

dc_613_12

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**GENETIKAI, SZEROLÓGIAI ÉS KLINIKAI TÉNYEZŐK
SZEREPE A GYULLADÁSOS BÉLBETEGSÉGEK
PATOGENEZISÉBEN, JELENTŐSÉGÜK A
KÓRLEFOLYÁS ÉS A TERÁPIÁRA ADOTT VÁLASZ
ELŐREJELZÉSÉBEN**



Dr. Lakatos Péter

**Semmelweis Egyetem
I. sz. Belgyógyászati Klinika**

Budapest

2012

Rövidítések jegyzék

5-ASA: 5-aminoszalicilát	IBD: gyulladásoos bélbetegség
6-MP: 6-mercaptapurin	IFX: infliximab
95%CI: 95% konfidencia intervallum	IF: indirekt immunfluorescens
ABCG2: ATP-binding cassette transporter G2 gén	IL: interleukin
ACCA: anti-chitobioside carbohydrate antitest	IL23R: interleukin 23 receptor gén
ADA: adalimumab	IQR: interkvartilis tartomány
ALCA: anti-laminaribioside carbohydrate antitest	IRGM: immunity-related GTPase family, M gén
AMCA: anti-mannobioside carbohydrate antitest	LBP: lipopoliszacharid-kötő fehérje
ANA: antinukleáris antitest	LPS: lipopoliszacharid
ANCA: anti-neutrofil citoplazmatikus antitest	LR: likelihood ratio
anti-CBir1: flagellin ellenes antitest	LRR: leucingazdag ismétlődés (leucine-rich repeat)
Anti-I2: anti- <i>Pseudomonas fluorescens</i> antitest	MAF: variáns allél frekvencia
Anti-Omp: anti- <i>Escherichia coli</i> külső membrán porin antitest	MDRI: multidrog rezisztencia 1 gén
ASCA: anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antitest	MHC: fő hisztokompatibilitási komplex
ATG16L10: autophagy-related gene like 1 gén	MRI: magnetic resonance imaging
AUC: görbe alatti terület	MTX: methotrexat
AZA: azathioprin	NFKB: nukleáris faktor kappa B gén
CAI: klinikai aktivitási index	NFKBIA: nukleáris faktor kappa B inhibitor A gén
CD: Crohn-betegség	NKX2-3: NK2 transcription factor related, locus 3gén
CDAI: Crohn's disease activity index	NNH: number need to harm
COX: ciklooxigenáz	NNT: number need to treat
CRC: colorectalis carcinoma	NOD2/CARD15: nucleotide oligomerization domain2/ caspase activation recruitment domain15 gén
CRP: C reaktív fehérje	NPV: negatív prediktív érték
DALM: dysplasia associated lesion or mass	NS: nem szignifikáns
DEFBI: humán béta-defenzin 1 gén	NSAID: nem szteroid gyulladásgátló
DLG5: Drosophila Discs Large Homolog 5 gén	Omp: <i>Escherichia coli</i> külső membránjában található porin
ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation	OR: esély hányados
ECMI: extracellular matrix protein 1 gén	PAB: hasnyálmirigy ellenes antitest
EIM: extraintesztinális manifesztáció	PCR: polimeráz láncreakció
ELISA: enzimvel kapcsolt immunoszorbens assay	PPV: pozitív prediktív érték
ESR: süllyedés	PSC: primer sclerotisáló cholangitis
GAB: intesztinális kehelysejt	ROC-görbe: Receiver Operating Characteristic görbe
GALT: gut associated lymphoid tissue	SIR: standardizált incidencia hányados
gASCA: glikán anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i> antitest	sCD14: szolúbilis CD14
GETAID: Groupe D'Etude Thérapeutique Des Affections Inflammatoires Du Tube Digestif	SEM: standard hiba
GWAS: genom wide association scan	SNP: egyes nukleotid polimorfizmus
HBI: Harvey-Bradshaw index	Th1: T helper 1
HET: heterozigóta	TLR4: toll like receptor4 gén
HLA: humán leukocita antigén	TNF-α: tumor nekrosis faktor-alfa
HOM: homozigóta	TPMT: tiopurin S-metiltranszferáz
HR: rizikó hányados	UC: colitis ulcerosa
HWE: Hardy-Weinberg equilibrium	WT: vad típus

1. BEVEZETÉS

A gyulladós bélbetegségeket hagyományosan ismert és ismeretlen etiológiájú csoportokra szokás felosztani. Szorosabb értelemben az utóbbiakat szokták nem specifikus, idült gyulladós bélbetegségeknek, angol rövidítéssel IBD-nek nevezni, ide tartozik a colitis ulcerosa (UC) és a Crohn-betegség (CD). Az a megállapítás, hogy ismeretlen eredetű, ma már csak részben igaz, mert az utóbbi évtizedben hatalmas haladás történt az etiopatogenezis feltárásában. A közvetlen kiváltó ok azonban továbbra is ismeretlen.

