

Dr. Lakatos Péter László

Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest

Gastrointestinális genetikai újdonságok

Összefoglalás

Az elmúlt év egyik legnagyobb újdonsága a módszerek megváltozása. Elérhetővé és a gyakorlatban viszonylag könnyen használhatóvá ált az u.n. genome wide scan analysis (GWAS). A módszert az orvostudomány csaknem minden területén egyre elterjedtebben alkalmazzák (pl. asthma, cardiovascularis rizikó). Extrém példaként fizikális teljesítőképesség genetikai hátterének a megítélésére is alkalmazták (1). Gastroenterológiai területen egyelőre a gyulladásos bélbetegségek területén jelentek meg ilyen tanulmányok nagyobb számban, melyekben több 100-1000 betegben egyszerre több 10-100.000 markert vizsgálnak. Természetesen az esetszám növekedésével a minimális különbségek is statisztikailag szignifikánssá válhatnak, így a kapott eredmények értékelése klinikai jelentőségének a megítélése még több körültekintést igényel.

Nyelőcső

Japán szerzők (2) arról számoltak be, hogy a **nyelőcső laphám carcinoma** (SCC) kialakulása során metilációs eltérések már a diszplasztikus nyálkahártyában jelen vannak, és ezek száma intra epithelialis neopláziában és carcinomában jelentősen megnő (55,8%-ról 92,9%-ra emelkedett a legalább két helyen metilációt mutató minták száma). Kapcsolat volt ugyanakkor a metiláció és a p53 mutáció előfordulása között is bizonyos gének esetén (pl. SFRP1, CACNA1G, hMLH1): a metiláció megváltozása gyakoribb volt p53 mutáció mellett, így a már más szervben is megfigyelt kapcsolat a kromoszóma instabilitás (CIN) és metilációs mechanizmus között a nyelőcsőrák vonatkozásában is igazolást nyert.

Kínai szerzők (3) korábbi adatokat megerősítve az **ADH2 és ALDH2** genotípusok és a nyelőcső SCC között mutattak ki kapcsolatot a vizsgált 191 daganatos betegben és 198 kontroll személyben. Az ADH2*1 allél és az ALDH2*1/*2 genotípus csaknem azonos arányban fokozta a rákrizikót (OR 1,65-1,67), amit alkoholfogyasztás kismértékben tovább fokozott (OR: 1,83).

A JAK/STAT/SOCS úthoz tartozó **SOCS1 és -3** gyakori **hipermetilációját** írták le német szerzők (4) **Barrett** adenocarcinomában és rákelőző állapotokban (SOCS3: Barrett 13%, IEN 22%, IEN high 69%, Barrett adenocarcinoma 74%, SOCS1: 0%, 4%, 21%, 42%)

Gyomor és vékonybél

Szlovén szerzők (5) **gyomorrákos** (GC) betegekben vizsgálták a **heterozigotitás elvesztésének** (LOH) és a **mikroszatellita instabilitásnak** (MSI) az együttes előfordulását. Más daganatokhoz hasonlóan a gyomorrákos betegekben is LOH a minták 52%-ában, míg MSI a minták 30%-ában volt kimutatható. Az MSI gyakoribb volt LOH-t nem mutató illetve LOH-L betegekben (11%). A legrosszabb prognózis ugyanakkor az LOH-L és MIS-L status esetén volt megfigyelhető.

Az alkohol metabolizmusban, acetaldehid eliminációjában fontos **ALDH ex1 +82G** allél és a **gyomorrák rizikója** között mutattak ki összefüggést lengyel szerzők a napi rendszerességgel alkoholt fogyasztókban. A 305 gyomorrákos egyénben a variáns allél a rákrizikót 2,63-3,66x-osra emelte (6).

Korábbi adatokkal (7) részben ellentétesen **nem** volt kimutatható kapcsolat különböző **pro-** (IL-1B, TNFA, LTA, IL-12p40) és **antiinflammatorikus** (IL-4, IL-1RN, IL-10, TGFBI) **citokin gén polimorfizmusok** és a **gyomorrák rizikója** között a vizsgált 404 spanyol betegben.

Az **endothelin konvertáló enzim 1b C338A** polimorfizmusa a **GC** fokozott rizikójával járt együtt (OR: 1,64) a vizsgált 256 betegben kínai adatok szerint (8). A variáns allél gyakrabban fordult elő idős betegekben illetve nőkben.

Japán szerzők (9) 77 **H.pylori** asszociált gyomorrákos (GC) és 154 kontroll személyben vizsgálták meg az **iNOS CCTTT repeat polimorfizmus** szerepét. A mutáció hordozása magasabb mRNS expresszióval és a gyomorrák fokozott rizikójával mutatott kapcsolatot (OR: 2,0).

Magyar szerzők (10) ugyanakkor arról számoltak be, hogy az **IL-8 T251A** polimorfizmusa szerepet játszhat a krónikus gastritis és intestinalis metaplazia kialakulásában (OR: 2,96).

Az elmúlt évben számos közlemény foglalkozott a **coeliakia** genetikai hátterével. Számos korábban a gyulladásos bélbetegségekkel is kapcsolatot mutató gén szerepét vizsgálták. Ez egyáltalán nem meglepő, hiszen az azonosított kromoszómarészletek is jelentős átfedést mutattak korábbi adatok alapján.

Finn és magyar szerzők (11) adatai alapján a **myosin IXB** (MYO9B) nem mutatott kapcsolatot a coeliakia rizikójával, csak a dermatitis herpetiformis tünetegyüttessel a vizsgált 495 családban. A kromoszóma régió azonban szoros összefüggést mutatott a betegséggel (19q13-**CELIAC4**, LOD 3,76, $p=0.00002$). Olasz szerzők (12) szintén a MYO9B polimorfizmusok szerepét vizsgálták. A vizsgált rs2305764 polimorfizmus **nem** mutatott kapcsolatot a betegség rizikójában a vizsgált 223 coeliakias gyermekben.

Egy másik szintén olasz tanulmányban (13) az előzővel egyezően nem találtak kapcsolatot a **CELIAC4** régióban elhelyezkedő MYO9B két különböző polimorfizmusa, illetve a **CELIAC2** régióban (ugyanaz mint az IBD5) régióban elhelyezkedő 3 SNP és a coeliakia rizikója között a vizsgált 337 CD és 452 kontroll személyben

A coeliakia talaján kialakuló enteropathia asszociált T-sejtes limfomák (**EATL**) genetikai hátterét vizsgálták kanadai-német szerzők 30 eset kapcsán (14)*.

Két altípust tudtak klinikai-patológiai-genetikai szempontból megkülönböztetni:

1. típus, coeliakia asszociált, HLA-DQB1 és további coeliakiára jellemző genetikai eltérések mutathatók ki,
2. típus monomorf kis-közepes méretű tumorsejtek, CD56 pozitivitás, gyakori a MYC gain és ritkán többlet van az 1q és 5q régiókban is.

COLON

Colorectális carcinoma (CRC)

A familiaris adenomatous polyposis (**FAP**) és a hereditær non-polyposis colorectális daganat szindróma (**HNPCC**) (15)*, (16)* diagnosztikus és kezelési stratégiájáról, ezen belül a genetikai vizsgálatok jelentőségéről több összefoglaló közlemény is megjelent az elmúlt évekhez hasonlóan.

A földrajzi közelség miatt is fontos, hogy cseh szerzők (17) 82 **APC negatív FAP**-os betegen vizsgálták meg a **MYH/MUTYH** mutációk gyakoriságát a betegek közel harmadában mutattak ki 12 különböző MYH variánst.

Holland szerzők (18) munkájukban arra hívják fel a figyelmet, hogy valójában **APC mozaicizmus** tételezhető fel a de novo FAP esetek felmenőinek kb 20%-ában.

AFAP-os családi genetikai hátterét vizsgálva holland szerzők (19) a vizsgált 25 családban az esetek döntő többségében APC és MYH/MUTYH mutációt találtak (9-9 eset). A klinikai jellegzetességekben nem volt különbség.

A **HNPCC** genetikai hátterét vizsgálták francia szerzők (20) 911 betegen. Munkájukban arra hívják fel a figyelmet, hogy az esetek kis részében az **MSH2** és **MLH1** gének **duplikációja** állhat a szindróma hátterében (<1%, 11 család).

Amerikai szerzők (21) azt vizsgálták, hogy hogyan vélekednek a betegek a **prenatális genetikai diagnózis** lehetőségéről az érintett **FAP-os betegek**. A várhatónak megfelelően egy beteg kivételével az összes a vizsgálatban megkérdezett beteg vállalná a prenatális tesztelést.

Német szerzők (22) 80 **juvenilis polyposis** (JPS) beteg genetikai hátterét vizsgálták. Adataik alapján viszonylag gyakoriak (14%) a nagy deléciós eltérések (**SMAD4** és **BMPR1A**). A két gén mutációja az esetek 46%-ában volt kimutatható. SMAD4 mutáció esetén az esetek csaknem 3/4-ében gyomor polyposis is kimutatható volt.

A **hMLH1** mutációk és **BRAF V600E** mutációk diszkriminatív szerepét vizsgálták német szerzők (23) 28 **HNPCC** (herediter non-polyposis colon cancer) tumoros betegben és 108 döntően **MSI-H sporadikus daganatban**. Az eredmények szerint a hMLH expresszió csökkenés döntően metiláció eredménye a sporadikus daganatokban, míg HNPCC-ben mutáció okozza. Ezzel ellentétesen a BRAF V600E variáns nem fordult elő. Ugyanezt erősítették meg ausztrál szerzők (24) is, a BRAF V600E mutáció a germline MLH1 és MSH2 mutációt hordozó egyéneknél egyáltalán nem fordult elő. Mindezek alapján felmerül a mutáció tesztelésének rutinszerű végzése HNPCC gyanúja esetén.

