

Dr. Lakatos Péter

Semmelweis Egyetem, I. sz. Belgyógyászati Klinika
Budapest

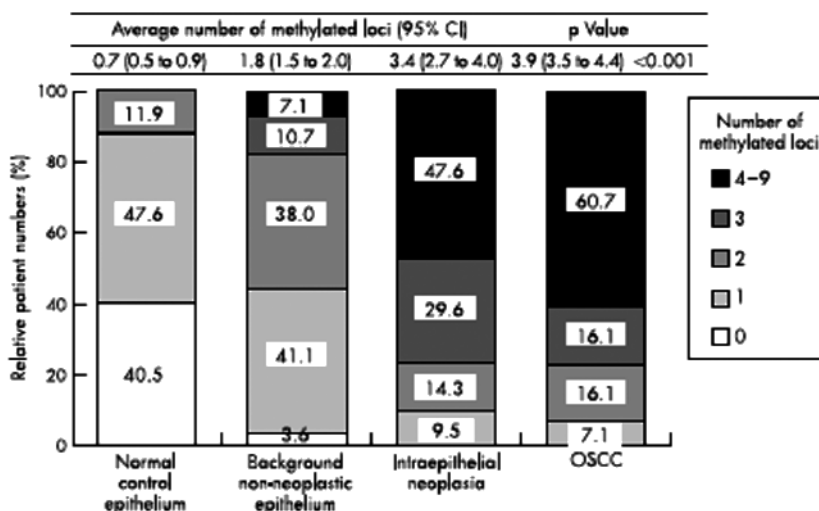
Gasztrointestinalis genetika újdonságai

Összefoglaló

Az elmúlt évben megjelent cikkek jelentős részében a szerzők továbbra is kiterjedt genotípus-fenotípus analízist végeztek a szerzők. A genetikai hibák klinikummal való kapcsolatának mind pontosabb vizsgálatára törekedtek. A gyulladásos bélbetegségek genetikájában ismét jelentősnek tűnő újdonságról számoltak be német szerzők. Ugyanígy érzékelhető volt a kínai tanulmányok még jelentősebb térhódítása. A génterápiás lehetőségekkel (köztük az RNS interferenciával), az alkalmazott vektorokkal és a bejuttatás módjával egyre több munkacsoport foglalkozott és olvashattunk humán közléseket is.

Nyelőcső

Japán szerzők (1*) arról számoltak be, hogy a **nyelőcső 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.



1. ábra A metilációs mintázat megváltozása nyelőcső carcinomában és rákelőző állapotokban

Az **MTHFR** mutációk és a **nyelőcső és gyomor és pancreas carcinoma rizikó** kapcsolatát vizsgálták svéd szerzők metaanalízisükben. Megállapításuk szerint az MTHFR 677TT variáns mindhárom fenti rákféleség rizikóját fokozza.

Német szerzők (2) a DNS repairben fontos **MGMT** gén metilációját vizsgálták 132 nyelőcső carcinomás betegben. A rákok 63,3%-ában, Barrett mucosa 61,5%-ában volt kimutatható hipermetiláció szemben a normál nyálkahártyában észlelt 5,7%-kal. A túléléssel azonban nem volt megfigyelhető kapcsolat.

Kínai szerzők (3) **familiaris nyelőcsőrákokban** vizsgálták a **hMLH3** mutációk gyakoriságát. A tíz vizsgált családból négyben azonosítottak valamilyen mutációt, vagy polimorfizmust.

Amerikai szerzők (4) **génchip** technikával próbálták előrejelezni a **nyelőcsőrákok preoperatív kemoradioterápiájának** a sikerét. A PERP, S100A2 és SPRR3 markerek kombinációjával magas

szenzitivitással és specificitással (>85%) elkülöníthető volt a reagáló és csak részlegesen reagáló csoport.

Amerikai szerzők (5) a **Barrett** és **adenocarcinoma stromális génjeinek** jellegzetes mintázatát vizsgálták génchip segítségével. Megállapításuk szerint a stromális gének expressziós mintázata Barrettben és adenocarcinómában hasonló, ezen változások tehát a carcinogenezis elején jönnek létre.

Holland szerzők (6) **Barrett ablatív kezelés** után vizsgálták az újdonszülődött **nyálkahártyában kimutatható genetikai** eltéréseket 21 betegben (14 Barrett, 4 LGD, 3 HGD). Korábbi adatokkal összhangban az újdonszülött nyálkahártya hordozza a korábbi génmutációs profilt, bár makroszkóposan épek tűnik.

Gyomor és vékonybél

A gyomorrákokkal kapcsolatos genetikai ismereteket amerikai szerzők foglalták össze (7).

Kínai szerzők (8) **lézer mikrodisszekció** és **DNS chip** segítségével vizsgálták a gyomor carcinogenezis korai lépéseit. 10 jelentős up- és 15 down-regulációt észleltek. Négy tumor szupresszor mintázatot mutató gént azonosítottak (OPCML, RNASE1, YES1 és ACK1), melyek expressziója szoros kapcsolatot mutatott a carcinogenezis progressziójával és metasztatizáló képességgel.

Japán szerzők (9) **gyomorrákok (GC)** (n=181) genetikai hátterét vizsgálták. A daganatok 16,5% mutatott mikroszatellita instabilitást (**MSI**). Az **IL-8 25TT** genotípusa fokozta (OR 3,7) az MSI-t mutató rákok rizikóját.