Mind a Crohn-betegség, mind a colitis ulcerosa klinikai megjelenése igen változatos lehet a betegség megjelenésekor és a betegség lefolyása során egyaránt. A legtöbb Crohn-betegnél a betegség lefolyása során különböző szövődmények jelennek meg, szűkület alakulhat ki, illetve perforáció jelentkezhethet. A szövődmények miatt a betegek nagy része végül sebészeti kezelésre szorul. Éppen ezért az utóbbi években a kutatások egyik középpontjába került a betegség progresszióját előrejelző klinikai, genetikai, szerológiai tényezők és további biomarkerek vizsgálata. Mivel a potenciálisan súlyos lefolyású betegekben a korai immunmodulátor és/vagy biológiai kezelés javíthatja a kimenetelt, fontos a prediktív faktorok ismerete és minél korábbi meghatározása.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célul tűztük ki **hazai- és nemzetközi kooperációban olyan genetikai-, szerológiai- és klinikai-környezeti markerek azonosítását, amelyek segítséget jelenthetnek a szövődményes betegek azonosításában, a betegség lefolyásának és a várható szövődményeknek az előrejelzésében**, hogy ezáltal a későbbi szövődmények kialakulása szempontjából veszélyeztetett betegek minél korábban azonosíthatók legyenek és minél hamarabb megfelelő kezelésben részesülhessenek.

Részletezett célkitűzések:

2. 1. Génmutációk kapcsolata a gyulladásos bélbetegség rizikójával, a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres kezelés kimenetelével és a sebészeti igénnyel

2.1.1 A *NOD2/CARD15* és *TLR4* mutációk jelentősége

2.1.2 A *DLG5* gén R30Q mutáció jelentősége

2.1.3 Az *ATG16L1* és *IL23R* mutációk jelentősége

2.1.4 Az *IRGM*, *NKX2-3* és *ECM1* mutációk jelentősége

2.2. Szerológiai markerek jelentősége a gyulladásos bélbetegség differenciáldiagnózisában, kapcsolatuk a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres terápia kimenetelével és a sebészeti igénnyel

2.2.1. ASCA, Omp és pANCA

2.2.2. Glikán markerek

2.2.3. Pancreas és goblet-sejt ellenes antitestek

2.3. A klinikai, környezeti és laboratóriumi faktorok és a gyógyszeres kezelési stratégia szerepe a szövődményes betegségforma, a sebészeti rizikó és a klinikai relapszusok előrejelzésében

2.3.1 A dohányzás és az agresszív gyógyszeres kezelés szerepe a szövődményes betegségforma megjelenése és a sebészeti igény előrejelzése szempontjából

2.3.2 Klinikai tényezők és a gyógyszeres stratégia kapcsolata a sebészeti rizikóval Crohn-betegségben populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban

2.3.3. Klinikai tényezők szerepe a colitis ulcerosához társuló colorectalis rák kialakulásában populációs alapú epidemiológiai vizsgálatban

2.3.4 A szérum hsCRP, szolúbilis CD14 és LBP szerepe a klinikai relapszusok előrejelzésében

2.3.5 A klinikai és laboratóriumi tényezők kapcsolata az adalimumab kezelés klinikai hatékonyságával és a nyálkahártya gyógyulással

A fenti célkitűzések vizsgálatában döntő jelentőségű volt, hogy sikerült a magyarországi IBD-vel foglalkozó munkacsoportokat összefogni, munkájukat koordinálni. A fenti munkák jelentős része a Hungarian IBD Study Group keretein belül, részben nemzetközi kapcsolatokat is kiépítve, európai kooperációban valósult meg.

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

A vizsgálatok nagy száma miatt a módszerek ismertetése kivonatos formában történik. Több esetben a genetikai meghatározás is általunk beállított módszerrel történt, ezt külön jelezzük.

A gyulladásoos bélbetegségek diagnózisát a Lennard-Jones kritériumok alapján állítottuk fel. Rögzítettük a részletes klinikai fenotípust (a követéses vizsgálatoknál ennek a változását és az ehhez szükséges időt), az életkort, a betegség fennállásának idejét, a gyomor-bélrendszeren kívüli megnyilvánulások (extraintestinális manifesztációk, EIM) jelenlétét, a relapszusok gyakoriságát, a terápia hatékonyságát, a sebészeti beavatkozások (reszekció illetve colectomia) igényét (és a követéses vizsgálatoknál az eddig a diagnózistól eltelt időt), a familiaritást, a dohányzási szokásokat (és ennek változását) és a perianális érintettséget. A klinikai osztályozást kezdetben a bécsi, majd a montreáli beosztás szerint végeztük el.

Genetikai vizsgálatok: Összesen 415-1238 gyulladásoos bélbetegben és kontroll személyben határoztuk meg a *NOD2/CARD15*, *TLR4* *DLG5*, *ATG16L1*, *IL23R*, *IRGM*, *NKX2-3* és *ECM1* mutációk klinikai jelentőségét, kapcsolatát a gyulladásoos bélbetegség kockázatával, a klinikai fenotípussal, a gyógyszeres kezelés kimenetelével és a sebészeti igénnyel.