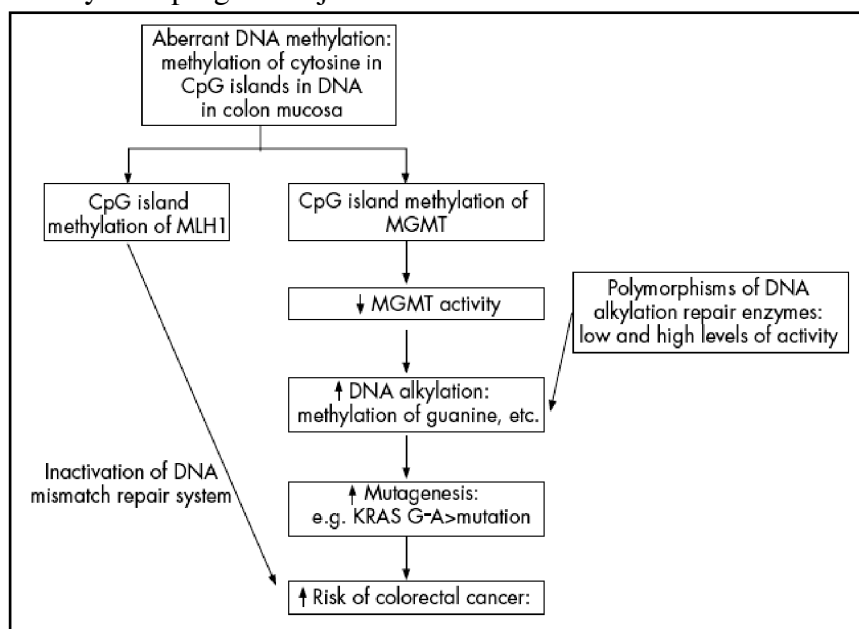
Korábbi adatokkal ellentétesen az **MDM2 gén T309A** és a **p53 R72P** polimorfizmusa **nem** mutatott kapcsolatot a korábbi betegségindulással **HNPCC-s** betegekben ausztrál adatok szerint (25).

Magyar szerzők (26) a **hMLH1** és **hMSH2** mutációk gyakoriságát vizsgálták 36 **HNPCC-s** családban. 9 hMLH1 és 9 hMSH2 mutációt azonosítottak.

Amerikai szerzők (27)* az u.n. **“flat adenoma-carcinoma”** szekvenciára jellemző genetikai eltéréseket vizsgálták. Az eredmények alapján, legalább is állatmodellben, a jellemző **genetikai eltérések hasonlóak a polip-daganat szekvenciához**. Gyakori a b-catenin mutáció, azonos arányban fordul elő a K-ras (12-es és 13-as kodon) illetve BRAF (624-es kodon) mutációja is.

A korábban is preneoplastikus markernek tartott **mucin depléció fokuszok (MDF)** genetikai hátterét vizsgálták olasz szerzők (28)*. A kísérletes eredmények alapján a daganatokkal megegyező az **APC (25-30%)** mutációk gyakorisága és lokalizációja, ami tovább erősíti annak a lehetőségét, hogy a léziók valóban preneoplastikus állapotnak tarthatók.

A sporadikus CRC-ben bekövetkező **metilációs és alkilációs** folyamatok összefüggéséről számoltak be szerkesztőségi közleményükben amerikai szerzők. A két mechanizmus egymást kiegészítve járul hozzá a folyamat progressziójához.



1. ábra. a DNS metilációs és alkilációs folyamatok kapcsolata CRC-ben²⁹

Korábbi adatokat megerősítve a **18q LOH** gyakrabban járt együtt a **CpG metiláció teljes hiányával** (CIMP-0, 59% vs LOH negatív 44%) a vizsgált 374 CRC-s egyénben (30).

Amerikai szerzők (31) populációs alapú vizsgálatban, 1567 diszkordáns testvérpár vizsgálata során három új a CRC rizikóját fokozó gyakori SNP-et azonosítottak a **9q24** (rs719725, OR_{AA}: 1,46) és a **8q24** (rs10505477 és rs 6983267, OR_{CT} és TG: 1,38 és 1,45). A vizsgálat igazi érdekessége, hogy kórházi populációs mintában az összefüggés nem volt kimutatható, ami a populációs alapú vizsgálatok jelentőségét emeli ki.

Amerikai szerzők (32) a **netrin-1 dependencia receptorok** inaktivációjának mechanizmusát és gyakoriságát vizsgálták CRC sejtvonalakban és 147 sporadikus rákos betegben. Korábbi adatokkal

összefüggésben a DCC gén késői inaktivációja volt kimutatható, ezzel szemben a másik netrin-1 receptor (UNC5C) az esetek 63,5%-ában már az adenomákban kimutatható, ezzel is kiemelve a netrin-1 út jelentőségét a CRC patogenezisében.

Új zélandi és német szerzők (33) **génchip** vizsgálattal azonosítottak prediktív géncsoportokat (22 és 19 gén) colorektális daganatos (CRC) betegek. A marker csoportokat a két különböző populációban keresztvalidálták. A prediktív pontosság a túlélés szempontjából 77 és 84% volt.

Az elmúlt évhez hasonlóan **metaanalízisben** számoltak az **MTHFR C677T** polimorfizmusa és a sporadikus **CRC** rizikója között angol szerzők 25 különböző populációban. A metaanalízis adatai alapján a 677TT genotípusa esetén a **CRC rizikója kisebb** volt (OR: 0,83) (34).

Ugyancsak Hubner és mtsai (35) saját munkájukban arra keresték a választ, hogy az **MTHFR 677TT** genotípus kapcsolatot mutat-e az **MSI** statussal. 1685 CRC és 2692 kontroll egyén vizsgálata során a fenti genotípusa az MSI-t mutató daganatok rizikóját növelte (OR: 1,90), míg az MSS daganatokat nem.

Különböző **citokróm p450 polimorfizmusok** jelenléte (CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4, CYP3A5, CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1) nem mutatott kapcsolatot a **CRC** rizikójával a vizsgált 2575 CRC betegben és 2707 kontroll személyben (36).

Az **NFKBIA 3'UTR** polimorfizmus szerepét vizsgálták a **CRC** patogenezisében kínai-svéd szerzők. Az AG genotípus fokozott CRC rizikóval volt kapcsolatban kínai betegekben (OR: 3,06), míg a GG variáns esetén a túlélés rosszabb volt (HR: 3,1) (37).

Ezzel ellentétesen az **NFKB1 gén -94ins/del** variánsa csak svéd betegekben mutatott kapcsolatot a CRC rizikójával (OR: 3,81-7,73), míg a kínai betegekben nem (38).

Ausztrál szerzők (39)* arról számoltak be 1098 eset hisztológiai-klinikai eset újraértékelése során, hogy **60 éves kor előtt diagnosztizált CRC-s esetekben az MSI status** egy viszonylag egyszerű klinikai-hisztológiai formulával 93%-os szenzitivitással **megbecsülhető**. A gyakorlatban így a szerzők szerint csak igen ritkán szükséges az MMR génmutációk vagy MSI tesztelése. Az MSI státusszal kapcsolatot mutató egyes paraméterek: tumor infiltráló limfociták (OR: 9,1), proximális elhelyezkedés (OR: 4,7) mucinosus komponens (OR: 2,8), gyenge differenciáció, diagnózis 50 < éves korban vagy Crohn szerű szövettani kép (OR: 1,9 mindegyik esetben).

Visszatérő kérdés az MSI-t mutató sporadikus daganatok túlélésének kérdése is. 2007-es olasz adatok (40) szerint 893 egymást követő CRC-s eset 10%-ában volt MSI kimutatható. **MSI** jelenléte, ha a tumor stádiumot is figyelembe vették **nem járt együtt kedvezőbb túléléssel**.

Amerikai szerzők (41) a **leptin** és **leptin receptor** gén rs2167270 és rs6588147 polimorfizmusai és a sporadikus CRC rizikója között mutattak ki kapcsolatot a vizsgált 1567 betegben (OR: 0,70-0,79). A vizsgált polimorfizmusok kapcsolatot mutattak egyes IGF1 és VDR variánsokkal.

A CRC metastatizáló képességével mutatott kapcsolatot a matrix metalloproteáz 9 (**MMP9**) C1562T polimorfizmusa. Az 1562T allél esetén a **nyirokcsomó metastasisok rizikója** fokozott volt (OR: 2,6) a vizsgált 137 betegben (42).

A **túlélés** szempontjából **kedvezőtlennek** találták a **PIK3CA** kináz mutációját a vizsgált 158 stage II/III sporadikus CRC-s betegben japán szerzők (HR: 2,48) (43).

