

**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**

<b>RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....</b>	<b>3</b>
<b>1. BEVEZETÉS.....</b>	<b>4</b>
1.1 AZ INTERLEUKIN-23/INTERLEUKIN-17 TENGELY .....	4
1.2 VIZSGÁLT KÓRKÉPEK.....	9
1.2.1 <i>Pikkelysömör</i> .....	9
1.2.2 <i>Szisztémás lupus erythematosus</i> .....	11
1.2.3 <i>Bechterew-kór</i> .....	12
1.2.4 <i>Sjögren-szindróma</i> .....	13
1.2.5 <i>Immunglobulin-A nephropathia</i> .....	14
1.2.6 <i>Szisztémás szklerózis</i> .....	15
<b>3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK .....</b>	<b>19</b>
3.1 VIZSGÁLT BETEGPOPULÁCIÓK.....	19
3.2 MOLEKULÁRIS BIOLÓGIAI MÓDSZEREK.....	20
3.3 STATISZTIKAI MÓDSZEREK.....	21
<b>4. EREDMÉNYEK.....</b>	<b>23</b>
4.1 <i>Pikkelysömör</i> .....	23
4.2 <i>Szisztémás lupus erythematosus</i> .....	27
4.3 <i>Bechterew-kór</i> .....	29
4.4 <i>Sjögren-szindróma</i> .....	34
4.5 <i>Immunglobulin-A nephropathia</i> .....	36
4.6 <i>Szisztémás szklerózis</i> .....	38
<b>5. EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK.....</b>	<b>40</b>
<b>6. EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA .....</b>	<b>46</b>
<b>7. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK .....</b>	<b>47</b>
<b>8. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK .....</b>	<b>48</b>
<b>9. IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK.....</b>	<b>51</b>
<b>10. IRODALOMJEGYZÉK .....</b>	<b>55</b>
<b>11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS .....</b>	<b>68</b>

## Rövidítések jegyzéke

bp	bázispár
CRP	C-reaktív protein
DNS	dezoxiribonukleinsav
dNTP	dezinukleotidtrifoszfát
EDTA	etilén-diamin-tetra-acetát
GCS-F	granulocita kolónia stimuláló faktor
HLA	humán leukocita antigén
IgAN	immunglobulin-A nephropathia
IL	interleukin
IL23R	interleukin-23 receptor
IL-12R $\beta$ 1	interleukin-12 receptor $\beta$ 1 alegység
INF- $\gamma$	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	spondilitis ankylopoetika, Bechterew-kór
SS	Sjögren-szindróma
STAT	szignál-átalakító és transzkripciót aktiváló fehérjék
Th17/Th <sub>IL-17</sub>	helper T17 sejtek
TNF- $\alpha$	tumor nekrozis faktor $\alpha$
3'-UTR	3'-nem transzlálódó régió
95% CI	95%-os konfidencia intervallum

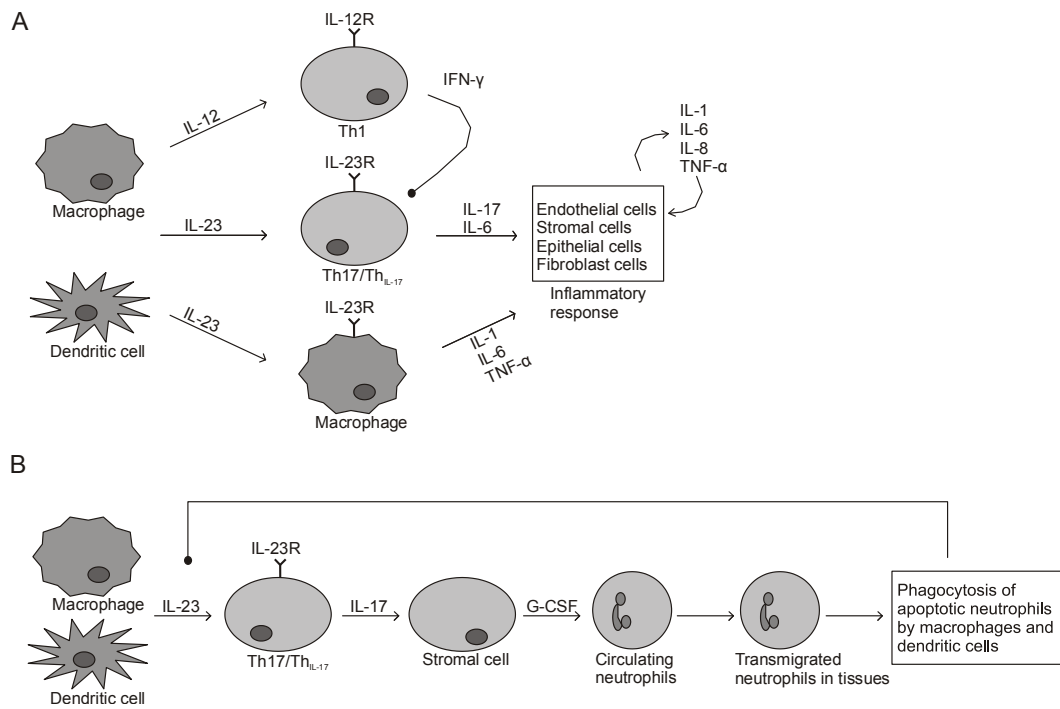
# 1. Bevezetés

## *1.1 Az interleukin-23/interleukin-17 tengely*

A citokinek elsősorban intercelluláris kapcsolatokat közvetítő, kis molekulatömegű glikoproteidek, amelyek az immunválasz folyamán többek között az információ továbbításában és szabályozásában játszanak fontos szerepet. Ezeket a faktorokat nem csak az immunrendszer sejtjei termelik; ugyanaz a faktor lehet limfocita és monocita eredetű is. Közös nevük citokin; a szinonimaként használt interleukin (IL) elnevezés a leukociták közötti kapcsolat létesítésére utal. Szerepet játszanak a járulékos sejtek és a limfociták együttműködésében, elősegítik a sejtek érését, aktiválódását, differenciálódását, továbbá részt vesznek a különböző sejtek által közvetített effektor funkciókban is. A hemopoézisben résztvevő citokinek családját a négy  $\alpha$ -hélix köteges szerkezet jellemzi (Rozwarski 1994). A 2000-ben azonosított interleukin-23 molekula (IL-23) egy heterodimer felépítésű citokin, melynek alegységeit diszulfid hidak kötik össze. Egyik felépítője a molekulasúlyáról p19-nek nevezett 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. Önmagában a p19 alegységnek nincs biológiai hatása. Az emberi és az egér p19 kb. 70%-ban azonos; közeli rokonságban állnak az IL-12 p35 alegységével, az IL-6-tal és a granulocita kolónia-stimuláló faktorról (Oppmann 2000). 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) kapcsolódik (Parham 2002). Az IL-23 köt a receptorához, ennek 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 (Lankford 2003).

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 CD4<sup>+</sup> T sejtekre hat és fejlődésüket a segítő T 17 sejtek (Th17/Th<sub>IL-17</sub>) irányába tereli. Ezek a sejtek termelik az IL-17-et, mely elősegíti a T sejtek érését, továbbá számos gyulladásserkentő molekula termelését fokozva gyulladásos választ vált ki. (1A. ábra) Az IL-23 autokrin módon hat a dendritikus sejtekre és makrofágokra is, fokozva egyes gyulladásserkentő citokinek, mint pl. IL-1, IL-6 és TNF- $\alpha$  (tumornekrózis faktor  $\alpha$ ), termelését. Az interleukin-12 által serkentett Th1 sejtek interferon gammát (INF- $\gamma$ ) választanak ki, ezáltal elnyomják a Th17 sejtek kialakulását (Aggarwal 2003; Iwakura 2006).

Bakteriális fertőzés hatására a fertőzés helyén a jelen levő makrofágok és dendritikus sejtek gyors IL-23 termelésbe kezdenek, ez pedig a lokális Th17 sejteket aktiválja. (1B. ábra) A megjelenő IL-17 fokozza a kötőszöveti sejtek GCS-F (granulocita kolónia stimuláló faktor) termelését, következményesen pedig a neutrofil granulociták termelődését, melyeket a fertőzés helyére vonz, segítve ezzel az extracelluláris tér baktérium mentesítését. A neutrofil sejtek az erekből átvándorolnak a szövetekbe, ahol 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 (Stark 2005).



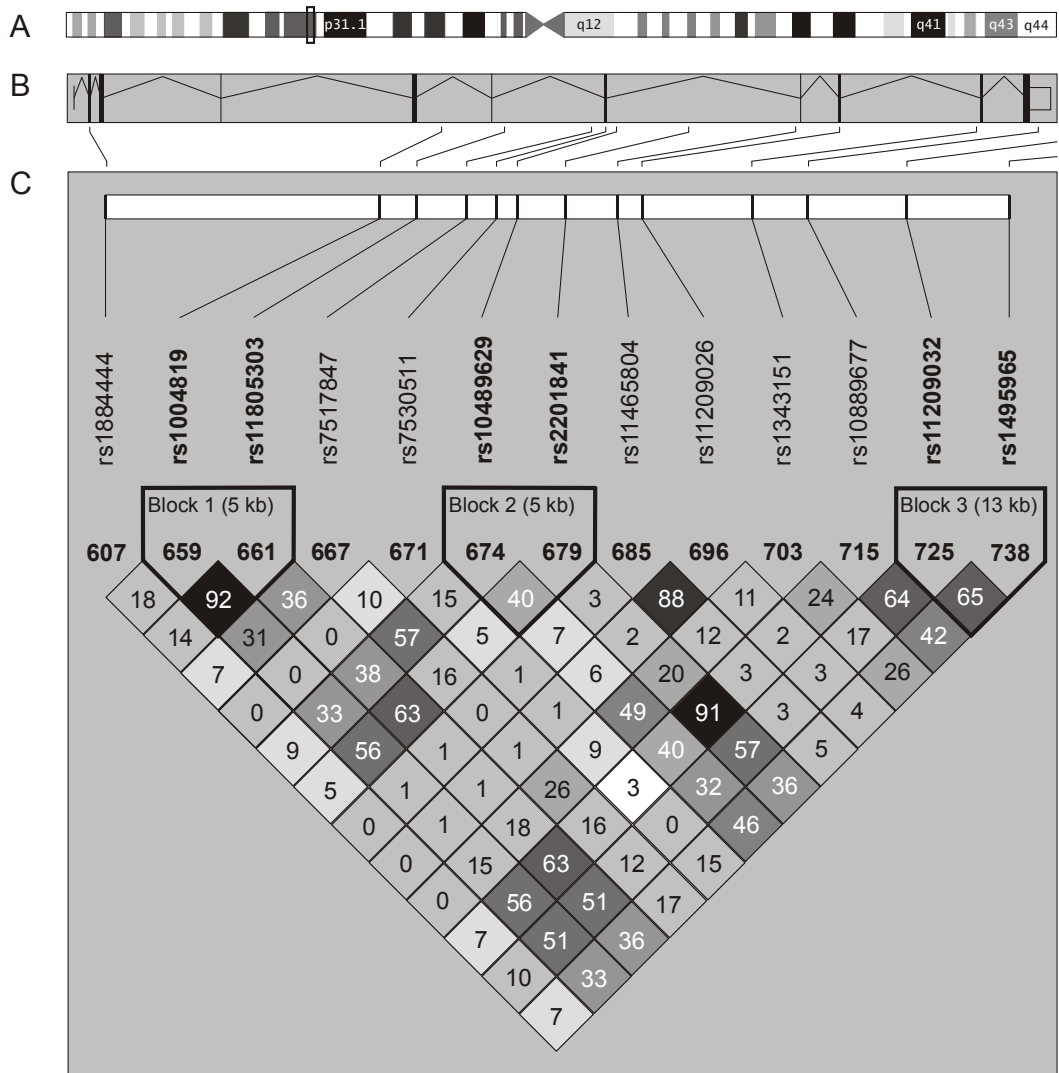
1. Ábra. (A) Az IL-23/IL-17 tengely szerepe gyulladás kialakulásánál. (B) Bakteriális fertőzésre meginduló granulocita-termelés. A foltban végződő vonalak gátlást jelentenek.