Szerológiai vizsgálatok: Összesen 653-689 gyulladásoos bélbetegben és különböző kontroll csoportokban határoztuk meg a hagyományos (ASCA, Omp és pANCA) és az új (glikán markerek, pancreas és goblet-sejt ellenes antitestek) szerológiai markerek klinikai jelentőségét, kapcsolatát a gyulladásoos bélbetegség rizikójával, prediktív értékét a klinikai fenotípus, a gyógyszeres terápia és a sebészeti igény szempontjából.

Klinikai vizsgálatok: Összesen 681 gyulladással járó bélbetegben vizsgáltuk a dohányzás és az agresszív gyógyszeres kezelés szerepét a szövődményes betegségforma megjelenése és a sebészeti igény előrejelzése szempontjából. Populációs alapú követéses vizsgálatban, 506 Crohn-, illetve 723 colitis ulcerosás betegben határoztuk meg a sebészeti rizikót és az azt befolyásoló klinikai/kezelési faktorokat, a colitis ulcerosához társuló colorectalis rák (UC-CRC) kockázatát a magyar betegekben, illetve kapcsolatot kerestünk a klinikai tényezők és a colitis ulcerosához társuló daganatrizikó között. Továbbá, 214 Crohn-betegben vizsgáltuk a szérumban a hsCRP, szolúbilis CD14 és LBP kapcsolatát a klinikai aktivitással és szerepét a relapszusok előrejelzésében, végül 201 Crohn-betegben vizsgáltuk meg az egyéves adalimumab kezelés klinikai és endoszkópos hatékonyságát és kerestünk prediktív faktorokat a kedvező kimenetel előrejelzésére.

4. EREDMÉNYEK ÉS MEGBESZÉLÉS

A gyulladássos bélbetegségekben a **genetikai ismeretek** fejlődése az utóbbi évtizedben rendkívüli jelentőségű. A CD-re való hajlamot hordozó *NOD2/CARD15*, *IL23R* és *ATG16L1* gének kimutatása áttörést jelent a betegség etiopatogenezisének a kutatásában, pontosabb megértésében. Bizonyítottnak tekinthető, hogy a betegségre való hajlam az esetek egy részében genetikusan meghatározott. Az öröklődés poligénes. A felismert genetikai eltérések további jelentőségét az adja, hogy ráirányította a figyelmet az IBD etiopatogenezisében a természetes immunitás szerepére.

Saját adataink alapján a magyar (és cseh) betegek a kaukázusi populációkhoz hasonló genetikai háttérrel rendelkeznek. Kapcsolatot mutattunk ki a *NOD2/CARD15*, az *ATG16L1*, az *IRGM*, az *IL23R* illetve az *NKX2-3* variánsok és a Crohn-betegség, valamint az *NKX2-3* és a colitis ulcerosa között. A genotípus-fenotípus vizsgálatokból kiemelendő, hogy kapcsolatot mutattunk ki a *NOD2/CARD15* és az ileális érintettség, illetve a szűkületes betegségforma és a korai betegségindulás között. A *TLR4* variáns együttes jelenléte tovább erősítette a kapcsolatot a lokalizációval és a korábbi betegségindulással. További fontos megfigyelés, hogy a *NOD2/CARD15* mutáció a sebészeti beavatkozás független rizikófaktora Crohn-betegekben. Megemlítenéd, hogy még a legújabb, számos variánst és a klinikumot együttesen értékelő tanulmányokban is ez a gén tűnik a gyakorlat számára a legértékesebbnek a fenti fenotípus kapcsolatok alapján.

Az autofágia mechanizmusában fontos *ATG16L1* és *IRGM* gének a magyar Crohn-betegekben a vastagbél lokalizációval mutattak összefüggést. A nemzetközi adatok ellenmondásosak. Az *ECM1* gén esetén colitis ulcerosában gyakoribb volt a bőrgyógyászati EIM jelenléte. Végül az egyik legizgalmasabb összefüggés, hogy kapcsolatot mutattunk ki egy *DLG5* variáns és a szteroid refrakter betegségfolyás között Crohn-betegekben. A *DLG5* 113A variáns allél hordozása ebből a szempontból független rizikófaktornak bizonyult multivariancia analízisben. Az utóbbi eredmények további

megerősítést igényelnek. Nem találtunk kapcsolatot a fenti és az általunk vizsgált további, az értekezésben részletesen be nem mutatott (*MDR1*, *ABCG2*, *NFKB* és *NFKBIA*) variánsok és a gyógyszeres terápia kimenetele (szteroid, azathioprin, biológiai kezelés), valamint a sebészeti igény között. További komplex genotípus-fenotípus-farmakogenetikai vizsgálatok elvégzésére van azonban szükség, ahol a környezeti faktorok, a betegség lefolyás és a kezelési stratégia együttes ismerete mellett keresünk kapcsolatot a kimenetel és a genetikai tényezők között.