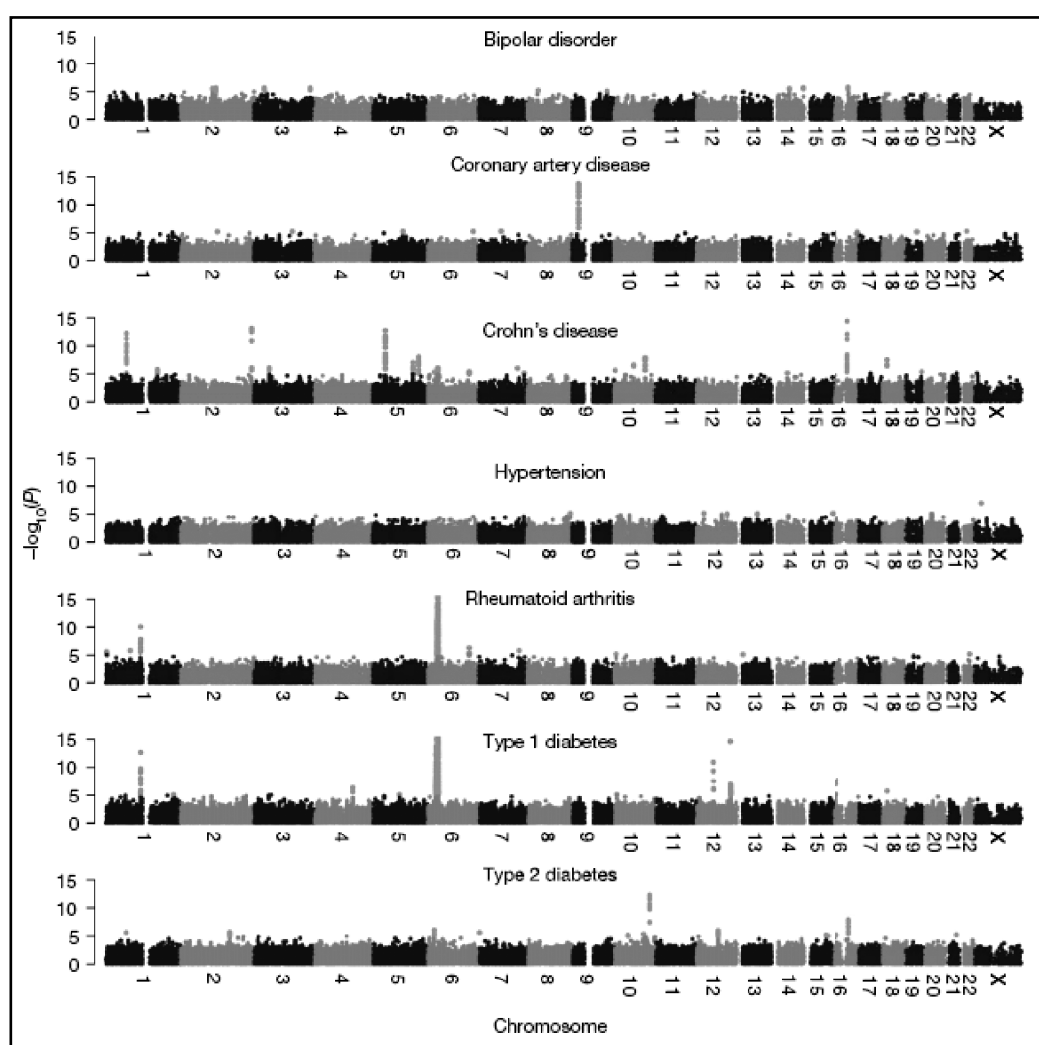
A múlt évhez hasonlóan a **NOD2/CARD15** génmutációk és a sporadikus **CRC** rizikója között vizsgálták a kapcsolatot finn és magyar szerzők 1042 és 194 betegben. A rákrizikó és a variáns allél előfordulása között **nem találtak kapcsolatot** egyik tanulmányban sem (44, 45).

Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegségekkel (**IBD**, Crohn betegség: CD, colitis ulcerosa: UC) kapcsolatos genetikai eltérések vizsgálata továbbra is gasztroenterológiai genetikai vizsgálatok egyik kedvelt és sikeres területe. **Összefoglaló közlemények** (46)*(47), mellett több olyan újdonságról is beszámolhatunk, melyek a kórkép patogenezisééről alkotott képet is jelentősen átalakították.

A legnagyobb újdonság azonban valószínűleg az, hogy a gyakorlatban is elérhetővé vált a **genom wide association scan (GWAS)**, mint vizsgálati módszer. Az első ilyen vizsgálat a Science hasábjain jelent meg (Duerr és mtsai 2006 December), amiről az elmúlt évben a Gastro Update hasábjain is beszámoltunk, majd 2007-ben már tucatnyi közlemény született hasonló vizsgálati el alapján. A módszer igen gyorsan és viszonylag olcsón több 10-100 ezer SNP vizsgálatát teszi lehetővé néhány ezer betegben és kontrollban. A limitáció is a hatalmas információban rejlik, a statisztikailag kimutatott kapcsolatot ugyanis független beteganyagban u.n. validálni szükséges, hogy az biztonsággal elfogadható legyen, azaz a statisztikai “zaj” és valós információ minél biztonságosabban elkülöníthető legyen. Az azonos évben publikált nagyszámú megerősítő tanulmány szintén a technikai lehetőségek fejlődését, a genetikai adatbankok effektív működését mutatják.

A 2007-es évben a Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) közel 17,000 egyén vizsgálatát során **GWA** analízis segítségével vizsgálta 7 gyakori betegség genetikai hátterét (48)*. Amint az a mellékelt ábrán is látható a legnagyobb számú genetikai asszociáció Crohn betegségben volt kimutatható.



2. ábra. 7 gyakori betegség GWAS analízise (48)

A 2007-es évben jelentős számú közlemény foglalkozott az **IL23 receptor** jelentőségével. Az előbb említett tanulmány eredményét lényegében ezek megerősítették.

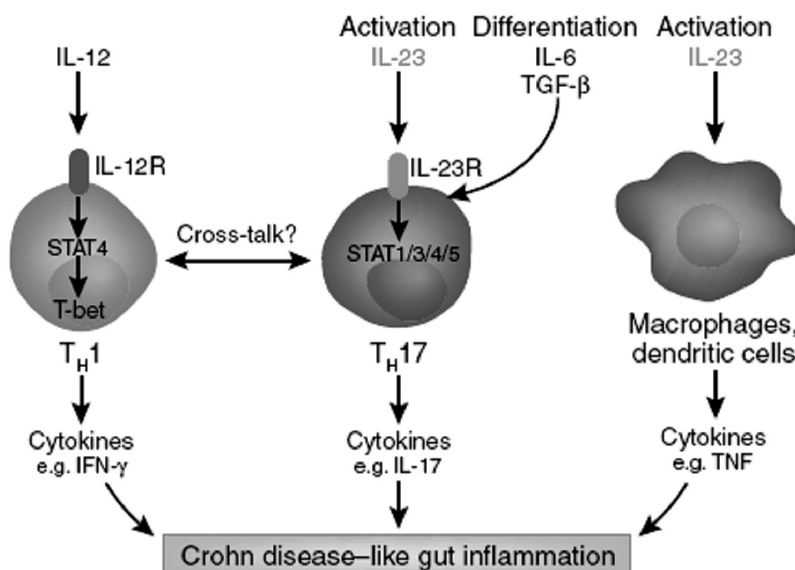
Angol tanulmányokban az IL23R R381Q variáns CD-vel, illetve UC-vel is kapcsolatot mutatott (OR CD: 0,38-0,65 és UC: 0,63-0,78) (49,50). Jellemző az újabb genetikai vizsgálatokra az igen magas esetszám. A Tremelling és mtsai által közölt tanulmányba pl. 1902 CD, 975 UC és 1345 kontroll személyt vizsgáltak az Angol Wellcome Trust Case Control Consortium keretén belül (WTCCC).

A betegek többségéből részletes fenotípus is rendelkezésre állt. Ez utóbbi megbízhatósága természetesen az igen nagyszámú centrum és a validálás kérdése miatt legalább is részben kérdéses. Genotípus-fenotípus kapcsolatot egyik tanulmányban sem sikerült kimutatni. A nagyszámú beteg azért is szükséges, mert a variáns allél gyakorisága IBD-ben kb 3% míg a kontrollokban 6% körül mozog.

Amerikai **gyermek IBD** populációban is hasonló adatokat lehetett kimutatni (51). A kérdéses variáns szignifikáns alultranszmissziója volt kimutatható a betegekben

A legszorosabb összefüggést holland szerzők közölték (OR: 0,19 CD és 0,33 UC esetén) (52). A német, holland és magyar (53) betegeket is vizsgáló tanulmányban a magyar IBD populációban ugyanakkor nem lehetett szignifikáns eltérést kimutatni. Egy további német (54) tanulmányban az rs1004819 és nem az R381Q SNP mutatta a legszorosabb kapcsolatot a betegséggel. Ez utóbbi SNP az ilealis érintettség esélyét növelte (OR: 4,24).

A genetikai adatok és alapkutatási eredmények alapján egyre biztosabbnak tűnik, hogy az **IL-23-Th17 út alapvető jelentőséggel bír az IBD-ben megfigyelhető krónikus gyulladásos folyamatokban**, mint azt részletesen Neurath összefoglaló közleményében olvasható. Az eddig az IL-12-nek tulajdonított funkciók jelentős része valószínűleg az IL-23-hoz kötött, különösen a mucosális barrier funkcióban és immunválaszban kiemelkedő a szerepe (55)*. Az IL-23 hatása a T-sejtes válasz mellett az innate immunválasz aktiválásán keresztül is érvényre jut.



3. ábra. A gyulladásos bélbetegségek patogenezeise mai ismereteink szerint (55)

A másik jelentős újdonság, hogy a Nature Genetics-ben szintén GWAS segítségével német szerzők (56) * 735 IBD beteg és 19779 SNP vizsgálata során azonosítottak egy, a Crohn betegséggel szoros kapcsolatot mutató lokuszt, az autophagy-related gene like 1 génen (**ATG16L1**) elhelyezkedő rs2241880, **T300A** polimorfizmust (ORhet: 1,35-1,45, ORhom:1,71-1,77). A gén terméke az intracelluláris baktériumok elleni védelemben (**veleszületett immunitás**), az autofagoszóma működésében vesz részt. A SNP kapcsolatot mutatott a CARD15 génnel. A SNP ugyanakkor nem mutatott kapcsolatot az UC-vel.