Az IL23R és IL-12Rβ1 összekapcsolódásából létrejövő receptorkomplexet felszínükön kifejező sejtek képesek reagálni az interleukin-23-ra. Az IL23R egy 629 aminosavból felépülő transzmembrán fehérje. Az extracelluláris domén tartalmaz egy szignál szekvenciát, egy N-terminális immunglobulin-szerű domént és két citokin receptor domént. Ezek a szakaszok hasonlítanak az IL-12Rβ2 megfelelő részeihez. A 252 aminosavból felépülő intracelluláris szakaszban található hét tirozin foszforilálható; kettő közülük STAT-kötőhely (Parham 2002).

A humán IL23R gén az 1. kromoszóma rövid karján található (1p31.3) (Parham 2002). Az IL23R alapformáját 11 exon kódolja, azonban alternatív splicing útján legalább hatféle izoforma képződhet (IL-23R1-6)(Zhang 2006); leggyakoribb a hetedik és/vagy a tizedik exon deléciója. Ezek a változatok vagy korai terminációt eredményeznek, melynek folyományaként a receptor extracelluláris doménjének különböző formái képződnek, vagy pedig egy eltolódás keletkezik a leolvasási keretben, miáltal eltérő hosszúságú intracelluláris domének jönnek létre. Érdekes módon az abnormális hosszúságú változatok

gyakran fordulnak elő egyes tüdőrák szövetekben, de ezen izoformák szerepe ismeretlen. Lehetséges, hogy így az immunrendszer nem képes felfedezni és/vagy megtámadni a hordozó tumorsejteket (Zhang 2006).

Egy, 2006-ban végzett, az egész genomot lefedő kapcsoltsági vizsgálat során Duerr és mtsai szoros kapcsolatot fedeztek fel a Crohn betegség és az IL23R gén polimorfizmusai, továbbá az IL23R gén és a szomszédságában levő IL12RB1 gén közötti intergenikus szakasz polimorfizmusai között (Duerr 2006). A szerzők összesen tíz, egy nukleotidot érintő pontmutációt (single nucleotide polymorphism – SNP) közöltek, melyek erősen szignifikáns kapcsolatot mutattak ezzel a gyulladásos bélbetegséggel. Öt polimorfizmus, a 3'-nem lefordítódó régióban (3'-untranslated region - 3'-UTR) elhelyezkedő rs10889677, az intronikus rs1004819, rs2201841 és az intergenikus rs11209032 és rs1495965 kockázati tényezőt jelentett a betegség kialakulására nézve. Ezzel ellentétben néhány másik védő hatásúnak bizonyult, mint a citoplazmatikus doménben található Arg381Gln (rs11209026), és az intronikus rs7517847, rs10489629, rs11465804 és rs1343151 mutációk (Duerr 2006). Nem sokkal később hét autoimmun kórkép genetikai hátterét vizsgálva a Wellcome Trust Case Control Consortium is összefüggést fedezett föl egy IL23R variáns (rs11805303) és a Crohn betegség közt (Burton 2007). Elméleti megfontolások valószínűsítették ezen mutációk kapcsolatát más autoimmun betegségekkel is. A 2/A ábra mutatja az IL23R gén elhelyezkedését az 1. kromoszómán, a 2/B ábra a gén vázlatos szerkezetét. A vizsgált SNP-k nemzetközi HapMap Project CEU adatai alapján képzett kapcsoltsági mintázata a 2/C ábrán látható (Barrett 2005).



2. Ábra. (A) Az 1. kromoszóma sematikus rajza; az IL23R gén pozícióját keret jelzi. (B) Az IL23R gén szerkezetének sematikus rajza; az exonokat függőleges vonal jelzi. (C) Kapcsoltsági adatok a nemzetközi HapMap Project CEU adatai alapján. A négyzetekben található számok a  $R^2$  értéket jelölik; a színezés intenzitása arányos az  $R^2$  értékkel. A blokkok leképezése a Haploview 4.1 alapbeállításai szerint történt (Barrett 2005).

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



Az olyan pontmutációk, mint például a 3'-UTR régióban elhelyezkedő rs10889677 esetlegesen megnövelhetik a receptor kifejeződésének mértékét (például az mRNS stabilitásának fokozásával), így eltolják a T sejtek fejlődését a Th17 alcsoport irányába, ami számos egyéb citokin kibocsátását fokozza, és végeredményben gyulladáshoz vezet. Az rs2201841 intronikus mutáció szignifikáns kapcsoltságot mutat az rs10889677 variánssal (korrelációs koefficiens  $R^2=0,91$  a Nemzetközi HapMap CEU adatai alapján), így nem valószínű, hogy független hatással bírna. Az rs11209026 Arg381Gln SNP a citoplazmikus doménben található, és a transzmembrán doméntől számított ötödik aminosavat kódolja (Duerr 2006). Az arginin allél egy pozitív töltésű oldallánccal rendelkezik, míg a ritkább glutamin variáns egy töltéssel rendelkező, nem poláros oldallánccal így a cserének jelentős hatása lehet a fehérje szerkezetére. Az IL23R gén legalább hatféle alternatív mRNS-ként fejeződhet ki, melyek a receptorfehérje változatos izoformáit eredményezik (Zhang 2006). Lehetséges, hogy az intronikus polimorfizmusok, mint pl. az rs11805303, rs1004819 a különböző mRNS érés szabályozásának befolyásolásával fejtik ki hatásukat.

## ***1.2 Vizsgált kórképek***

### **1.2.1 pikkelysömör**

A pikkelysömör, latinul psoriasis, a bőrt, körmöket, ritkán nyálkahártyát érintő bőrbetegség. Elsőként 1808-ban írták le önálló betegségként (Willan 1808). 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 (Gaspari 2006). Gyakori, előfordulása hazánkban 2%-ra becsülhető, a nőknél és férfiaknál egyenlő mértékben előforduló betegség (Lakatos 2003). Megjelenhet minden életkorban, de tömeges első megjelenési ideje a serdülőkorra esik, ekkor többnyire a hajas fejbőrön kezdődik. A betegek 10%-ánál a betegséget ízületi panaszok is súlyosbítják, ami akár mozgáskorlátozottsághoz is vezethet (Bhalerao 1998). 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. A foltokra nézve jellegzetes a perifer irányú növekedés,

valamint, hogy a nagyobb foltok, ha egy bizonyos kiterjedést elérték, közepén visszafejlődnek. A leggyakoribb megjelenési forma a plakkos psoriasis, mely a betegek mintegy 80%-ánál fordul elő, és elsősorban a könyökön, térden, hajas fejbőrön jelenik meg (Lebwohl 2003). A betegség másik formája hirtelen jelentkezik testszerte kölesnyi nagyságú, élénkvrös, 1-2mm átmérőjű, a bőr felszínéből kiemelkedő csomócskák formájában, melyek lassan növekszenek. Gyakran figyelhetők meg tipikus jelenségek a körmökön is. Egyes esetekben a körömlemezen tűszúrásnyi, pontszerű gödröcskék találhatók, máskor a körömgombához hasonló vastag felrakódások jelentkeznek a körömlemez alatt (Lebwohl 2003). A betegek öt-negyvenkét százalékánál az alapbetegség mellett kialakul psoriaticus arthritis is (Gladman 2000). A pikkelysömör előfordulhat más gyulladásos betegségekkel együtt is, mint például a gyulladásos bélbetegség (Crohn betegség), vagy HIV fertőzéssel kapcsolatban is (Bhalerao 1998; Duvic 1990). 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 psoriasis patogenezisééről alkotott képet. Számos bizonyíték utal a T sejtek kiemelkedő szerepére. Dermális beszűrődések jelennek meg még a bőrelváltozások kialakulása előtt, melyek T sejteket és makrofágokat tartalmaznak (Bjerke 1978; Krogh 1979). A ciklosporin, a T sejt aktiváció egyik fő gátlószere rendkívül hatékony a psoriasis kezelésében (Lebwohl 2003). Antigén hatására az epidermális antigén-prezentáló sejtek érnek és a lokális nyirokcsomókba vándorolnak, ahol éretlen T sejtekkel kerülnek kapcsolatba és aktiválják azokat. A T sejtek szaporodni kezdenek, a vérkeringésbe kerülnek, majd a gyulladásos részeken a bőrbe vándorolnak, ahol találkoznak a folyamatot elindító antigénnel és citokineket bocsátanak ki, mint például IFN- $\gamma$ -t, IL-2-t és TNF- $\alpha$ -t. Ez a szekréció a keratinociták fokozott proliferációját és érrendszeri változásokat okoz (Krueger 2002).