Néhány éven belül elképzelhető, hogy a genetikai ismereteket komplex módon alkalmazni lehet klinikailag kérdéses esetekben a diagnosztikában, a betegség pontosabb osztályozásában és a megfelelő kezelési stratégia megválasztásában is, hosszabb távon pedig új terápiás megközelítés alapját jelenthetik.

Saját beteganyagunkban mind a konvencionális (ASCA, pANCA, Omp), mind az új (glikán, PAB) **szserológiai markerek** hasznosnak bizonyultak a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa differenciáldiagnosztikájában. A legpontosabb kombinációnak az ASCA/glikán, pANCA és PAB antitestek együttes tesztelése bizonyult. Vizsgálataink alapján a hagyományos ASCA IgG és gASCA IgG diagnosztikus pontossága jó egyezést mutat, az azonosított betegek csoportjában azonban kimutatható bizonyos különbség, így a tesztek alkalmazása bizonyos mértékben komplementer.

Az ASCA, glikán és Omp mikrobiális antigének elleni szerológiai válasz Crohn-betegségben multivariancia analízisben is összefüggést mutatott a vékonybél érintettséggel, a szövődményes (szűkület/penetráló típusú) betegséggel és a *NOD2/CARD15* genotípussal. A szerológiai válasz számát és nagyságát vizsgálva a klinikai fenotípussal való kapcsolat tovább erősödött és kapcsolatot mutatott a műtéti kockázattal is.

A gASCA és a szteroid refrakter betegség között megfigyelt összefüggés jelentőségének a tisztázására további vizsgálatok szükségesek.

A szerológiai markerek és a *NOD2/CARD15* illetve *DEFB1* mutációk kapcsolata, továbbá a *NOD2/CARD15* esetén megfigyelt gén-dózis hatás tovább erősíti a megváltozott mikrobiális érzékelés jelentőségét a Crohn-betegség patogenezisében.

Elsőként írtunk le összefüggést a PAB antitest pozitivitás és az extraintesztinális manifesztációk között (arthritis, szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk), amely függetlennek bizonyult a nemtől, a betegség fennállásától, a lokalizációtól, a betegség viselkedésétől és a dohányzási szokásoktól. Kapcsolatot találtunk a PAB antitestek jelenléte és a betegség viselkedése között. A PAB IgA pozitivitás gyakoribb volt penetráló betegségben.

Hosszútávú **klinikai követéses vizsgálat**ban beszámoltunk arról, hogy a betegség kezdeti klinikai jellemzői (kiterjedés-viselkedés), a gyógyszeres kezelési stratégia és egyes környezeti faktorok (pl. dohányzás) független módon befolyásolják a hosszútávú sebészeti rizikót Crohn-betegségben és colitis ulcerosában, illetve a betegség viselkedésének a megváltozását Crohn-betegségben. A fenti összefüggéseket a kezelési stratégiával együtt komplex módon előttünk még nem vizsgálták. Munkánkban elsőként igazoltuk, hogy az azathioprin alapú, korán megkezdett, agresszív gyógyszeres kezelés független faktorként befolyásolja a fenti kemény végpontokat Crohn-betegségben, és – legalábbis a sebészeti rizikó szempontjából – képes kivédeni a dohányzás kedvezőtlen hatását.

Korábbi adatokkal összhangban a magyar betegekben is az ileális lokalizáció és a perianális érintettség esetén volt gyakoribb a szövődményes betegségforma megjelenése, és a fentiek mellett a szövődményes betegségforma (szűkület/penetráló) járt együtt nagyobb sebészeti rizikóval.

A sebészeti kimenetelt külön is vizsgáltuk a Veszprém megyei populációs kohorszban. Igazoltuk, hogy csökkent a szövődmények kialakulásának az esélye, valamint a sebészeti beavatkozások száma a követés során. Ez utóbbi független kapcsolatot mutatott az agresszívabb

kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és korábbi azathioprin használatával. A tanulmány másik érdekessége, hogy propensity score analízist alkalmaztunk, amit előttünk ilyen összefüggés vizsgálatára nem alkalmaztak.

Colitis ulcerosában, ugyancsak multivariancia analízisben, a dohányzás és a betegség kiterjedése független prediktív tényezőnek bizonyult a colectomia rizikó szempontjából. A magyar colitis ulcerosás betegekben nem volt ismert a colorectalis rák incidenciája, és nem validálták a nemzetközi irodalomban azonosított rizikófaktorokat sem. Adataink szerint, a korábban elfogadott nemzetközi adatokhoz képest kisebb colorectalis rákrizikót figyeltünk meg. A magyar betegekben is igazoltuk a betegség fennállásának, kiterjedésének, a PSC-nek és a szövettanilag igazolt diszpláziának (intraepitheliális neoplázia) a kapcsolatát a nagyobb rákkockázattal.

Az UC-ben endoszkópos követés során felismert colorectális daganatos betegek túlélése összességében kedvezőbb volt, mint az átlagos magyar vastagbélrákos betegeké, amiben szerepe lehet a fokozott ellenőrzésnek, illetve a surveillance kolonoszkópiák révén kedvezőbb stádiumban felfedezett tumoroknak.