A fenti kapcsolatot hasonló OR értékek mellett számos kutatócsoport is megerősítette GWAS és eset-kontroll vizsgálatban különböző kaukázusi betegcsoportokban (57, 58, 59, 60). Az előző vizsgálattól eltérően nem volt összefüggés a CARD15, IL-23R ill. IBD5 és a fenti mutáció között. Prescott és mtsai (58) arról is beszámoltak, hogy a variáns allél homozigóta hordozása az ileális lokalizáció esélyét 2,2x-esre növelte. Megint csak az esetszámokat szeretnénk bemutatni: Prescott és mtsai: 727 CD, 877 UC és 579 kontroll; Rioux és mtsai: 988 CD, 1007 kontroll és 650 CD trio; Cummings és mtsai: 645 CD és 1190 kontroll.

Más szintén genom wide scan adatok szerint az IBD5 régióhoz viszonylag közel, az **5p13.1** régió kapcsolatot mutatott a CD-vel. A területen ugyan ismert funkciójú gén nem helyezkedik el, előzetes adatok alapján a szerzők felvetették, hogy a régió befolyásolja többek közt a knock-out egér modellben súlyos colitis kialakulásához vezető **PTGER4** (prostaglandin receptor EP4) expresszióját (61)*. Ugyanebben a vizsgálatban 547 majd 1266 CD és közel 1500 kontroll személy vizsgálata során a szerzők megerősítették az összefüggést az IL23R és ATG16L1 régiókkal is.

Egy Észak-Amerikai GWAS (62) szintén egy ismert funkcióval nem rendelkező genomrégió és a CD között mutattak ki kapcsolatot (**10q21.1**). A szerzők azonban feltételezik, hogy a régió bizonyos asszociált gének, így pl az EGR2 (early growth response gene2) regulációjában töltenek be fontos szerepet. Végül egy kanadai-német (63) GWAS korábban azonosított régiókkal mutatott ki elsősorban kapcsolatot (NOD2, IBD5, IL23), részben új régiók azonosítása mellett (4p16, 3p21, 17q23, 17q11).

Egészen friss, szintén genom wide scan által azonosított adat az is, hogy angol szerzők a WTCCC beteganyagon kapcsolatot mutattak ki az autofágia-indukáló **IRGM** gén két variánsa (5q33.1) és a CD között, igen nagy beteganyag vizsgálata során (2930 CD és 4962 kontroll). A variáns allél a betegség rizikóját kb. 1,36-1,38x-osra (64)* növelte. Ugyanebben a vizsgálatban az **NKX2-3** (NK2 transcription factor related, locus 3, OR 1,18), és a PTPN2 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 2, OR 1,15) és **IL12B** (OR:1,26) gének szintén kapcsolatot mutattak a Crohn betegség rizikójával.

A GWAS-ek során azonosított (vagy ismételt asszociációt mutató) génekről több összefoglaló is napvilágot látott (65)*, (66).

Location of Participating Centers	Novel Gene Identified	Other Genes Identified
Japan, UK (29)	TNFSF15	TNFSF8
Germany, UK (39)	ATG16L1	OCTN1/SLC22A4 NOD2/CARD15*
North America (33, 40)	IL23R 10q21.1 "gene desert" (EGR2) PHOX2B NCF4 FAM92B	NOD2/CARD15 ATG16L1
Belgium (43)	5p13.1 "gene desert" (PTGER4)	NOD2/CARD15
UK (45)	IRGM NKX2-3 PTPN2 3p21 1q "gene deserts" IL12B FLJ45139	IL23R ATG16L1† NOD2/CARD15 IL23R ATG16L1 IBD5

Coding SNPs only; *G908R only, R702W failed genotyping and Leu1007finsC not part of the coding SNP panel. †Only confidently identified in replication cohort, not in main genome-wide association study.

1. Táblázat. GWAS-ek során kimutatott az IBD-vel kapcsolatot mutató gének (65)

Ugyanígy érdekes megfigyelés, hogy a korábban reumatoid arthritissel kapcsolatot mutató **interferon regulatory factor 5 (IRF5) ins-del** polimorfizmusa mind a CD (OR: 1,57-1,63), mind az UC (OR: 1,59-2,42) rizikóját fokozta a vizsgált belga és holland IBD populációkban (67).

A korábbi évek adatainak újraértékelése is megtörtént. Az új adatokkal kiegészített metaanalízis alapján **TLR4 299L** variánsa a CD rizikóját fokozza (OR: 1,45) (68)*. A kérdés már csak azért is izgalmas, mert állatkísérletes colitis asszociált tumor modellben a TLR4 szignálnak fontos szerepe van -részben a COX2 és EGFR expresszió fokozása révén- a tumorgenezisben (69).

Ugyanez az ausztrál munkacsoport, nemzetközi-közte magyar részvétellel a **DLG5 R30Q** adatokat is újraértékelte. 4707 CD és 4973 kontroll egyén metaanalízise során az eredeti közléssel

ellentétben a variáns allél jelenléte csak nőkben csökkentette a CD rizikóját, azt is csak kis mértékben (OR: 0,86) (70)*.

Korábbi adatokkal ellentétesen 1791 IBD beteg vizsgálata során nem sikerült megerősíteni, hogy észak-európai (71) betegekben a **NOD1/CARD4 ins/del** mutációja fokozná az IBD rizikóját. Ehhez kapcsolódó **magyar** hír, hogy közös magyar vizsgálatban (Hungarian IBD Study Group) egy másik NOD1/CARD4, a **266K** allél hordozása a CD rizikóját 2,07x-esre növelte a vizsgált 434 betegben (72).

Szintén **magyar** vonatkozású hír, hogy a konstitutív expressziót mutató **defenzin-1b** gén két polimorfizmusa is kapcsolatot mutatott a **colon CD** érintettségével magyar betegekben (73).

Korábbi adatokat részben megerősítve, szintén a Hungarian IBD Study Group keretein belül került közlésre az is, hogy a **NOD2/CARD15** mutációk kapcsolatot mutatnak mind a konvencionális (**ASCA, Omp**) mind az új (**gASCA, AMCA**) szerológiai markerekkel, ezzel is megerősítve a mucosális antigen prezentáció és a genetikai eltérések kapcsolatának jelentőségét a Crohn betegség patogenezisében (74, 75).

Ugyanígy **magasabb antitest titer** összeget figyeltek meg (**ASCA, I2, OmpC**) a **NOD2/CARD15** hordozó egészséges családtagokban amerikai szerzők (10,67 vs 9,75) (76).

A nem beteg **testvérek rizikóját** vizsgálták angol szerzők az IBD szempontjából (77). A kettős NOD2/CARD15 mutáció hordozó dohányzó testvérek rizikója kb. 35%, ezzel szemben a mutációt nem hordozó nem dohányzó testvéreké kb 2%-ra tehető.

Szintén az colitis ulcerosához (UC) kapcsolódó új adat, hogy az **UC asszociált CRC**-ben a gyakran kimutatható mikoszatellita instabilitás ellenére **ritka** a különböző gének **hipermetilációja** (**MINT1, 2, 31, hMLH1, p16, p14, MGMT, HPP1, SFRP1, ERa és LINE-1**) (78).

MÁJ

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

Angol szerzők * a HCC-ben eddig leírt prognosztikus genetikai tényezőket foglalták össze az Eur J Cancer hasábjain.

1. Proliferation, self-sufficiency in growth signals, insensitivity to antigrowth signals	p53*, nm-23, Rb, PTEN*, c-met*, c-myc*, cyclin A, cyclin D, cyclin E, p15, p16, p18, p19, p21, p27, p57, TGF-β, EGFR family, growth factors proliferation indices*
2. Avoidance of apoptosis	p53*, Bcl-2, Bcl-xL, Bax, Bak, Bcl-xS, survivin
3. Limitless replicative potential	Telomerase (including TERT)*
4. Sustained angiogenesis	MVD, VEGF, HIF-1α*, NOS, bFGF, PD-EGF, tissue factor, endostatin/collagen XVIII, interleukin-8, angiopoietin
5. Tissue invasion and metastasis	MMPs*, uPA, cadherin/catenin complex
6. Genomic instability	Chromosomal instability, aneuploidy*, microsatellite instability
nm-23, non-metastatic protein-23; Rb, retinoblastoma gene; PTEN, phosphatase and tensin homolog; TGF-β, transforming growth factor beta; EGFR family, epidermal growth factor receptor family; TGF-α, transforming growth factor alpha; HB-EGF, heparin-binding epidermal growth factor; TERT, telomerase reverse transcriptase; MVD, microvessel density; VEGF, vascular endothelial growth factor; HIF-1α, hypoxia-inducible factor-1 alpha; NOS, nitric oxide synthase; bFGF, basic fibroblast growth factor; PD-EGF, platelet-derived endothelial growth factor; MMP, matrix metalloproteases; uPA, urokinase plasminogen activator.	

2. táblázat. A lehetséges prognosztikus genetikai tényezők HCC79

Korábbi adatokat megerősítve japán szerzők (80)* 83 HCC-s minta vizsgálata során arról számoltak be, hogy a kromoszoma instabilitás (CIN), b-catenin mutáció és metilációs status vizsgálata alapján a **HCC-k genetikai szempontból két csoportra oszthatók**; 1. gyakori metiláció és b-catenin mutáció; 2. gyakori CIN és p53 mutáció.

A **p53 és MSH2** mutációk prognosztikus szerepét vizsgálták japán szerzők (81) 83 HCC betegben. A 3 éves túlélés szignifikánsan rosszabb volt p53 és hMSH2 mutációt hordozó betegekben (14,3%, 37,5% vs mutáció nélkül 67,5%).

Német szerzők (82) arról is beszámoltak, hogy a **p53 asszociált HCC progressziójában kritikus a telomeráz szerepe**. Telomeráz knockout állatokban a tumorok progressziója jelentősen lassult.