A pikkelysömör kialakulásában a külső környezeti tényezők mellett számos gén illetve lókuszt szerepét feltételezik. Számos humán leukocita antigén (HLA) kapcsolatát igazolták a betegséggel (Leder 1998; Russell 1972; Tiilikainen 1980). Összefüggés mutatható ki a 17q25 régióval (Nair 1997; Tomfohrde 1994),

a TNF- $\alpha$  génnel (Trembath 1997) illetve a 3q21 (Enlund 1999), 19p13 (Lee 2000) és 20q13 (Capon 2008) lókuszekkel is.

### **1.2.2 Szisztémás lupus erythematosus**

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) krónikus, az általa megtámadott szervek gyulladásával és károsodásával járó autoimmun betegség (Wakeland 2001). A 'lupus' latin szó, farkast jelent, a lupus erythematosus (vörös farkas) elnevezés a betegséget kísérő bőrpír megjelenésére utal. Becslések szerint hazánk lakosságából 7-9000 embert érint, gyakorisága 0,2-0,5 ezrelék. Az SLE döntően a fogamzóképes korú nőket betegíti meg, de körülbelül 10-10%-ban kezdődhet 20 éves kor alatt és 60 éves kor felett. A prevalencia átlagosan 50/100 000 (Kiss 2005). A lupus gyakorisága növekszik; ehhez a diagnosztikai és terápiás lehetőségek javulása, ezáltal az enyhébb esetek felismerése és a túlélés javulása is hozzájárul. Jelenleg az 5 és 10 éves túlélés 95%, illetve 85% körüli (Kiss 1999). Külső és belső tényezők együttes hatására alakul ki; a kiváltó tényezők közül legismertebbek az ultraibolya sugárzás, infekciók, hormonális hatások, valamint egyes gyógyszerek. Végeredményben az immunrendszer működésének komplex zavara alakul ki, melynek legfőbb jellemzője a saját antigénnel szemben kialakított tolerancia megszűnése és legvégül patológiás autoantitestek megjelenése (Kiss 1998). Az IgG osztályú autoantitestek leginkább immunkomplex-képződés és komplement-aktiváció révén fejtik ki hatásukat. Mindemellett károsodott az immunkomplexek eltakarítása is, így fokozottabban érvényesül szövetkárosító hatásuk. A gyulladás bármelyik szervet érintheti: leggyakrabban az ízületeket, bőrt, savós hártyákat, vesét és az idegrendszert.

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 (Harley 1989; Yang 2004). Ezeken kívül számos gén szerepét valószínűsítették, mint a betegség kialakulásában szerepet játszó hajlamosító tényezőt, melyek alapvetően három nagy funkcionális csoportba oszthatók: apoptotikus sejtek eltávolításában résztvevő fehérjéket kódoló gének, limfociták apoptózisát szabályozó gének és a limfociták jelátviteli mechanizmusait befolyásoló gének (Raman 2003). Az első csoportba tartozik

például a CRP (C-reaktív protein) génje, melynek polimorfizmusait kapcsolatba hozták az SLE megjelenésével (Russell 2004). A második csoport génjeiben fellépő mutáció sérült apoptózis révén az autoreaktív B- és T-sejtek fennmaradásához vezethet. Ide tartozó gének pl. a Bcl-2 és a FAS (Hutcheson 2008; Manea 2009). A harmadik csoportba olyan molekulák tartoznak, amelyek felerősítik, illetve szabályozzák a limfocitákat érintő jelátviteli utakat, mint például a PDCD1 vagy a Cr2 (Prokunina 2002; Wu 2007). Az SLE-vel szoros kapcsolatba hozható génlókuszok közül három is az 1-es kromoszómán található (Tsao 2004); ezen lókuszokon belül már számos konkrét gént sikerült azonosítani, közülük a legtöbb polimorf génszakasz és valamely allél jelenléte hozható kapcsolatba az SLE létrejöttével. Számos egyéb gén polimorfizmusának szerepét is feltételezik az SLE kialakulásában, mint például a PARP gén, vagy az IL-10 (Illei 2004).

### **1.2.3 Bechterew-kór**

A spondilitis ankylopoetika (másik nevén Bechterew-kór, SPA) egy idült, fokozatosan előrehaladó immunmediált gyulladással járó ízületi betegség (Inman 2009), amely elsősorban a csigolyák közötti, továbbá a keresztcsont-csípőcsont ízületeket sújtja, de az esetek harmadában előfordulhat a térd, a csípő, valamint a bordák ízületeiben, sőt az inakban és a szalagokban is, azok csontokhoz történő tapadási helyén. A betegség jellemzője az ízületek és a szalagok elmeszesedése, aminek következménye a botmerev gerinc kialakulása. A betegség prevalenciáját 0,1-1,4% közé teszik (Braun 2007). A férfiakat gyakrabban érinti, mint a nőket. A tünetek a betegek mintegy 80%-ánál harminc éves kor előtt jelentkeznek, és csupán az érintettek kevesebb, mint 5%-ánál alakulnak ki negyvenöt éves kor felett (Feldtkeller 2003). A betegség kezdeti tünete általában a deréktáji vagy háti, főleg éjjel jelentkező változó erősségű, de idővel fokozatosan súlyosbodó fájdalom. Ahogy az ízületi felszínek a gyulladás következtében pusztulnak, az ízületek elcsontosodnak; a csigolyák elkezdenek összenőni, széleiken csőrszerű kinövések keletkeznek. A Bechterew-kór az egész szervezetet érintheti. A betegek mintegy negyedében fellép valamilyen egyéb, nem a mozgásszerveket érintő tünet, mint például a szivárványhártya-gyulladás, aortabillentyű elégtelenség,

keringési elégtelenség vagy a felső tüdőlebenyek fibrózisa (Lautermann 2002; Martin 2002).

Az SPA pontos oka ismeretlen, de előfordulása családi halmozódást mutat. A betegek döntő többségénél kimutatható a HLA B27 allél jelenléte (Brewerton 1973; Luthra-Guptasarma 2004). Feltételezhető azonban, hogy a HLA B27 allél jelenléte a betegség genetikai kockázatának csupán 20-30%-át adja (Brown 1997). A HLA B27-en kívül feltételezik egyéb MHC gének, mint például a HLA B60 és HLA DR1 kisebb mértékű befolyását is az SPA kialakulására (Braun 2007). Egyes vizsgálatok nem MHC génekkel is mutattak ki összefüggést (Miceli-Richard 2004). A 2. kromoszómán található interleukin-1 géncsoporttal is feltételezik a betegség kapcsolatát, de arra, hogy pontosan mely géneknek lehet szerepük a kórkép kialakulásában, még nincs bizonyíték (Maksymowych 2003). Számos tanulmány bizonyította az ARTS1 gén mutációinak szerepét SPA-ban (Brown 2008; Pazar 2010).

#### **1.2.4 Sjögren-szindróma**

A Sjögren-szindróma (SS), más néven száraz szem szindróma vagy keratoconjunctivitis sicca a szemészeti gyakorlatban előforduló leggyakoribb problémák egyike. A csökkent könnytermelés okozta száraz szem szindrómát két nagy csoportba oszthatjuk. Ezek a Sjögren-szindrómához társuló, vagy Sjögren-szindróma nélküli könnytermelési zavarok. Sjögren-szindrómáról akkor beszélünk, ha a csökkent könnytermeléshez szájszárazság is társul (Shimazaki 1998). Ez egy autoimmun betegség, amely a könny és nyálmirigyek krónikus gyulladásával jár. A gyulladás következtében a mirigyeket alkotó sejtek fokozatosan pusztulnak, feladatukat nem képesek ellátni többé, és megjelennek a betegségre jellemző tünetek. A betegek tünetei az enyhe irritációtól a kifejezett fájdalomig terjednek. Leggyakoribb a szúró, viszkető, égő, illetve idegentest érzés a szemben, illetve a szájszáradás, égés, fájdalom, a nyelvszél berepedezése, valamint ízérvészavar. Extraglanduláris tünetként megjelenhet például polyarthritiss, illetve idegrendszeri eltérések (Süveges 1998). A kórkép prevalenciáját egy százalékos körülműre becsülik, bár egy, az Egyesült Államokban készült tanulmány szerint a száraz szem szindróma előfordulása 14% körül van (Moss 2000). A betegek több mint 90 százaléka nő, átlagéletkoruk 50-60 év.

Primer Sjögren-szindrómáról beszélünk akkor, ha más immunbetegség nem áll a háttérben. Szekunder Sjögren-szindróma gyakran ízületi, kötőszöveti betegségekhez társul, ilyenek például a rheumatoid arthritis, SLE, és szkleroderma (Jonsson 2002). Autoantitestek két antigén ellen termelődnek, ezek az SS-A antigén és SS-B antigén (Gottenberg 2003).

A Sjögren-szindróma diagnózisa napjainkban a 2002-ben alkotott Amerikai-Európai konszenzus klasszifikációs rendszer alapján történik, ennek alapján vagy a betegségre jellegzetes kisnyálmirigy biopsziás eltérések, vagy a SS-A és/vagy SS-B elleni autoantitestek kimutatására szükség van a kórkép igazolásához (Vitali 2002). A patogenezis teljes egészében ma sem ismert, az azonban bizonyos, hogy a betegség multifaktoriális eredetű; többlépcsős folyamat vezet az exokrin mirigyek szelektív károsodásához. A genetikai predispozíció mellett a thymus szelektációs folyamatainak, az autoreaktív T-sejtek kiszűrésének károsodása is fontos szerepet kap, ezt vírusinfekciók triggerelhetik. Ennek eredményeképpen a glandularis epithelsejtek megváltozott autoantigénjei ellen autoimmun válasz indulhat. A következményes szövetkárosodás krónikus gyulladáshoz és a fiziológiás funkció elvesztéséhez vezet.

Vizsgálatok kimutatták a SS kapcsolatot a HLA DRB1\*03 és DQB1\*02 allélokka, de csupán azokban a betegekben, akiknél ugyanakkor anti-SSA és/vagy anti-SSB antitestek is jelen voltak (Gottenberg 2003).

### **1.2.5 Immunglobulin-A nephropathia**

Az immunglobulin-A nephropathia (IgAN) egy lassan előrehaladó immunmediált vesebetegség, amely gócszerűen, vagy diffúzan érinti a glomerulusokat (Hiki 2009). Immunhisztológiával mesangialisan IgA1-lerakódás mutatható ki (Barratt 2007). Szabad szemmel is látható véres vizelettel (makroszkópos haematuria), vagy csak mikroszkópos haematuriával járhat. A leggyakoribb primer krónikus glomerulonephritis-forma világszerte (D'Amico 2000). 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 (Droz 1984). Az IgAN betegek jellemző még, hogy általában már a vesefunkció beszűkülése előtt magasvérnyomás alakul ki, ami a cardiovascularis betegségek egyik legfontosabb rizikótényezője. Krónikus

vesebetegekben pedig a cardiovascularis betegségek sokkal gyakrabban fordulnak elő, mint a nem-vesebeteg egyéneknél. Minden életkorban előfordul, de gyermekkorban és fiatal felnőttkorban a leggyakoribb; a férfiakat gyakrabban érinti, mint a nőket (Damico 1987).