Az LBP, sCD14 illetve a hsCRP pontos markerek az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. A markerek kombinációjával növelhető a diagnosztikus pontosság. A szérum LBP, sCD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma független tényezőnek bizonyult a meghatározást követő 12 hónapban a klinikai relapszusok előrejelzésére, ami felveti e két marker prediktív alkalmazásának a lehetőségét a klinikai aktivitás középtávú prognosztizálására Crohn-betegekben. Igazoltuk továbbá, hogy a diagnóziskori CRP alapján osztályozva a betegeket, a CRP pontossága az aktív betegség azonosítására illetve a relapszusok előrejelzésére jelentősen növelhető.

Végül, multicentrikus vizsgálatunk eredményei alapján, a vizsgált 201 Crohn-betegben a 12. héten megfigyelt klinikai hatékonyság és a normális/normalizálódott CRP-szint, a kombinált immunoszuppressív kezelés, a lumenalis betegség és a dohányzás tekinthetők a középtávú

adalimumab kezelés és nyálkahártyagyulladás prediktorainak. A párhuzamos azathioprin kezelés ugyanakkor csökkentheti a dózisemelés kockázatát. Ezzel szemben a nem, az extraintestinalis manifesztációk, a CRP-szint a biológiai terápia kezdetekor, a korábbi anti-TNF terápia illetve az indukciós dózis nem állt összefüggésben a klinikai hatékonysággal.

Összefoglalva, a klinikai, laboratóriumi és molekuláris markerek komplex vizsgálata egyaránt segítséget jelenthet a gyakorló klinikusok számára a gyulladásos bélbetegek követése során a várható relapszusok és a hosszútávú lefolyás előrejelzésében. Reményeink szerint vizsgálataink is hozzájárulnak ahhoz, hogy a jövőben már a diagnózis felállításakor egyénre szabott terápias és betegkövetési tervet állítsunk fel, kiválasszuk a legmegfelelőbb kezdeti terápias lépéseket, meghatározzuk a szükséges betegkövetés gyakoriságát, és a változó betegség lefolyáshoz alkalmazkodva megállapítsuk az optimális hosszútávú kezelési stratégiát.

5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

Az értekezésben az alábbi új megállapításokat tettük:

1. Kapcsolatot mutattunk ki a *NOD2/CARD15*, az *ATG16L1*, az *IRGM*, az *IL23R*, illetve az *NKX2-3* variánsok és a Crohn-betegség, valamint az *NKX2-3* és a colitis ulcerosa között magyar és (cseh) betegekben.
2. A genotípus-fenotípus vizsgálatokból kiemelendő, hogy kapcsolatot mutattunk ki a *NOD2/CARD15* valamint az ileális érintettség, a szűkületes betegségforma és a korai betegségindulás között. A *TLR4* variáns együttes jelenléte erősítette a kapcsolatot a lokalizációval és a korábbi betegségindulással.
3. A *NOD2/CARD15* mutáció a sebészeti beavatkozás független rizikófaktora Crohn-betegekben. A mindennapi gyakorlatban a *NOD2/CARD15* mutáció rutinszerű vizsgálatát elérhetővé tettük.
4. Az autofágia mechanizmusában fontos *ATG16L1* és *IRGM* gének a magyar betegekben a vastagbél lokalizációval mutattak összefüggést, míg a *ECM1* variáns SNP esetén colitis ulcerosában gyakoribb volt a bőrgyógyászati EIM jelenléte.
5. Kapcsolatot mutattunk ki egy *DLG5* variáns SNP és a szteroidrefrakter betegségfolyás között Crohn-betegekben. A 113A variáns allél hordozása független rizikófaktornak bizonyult multivariancia analízisben.
6. Mind a konvencionális (ASCA, pANCA, Omp), mind az új (glikán, PAB) szerológiai markerek hasznosnak bizonyultak, saját beteganyagunkban is, a Crohn-betegség és colitis ulcerosa differenciáldiagnosztikájában. A legpontosabb kombinációnak az ASCA/anti-glikán, pANCA és PAB antitestek kombinációja bizonyult.
7. Vizsgálataink alapján a konvencionális ASCA IgG és gASCA IgG diagnosztikus pontossága jó egyezést mutat, az azonosított betegek csoportjában azonban kimutatható bizonyos különbség, így a tesztek alkalmazása bizonyos mértékben komplementer.
8. Az ASCA, glikán és Omp mikrobiális antigének elleni szerológiai válasz Crohn-betegségben multivariancia analízisben is összefüggést mutatott a vékonybél érintettséggel, a szövődményes (penetráló/szűkületes típusú) betegséggel és a *NOD2/CARD15* genotípussal.