Részben korábbi munkát folytatva, amerikai szerzők (83)* **génexpressziós** különbségek alapján kerestek diszkriminatív géneket a **HCV hepatitis során kialakuló diszplázia és HCC valószínűségének** a minél pontosabb előrejelzésére. 8 gén különítette el leginkább a cirrhosist a normál szövetből, 24 a cirrhosist a diszpláziától, 93 a diszpláziát a korai HCC-től és 9 a korai és késői HCC-t. A korai HCC-re jellemző új markerek a spindle-like, microcephaly-associated protein, hyaluronan-mediated motility receptor, primase 1, erythropoietin és neuregulin 1 voltak. A Notch és Toll utak már cirrhosisban diszregulációt mutattak, míg a Jak/STAT út károsodás a korai, a DNS replikációs és repair gének hibája a késői HCC-ben volt jellemző.

Taiwani szerzők (84) adatai alapján már a **HCC** klinikai diagnózisa előtt 1-9 évvel kimutatható bizonyos (RASSF1A, p15, p16) gének **hipermetilációja a szérumban**. A HCC-s esetekben a fenti gének hipermetilációja 70%, 44% és 22%-ban fordult elő.

Korábbi adatokkal összhangban amerikai szerzők (85) arról számoltak be, hogy az **MTHFR alacsony** aktivitású allélje a HCC rizikót 30-50%-kal csökkentette. A **timidilát szintáz magas aktivitású 3'UTR variánsa** hasonló mértékben (50%) **csökkentette a rákrizikót** a vizsgált 356 betegben.

Érdekes megfigyelés, hogy japán adatok (86) szerint a **Wilms tumor gén1** expressziója magasabb **HCC-ben** illetve a gént expresszáló daganatok TNM stádiuma és növekedése is kedvezőtlenebb.

Korábban is felmerült bizonyos fertőző ágensek kóroki-additív szerepe különböző daganatos betegségekben, így a **HCC-ben** is. Svéd szerzők (87) arról számoltak be, hogy HCC-s és cholangiocarcinomas betegek nem daganatos májszövetében a **Helicobacter spp** DNS az esetek 58-62%-ában kimutatható volt, szemben a nem tumoros betegségekben csupán 12,5%-ban. A kóroki szerep természetesen a vizsgálat alapján nem bizonyítható.

Korábbi adatokkal részben ellentétesen, a **HFE** mutációk jelenléte csak az **alkoholos cirrhosisban fokozta a HCC rizikóját** (n=162, HR: 2,7), míg HCV cirrhosisban (n=139) nem (88).

Spanyol munkacsoport (89) ismét **IL-12 plazmid vektorral** bejuttatott doxycyclin indukció dependens állatkísérletes génterápiás eredményekről számoltak be **HCC** modellben. A terápia hatására a tumor növekedése regressziót mutatott vagy megállt az állatok 40%-ában.

Német szerzők (90) állatkísérletes modellben arról számoltak be, hogy **adenovírussal** bejuttatott **anti-ABCC2** terápiával a HCC sejtvonalak **kemoszenzitivitása** 12-50x-esre volt **fokozható** doxorubicin, vincristin, cisplatin és etopoziddal szemben.

Nem tumoros betegségek

Több tanulmányban vizsgálták a nem alkoholos steatohepatitis (**NASH**) genetikai hátterét. Japán szerzők (91) arról számoltak be, hogy a phosphatidylethanolamine N-methyltransferase (**PEMT**) V175M variáns allélje fokozza a NASH rizikóját. A variáns allél hordozása esetén ugyanakkor a BMI kisebb volt a vizsgált 107 betegben (OR: 5,79, 12,1% vs 2,3%).

Egy másik, szintén japán munkacsoport (92) a **TNFA** -1031C (38% vs 8,3%) és a -863A (30% vs 5,6%) allél illetve a NASH között mutattak ki kapcsolatot 102 betegben.

Amerikai szerzők (93) korábbi adatokkal összhangban arról számoltak be, hogy a **C282Y** mutációt hordozó NASH-os betegekben (n=126) a **fibrosis súlyosabb**. C282Y mutáció bridging fibrosisos betegek 44%-ában volt kimutatható, míg anélkül csupán a betegek 21%-ában.

Korábbi adatokkal ellentétesen a **CTLA4 A49G** polimorfizmusa **nem mutatott kapcsolatot az autoimmun hepatitis** rizikójával német adatok (94) szerint. A **C318T** variáns allél ugyanakkor **ritkább** volt (14,6% vs 25,7%) a vizsgált 323 **HBV** hepatitiszes és 127 autoimmun hepatitiszes betegben.

Az **autoimmun hepatitis** (AIH) genetikai hátterét vizsgálták a teljes genomra kiterjedő mikroszatellita markerek vizsgálatával japán (95) szerzők is 80 AIH-1-s betegben. Két marker mutatott szignifikáns kapcsolatot a betegség rizikójával (8. chr.: D11S902 és 11 chr.: D18S464). További 7 marker jelenléte mutatott tendenciaszerűen kapcsolatot az AIH-val (D2S367, D6S309, D9S273, D11S1320, D16S423, D17S938, és D18S68).

Német szerzők (96) arról számoltak be, hogy a **TLR7** egy ritka variánsa (c.1.120-T>G) férfi betegekben a **HCV okozta gyulladás** (allél frekvencia 0-1 fokú gyulladás esetén: 9,8% vs 2-4: 3,8%) és **fibrosis** (allél frekvencia 0-1 fokú fibrózis esetén: 11,7% vs 2-4: 3,6%) **szempontjából védő hatással** bír a vizsgált 427 betegben. A cikk folytatásaként (97) a szerzők arról is beszámoltak, hogy egy másik **TLR7 variáns (c.32T)** hordozása esetén az **interferon kezelés kimenetele kedvezőtlenebb**. Szignifikáns különbség azonban csak a nőkben volt kimutatható.

Ugyanez a német munkacsoport (98) arról is beszámolt, hogy a **CTLA4 -318C+49A** haplotípusa **gyakoribb volt a spontán gyógyuló HCV fertőzés** esetén (n=127, 69,5%) a krónikus HCV hepatitiszes betegcsoporthoz képest (n=947, 50,3%).

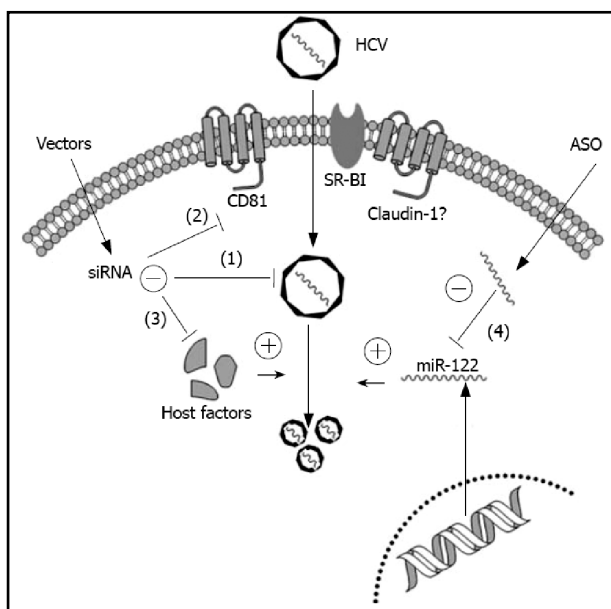
Amerikai szerzők (99)* **peginterferon-ribavirin** kezelés során vizsgálták a májban a **génexpressziós profil** változását. A későbbi rapid responderekben az interferon által stimulált gének (ISG) nagyobb arányban növekedtek a kezelés hatására, mint a későbbi lassú responderekben. Ribavirin előkezelés hatására az interferon által stimulált géncsoport up- míg az interferon hatás gátlásban résztvevő gének down-regulációja volt kimutatható.

Szintén a **HCV fertőzéssel** kapcsolatos megfigyelés, hogy amerikai szerzők (100)* teljes genom analízis során kialakítottak egy **7 génből álló marker csoportot**, ami a **cirrhosis kialakulásának** a valószínűségét nagy pontossággal előrejelezte (AUC 0.73-0.75).

Érdekes megfigyelés, hogy az 5HT receptor1A (**5HT1A**) -1019G variánsa kapcsolatot mutatott a HCV betegekben az antivirális terápia során kialakuló súlyos depressziós epizóddal (OR 2,95, szenzitivitás: 35,9%, specificitás: 84%) a vizsgált 139 kezelt betegben (101).

A small interference RNS alapú HCV ellenes eredményekről részletes összefoglalóban számoltak be holland szerzők (102). A lehetséges támadásokat az 5. ábra mutatja.

Kínai szerzők (103) sikeresen gátolták a **HBV X fehérje RNS átíródását siRNS** kezeléssel.



5. ábra. RNS alapú HCV ellenes kezelési lehetőségek (siRNS: 1. direkt vírus ellenes, 2-3. host faktorokat céloz, sejtfelszíni receptorok, cellularis targetek, 4. miRNS: antiszenz mi RNS, az miRNS májspecifikus kis RNS, ami fontos szerepet tölt be a HCV replikációjában) (102)

Magyar szerzők (104)* korábbi munka folytatásaként **Wilson betegek** génmutációs profiljáról számoltak be 109 betegben. Az előző adatokkal egyezően az **ATP7B H1069Q** mutáció volt a leggyakoribb, a betegek 71%-ában lehetett legalább heterozigóta formában kimutatni. 22 további (köztük 8

eddig nem leírt) mutációt azonosítottak. A Kayser Fleischer gyűrű gyakoribb volt a H1069Q homozigóta betegekben illetve a betegek életkora is magasabb volt a diagnózisukkor.