Megkülönböztethetünk az úgynevezett primer, ismeretlen eredetű IgA-nephropathia mellett olyan formákat, melyeket egy másik szerv megbetegedésével együtt észlelnek. Habár az ok-okozati összefüggés sokszor nem egyértelmű, ezeket a formákat szekunder IgA-nephropathiának hívják. Az IgAN-val társult leggyakoribb kórképek között találunk infekciókat, szisztémás, máj-, gasztrointesztinális, hematológiai, dermatológiai és szemereditű betegségeket, valamint tumorokat és máshová nem sorolható betegségeket egyaránt. A szekunder IgAN leggyakoribb formája a májbetegségekben előforduló IgAN. A cirrhotikus betegek 50–90%-ában észleltek mesangialis IgA lerakódást (Newell 1987). A primer IgAN patogenezisében az IgA1 „nyak”-tagjának csökkent glikozilációját tartják fontosnak (Coppo 2004), mivel a megváltozott szerkezetű IgA1 autoantigénné válhat, fokozódhat a mesangiális lerakódása, illetve aggregátumokat képezhet (Feehally 1999; Hiki 1999).

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 (Damico 1987), illetve a számos esetben megfigyelt családi halmozódás (Julian 1985; Scolari 1999). Egy teljes genomot felölelő kapcsoltsági analízis során kimutatták a familiáris IgAN asszociációját a 6q22-23 régióval (Gharavi 2000). Egy olasz vizsgálat során, melybe huszonnégy családot vontak be, további két lókuszt sikerült azonosítani (4q26-31 és 17q12-22) (Bisceglia 2006). Az IgAN-t összefüggésbe hozták már az E-selectin és L-selectin génekben található polimorfizmusokkal (Takei 2002), illetve a renin-angiotenzin rendszer számos génjével (Yoshikawa 2001).

### **1.2.6 Szisztémás szklerózis**

A szkleroderma görög eredetű szó, amit úgy fordíthatnánk le, hogy „feszes, kemény bőr”. A szisztémás szklerózist a bőr és bizonyos belső szervek fibrozisa és késői atrófiája, valamint generalizált obliteratív vasculopathia jellemzi

(Czirjak 1990). Etiológiája pontosan még nem ismert. A bőr és a belső szervek károsodásának kialakulásában három folyamat játszik főszerepet, melyek közül első a vasculopathia, mely részben funkcionális változásokat, részben morfológiai eltéréseket jelent. Az ischaemiás és reperfüziós károsodások hatására endothelsejt- és neurogén károsodás alakul ki. Genetikailag hajlamos szervezetekben mindezek hatására autoimmun gyulladás és kóros mértékű fibrózis lép fel, kialakul a szisztémás szklerózis (Varjú 2007). A harmadik folyamat a fokozott kollagén és intercelluláris mátrix lerakódásával járó progrediáló fibrózis, mely a betegség fő jellegzetessége. A szabályos szöveti struktúrák fokozatosan leépülnek, szöveti atrófia alakul ki, és a belső szervek irreverzibilisen károsodnak (Varjú 2007).

Hazai adataink alapján a kórkép a gondoltnál jóval gyakoribb, hazánkban néhány ezer beteggel kell számolnunk (Czirjak 2005). Elsősorban a nőket érintő betegség, általában a negyvenes életévekben kezdődik. Két formája, a diffúz kután szisztémás szklerózis és a limitált kután szisztémás szklerózis a klinikai tüneteket és a prognózist tekintve alapvetően eltér egymástól (Czirjak 1990). 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 kórjósolata is kedvezőbb (Czirjak 1993; Nagy 2001). Raynaud-jelenség a szisztémás szklerózisos betegek több mint 95%-ában fordul elő, szklerodactylia is gyakorlatilag mindig jelen van (Varjú 2007). Úgyszintén gyakoriak a gastrointestinális rendszert érintő tünetek. A kardiális érintettség szintén gyakori, ennek legfontosabb eleme a myokardiális fibrózis, mely miatt ingervezetési-ingerképzési zavarok léphetnek föl, melyek hirtelen halált okozhatnak. A malignus hypertóniával járó úgynevezett szkleroderma renalis krízis az életet közvetlenül veszélyeztető állapot, mely azonban preventív angiotenzin-konvertáló enzim-gátló kezeléssel megelőzhető (Varjú 2007).

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 (Varjú 2007). Klinikai szempontból jelentős asszociáció a HLA-DR52a és a tüdőfibrózis között van (Briggs 1991). 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 (Jimenez 2004). Több környezeti ártalom, mint a kvarcpor vagy a szerves oldószerek, illetve gyógyszerek képesek szklerodermát vagy szklerodermához hasonló megbetegedést kiváltani (Czirjak 2000; Czirjak 2002).

## 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 pedig B27 negatív (19,9%). A vizsgált DNS minták az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet gyűjtéséből származtak. Összehasonlításként 255 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 beteg esetében (9,62%) volt megfigyelhető. Utóbbiak esetében a Sjögren-szindróma 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 pedig a betegek 12,2%-a mutatott ( $50,8 \pm 25,1$  U/ml). Valamennyi Sjögren-szindrómában 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, mely az országos biobank része. A vizsgálatok alanyai minden esetben előzetesen írásban beleegyeztek a genetikai vizsgálatba. Valamennyi vizsgálat etikai bizottsági engedély birtokában (ETT TUKEB), és az 1964-es Helsinkii deklaráció alapelveinek megfelelően történt.

### ***3.2 Molekuláris biológiai módszerek***

A DNS-izolálást EDTA-val alvadást gátló vérmintákból végeztük kisozásos 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 termoparamétereket alkalmaztuk: elődenaturáció  $95^{\circ}\text{C}$ -on 2 perc, 35 ismétlődő ciklus, melynek lépései: denaturáció  $95^{\circ}\text{C}$ -on 30 mp, primerkötődés  $55^{\circ}\text{C}$ -on 45 mp (rs188444 esetén  $58^{\circ}\text{C}$ -on 45 mp, rs11805303 esetén  $59^{\circ}\text{C}$ -on 30 mp, rs7530511 és rs10889677 esetén  $60^{\circ}\text{C}$ -on 45 mp), polimerizáció  $72^{\circ}\text{C}$ -on 45 mp, majd a ciklusok után végső lánchosszabbítás  $72^{\circ}\text{C}$ -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  $\chi^2$ -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 (Stark 2005). 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 (Stephens 2001; Stephens 2003) minden vizsgált személy esetében.

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)
rs188444	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	TACCCATCCATTTTAGGTTAAAGAA	GTCTTGAAGTCCTGACCTAAGGTAATC	614	HphI	51+134+429	51+134+185+429	185+429
rs10489629	CCACACCTCGCCAAGACTTT	TATAAGCTTGTGTTGATTATGATGTCAGCAA	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	AGTCACTCTGTGGCCTAAAGTAAAG	AGATTTTTCTAGTAAACAAGTAAATGA	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

## 4. Eredmények

### 4.1 Pikkelysömör

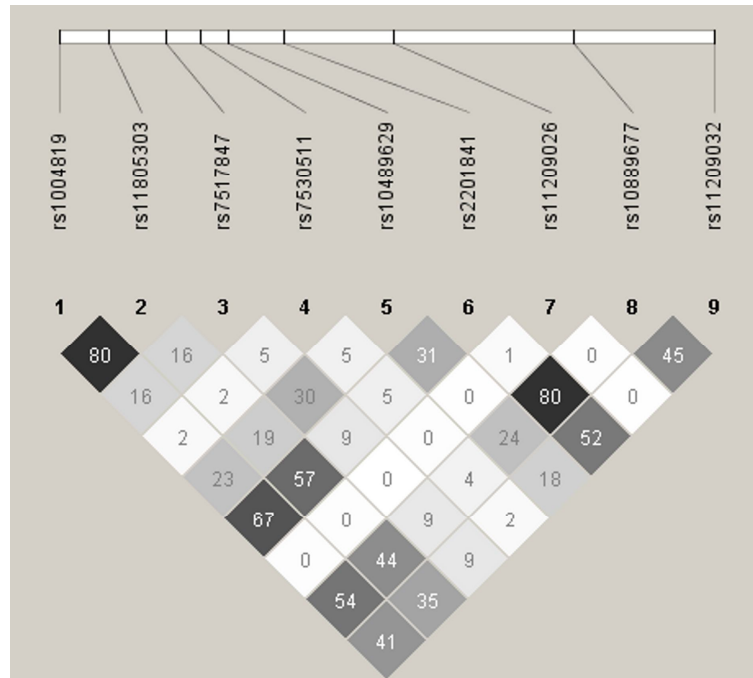
Az IL23R gén kilenc polimorfizmusát vizsgáltuk 214 pikkelysömörben szenvedő betegen és 189 egészséges kontroll személyben. Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mindkét vizsgált csoportban. Az rs11805303 variáns esetében a mutáns allél frekvenciája szignifikánsan emelkedett 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 betegeknél, 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) értékeket ( $R^2$ ) az 3. ábra mutatja. A sötét szín magas LD értéket jelez, 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.



3. Ábra. Genetikai kapcsoltság pikkelysömörben a vizsgált IL23R gén variánsok közt.