9. A szerológiai válasz számát és nagyságát vizsgálva a klinikai fenotípussal való kapcsolat tovább erősödött, és kapcsolatot mutatott a műtéti rizikóval is.
10. A szerológiai markerek és a *NOD2/CARD15* mutációk kapcsolata esetén gén-dózis hatás is megfigyelhető volt.
11. Elsőként írtunk le összefüggést a PAB antitest pozitivitás és az extraintesztinális manifesztációk között (arthritis, szemészeti és bőrgyógyászati manifesztációk), mely függetlennek bizonyult a nemtől, a betegség fennállásától, a lokalizációtól, a betegség viselkedésétől és a dohányzási szokásoktól.
12. Hosszútávú klinikai követéses vizsgálatban beszámoltunk arról, hogy a betegség kezdeti klinikai jellemzői (kiterjedés-viselkedés), a gyógyszeres kezelési stratégia és az egyes környezeti faktorok (pl. a dohányzás) független módon befolyásolják a hosszútávú sebészeti rizikót Crohn-betegségben és colitis ulcerosában, illetve a betegség viselkedésének a megváltozását Crohn-betegségben.
13. Munkánkban elsőként igazoltuk, hogy az azathioprin alapú, korán megkezdett, agresszív gyógyszeres kezelés független faktorként befolyásolja a fenti kemény végpontokat Crohn-betegségben, és – legalábbis a sebészeti rizikó szempontjából – képes kivédeni a dohányzás kedvezőtlen hatását.
14. Korábbi adatokkal összehangban a magyar betegekben is az ileális és perianális érintettség esetén volt gyakoribb a szövődményes betegségforma kialakulása, és a fentiek mellett a penetráló/szűkületes típusú betegségforma járt együtt nagyobb sebészeti rizikóval.
15. Populációs alapú vizsgálatban igazoltuk, hogy az elmúlt 3 évtizedben a Crohn-betegség természetes lefolyása megváltozott. Kevesebb lett a diagnóziskor a szövődményes betegek aránya, csökkent a szövődmények kialakulásának az esélye és a sebészeti beavatkozások száma a követés során. Ez utóbbi független kapcsolatot mutatott az agresszívabb kezelési stratégiával, az egyre gyakoribb és korábbi azathioprin használattal.
16. Colitis ulcerosában, multivariancia analízisben, a dohányzás és a betegség kiterjedése független prediktív tényezőnek bizonyult a colectomia rizikó szempontjából.

17. A magyar colitis ulcerosás betegekben adataink szerint a korábban elfogadott nemzetközi adatokhoz képest alacsonyabb colorectális rákrizikót figyeltünk meg.
18. A magyar UC betegekben is igazoltuk a betegség fennállásának, kiterjedésének, a PSC-nek és a szövettanilag igazolt diszpláziának a kapcsolatát a fokozott colorectális rákrizikóval.
19. Az UC-ben endoszkópos követés során felismert colorectális daganatos betegek túlélése összességében kedvezőbb volt, mint az átlagos magyar vastagbélrákos betegeké, amiben szerepe lehet a fokozott ellenőrzésnek, illetve a surveillance colonoscopiák révén kedvezőbb stádiumban felfedezett tumoroknak.
20. Az LBP, sCD14, illetve a hsCRP pontos markerek az aktív betegség azonosítására Crohn-betegségben. A markerek kombinációjával a diagnosztikus pontosság növelhető.
21. A szérumban LBP, sCD14 és a korábbi klinikai relapszusok száma független tényezőnek bizonyult a meghatározást követő 12 hónapban a klinikai relapszusok előrejelzésére, ami felveti e két marker prediktív alkalmazásának a lehetőségét a klinikai aktivitás középtávú prognosztizálására Crohn-betegekben.
22. Egy éves ADA kezelés során a 12. héten elért klinikai hatékonyság, valamint a CRP-szint, a kombinált immunoszuppresszív kezelés, a luminalis betegség és a dohányzás mutatott kapcsolatot az ADA kezelés klinikai hatékonyságával és a nyálkahártya gyógyulással. A párhuzamosan adott azathioprin kezelés csökkentette a dózisémelés esélyét.

6. KÖZLEMÉNYEK

6.1 A dolgozat alapját képező első és utolsó szerzős in extenso eredeti közlemények.

Az itt felsorolt *in extenso* eredeti közlemények kivétel nélkül megtalálhatók a Magyar Tudományos Akadémia publikációs adattárában, a <https://www.mta.hu/> címen (kivétel nélkül a PhD fokozat megszerzését követően jelentek meg)