Érdekes az a megfigyelés (105) is, hogy az újabban a máj rézforgalmának szabályozásában felfedezett **COMMD1** gén hatása is az ATP7B-n keresztül jön létre. A molekula az adatok szerint az **ATP7B stabilitását befolyásolja**. A különböző ATP7B mutációk esetén ez jelentősen csökkenhet (G85V, L492S, G591D és A604P).

Izgalmas megfigyelés, hogy francia szerzők (106) arról számoltak be, hogy a caeruloplasmin gén jelentősen befolyásolja a vas homeosztazist. A **caeruloplazmin** gén **R435X** variánsa a **HFE** gén-mutáció vasfelhalmozódást okozó **hatását fokozta** knockout állatmodellben.

Korábban közölt adatok alapján a **HFE** gén **penetranciája** igen **alacsony** (~1%). Norvég szerzők (107) **nemi különbségeket** mutattak ki. Az általuk vizsgált populációban a C282Y homozigóta férfiakban a cirrhosis prevalenciája 0,2% (35 éves korban) és 10% (65 éves korban) között változott. Ezzel ellentétesen a mutáció szempontjából homozigóta nőkben a cirrhosis összp prevalenciája csupán 0,3% volt.

Német szerzők (108) terhességi cholestasis (**ICP**) genetikai hátterét vizsgálták 52 betegben. Új adat, hogy az **ABCB4 c.711A** allélje (OR: 2,27) és a ritka **intron 5 deléciós** variáns (OR: 14,7) a betegség **súlyos** formájával járt együtt.

A **gyógyszer okozta májkárosodás** genetikai hátterét vizsgálva taiwani szerzők (109) arról számoltak be, hogy az **MnSOD variáns C** allél hordozása mind a bármilyen gyógyszer okozta májkárosodás (OR: 2,44), mind az antituberculoitikum okozta májkárosodás (OR: 2,47) valószínűségét fokozta a vizsgált 115 betegben.

Pancreas

2006-ban számoltak be először arról, hogy egy citoszkeleton scaffolding protein mutációjának (**palladin** gén) kapcsolatot mutat a **hereditár pancreas adenocarcinoma** rizikójával. Az elmúlt évben több ezzel ellentétes eredmény került közlésre angol és kanadai populációkban (110, 111).

Amerikai szerzők (112)* **génchip** vizsgálat során arra hívják fel a figyelmet, hogy az adatok értékelhetőségét tovább nehezíti a **tumoron belül kimutatható génexpressziós heterogenitás**. A daganat centrális és perifériás régiója között 1222 gén expresziójában mutattak ki kapcsolatot pancreas carcinoma mintákban. Az adat egyáltalán nem meglepő, jóllehet a tumoros minták értékelhetőségét igencsak megkérdőjelezzik.

Spanyol szerzők (113) **nem találtak kapcsolatot a dohányzás és a K-ras mutációk gyakorisága között** a vizsgált 107 pancreas adenocarcinomas betegben.

Ezzel ellentétesen amerikai szerzők (114) 83 pancreas adeocarcinomas betegben kapcsolatot mutattak ki a **dohányzás és a plazma K-ras mutációk** gyakorisága között. K-ras mutáció az esetek 32,5%-ában, míg p16 promotor hipermetiláció az esetek 24,6%-ában volt kimutatható.

A **GSTM1, GSTT1 és GSTP1** genotípusok nem mutattak kapcsolatot a pancreas carcinoma rizikójával a vizsgált 352 betegben (115). A túlélés analízis során ugyanakkor a **GSTP1*C** allél hordozókban a **túlélés** szignifikánsan **jobb** volt 5-FU alapú kemoterápiát követően (HR 0,45)

Amerikai szerzők (116) különböző a DNS repairben fontos **XRCC2** és **XRCC3** génpolimorfizmusok és a **pancreas adenocarcinoma** rizikója között kerestek kapcsolatot 468 betegben. Az **XRCC2 188His** allélje a carcinoma rizikóját dohányosokban szignifikánsan fokozta (OR: 2,32-3,42).

Kínai szerzők (117) a **Polo-like kináz 1** gén **RNS interferencián alapuló gátlásával** képesek voltak a **pancreas adenocarcinoma** sejtek **érzékenységét fokozni gemcitabinnal szemben**.

Nem tumoros betegségek

A korábbi években is részletesen vizsgált, a krónikus pancreatitissel kapcsolatot mutató **SPINK** mutációk **funkcionális** hatásait vizsgálták magyar szerzők (118). A D50E, Y54H és a R67C mutációk a

szekréció jelentős csökkenésével jártak együtt, azonban a sejtkompartmentekben kimutathatók voltak, ami a sejten belüli felhalmozódás és degradáció mellett szól. Az N34S és P55S variáns ugyanakkor nem járt együtt a szekréció megváltozásával.

Ugyanezzel a kérdéskörrel foglalkoztak francia szerzők is, hasonló eredménnyel. A SPINK1 mutációkat három kategóriába sorolták; 1. nem befolyásolják a protein expressziót (N34S, P55S), 2. a protein expresszió teljes gátlását okozzák (G48E, D50E, Y54H és R67C), illetve a 3. -intermedier csoport R65Q kb 60%-os expresszió csökkenéssel jár.

Kínai szerzők (119) a **TLR4 D299L** polimorfizmus szerepét vizsgálták 115 akut pancreatitiszes betegben. A **varián allél** jelenléte esetén a **pancreas necrosis** rizikója (OR: 3.31), és ezen belül a **Gram negatív fertőzés** esélye (44% vs. 18%) nagyobb volt.

Irodalom:

* fontos, érdekes közlemény

1. *De Moor MH, Posthuma D, Hottenga JJ, és mtsai:* Genome-wide linkage scan for exercise participation in Dutch sibling pairs. *Eur J Hum Genet.* 2007;15:1252-9.
- 2.* *T Ishii, J Murakami, K Notohara, és mtsai:* Oesophageal squamous cell carcinoma may develop within a background of accumulating DNA methylation in normal and dysplastic mucosa. *Gut* 2007;56:13-19.
3. *Yang SJ, Wang HY, Li XQ, és mtsai:* Genetic polymorphisms of ADH2 and ALDH2 association with esophageal cancer risk in southwest China. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5760-5764.
4. *Tischoff I, Hengge UR, Vieth M, és mtsai:* Methylation of SOCS-3 and SOCS-1 in the carcinogenesis of Barrett's adenocarcinoma. *Gut* 2007;56:1047-53.
5. *Gazvoda B, Juvan R, Zupanic-Pajnic I, és mtsai:* Genetic changes in Slovenian patients with gastric adenocarcinoma evaluated in terms of microsatellite DNA. *EJGH* 2007;19:1082-9.
6. *Zhang FF, Hou L, Terry MB, és mtsai:* Genetic polymorphisms in alcohol metabolism, alcohol intake and the risk of stomach cancer in Warsaw, Poland. *Int J Cancer* 2007;121:2060-4.
7. *García-González MA, Lanás A, Quintero E, és mtsai:* Gastric cancer susceptibility is not linked to pro-and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in whites: a Nationwide Multicenter Study in Spain. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1878-92.
8. *Gu H, Yang L, Tang N, és mtsai:* Association of endothelin-converting enzyme-1b C-338A polymorphism with gastric cancer risk: A case-control study. *Eur J Cancer* 2007 online, PMID: 17977716.
9. *Kaisea M, Miwa J, Suzuki N, és mtsai:* Inducible nitric oxide synthase gene promoter polymorphism is associated with increased gastric mRNA expression of inducible nitric oxide synthase and increased risk of gastric carcinoma *EJGH* 2007;19:139-45.
10. *Szőke D, Molnar B, Solymosi N, és mtsai:* T-251A polymorphism of IL-8 relating to the development of histological gastritis and G-308A polymorphism of TNF- α relating to the development of macroscopic erosion. *EJGH* 2007;19:191-5.
11. *Koskinen LL, Korponay-Szabo IR, Viiri K, és mtsai:* Myosin ixb gene region and gluten intolerance: linkage to coeliac disease and a putative dermatitis herpetiformis association. *J Med Genet* 2007 online, PMID: 18077767.
12. *Cirillo G, Di Domenico MR, Corsi I, és mtsai:* Do MYO9B genetic variants predispose to coeliac disease? An association study in a cohort of South Italian children. *Dig Liver Dis* 2007;39:228-31.
13. *Latiano A, Mora B, Bonamico M, és mtsai:* Analysis of Candidate Genes on chromosomes 5q and 19p in Celiac Disease. *JPGN* 2007;45:180-6.
- 14.* *Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, és mtsai:* Whole-Genome Analysis and HLA Genotyping of Enteropathy-

Type T-Cell Lymphoma Reveals 2 Distinct Lymphoma Subtypes. *Gastroenterology* 2007;132:1902-11.