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

IL23R SNP-ek	Psoriasis betegek (n=214)						MAF	Kontrollok (n=189)				MAF	p	OR (95% CI)
	Allélok		Genotípusok					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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>a</sup>	1,16 (0,78-1,72)

\* p<0,05

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

<sup>b</sup> p-érték a ritkább allél homozigóta formájában

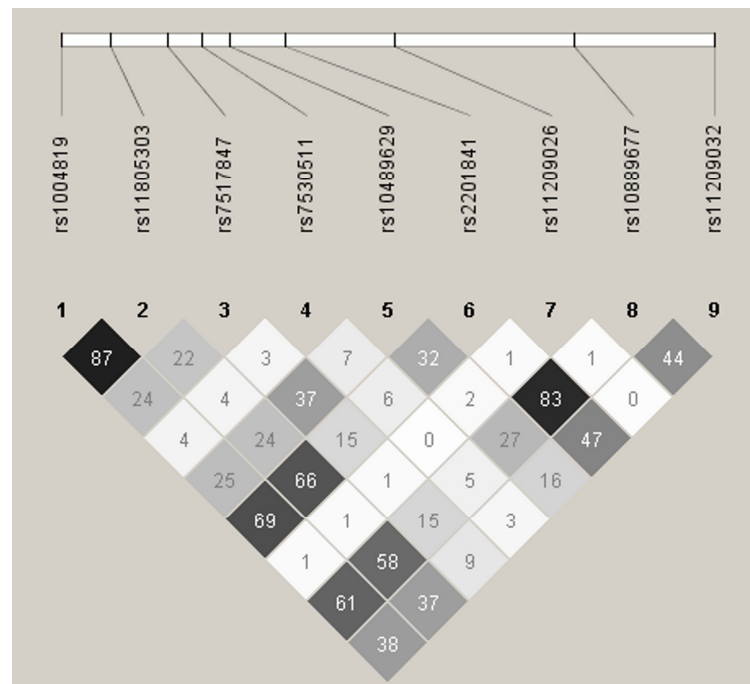
3. Táblázat IL23R haplotípusok kapcsolata psoriasisissal.

	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

## 4.2 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 értékeket ( $R^2$ ) a 4. ábra mutatja. Az  $R^2$  értékek 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. Ábra. Genetikai kapcsoltság SLE-ben a vizsgált IL23R gén variánsok közt.

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

IL23R SNP-ek	SLE betegek (n=383)						MAF	Kontrollok (n=253)				MAF	p	OR (95% CI)
	Allélok		Genotípusok					Genotípusok						
	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)

### 4.3 Bechterew-kór

Az IL23R gén kilenc polimorfizmusát vizsgáltuk 206 Bechterew-kórban szenvedő betegben és 235 egészséges kontroll személyben. Valamennyi genotípus- és allélmegoszlás Hardy-Weinberg egyensúlyban volt mindkét vizsgált csoportban. 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.

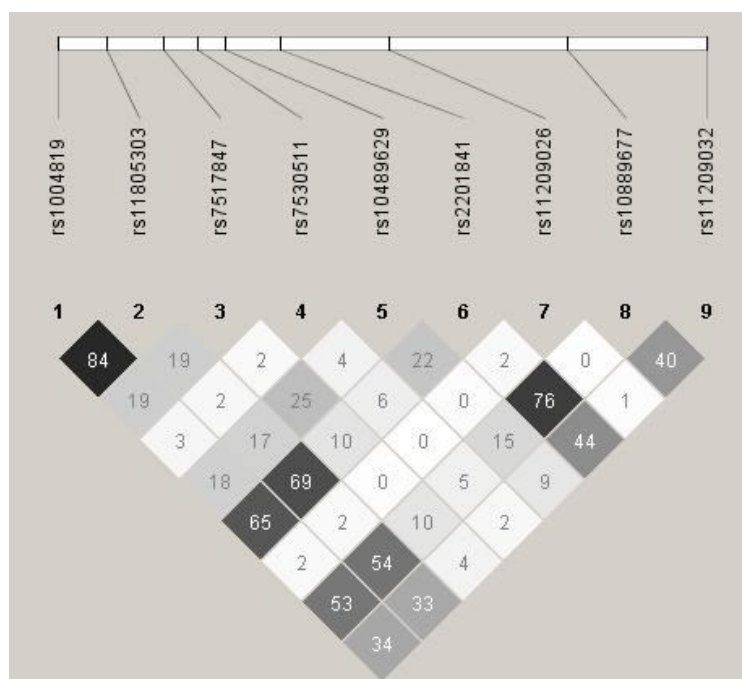
Nem találtunk mutáns homozigóta formát az Arg381Gln (rs11209026) variáns esetében egyik csoportban sem, azonban a heterozigóta GA genotípus szignifikáns csökkenést mutatott a beteg csoport körében (5,34%, illetve 11,5%). Ez a különbség az allélfrekvenciáknál is megnyilvánult, 0,45-szörös esélyt jelentve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

A vizsgált IL23R gén variánsok genotípus és allélfrekvencia szerinti megoszlásait a Bechterew-kóros és kontroll populációban az 5. táblázatban foglaltuk össze.

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 variánst, 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 kisebb mintaszám miatt. A B27 negatív betegek száma túl kevés volt érvényes statisztikai analízis elvégzéséhez.

A vizsgált variánsok közötti páronkénti linkage disequilibrium értékeket ( $R^2$ ) az 5. ábra mutatja. A sötét szín magas LD értéket jelez, a legerősebb korrelációt az rs1004819 és rs11805303 mutációk között észleltük ( $R^2=0,84$ ).



5. Ábra. Genetikai kapcsoltság Bechterew-kórban a vizsgált IL23R gén variánsok közt.

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.

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

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

\* p<0,05

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

<sup>b</sup> p-érték a ritkább allél homozigóta formájában



6. Táblázat IL23R haplotípusok kapcsolata Bechterew-kórral.

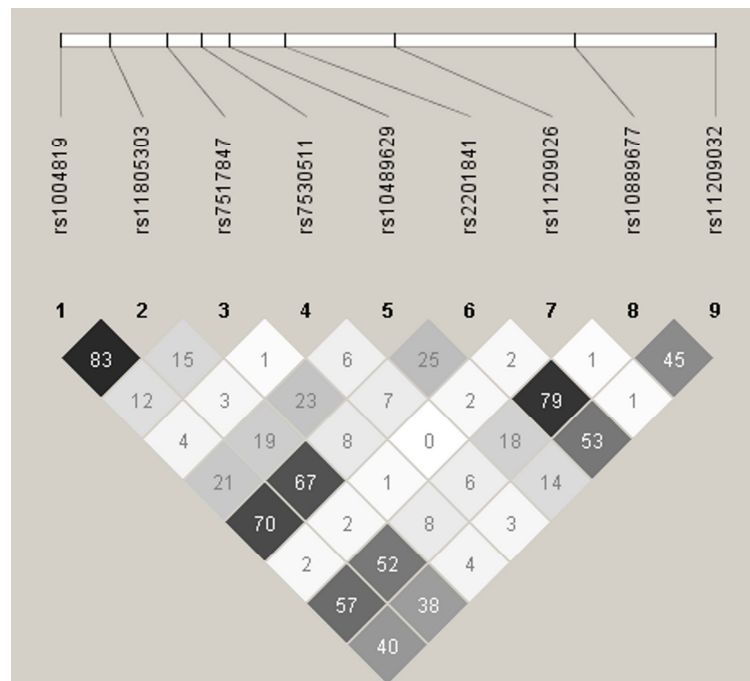
	GGCATCG			AGCACAA			ATCACAG			ATCACAA		
	p érték	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI	p érték	OR	95% CI
Bechterew-kóros betegek	0,033*	0,33	0,12-0,92	0,023*	0,09	0,01-0,72	0,027*	2,51	1,11-5,69	0,039*	1,43	1,02-2,00
B27 <sup>+</sup> Bechterew-kóros betegek	0,042*	0,21	0,05-0,95	0,063	0,14	0,02-1,11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

\* p < 0,05

#### 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 értékeket ( $R^2$ ) az 6. ábra mutatja. 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.



6. Ábra. Genetikai kapcsoltság Sjögren-szindrómában a vizsgált IL23R gén variánsok közt.

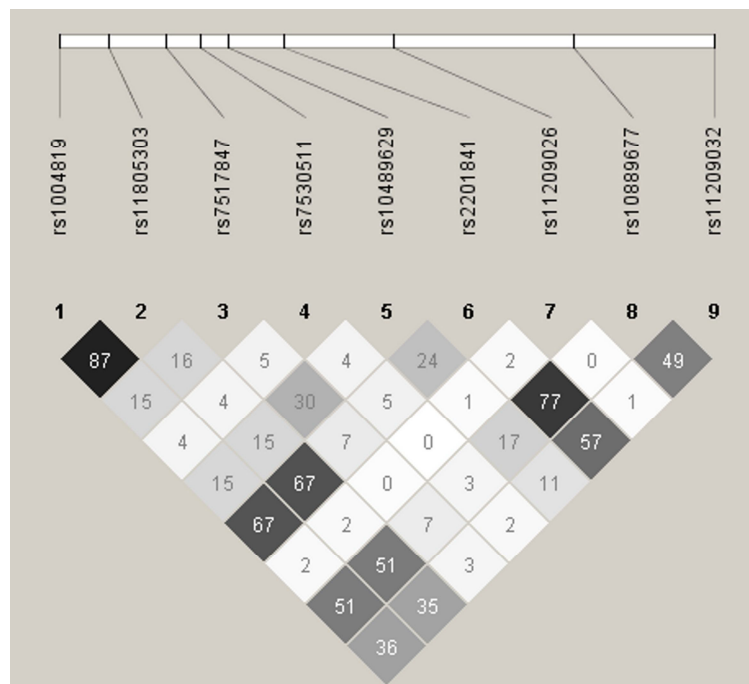
7. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) a Sjögren-szindrómás és kontroll csoportokban.

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

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

## 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 értékeket ( $R^2$ ) a 7. ábra mutatja. Az  $R^2$  érték 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.



7. Ábra. Genetikai kapcsoltság IgAN-ban a vizsgált IL23R gén variánsok közt.

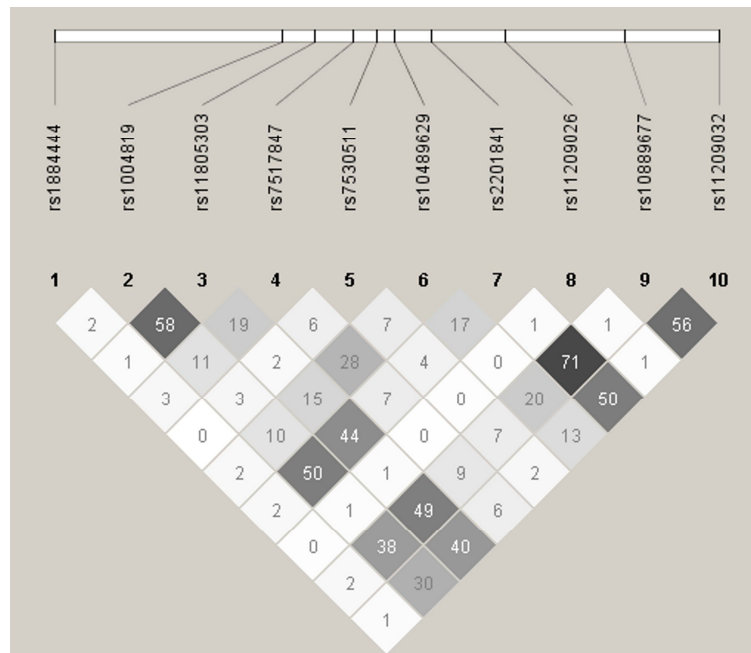
8. Táblázat. Genotípus megoszlások és minor allél frekvenciák (MAF) az IgAN és kontroll csoportokban.