1. **Lakatos PL**, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Horvath A, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Veres G, Lovasz BD, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from Western Hungary between 1977-2009. **Am J Gastroenterol** 2012;107:579-88. **IF: 7,282**
2. **Lakatos PL**, Lovasz BD, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Golovics PA, Vegh Z, Mandel M, Horvath A, Szathmari M, Kiss LS, Lakatos L. The risk of lymphoma and immunomodulators in patients with inflammatory bowel diseases. Results from a population-based cohort in Eastern Europe. **JCC** (online 2012.07.04) **IF: 2;566**
3. Kiss LS, Papp M, Lovasz BD, Vegh Z, Golovics PA, Janka E, Varga E, Szathmari M, **Lakatos PL**: High-sensitivity CRP for identification of disease phenotype, active disease, and clinical relapses in Crohn's disease: a marker for patient classification? **Inflamm Bowel Dis** 2012;18:1647-54. **IF: 4,855**
4. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, Palatka K, Barta Z, Gasztonyi B, Salamon A, Horvath G, Tóth GT, Farkas K, Banai J, Tulassay Z, Nagy F, Szenes M, Veres G, Lovasz BA, Vegh Z, Golovics PA, Szathmari M, Papp M, **Lakatos PL**. Early clinical remission and normalization of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing, and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. **Aliment Pharmacol Ther** 2011; 34: 911-22. **IF: 3,769**
5. **Lakatos PL**, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L. Risk of colorectal cancer and small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a population-based study from Western Hungary 1977-2008. **JCC** 2011;5:122-8. **IF: 2,566**
6. Lakatos L, Kiss LS, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, **Lakatos PL**. Incidence, disease phenotype at diagnosis and early disease course in inflammatory bowel diseases in Western Hungary, 2002-2006. **Inflamm Bowel Dis** 2011;17:2558-65. **IF: 4,855**
7. **Lakatos PL**, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, Szipocs I, Molnar C, Komaromi E, Kiss LS, Lakatos L.: IBD in the elderly population: Results from a population-based study in Western Hungary, 1977-2008. **JCC** 2011;5:5-13. **IF: 2,566**

8. **Lakatos PL**, Kiss LS, Palatka K, Altorjay I, Antal-Szalmas P, Eszter Palyu E, Udvardy M, Molnar T, Farkas K, Veres G, Harsfalvi J, Papp J, Papp M. Serum lipopolysaccharide-binding protein and soluble CD14 are markers of disease activity in patients with Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis** 2011;17:767-77. **IF: 4,855**
9. Meggyesi N, Kiss LS, Koszarska M, Bortlik M, Duricova D, Lakatos L, Molnar T, Leniček M, Vítek L, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Tordai A, Andrikovics H, Lukas M, **Lakatos PL**. NKX2-3 and IRGM variants are associated with disease susceptibility to inflammatory bowel diseases in Eastern European patients. **World J Gastroenterol** 2010;16:5233-40. **IF:2,240**
10. **Lakatos PL**, Czegledi Z, David G, Kispal Z, Kiss LS, Palatka K, Kristof T, Nagy F, Salamon A, Demeter P, Miheller P, Szamosi T, Banai J, Papp M, Bene L, Kovacs A, Racz I, Lakatos L. Association of adherence to therapy and complementary and alternative medicine use with demographic factors and disease phenotype in patients with inflammatory bowel disease. **JCC** 2010;4:283-90. **IF: 2,628**
11. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp M, Papp J, **Lakatos PL**. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and non-smokers with Crohn's disease, while smoking prevents colectomy in UC. **Eur J Gastroenterol Hepatol** 2010;22:872-9. **IF:1,662**
12. **Lakatos PL**, Czegledi Z, Szamosi T, Banai J, David G, Zsigmond F, Pandur T, Erdelyi Z, Gemela O, Papp J, Lakatos L. Perianal disease, small bowel disease, smoking, prior steroid or early azathioprine/biological therapy are predictors of disease behavior change in patients with Crohn's disease. **World J Gastroenterol** 2009;15:3504-10. **IF:2,092**
13. **Lakatos PL**, Altorjay I, Szamosi T, Palatka K, Vitalis Z, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Barta Z, Stocker W, Papp J, Veres G, Papp M for the Hungarian IBD Study Group. Pancreatic autoantibodies are associated with reactivity to microbial antibodies, penetrating disease behavior, perianal disease and extraintestinal manifestations, but not with NOD2/CARD15 or TLR4 genotype in a Hungarian IBD cohort. **Inflamm Bowel Dis** 2009;15:365-74. **IF: 4,643**
14. Szamosi T, **Lakatos PL (joint first authors)**, Hungarian IBD Study Group, Szilvasi A, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Szabo O, Satori A, Tulassay Z, Miheller P, Horvath HC, Papp J, Tordai A, Andrikovics H. The 3' UTR NFKBIA Variant Is Associated with Extensive Colitis in Hungarian IBD Patients. **Dig Dis Sci** 2009;54:351-9. **IF:1,838**
15. **Lakatos PL**, Szamosi T, Szilvasi A, Molnar E, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Hungarian IBD Study Group, Tordai A, Andrikovics H. ATG16L1 and IL-23 receptor (IL-23R) genes are associated with disease susceptibility in Hungarian CD patients. **Dig Liver Dis** 2008;40:867-73. **IF:2,577**