- 15.* *Vasen HFA, Mösllein G, Alonso A, és mtsai:* Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet* 2007;44:353-62.
- 16.* *Vasen HF, Moeslein G, Alonso A, és mtsai:* Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008 online, PMID: 18194984.
17. *Sulova M., Zidkova K, Kleibl Z, és mtsai:* Mutation analysis of the MYH gene in unrelated Czech APC mutation-negative polyposis patients. *Eur J Cancer* 2007;43:1617-21.
18. *Hes FJ, Nielsen M, Bik EC, és mtsai:* Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut* 2008;57:71-6.
19. *Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM és mtsai:* Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007;71:427-33.
20. *Baert-Desurmont S, Buisine MP, Bessenay E, és mtsai:* Partial duplications of the MSH2 and MLH1 genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Eur J Hum Genet* 2007;15:383-6.
21. *Kastrinos F, Stoffel EM, Balmaña J, és mtsa:* Attitudes toward prenatal genetic testing in patients with familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1284-90.
22. *Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, és mtsai:* High proportion of large genomic deletions and a genotype-phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet* 2007;44:702-9.
23. *Bettstetter M, Dechant S, Ruemmele P, és mtsai:* Distinction of Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Sporadic Microsatellite-Unstable Colorectal Cancer through Quantification of MLH1 Methylation by Real-time PCR. *Clin Cancer Res* 2007;13:3221-8.
24. *Loughrey MB, Waring PM, Tan A, és mtsai:* Incorporation of somatic BRAF mutation testing into an algorithm for the investigation of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Familiar Cancer* 2007;6:301-10.
25. *Talseth BA, Meldrum C, Suchy J, és mtsai:* MDM2 SNP309 T>G alone or in combination with the TP53 R72P polymorphism does not appear to influence disease expression and age of diagnosis of colorectal cancer in HNPCC patients. *Int J Cancer* 2007;120:563-5.
26. *Papp J, Kovacs ME, Olah E:* Germline MLH1 and MSH2 mutational spectrum including frequent large genomic aberrations in Hungarian hereditary non-polyposis colorectal cancer families: Implications for genetic testing. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2727-2732.
- 27.* *Uronis JM, Herfarth HH, Rubinas TC, és mtsai:* Flat colorectal cancers are genetically determined and progress to invasion without going through a polypoid stage. *Cancer Res* 2007;67:11594-600.
- 28.* *Femia AP, Dolara P, Giannini A, és mtsai:* Frequent mutation of Apc gene in rat colon tumors and mucin-depleted foci, preneoplastic lesions in experimental colon carcinogenesis. *Cancer Res* 2007;67:445-9.
29. *Grady WM, Ulrich CM:* DNA alkylation and DNA methylation: cooperating mechanisms driving the formation of colorectal adenomas and adenocarcinomas? *Gut* 2007;56:318-20.
30. *Ogino S, Kawasaki T, Kirkner GJ, és mtsai:* 18q loss of heterozygosity in microsatellite stable colorectal cancer is correlated with CpG island methylator phenotype-negative (CIMP-0) and inversely with CIMP-low and CIMP-high. *BMC Cancer*. 2007 May 2;7:72.
31. *Poynter JN, Figueiredo JC, Conti DV, és mtsai:* Variants on 9p24 and 8q24 are associated with risk of colorectal cancer: results from the Colon Cancer Family Registry. *Cancer Res* 2007;67:11128-32.
32. *Shin SK, Nagasaka T, Jung BH, és mtsai:* Epigenetic and Genetic Alterations in Netrin-1 Receptors

UNC5C and DCC in Human Colon Cancer. *Gastroenterology* 2007;133:1849-57.

33. *Lin YH, Friederich J, Black MA, és mtsai:* Multiple Gene Expression Classifiers from Different Array Platforms Predict Poor Prognosis of Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:498-507.
34. *Hubner RA, Houlston RS:* MTHFR C677T and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 25 populations. *Int J Cancer* 2007;120:1027-35.
35. *Hubner RA, Lubbe S, Chandler I, és mtsai:* MTHFR C677T has differential influence on risk of MSI and MSS colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 2007;16:1072-7.
36. *Bethke L, Webb E, Sellick G, és mtsai:* Polymorphisms in the cytochrome P450 genes CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4, CYP3A5, CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1 and colorectal cancer risk. *BMC Cancer* 2007 Jul 5;7:123.
37. *Gao J, Pfeifer D, He LJ, et al:* Association of NFKBIA polymorphism with colorectal cancer risk and prognosis in Swedish and Chinese populations. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:345-50
38. *Lewander A, Butchi AK, Gao J, et al:* Polymorphism in the promoter region of the NFKB1 gene increases the risk of sporadic colorectal cancer in Swedish but not in Chinese populations. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1332-8.
- 39.* *Jenkins MA, Hayashi S, O'Shea AM, és mtsai:* Pathology Features in Bethesda Guidelines Predict Colorectal Cancer Microsatellite Instability: A Population-Based Study. *Gastroenterology* 2007; 133:48-56.
40. *Malesci A, Laghi L, Bianchi P, és mtsai:* Reduced Likelihood of Metastases in Patients with Microsatellite-Unstable Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:3831-9.
41. *Slattery ML, Wolff RK, Herrick J, és mtsai:* Leptin and leptin receptor genotypes and colon cancer: Gene-gene and gene-lifestyle interactions. *Int J Cancer* 2008;122:1611-7.
42. *Xing LL, Wang ZN, Jiang L, és mtsai:* Matrix metalloproteinase-9-1562C>T polymorphism may increase the risk of lymphatic metastasis of colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4626-4629
43. *Kato S, Iida S, Higuchi T, és mtsai:* PIK3CA mutation is predictive of poor survival in patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2007;121:1771-8.
44. *Tuupanen S, Alhopuro P, Mecklin JP, és mtsai:* No evidence for association of NOD2 R702W and G908R with colorectal cancer. *Int J Cancer* 2007;121:76-9.
45. *PL Lakatos, E Hitre, F Szalay, és mtsai:* Common NOD2/CARD15 variants are not associated with susceptibility or the clinicopathologic characteristics of sporadic colorectal cancer in Hungarian patients. *BMC Cancer* 2007;7:54.
- 46.* *Xavier RJ, Podolsky DK:* Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448:427-43.
47. *Rodríguez-Bores L, Fonseca GC, Villeda MA, és mtsai:* Novel genetic markers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5560-5570.
- 48.* *The Wellcome Trust Case Control Consortium.* Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78.
49. *Tremelling M, Cummings F, Fisher SA, és mtsai:* IL23R Variation Determines Susceptibility But Not Disease Phenotype in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2007;132:1657-64.
50. *Cummings JR, Ahmad T, Geremia A, és mtsai:* Contribution of the novel inflammatory bowel disease gene IL23R to disease susceptibility and phenotype. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13: 1063-8.
51. *Dubinsky MC, Wang D, Picornell Y és mtsai:* IL-23 receptor (IL-23R) gene protects against pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:511-5.

52. Weersma RK, Zhernakova A, Nolte IM, *és mtsai*: ATG16L1 and IL23R Are Associated With Inflammatory Bowel Diseases but Not With Celiac Disease in The Netherlands. *Am J Gastroenterol* 2007 online, PMID: 18047540.
53. Buning C, Schmidt HHJ, Molnar T, *és mtsai*: Heterozygosity for IL23R p.Arg381Gln confers a protective effect not only against Crohn's disease but also ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26: 1025-33.
54. Glas J, Seiderer J, Wetzke M, *és mtsai*: rs1004819 Is the Main Disease-Associated IL23R Variant in German Crohn's disease Patients: Combined Analysis of IL23R, CARD15, and OCTN1/2 Variants. *PLoS ONE* 2007;2:e819.
- 55.* Neurath MF: IL-23: a master regulator in Crohn's disease. *Nature Med* 2007;13:26-28
- 56.* Hampe J, Franke A, Rosenstiel P *és mtsai*: A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet* 2007;39:207-11.
57. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, *és mtsai*: Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet* 2007;39:596-604.
58. Prescott NJ, Fisher SA, Franke A, *és mtsai*: A nonsynonymous SNP in ATG16L1 predisposes to ileal Crohn's disease and is independent of CARD15 and IBD5. *Gastroenterology* 2007;132:1665-71.
59. Cummings JR, Cooney R, Pathan S, *és mtsai*: Confirmation of the role of ATG16L1 as a Crohn's disease susceptibility gene. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:941-6.
60. Roberts RL, Gearry RB, Hollis-Moffatt JE, *és mtsai*: IL23R R381Q and ATG16L1 T300A Are Strongly Associated With Crohn's Disease in a Study of New Zealand Caucasians With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2754-61
- 61.* Libioulle C, Louis E, Hansoul S, *és mtsai*: Novel Crohn disease locus identified by genome-wide association maps to a gene desert on 5p13.1 and modulates expression of PTGER4. *PLoS Genet.* 2007;3:e58.
62. Silverberg MS, Duerr RH, Brant SR, *és mtsai*: Refined genomic localization and ethnic differences observed for the IBD5 association with Crohn's disease. *Eur J Hum Genet* 2007;15:328-35.
63. Raelson JV, Little RD, Ruether A, *és mtsai*: Genome-wide association study for Crohn's disease in the Quebec Founder Population identifies multiple validated disease loci. *PNAS* 2007;104:14747-52.
- 64.* Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, *és mtsai*: Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2007;39:830-2
- 65.* Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, *és mtsa*: The genetics of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2820-31.
66. Massey D, Parkes M: Common pathways in Crohn's disease and other inflammatory diseases revealed by genomics. *Gut* 2007;56:1489-92.
67. Dideberg V, Kristjansdottir G, Milani L *és mtsai*: An insertion-deletion polymorphism in the Interferon Regulatory Factor 5 (IRF5) gene confers risk of inflammatory bowel diseases. *Hum Mol Genet* 2007;16:3008-16.
- 68.* Browning BL, Huebner C, Petermann I *és mtsai*: Has Toll-Like Receptor 4 Been Prematurely Dismissed as an Inflammatory Bowel Disease Gene? Association Study Combined With Meta-Analysis Shows Strong Evidence for Association. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2504-12.
69. Fukuta M, Chen A., Vamadevan AS, *és mtsai*: Toll-Like Receptor-4 Promotes the Development of Colitis-Associated Colorectal Tumors. *Gastroenterology* 2007;133:1869-81.
- 70.* BL Browning, ML Barclay, SA Bingham, *és mtsai*: Gender-stratified analysis of DLG5 R30Q in 4707 Crohn's disease patients and 4973 controls from 12 Caucasian cohorts. *J Med Genet* 2008;45:36-42.