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)

#### 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 értékeket ( $R^2$ ) a 8. ábra mutatja. Az  $R^2$  érték egyik esetben sem haladta meg a 0,8-at, ezért a betegség kapcsolatát valamennyi haplotípussal megvizsgáltuk, azonban egyik sem mutatott összefüggést a szisztémás szklerózissal.



8. Ábra. Genetikai kapcsoltság szisztémás szklerózisban a vizsgált IL23R gén variánsok közt.

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)				MAF	p	OR (95% CI)
	Allélok		Genotípusok				MAF	Genotípusok						
	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)

## 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 (Parham 2002). Az IL-23, mely az IL-12 citokincsalád tagja, számos gyulladásos folyamatban tölt be szerepet, így a génjében bekövetkező módosulások és a következményes változások a fehérje szerkezetében, élettartamában vagy funkciójában kihatással lehetnek egyes autoimmun folyamatok és betegségek megjelenésére vagy súlyosságára. Célunk az volt, hogy a magyar populációban korábban nem vizsgált autoimmun kórképekben tanulmányozzuk a rendelkezésünkre álló beteganyagban és egészséges kontrollokon az IL23R gén mutációit és azok esetleges hatását a betegségek kialakulására.

A kiválasztott polimorfizmusok genotipizálása során PCR-reakciót követő RFLP-módszert alkalmaztunk, majd az eredményeket  $\chi^2$ -tesztek segítségével hasonlítottuk össze. A vizsgált variánsok és a betegség közt esetlegesen fennálló korrelációt regressziós analízisekkel teszteltük (Farago 2008; Safrany 2009a; Safrany 2009b; Safrany 2010a; Safrany 2010b). Az egyes kórképekben jellemző IL23R haplotípusok megállapítására a PHASE 2.1 programot alkalmaztuk (Stephens 2001; Stephens 2003) minden vizsgált személy esetében.

Az IL23R gént elsőként Cargill és munkacsoportja hozta kapcsolatba a pikkelysömörrel (Cargill 2007). Eredményeik 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 (Capon 2007; Liu 2008; Nair 2008; Smith 2008). Sikerült összefüggést kimutatni az rs2201841 és a pikkelysömör között is (Nair 2009). Vizsgálataink során kapott eredményeink némiképp ellentmondanak a mások által korábban tapasztaltaknak, mivel a magyar népességben nem sikerült kapcsolatot kimutatnunk az Arg381Gln (rs11209026) 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 (Nair 2010). Megjegyzendő, hogy azok a tanulmányok, melyekben az összefüggés kimutatható volt, jóval nagyobb lélekszámú betegcsoportokon történtek. Mindez 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 a betegség kialakulására nézve, míg a vizsgálatunkban szignifikáns hatást mutató rs11805303 és rs10889677 polimorfizmusok kapcsolatát a pikkelysömörrel elsőként írtuk le az irodalomban (Safrany 2010b).

Egy, szisztémás lupus erythematosusban szenvedő spanyol betegeken végzett kutatás során Sanchez és munkatársai az IL23R gén összesen nyolc variánsát (rs1004819, rs7517847, rs10489629, rs11209026, rs1343151, rs10889677, rs11209032 és rs1495965) vizsgálták, kapcsolatot azonban nem tudtak kimutatni a polimorfizmusok és a betegség között (Sanchez 2007). Ehhez hasonlóan, egy koreai tanulmány során, mely több mint 600 lupusos beteg és közel ezer egészséges kontrollszemély bevonásával zajlott és hét SNP-t vizsgált, sem sikerült semmilyen összefüggést bizonyítani a betegség és az IL23R gén variánsai között (Kim 2009). Saját beteganyagunkon végzett vizsgálataink alátámasztják ezeket az eredményeket, mivel egyik IL23R-genotípus illetve haplotípus halmozódását sem tapasztaltuk az SLE-betegek körében a kontrollokhoz képest (Safrany 2010a). 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 (Newport 2007). Összesen nyolc IL23R gén SNP-t vizsgáltak (rs11209026, rs1004819, rs10489629, rs11465804, rs1343151, rs10889677, rs11209032, rs1495965), melyek mind összefüggést mutattak a betegséggel; legerősebben az rs11209032 variáns. Eredményeiket alátámasztja egy spanyol populáción végzett vizsgálat, mely során az rs11209026 (Arg381Gln) és rs1343151 mutációkat a betegség kialakulására nézve védő szerepűeknek találták

(Rueda 2008). Hasonló eredmények születtek brit populációban is, itt szintén az rs11209032 mutatta a legszignifikánsabb összefüggést a Bechterew-kórral (Karaderi 2009), míg portugál betegek esetében az rs1004819 SNP bizonyult a legnagyobb kockázati tényezőnek (Pimentel-Santos 2009). Az említett vizsgálatok mindegyike kaukázusi beteganyagon történt, meglehetősen hasonló, az összefüggéseket alátámasztó eredményekkel. Ázsiai populációban az észlelt adatok kevésbé egységesek: koreai betegeken és kontroll személyeken összesen tíz IL23R gén polimorfizmust vizsgáltak, melyek egyike sem mutatott azonban kapcsolatot a kórképpel (Sung 2009). Bechterew-kórban szenvedő kínai betegek esetében ugyanakkor az rs11209032 genotípus-megoszlása és az rs6677188 genotípus- és allélfrekvenciái szignifikáns eltérést mutattak az egészséges kontrollokétól egy vizsgálat szerint (Wang 2010), ugyanakkor azonban egy másik, szintén kínai populációt vizsgáló tanulmány ilyen összefüggést nem talált (Davidson 2009). Saját vizsgálataink megerősítik az eddigi, kaukázusi populációkban kapott eredményeket. Összesen öt IL23R gén polimorfizmus kapcsolatát mutattuk ki Bechterew-kórral (Safrany 2009b). 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 (Safrany 2009b). Ezek az adatok egyfajta gén-dózis függést sejtetnek a mutáns allélok hajlamosításban játszott szerepében. 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 (Safrany 2009b). 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 (Sáfrány 2009). 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 szekréciónal összefüggésben is (Sáfrány 2009). 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 (Cargill 2007), vagy a Bechterew-kór (Newport 2007), nem pedig az autoimmun kórképekkel, mint az SLE (Safrany 2010a), 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 (Safrany 2010b). 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, 143 szisztémás szklerózisban szenvedő beteget érintő 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 (Rueda 2009). 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 (Agarwal 2009). Saját vizsgálataink során összesen tíz IL23R gén variáns esetleges hatásait elemeztük magyar betegcsoportban, azonban nem találtunk összefüggést a betegséggel (Farago 2008). 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 gyulladási 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 (Duerr 2006). 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 (Oppmann 2000; Smits 2004). Ez gyors IL-17 választ vált ki a lokális szöveti T-sejtekből (Happel 2003). 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 közöségi Th17 sejtek jelennek meg a szövetekben, és további IL-17-et termelnek a folyamatos neutrofil granulocita jelenlét érdekében (Langrish 2005; McKenzie 2006). A gyors IL-23/IL-17 immunválasz nélkül az állatok fogékonyabbnak bizonyultak a szepszis-típusú betegségekre (Happel 2003; Rice 2005). 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 betegségekben 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, Magyar L, **Sáfrány E**, Csöngői 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, Csöngői 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. Magyar L, Bene J, Komlósi K, Talián G, Faragó B, Csöngői 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**, Csöngői V, Járomi L, Maász A, Magyar 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, Csöngői V, Faragó B, Járomi L, Magyar 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, Magyar 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, Csöngői 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, Csongei V, **Safrany 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, Csöngői 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, Járomi L, **Sáfrány E**, Polgár 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, Magyarai 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**, Magyarai 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, Magyarai 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, Wéber A, Hettyésy 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

## 9. Idézhető absztraktok

1. **Safrany E**, Szabo M, Melegh B: Interleukin-23 receptor gene haplotypes in diseases known to associate with individual interleukin-23 receptor gene mutations. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18, Suppl 1: 257.
2. Sipeky C, **Safrany E**, Csongei V, Jaromi L, Szabo M, Kiszfali P, Maasz A, Polgar N, Bene J, Takacs I, Melegh B: Haplotype profile of multidrug resistance 1 (MDR1/ABCB1) gene in the average Hungarian and Roma population samples. *Eur J Hum Genet.* 2010; 18, Suppl 1: 259.
3. Mohas M, Kiszfali P, Jaromi L, Maasz A, Feher E, Csongei V, Polgar N, **Safrany E**, Cseh J, Sumegi K, Hetyesi K, Wittmann I, Melegh B: GCKR gene functional variants in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome: do the rare variants also associate with an increased carotid intima-media thickness in metabolic syndrome? *Eur J Hum Genet.* 2010; 18, Suppl 1: 256.
4. **Safrany E**, Szell M, Csongei V, Jaromi L, Maasz A, Sipeky C, Melegh B: Interleukin-23 receptor gene polymorphisms in Hungarian patients with psoriasis. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17, Suppl 1: 272.
5. Sipeky C, **Safrany E**, Csongei V, Jaromi L, Kiszfali P, Maasz A, Polgar N, Bene J, Takacs I, Szabo M, Melegh B: Comparison of VKORC1 haplotype profile and CYP2C9 polymorphisms as determinants of coumarin dose in Hungarian and Roma population samples. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17, Suppl 1: 280.
6. Jaromi L, Csongei V, **Safrany E**, Farago B, Magyar L, Horvatovich K, Maasz A, Sipeky C, Szolnoki Z, Melegh B: Analysis of GCKR and ApoA5 genes in Hungarian patients with ischemic stroke. *Eur J Hum Genet.* 2009; 17, Suppl 1: 390.

