1,39)
rs10489629	A	G	43 (30,0)	70 (49,0)	30 (21,0)	100 (70,0)	0,45	54 (28,6)	96 (50,8)	39 (20,6)	135 (71,4)	0,43	0,601	0,88 (0,54-1,43)
rs2201841	T	C	78 (54,5)	53 (37,1)	12 (8,39)	65 (45,5)	0,27	101 (53,4)	79 (41,8)	9 (4,76)	88 (46,6)	0,26	0,839	0,96 (0,62-1,49)
rs11209026	G	A	124 (86,7)	19 (13,3)	0	19 (13,3)	0,07	167 (88,4)	22 (11,6)	0	22 (11,6)	0,06	0,866	1,10 (0,54-2,07)
rs10889677	C	A	79 (55,2)	51 (35,7)	13 (9,09)	64 (44,8)	0,27	99 (52,4)	83 (43,9)	7 (3,70)	90 (47,6)	0,26	0,551	0,87 (0,56-1,36)
rs11209032	G	A	80 (55,9)	50 (35,0)	13 (9,09)	63 (44,1)	0,27	90 (47,6)	84 (44,4)	15 (7,94)	99 (52,3)	0,30	0,134	0,71 (0,46-1,11)

p-érték a ritkább allél jelenlétében (heterozigóta és homozigóta esetek együtt mindkét csoportban)

9. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) a szisztémás szklerózis és kontroll csoportokban.

IL23R SNP-ek	Szisztémás szklerózis betegek (n=233)							Kontrollok (n=220)					p	OR (95% CI)
	Allélok		Genotípusok				MAF	Genotípusok				MAF		
	1	2	11	12	22	12+22		11	12	22	12+22			
rs1884444	G	T	56 (24,0)	170 (73,0)	7 (3,00)	177 (76,0)	0,39	55 (25,0)	162 (73,6)	3 (1,36)	165 (75,0)	0,38	0,895	1,04 (0,60-1,79)
rs1004819	G	A	119 (51,1)	99 (42,5)	15 (6,44)	114 (48,9)	0,28	108 (49,1)	90 (40,9)	22 (10,0)	112 (50,9)	0,30	0,698	1,10 (0,68-1,76)
rs11805303	C	T	112 (48,1)	107 (45,9)	14 (6,01)	121 (51,9)	0,29	110 (50,0)	88 (40,0)	22 (10,0)	110 (50,0)	0,30	0,298	1,29 (0,80-2,07)
rs7517847	T	G	68 (29,2)	115 (49,3)	50 (21,5)	165 (70,8)	0,46	70 (31,8)	118 (53,6)	32 (14,5)	150 (68,1)	0,41	0,598	1,15 (0,69-191)
rs7530511	C	T	167 (71,7)	63 (27,0)	3 (1,29)	66 (28,3)	0,15	157 (71,4)	58 (26,4)	5 (2,27)	63 (28,6)	0,15	0,798	1,07 (0,64,1,80)
rs10489629	A	G	68 (29,2)	106 (45,5)	59 (25,3)	165 (70,8)	0,48	71 (32,3)	111 (50,4)	38 (17,3)	149 (67,7)	0,43	0,973	1,00 (0,61-1,68)
rs2201841	T	C	120 (51,5)	101 (43,3)	12 (5,15)	113 (48,5)	0,27	108 (49,1)	98 (44,5)	14 (6,36)	112 (50,9)	0,29	0,942	0,98 (0,61-1,58)
rs11209026	G	A	196 (84,1)	35 (15,0)	2 (0,86)	37 (15,9)	0,08	194 (88,2)	26 (11,8)	0	26 (11,8)	0,06	0,774	0,90 (0,45-1,81)
rs10889677	C	A	116 (49,8)	109 (46,8)	8 (3,43)	117 (50,2)	0,27	101 (45,9)	106 (48,2)	13 (5,91)	119 (54,1)	0,30	0,472	0,84 (0,52-1,35)
rs11209032	G	A	121 (51,9)	94 (40,3)	18 (7,73)	112 (48,1)	0,29	94 (42,7)	105 (47,7)	21 (9,55)	126 (57,3)	0,33	0,160	0,71 (0,44-1,14)

p-érték a ritkább allél jelenlétében (heterozigóta és homozigóta esetek együtt mindkét csoportban)