71. *Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, és mtsai.*: Contribution of the NOD1/CARD4 insertion/deletion polymorphism +32656 to inflammatory bowel disease in Northern Europe. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:882-9.
72. *Molnar T, Hofner P, Nagy F, és mtsai.*: NOD1 gene E266K polymorphism is associated with disease susceptibility but not with disease phenotype or NOD2/CARD15 in Hungarian patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2007;39:1064-70.
73. *Kocsis AK, Lakatos PL, Somogyvari F, és mtsai.*: Association of β -defensin 1 Single Nucleotide Polymorphisms with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2007 online, PMID: 17943629
74. *Papp M, Altorjay I, Dotan N, és mtsai.*: 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* 2007 online, PMID: 18047543
75. *Papp M, Altorjay I, Norman GL, és mtsai.*: Sero-reactivity 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;13:984-992.
76. *Delvin SM, Yang H, Ippoliti A, és mtsai.*: NOD2 Variants and Antibody Response to Microbial Antigens in Crohn's Disease Patients and Their Unaffected Relatives. *Gastroenterology* 2007;132:576-86.
77. *Lewis CM, Whitwell SCL, Forbes A, és mtsai.*: Estimating risks of common complex diseases across genetic and environmental factors: the example of Crohn disease. *J Med Genet* 2007;44:689-94.
78. *Konishi K, Shen L, Wang S, és mtsai.*: Rare CpG Island Methylator Phenotype in Ulcerative Colitis-Associated Neoplasias. *Gastroenterology* 2007;132:1254-60.
- 79.* *Mann CD, Neal CP, Garcea G, és mtsai.*: Prognostic molecular markers in hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Eur J Cancer* 2007;43:979-92.
- 80.* *Nishida N, Nishimura T, Nagasaka T, és mtsai.*: Extensive methylation is associated with beta-catenin mutations in hepatocellular carcinoma: evidence for two distinct pathways of human hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2007;67:4586-94.
81. *Yano M, Hamatani K, Eguchi H, és mtsai.*: Prognosis in patients with hepatocellular carcinoma correlates to mutations of p53 and/or hMSH2 genes. *Eur J Cancer* 2007;43:1092-1100.
82. *Lechel A, Holstege H, Begus Y, és mtsai.*: Telomerase Deletion Limits Progression of p53-Mutant Hepatocellular Carcinoma With Short Telomeres in Chronic Liver Disease. *Gastroenterology* 2007;132:1465-75.
- 83.* *Wurmbach E, Chen YB, Khitrov G, és mtsai.*: Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007;45:938-47.
84. *Zhang YJ, Wu HC, Shen J, és mtsai.*: Predicting Hepatocellular Carcinoma by Detection of Aberrant Promoter Methylation in Serum DNA. *Clin Cancer Res* 2007;13:3278-84
85. *Yuan JM, Lu SC, Van Den Berg D, és mtsai.*: Genetic polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genes and risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2007;46:749-58.
86. *Sera T, Hiasa Y, Mashiba T, és mtsai.*: Wilms' tumour 1 gene expression is increased in hepatocellular carcinoma and associated with poor prognosis. *Eur J Cancer* 2008 online, PMID: 18255279
87. *Abu Al-Soud W, Stenram U, Ljungh A, és mtsai.*: DNA of Helicobacter spp. and common gut bacteria in primary liver carcinoma. *Dig Liver Dis* 2007;40:126-31.
88. *Nahon P, Sutton A, Rufat P, és mtsai.*: Liver Iron, HFE Gene Mutations, and Hepatocellular Carcinoma Occurrence in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology* 2008;134:102-10.

89. *Zabala M, Lasarte JJ, Perret C, és mtsai.*: Induction of immunosuppressive molecules and regulatory T cells counteracts the antitumor effect of interleukin-12-based gene therapy in a transgenic mouse model of liver cancer. *J Hepatol* 2007;47:807-15.
90. *Folmer Y, Schneider M, Blum HE, és mtsa.*: Reversal of drug resistance of hepatocellular carcinoma cells by adenoviral delivery of anti-ABCC2 antisense constructs. *Cancer Gene Ther* 2007;14:875-84.
91. *Dong H, Wang J, Li C, és mtsai.*: The phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene V175M single nucleotide polymorphism confers the susceptibility to NASH in Japanese population. *J Hepatol* 2007;46:915-20.
92. *Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, és mtsai.*: Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J Hepatol* 2007;46:1104-10.
93. *Nelson JE, Bhattacharya R, Lindor KD és mtsai.*: HFE C282Y mutations are associated with advanced hepatic fibrosis in Caucasians with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:723-9.
94. *Schott E, Witt H, Pascu M, és mtsai.*: Association of CTLA4 single nucleotide polymorphisms with viral but not autoimmune liver disease. *EJGH* 2007;19:947-51.
95. *Yokosawa S, Yoshizawa K, Ota M, és mtsai.*: A genomewide DNA microsatellite association study of Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *Hepatology* 2007;45:384-90.
96. *Schott E, Witt H, Neumann K, és mtsai.*: A Toll-like receptor 7 single nucleotide polymorphism protects from advanced inflammation and fibrosis in male patients with chronic HCV-infection. *J Hepatol* 2007;47:203-11.
97. *Schott E, Witt H, Neumann K, és mtsai.*: Association of TLR7 single nucleotide polymorphisms with chronic HCV-infection and response to interferon- α -based therapy. *J Virol* 2008;15:71-8.
98. *Schott E, Witt H, Hinrichsen H, és mtsai.*: Gender-dependent association of CTLA4 polymorphisms with resolution of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2007;46:372-80.
- 99.* *Feld JJ, Nanda S, Huang Y, és mtsai.*: Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: Identifying molecular pathways for treatment response. *Hepatology* 2007;46:1548-63.
- 100.* *Huang H, Shiffman ML, Friedman S, és mtsai.*: A 7 gene signature identifies the risk of developing cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46:297-306.
101. *Kraus MR, Al-Taie O, Schafer A, és mtsai.*: Serotonin-1A Receptor Gene HTR1A Variation Predicts Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132:1279-86.
102. *Pan QW, Henry SD, Scholte BJ, és mtsai.*: New therapeutic opportunities for Hepatitis C based on small RNA. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4431-4436.
103. *Jiao J, Cao H, Chen XW, és mtsai.*: Downregulation of HBx mRNA in HepG2.2.15 cells by small interfering RNA. *EJGH* 2007;19:1114-8.
- 104.* *Folhoffer A, Ferenci P, Csak T, és mtsai.*: Novel mutations of the ATP7B gene among 109 Hungarian patients with Wilson's disease. *EJGH* 2007;19:105-11.
105. *De Bie P, Van De Sluis B, Burstein E, és mtsai.*: Distinct Wilson's Disease Mutations in ATP7B Are Associated With Enhanced Binding to COMMD1 and Reduced Stability of ATP7B. *Gastroenterology* 2007;133:1316-26.
106. *Gouya L, Muzeau F, Robreau AM, és mtsai.*: Genetic Study of Variation in Normal Mouse Iron Homeostasis Reveals Ceruloplasmin as an HFE-Hemochromatosis Modifier Gene. *Gastroenterology* 2007;132: 679-86.
107. *Asberg A, Hveem K, Kannelønning K, és mtsai.*: Penetrance of the C28Y/C282Y genotype of the HFE gene. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:1073-7.

108. *Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, és mtsai.*: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007;56:265-70.
109. *Huang YS, Su WJ, Huang YH, és mtsai.*: Genetic polymorphisms of manganese superoxide dismutase, NAD(P)H:quinone oxidoreductase, glutathione S-transferase M1 and T1, and the susceptibility to drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2007;47:128-34.
110. *Zogopoulos G, Rothenmund H, Eppel A, és mtsai.*: The P239S palladin variant does not account for a significant fraction of hereditary or early onset pancreas cancer. *Hum Genet* 2007;121:635-7.
111. *Slater E, Amrillaeva V, Fendrich V, és mtsai.*: Palladin mutation causes familial pancreatic cancer: Absence in European families. *PLoS Med* 2007;4:e164.
- 112.* *Nakamura T, Kuwai T, Kitadai Y, és mtsai.*: Zonal heterogeneity for gene expression in human pancreatic carcinoma. *Cancer Res* 2007;67:7597-604.
113. *Crous-Bou M, Porta M, López T, és mtsai.*: Lifetime history of tobacco consumption and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Pancreas* 2007;35:135-41.
114. *Jiao L, Zhu J, Hassan MM, és mtsai.*: K-ras mutation and p16 and preproenkephalin promoter hypermethylation in plasma DNA of pancreatic cancer patients: in relation to cigarette smoking. *Pancreas* 2007;34:55-62.
115. *Jiao L, Bondy ML, Hassan MM, és mtsai.*: Glutathione S-transferase gene polymorphisms and risk and survival of pancreatic cancer. *Cancer* 2007;109:840-8.
116. *Jiao L, Hassan MM, Bondy ML, és mtsai.*: XRCC2 and XRCC3 Gene Polymorphism and Risk of Pancreatic Cancer. *Am J Gastroenterol* 2007 online, PMID: 17986315.
117. *Yu C, Zhang X, Sun G és mtsai.*: RNA Interference-Mediated Silencing of the Polo-like Kinase 1 Gene Enhances Chemosensitivity to Gemcitabine in Pancreatic Adenocarcinoma Cells. *J Cell Mol Med.* 2008 online, PMID: 18266952.
118. *Kiraly O, Wartmann T, Sahin-Toth M.*: Missense mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause intracellular retention and degradation. *Gut* 2007;56:1433-8.
119. *Gao HK, Zhou ZG, Li Y, és mtsai.*: Toll-like receptor 4 Asp299Gly polymorphism is associated with an increased risk of pancreatic necrotic infection in acute pancreatitis: a study in the Chinese population. *Pancreas* 2007;34:295-8.