16. **Lakatos PL**, Altorjay I, Mándi Y, Lakatos L, Tumpek J, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Palatka K, Szamosi T, Fischer S, Papp J, the Hungarian IBD Study Group, Papp M. Interaction between seroreactivity to microbial antigens and genetics in Crohn's disease: is there a role for defensins? **Tissue Antigens** 2008;71:552-9. **IF:2,076**
17. Papp M, Altorjay I, Dotan N, Palatka K, Foldi I, Tumpek J, Sipka S, Udvardy M, Dinya T, Lakatos L, Kovacs A, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Norman GL, Szamosi T, Papp J, Hungarian IBD Study Group, **Lakatos PL**. New serological markers for inflammatory bowel disease are associated with earlier age at onset, complicated disease behavior, risk for surgery, and NOD2/CARD15 genotype in a Hungarian IBD cohort. **Am J Gastroenterol** 2008;103:665-81. **IF:6,444**
18. Papp M, Altorjay I, Norman GL, Shums Z, Palatka K, Vitalis Z, Foldi I, Lakos G, Tumpek J, Udvardy ML, Harsfalvi J, Fischer S, Lakatos L, Kovacs A, Bene L, Molnar T, Tulassay Z, Miheller P, Veres G, Papp J, Hungarian IBD Study Group, **Lakatos PL**. Seroreactivity to microbial components in Crohn's disease is associated with ileal involvement, non-inflammatory disease behaviour and NOD2/CARD15 genotype, but not with risk for surgery in a Hungarian cohort of IBD patient. **Inflamm Bowel Dis** 2007;13:984-92. **IF: 4,705**
19. Fischer S, **Lakatos PL (joint first authors)**, Hungarian IBD Study Group Lakatos L, Kovacs A, Molnar A, Altorjay I, Papp M, Szilvasi A, Tulassay Z, Osztoivits J, Papp J, Demeter P, Schwab R, Tordai A, Andrikovics H. The ATP-binding Cassette Transporter ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) variants are not associated with disease susceptibility and disease phenotype in Hungarian patients with Inflammatory Bowel Diseases. **Scand J Gastroenterol** 2007;42:726-33. **IF:1,758**
20. **Lakatos PL**, Fischer S, Claes K, Kovacs A, Molnar T, Altorjay I, Demeter P, Tulassay Z, Palatka K, Papp M, Rutgeerts P, Szalay F, Papp J, Hungarian IBD Study Group, Vermeire S, Lakatos L. DLG5 R30Q is not associated with inflammatory bowel disease in Hungarian IBD patients, but predicts clinical response to steroids in Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis** 2006;12:362-8. **IF: 3,912**
21. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, David G, Pandur T, Balogh M, Fischer S, Vargha P, **Lakatos PL**. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of ulcerative colitis patients. Results of a population-based study. **Inflamm Bowel Dis** 2006;12:205-11. **IF: 3,912**
22. **Lakatos PL**, Lakatos L, Szalay F, Willheim-Polli C, Österreicher C, Tulassay Z, Molnar T, Reinisch W, Papp J, Mozsik G, Hungarian IBD Study Group, Ferenci P. Toll-like receptor 4 and NOD2/CARD15 mutations in Hungarian patients with Crohn's disease: phenotype-genotype correlations. **World J Gastroenterol** 2005;11:1489-95.
23. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A, **Lakatos PL**. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease (IBD) in a province of Western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. **World J Gastroenterol** 2003;9:2300-7. **IF: 3,318**

A fenti *in extenso* eredeti közlemények összesített impakt faktora: **77,119**

6.2. Scientometriai adatok

MTMT tudományometriai táblázat
Lakatos Péter László tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2013.03.14.)

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikkek²	153	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	99	1322	1608
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	0	0	0
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	51	71	98
rövid közlemény	---	3	2	2
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	22	---	---	---
idegen nyelvű	---	4	0	0
magyar nyelvű	---	18	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	3	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		0	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	178	---	1395	1708

V. További tudományos művek	19	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	13	3	5
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	6	10	12

VI. Idézett absztraktok ⁵	11	---	6	13
--------------------------------------	----	-----	---	----

Összesített impakt faktor⁴	262,1*	---	---	---
Idézettség száma^{1,4}	---	---	1414*	1738*
Hirsch index¹	26	---	---	---

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	21*	---	---	---
a) Szerző⁴	---	21*	490*	661*
b) Kollaborációs közreműködő⁴	---	0	---	---

Speciális tudománymetriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	59
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	46
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	154,8
Az utolsó tudományos fokozat/cím (PhD) elnyerése utáni (2003 -) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	158
impakt faktor összege	247,8
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	51
Az utolsó 10 év (2003-2013) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	158
impakt faktor összeg	247,8
idézések száma	2215
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	169 (9,72%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	2122
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	56,3*
idézettsége	661*
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	18

*Megjegyzés: az MTMT táblázatában „Sokszerzős vagy csoportos szerzőségű közleménynek” vizsgálatnak jelzett publikációk döntő többségében a Hungarian IBD Study Group keretein belül megvalósított és általam koordinált kutatási eredményeket tükröznek, melyek egyben a jelen doktori értekezés alapját is képezik. Ezekben a publikációkban fő szerző szerepet töltök be (első/utolsó illetve levelező szerző), így ezeket kérem teljes értékű cikként értékelni mind az impakt faktor érték, mind a citáció szempontjából.