7. **Safrany E**, Csongei V, Jaromi L, Magyari L, Maasz A, Sipeky C, Zeher M, Melegh B: Interleukin-23 receptor (IL23R) gene polymorphisms in patients with Sjögren syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16, Suppl 2: 349.
8. Magyari L, Talian G, Csongei V, Bene J, Komlosi K, Jaromi L, **Safrany E**, Sipeky C, Melegh B: Prevalence of IGR2230\_a1 genotypes in Hungarian Crohn's disease and ulcerative colitis patients. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16, Suppl 2: 303.
9. Csongei V, Magyari L, **Safrany E**, Farago B, Jaromi L, Sipeky C, Takacs I, Orosz P, Melegh B: Interaction of IL23R 3'-UTR and ATG16L1 T300A in Hungarian Crohn's disease patients. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16, Suppl 2: 303.
10. Jaromi L, Csongei V, Magyari L, Talian G, **Safrany E**, Sipeky C, Lakner L, Melegh B: Prevalence of IGR2198a\_1 and IGR2096a\_1 genetic variants in Hungarian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16, Suppl 2: 304.
11. Sipeky C, Csongei V, Farago B, Horvatovich K, Jaromi L, Kisfali P, Maasz A, Magyari L, **Safrany E**, Takacs I, Melegh B: Haplotype profile of vitamin K epoxide reductase (VKORC1) as determinant of warfarin sensitivity in Roma population. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16, Suppl 2: 393.
12. **Safrany E**, Farago B, Csongei V, Magyari L, Maasz A, Sipeky C, Jaromi L, Horvatovich K, Radics J, Czirjak L, Melegh B: Interleukin-23 receptor (IL23R) gene C2370A polymorphism in scleroderma patients. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15, Suppl 1: 256.
13. Farago B, Magyari L, Csongei V, Jaromi L, **Safrany E**, Horvatovich K, Sipeky C, Maasz A, Radics J, Czirjak L, Melegh B: Interleukin-23 receptor 3'-UTR C2370A SNP confers risk for rheumatoid arthritis. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15, Suppl 1: 256.

14. Horvatovich K, Magyari L, Maasz A, Kisfali P, Bokor S, Farago B, Csongei V, Jaromi L, **Safrany E**, Sipeky C, Molnar D, Melegh B: Apolipoprotein A5 T-1131C alleles in pediatric patients with obesity and metabolic syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15, Suppl 1: 178.
15. Maasz A, Horvatovich K, Kisfali P, Mohas M, Marko L, Csongei V, Farago B, Jaromi L, Magyari L, **Safrany E**, Sipeky C, Wittman I, Melegh B: Apolipoprotein A5 T-1131C variant confers risk for metabolic syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15, Suppl 1: 178.
16. Kisfali P, Horvatovich K, Mohas M, Maasz A, Marko L, Csongei V, Farago B, Jaromi L, Magyari L, **Safrany E**, Sipeky C, Wittman I, Melegh B: Common allelic variants of APOA5 gene in the metabolic syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15, Suppl 1: 210.
17. Jaromi L, Maasz A, Szolnoki Z, Kisfali P, Horvatovich K, Magyari L, **Safrany E**, Csongei V, Sipeky C, Melegh B: Apolipoprotein A5 gene T1259C polymorphism associated with elevated circulating triglyceride levels but does not confer susceptibility for ischaemic stroke. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15, Suppl 1: 235.
18. Magyari L, Farago B, **Safrany E**, Csongei V, Horvatovich K, Jaromi L, Sipeky C, Melegh B: IL-23 receptor 3'UTR C2370A variant in inflammatory bowel disease: differential profile in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15, Suppl 1: 255.
19. Csongei V, Jaromi L, **Safrany E**, Sipeky C, Maasz A, Magyari L, Horvatovich K, Farago B, Takacs I, Melegh B: Polymorphisms of the MDR1 gene in Hungarian Roma population samples. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15, Suppl 1: 260.
20. Sipeky C, Csongei V, Farago B, Horvatovich K, Jaromi L, Magyari L, **Safrany E**, Takacs I, Melegh B: Polimorphisms of CYP2C9 and

VKORC1 genes associated with the warfarin metabolism in Hungarian Roma population. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15, Suppl 1: 282.

## 10. Irodalomjegyzék

Agarwal SK, Gourh P, Shete S, Paz G, Divecha D, Reveille JD et al. Association of Interleukin 23 Receptor Polymorphisms with Anti-Topoisomerase-I Positivity and Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2009; 36:2715-2723.

Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, de Sauvage FJ, Gurney AL. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *J Biol Chem.* 2003; 278:1910-1914.

Barratt J, Smith AC, Feehally J. The pathogenic role of IgA1 O-linked glycosylation in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Nephrology.* 2007; 12:275-284.

Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics.* 2005; 21:263-265.

Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet.* 1998; 7:1537-1545.

Bisceglia L, Cerullo G, Forabosco P, Torres DD, Scolari F, Di Perna M et al. Genetic heterogeneity in Italian families with IgA nephropathy: Suggestive linkage for two novel IgA nephropathy loci. *Am J Hum Genet.* 2006; 79:1130-1134.

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

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

Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973; 28:904-907.

Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, Myers A, Dubois RM, Black CM. Immunogenetic Prediction of Pulmonary Fibrosis in Systemic-Sclerosis. *Lancet*. 1991; 338:661-662.

Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2008; 47:132-137.

Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins - The role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*. 1997; 40:1823-1828.

Burton PR, Clayton DG, Cardon LR, Craddock N, Deloukas P, Duncanson A et al. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007; 447:661-678.

Capon F, Bijlmakers MJ, Wolf N, Quaranta M, Huffmeier U, Allen M et al. Identification of ZNF313/RNF114 as a novel psoriasis susceptibility gene. *Hum Mol Genet*. 2008; 17:1938-1945.

Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet*. 2007; 122:201-206.

Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet*. 2007; 80:273-290.

Coppo R, Amore A. Aberrant glycosylation in IgA nephropathy (IgAN). *Kidney Int*. 2004; 65:1544-1547.

Czirjak L, Kumanovics G. Exposure to solvents in female patients with scleroderma. *Clin Rheumatol*. 2002; 21:114-118.



Czirjak L, Kumánovics G. A systemás sclerosis klinikai jellemzői. *Magyar Reumatol.* 2005; 46:143.

Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. Survival Analysis of 118 Patients with Systemic Sclerosis. *J Intern Med.* 1993; 234:335-337.

Czirjak L, Szegedi G. Fibrosissal járó kórképek. *Medicina*, 1990; Budapest.

Czirjak L, Tóvári E, Komócsi A. Provokációs tényezők szerepe a szisztémás szklerózis patogenezisében. *Allergológia és Klinikai Immunológia.* 2000; 3:1-6.

D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: Role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36:227-237.

Damico G. The Commonest Glomerulonephritis in the World - Iga Nephropathy. *Q J Med.* 1987; 64:709-727.

Davidson SI, Wu X, Liu Y, Wei M, Danoy PA, Thomas G et al. Association of ERAP1, but Not IL23R, With Ankylosing Spondylitis in a Han Chinese Population. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:3263-3268.

Droz D, Kramar A, Nawar T, Noel LH. Primary IgA nephropathy: prognostic factors. *Contrib Nephrol.* 1984; 40:202-207.

Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006; 314:1461-1463.

Duvic M. Immunology of Aids Related to Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 1990; 95:S38-S40.

Enlund F, Samuelsson L, Enerback C, Inerot A, Wahlstrom J, Yhr M et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. *Eur J Hum Genet.* 1999; 7:783-790.

Farago B, Magyari L, Safrany E, Csongei V, Jaromi L, Horvatovich K et al. Functional variants of interleukin-23 receptor gene confer risk for rheumatoid arthritis but not for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:248-250.

Feehally J, Allen AC. Pathogenesis of IgA nephropathy. *Ann Med Interne*. 1999; 150:91-98.

Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003; 23:61-66.

Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54:S67-S80.

Gharavi AG, Yan Y, Scolari F, Schena FP, Frasca GM, Ghiggeri GM et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet*. 2000; 26:354-357.

Gladman DD, Brockbank J. Psoriatic Arthritis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000; 9:1511-1522.

Gottenberg JE, Busson M, Loiseau P, Cohen-Solal J, Lepage V, Charron D et al. In primary Sjogren's syndrome, HLA class II is associated exclusively with autoantibody production and spreading of the autoimmune response. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:2240-2245.

Happel KI, Zheng MQ, Young E, Quinton LJ, Lockhart E, Ramsay AJ et al. Cutting edge: Roles of toll-like receptor 4 and IL-23 in IL-17 expression in response to *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Immunol*. 2003; 170:4432-4436.

Harley JB, Sestak AL, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichlin M. A Model for Disease Heterogeneity in Systemic Lupus-Erythematosus - Relationships Between Histocompatibility Antigens, Autoantibodies, and Lymphopenia Or Renal-Disease. *Arthritis Rheum*. 1989; 32:826-836.

Hiki Y. O-linked oligosaccharides of the IgA1 hinge region: roles of its aberrant structure in the occurrence and/or progression of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2009; 13:415-423.

Hiki Y, Kokubo T, Iwase H, Masaki Y, Sano T, Tanaka A et al. Underglycosylation of IgA1 hinge plays a certain role for its glomerular deposition in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10:760-769.

Hutcheson J, Scatizzi JC, Siddiqui AM, Haines GK, Wu T, Li QZ et al. Combined deficiency of proapoptotic regulators Bim and Fas results in the early onset of systemic autoimmunity. *Immunity.* 2008; 28:206-217.

Illei GG, Tackey E, Lapteva L, Lipsky PE. Biomarkers in systemic lupus erythematosus - 1. General overview of biomarkers and their applicability. *Arthritis Rheum.* 2004; 50:1709-1720.

Inman RD, El-Gabalawy HS. The immunology of ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis: a tale of similarities and dissimilarities. *Clin Exp Rheum.* 2009; 27:S26-S32.

Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006; 116:1218-1222.

Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med.* 2004; 140:37-+.

Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjogren's syndrome. *Oral Dis.* 2002; 8:130-140.

Julian BA, Quiggins PA, Thompson JS, Woodford SY, Gleason K, Wyatt RJ. Familial Iga Nephropathy - Evidence of An Inherited Mechanism of Disease. *N Engl J Med.* 1985; 312:202-208.

Karaderi T, Harvey D, Farrar C, Appleton LH, Stone MA, Sturrock RD et al. Association between the interleukin 23 receptor and ankylosing spondylitis is confirmed by a new UK casecontrol study and meta-analysis of published series. *Rheumatology*. 2009; 48:386-389.

Kim HS, Kim I, Kim JO, Bae JS, Shin HD, Bae SC. No association between interleukin 23 receptor gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2009; [Epub ahead of print]:

Kiss E. Systemas lupus erythematosus. Szegedi G (ed). *Klinikai immunológia*. Springer, Budapest, 144-160.

Kiss E, Gergely P, Szegedi G. Novel results on systemic lupus erythematosus. *Lege Artis Med*. 2005; 15:280-288.

Kiss E, Regeczi N, Szegedi G. Systemic lupus erythematosus survival in Hungary. Results from a single centre. *Clin Exp Rheum*. 1999; 17:171-177.

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

Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46:1-23.

Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003; 9:2300-2307.

Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *J Exp Med*. 2005; 201:233-240.

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

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

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

Leder RO, Mansbridge JN, Hallmayer J, Hodge SE. Familial psoriasis and HLA-B: Unambiguous support for linkage in 97 published families. *Hum Hered.* 1998; 48:198-211.

Lee YA, Ruschendorf F, Windemuth C, Schmitt-Egenolf M, Stadelmann A, Nurnberg G et al. Genomewide scan in German families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. *Am J Hum Genet.* 2000; 67:1020-1024.

Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J et al. A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS Genet.* 2008; 4:

Luthra-Guptasarma M, Singh B. HLA-B27 lacking associated beta 2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett.* 2004; 575:1-8.

Maksymowych WP, Reeve JP, Reveille JD, Akey JM, Buenviaje H, O'Brien L et al. High-throughput single-nucleotide polymorphism analysis of the IL1RN locus in patients with ankylosing spondylitis by matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:2011-2018.

Manea ME, Mueller RB, Dejica D, Sheriff A, Schett G, Herrmann M et al. Increased expression of CD154 and FAS in SLE patients' lymphocytes. *Rheumatol Int.* 2009; 30:181-185.

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

McKenzie BS, Kastelein RA, Cua DJ. Understanding the IL-23-IL-17 immune pathway. *Trends Immunol.* 2006; 27:17-23.

Miceli-Richard C, Zouali H, Said-Nahal R, Lesage S, Merlin F, de Toma C et al. Significant linkage to spondyloarthropathy on 9q31-34. *Hum Mol Genet.* 2004; 13:1641-1648.

Moss SE, Klein R, Klein BEK. Prevalence of and risk factors for dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118:1264-1268.

Nagy Z, Czirjak L. Túlélési adatok vizsgálata szisztémás sclerosisban. *Magyar Reumatol.* 2001; 42:5-8.

Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappa B pathways. *Nat Genet.* 2009; 41:199-204.

Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Bichakjian CK, Lenk W et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet.* 1997; 6:1349-1356.

Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2008; 128:1653-1661.

Nair RP, Stuart PE, Kullavanijaya P, Kullavanijaya P, Tejasvi T, Voorhees JJ et al. Genetic evidence for involvement of the IL23 pathway in Thai psoriatics. *Arch Dermatol Res.* 2010; 302:139-143.

Newell GC. Cirrhotic Glomerulonephritis - Incidence, Morphology, Clinical-Features, and Pathogenesis. *Am J Kidney Dis.* 1987; 9:183-190.

Newport M, Sirugo G, Lyons E, Vannberg F, Hill AVS, Bradbury LA et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet.* 2007; 39:1329-1337.

Oppmann B, Lesley R, Blom B, Timans JC, Xu YM, Hunte B et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity.* 2000; 13:715-725.

Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J et al. A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R beta 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *J Immunol.* 2002; 168:5699-5708.

Pazar B, Safrany E, Gergely P, Szanto S, Szekanecz Z, Poor G. Association of ARTS1 Gene Polymorphisms with Ankylosing Spondylitis in the Hungarian Population: The rs27044 Variant Is Associated with HLA-B\*2705 Subtype in Hungarian Patients with Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol.* 2010; 37:379-384.

Pimentel-Santos FM, Ligeiro D, Matos M, Mourao AF, Sousa E, Pinto P et al. Association of IL23R and ERAP1 genes with ankylosing spondylitis in a Portuguese population. *Clin Exp Rheum.* 2009; 27:800-806.

Prokunina L, Castillejo-Lopez C, Oberg F, Gunnarsson I, Berg L, Magnusson V et al. A regulatory polymorphism in PDCD1 is associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus in humans. *Nat Genet.* 2002; 32:666-669.

Raman K, Mohan C. Genetics underpinnings of autoimmunity - lessons from studies in arthritis, diabetes, lupus and multiple sclerosis. *Curr Opin Immunol.* 2003; 15:651-659.

Rice L, Orlow D, Ceonzo K, Stahl GL, Tzianabos AO, Wada H et al. CpG oligodeoxynucleotide protection in polymicrobial sepsis is dependent on interleukin-17. *J Infect Dis.* 2005; 191:1368-1376.

Rozwarski DA, Gronenborn AM, Clore GM, Bazan JF, Bohm A, Wlodawer A et al. Structural Comparisons Among the Short-Chain Helical Cytokines. *Structure*. 1994; 2:159-173.

Rueda B, Broen J, Torres O, Simeon C, Ortego-Centeno N, Schrijvenaars MMVA et al. The interleukin 23 receptor gene does not confer risk to systemic sclerosis and is not associated with systemic sclerosis disease phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68:253-256.

Rueda B, Orozco G, Raya E, Fernandez-Sueiro JL, Mulero J, Blanco FJ et al. The IL23R Arg381Gln non-synonymous polymorphism confers susceptibility to ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67:1451-1454.

Russell AI, Graham DSC, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J et al. Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet*. 2004; 13:137-147.

Russell TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *N Engl J Med*. 1972; 287:738-740.

Safrany E, Hobor R, Jakab L, Tarr T, Csongei V, Jaromi L et al. Interleukin-23 receptor gene variants in Hungarian systemic lupus erythematosus patients. *Inflamm Res*. 2010a; 59:159-164.

Safrany E, Melegh B. Functional Variants of the Interleukin-23 Receptor Gene in Non-Gastrointestinal Autoimmune Diseases. *Curr Med Chem*. 2009a; 16:3766-3774.

Safrany E, Pazar B, Csongei V, Jaromi L, Polgar N, Sipeky C et al. Variants of the IL23R gene are associated with ankylosing spondylitis but not with Sjögren syndrome in Hungarian population samples. *Scand J Immunol*. 2009b; 70(1):68-74.

Safrany E, Szell M, Lakner L, Csongei V, Jaromi L, Sipeky C et al. Polymorphisms of the IL23R gene are associated with psoriasis but not with



immunoglobuline-a nephropathy in Hungarian population. *folióirathoz kiküldve*. 2010b;

Sanchez E, Rueda B, Callejas JL, Sabio JM, Ortego-Centen N, Jimenez-Alonso J et al. Analysis of interleukin-23 receptor (IL23R) gene polymorphisms in systemic lupus erythematosus. *Tissue Antigens*. 2007; 70:233-237.

Scolari F. Familial IgA nephropathy. *J Nephrol*. 1999; 12:213-219.

Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimmura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjogren syndrome. *Ophthalmology*. 1998; 105:1485-1488.

Smith RL, Warren RB, Eyre S, Ho P, Ke X, Young HS et al. Polymorphisms in the IL-12 beta and IL-23R genes are associated with psoriasis of early onset in a UK cohort. *J Invest Dermatol*. 2008; 128:1325-1327.

Smits HH, van Beelen AJ, Hessle C, Westland R, de Jong E, Soeteman E et al. Commensal Gram-negative bacteria prime human dendritic cells for enhanced IL-23 and IL-27 expression and enhanced Th1 development. *Eur J Immunol*. 2004; 34:1371-1380.

Stark MA, Huo YQ, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K. Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity*. 2005; 22:285-294.

Stephens M, Donnelly P. A comparison of Bayesian methods for haplotype reconstruction from population genotype data. *Am J Hum Genet*. 2003; 73:1162-1169.

Stephens M, Smith NJ, Donnelly P. A new statistical method for haplotype reconstruction from population data. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:978-989.

Sung IH, Kim TH, Bang SY, Kim TJ, Lee B, Peddle L et al. IL-23R Polymorphisms in Patients with Ankylosing Spondylitis in Korea. *J Rheumatol.* 2009; 36:1003-1005.

Süveges I. Szemészet. Medicina, 1998; Budapest.

Takei T, Iida A, Nitta K, Tanaka T, Ohnishi Y, Yamada R et al. Association between single-nucleotide polymorphisms in selectin genes and immunoglobulin a nephropathy. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:781-786.

Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and Hla-Cw6. *Br J Dermatol.* 1980; 102:179-184.

Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandezvina MA, Young M, Lory D et al. Gene for Familial Psoriasis Susceptibility Mapped to the Distal End of Human-Chromosome 17Q. *Science.* 1994; 264:1141-1145.

Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RDR, Frodsham A et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet.* 1997; 6:813-820.

Tsao BP. Update on human systemic lupus erythematosus genetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16:513-521.

Varjú C, Kumánovics G, Czirják L. A szisztémás sclerosis patológiai jellemzői. *LAM.* 2007; 17:19-25.

Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:554-558.

Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity.* 2001; 15:397-408.

Wang X, Huang J, Lin Z, Liao Z, Li C, Wei Q et al. Single-nucleotide polymorphisms and expression of IL23R in Chinese ankylosing spondylitis patients. *Rheumatol Int.* 2010; [Epub ahead of print]:

Willan R. On Cutaneous Diseases. 1808;

Wu H, Boackle SA, Hanvivadhanakul P, Ulgiati D, Grossman JM, Lee Y et al. Association of a common complement receptor 2 haplotype with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104:3961-3966.

Yang Y, Lhotta K, Chung EK, Eder P, Neumair F, Yu CY. Complete complement components C4A and C4B deficiencies in human kidney diseases and systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2004; 173:2803-2814.

Yoshikawa N, Tanaka R, Iijima K. Pathophysiology and treatment of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2001; 16:446-457.

Zhang XY, Zhang HJ, Zhang Y, Fu YJ, He J, Zhu LP et al. Identification and expression analysis of alternatively spliced isoforms of human interleukin-23 receptor gene in normal lymphoid cells and selected tumor cells. *Immunogenetics.* 2006; 57:934-943.

## 11. Köszönetnyilvánítás

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

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

Hálás vagyok Dr. Zeher Margit és Dr. Nagy Judit Professor Asszonyoknak, valamint Dr. Czirják László, Dr. Poór Gyula, Dr. Jakab László és Dr. Kemény Lajos Professor 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.