A pancreas daganatok patogenezisében fontos **Her2/neu** amplifikáció fontos **prognosztikus** tényezőnek bizonyult egy kuratív műtét utáni **gyomorrákos** betegcsoportban (n=182)¹⁰. A betegek 15,9%-a mutatott Her2/Neu amplifikációt, az ötéves túlélés aránya szignifikánsan alacsonyabb volt (21,4% vs 63%), az azonos terápia és tumor stádium ellenére.

Kína szerzők (11) a DNS repairben fontos ADPRT és XRCC1 gének különböző polimorfizmusait vizsgálta cardia adenocarcinomákban (n=500). Az ADPRT Ala/Ala illetve az XRCC1 gln/gln genotípus egyaránt fokozta a rákrizikót (OR 2,17 és 1,61). Géndózis hatás is kimutatható volt. A kettős carrierekben a rizikó 6,43x-osra fokozódott.

Korábban is felmerült a COX2 expresszió megváltozásának szerepe a felső gasztrointesztinális carcinogenezisben. Kínai szerzők (12) különböző **COX2 polimorfizmusok** és a **gyomorrák** kapcsolatát vizsgálták. A COX2-1195AA genotípus fokozott rákrizikóval mutatott kapcsolatot (OR: 2,33), ami még kifejezettebb volt H.pylori fertőzéssel (OR: 3,88) vagy dohányzással (OR: 7,02) együtt.

Koreai szerzők (13) 291 korai és előrehaladott **gyomorrákos** mintában vizsgálták meg a **p53 codon 72 polimorfizmus** megoszlását. Az **arg/arg** variáns **gyakoribb volt előrehaladott esetekben** a korai esetekhez képest (39,7% vs 25,8%, p=0,03).

Mexikói szerzők (14) a sokat vizsgált **MTHFR** mutációk szerepét vizsgálták 201 gyomorrákos betegben. A 677TT genotípus a **gyomorrák** fokozott rizikójával mutatott kapcsolatot.

A **primer és szekunder MALT lymphomák** (n=16 és 14) genetikai hátterét vizsgálták osztrák szerzők (15). Adataik alapján primer MALT lymphomában szignifikánsan ritkább volt a t (11;18) (q21;q21) átrendeződés (12,5% vs 57%) illetve gyakoribb a 3-as és 18-as trisomia (81% vs 36%) a szekunder lymphomákhoz képest.

Német szerzők (16) 56 **primer vékonybél adenocarcinomában** és gyomorrákokban genetikai vizsgálata során a gyomorrákoktól különböző mintázatú **hipermetilációt** találtak a **hMLH1** (vékonybél: 23%), **HPP1** (vékonybél 86% vs gyomor 54%), **p16INK4A** (32% vs 10%) és **APC** (48% vs 84%) géneken, mutatva a patogenetikai különbségeket.

Sutter és Fechner (17) a gyomorrákokkal kapcsolatos **génterápiás** eredményeket foglalták össze **review** formájában.

Kínai szerzők (18) arról számoltak be, hogy **cyclin D1 antisense oligonukleotid** kezeléssel sikeresen gátolható volt gyomor carcinoma sejtvonalak növekedése és visszaállítható volt a sejtek kemoszenzitivitása.

Nem tumoros betegségek

Van Oijen és mtsai (19) a **peptikus fekélybetegség** lehetséges genetikai hátterét vizsgálták. Tanulmányukban nem találtak kapcsolatot a **COX A-842G/C50T** polimorfizmus és a peptikus fekélybetegség rizikója között 106 beteg vizsgálata során.

Német szerzők ugyanakkor 599 *Helicobacter pylori*-val (*H.pylori*) fertőzött egyén vizsgálata során kapcsolatot mutattak ki egyes **mátrix metalloproteáz** (MMP-7 181G allél, OR: 1,61 és MMP-9 rs2664538 OR: 2,4) polimorfizmusok és a **gyomorfekély** rizikója között. Megjegyzés: a *H.pylori*s a gyomorban MMP-7 és -9 expresszió fokozódásához vezet.

Japán szerzők (20) a **reflux betegség** hátterét vizsgálták *H. pylori* pozitív és negatív egyéneken. A *H. pylori* pozitív, **IL-1B 511T** homozigóta egyéneken szignifikánsan ritkább volt a reflux betegség gyakorisága (OR: 0,06), ugyanakkor a corpus atrófia jelentősen gyakoribb volt. A szerzők konklúziója szerint az IL-1B allél védő szerepe, legalább is részben a fokozott gyomoratrófián keresztül jön-jöhet létre.

Kínai szerzők (21) az **intesztinális metaplázia** és a *H.pylori* és egyes citokin génpolimorfizmusok kapcsolatát vizsgálták. Tanulmányukban az **IL-1B511T** allél jelenléte és a **vacA m1** baktérium jelenléte közel kétszeresére emelte az intesztinális metaplázia rizikóját (OR: 2 és 1,8, együttesen 5,7).

Kaukázusi és afrikai amerikai betegekben (22) ugyanakkor az **IL1B +3954T** allél és a **multi-fokális atrófiás gastritis** között lehetett kapcsolatot kimutatni (OR: 2,04 és 2,24)

Angol szerzők (23) korábbi adatokkal ellentétesen nem találtak kapcsolatot a **MYO9B** különböző polimorfizmusai és a **coeliakia** között 375 beteg vizsgálata során. Ugyanígy nem találtak kapcsolatot spanyol szerzők (24) a coeliakia és az **NFKB -94ins/delATTG** polimorfizmusa között.

Olasz szerzők (25) ugyanakkor arról számoltak be 187 coeliakias beteg vizsgálata során, hogy a **HLA DQB1*0201** allél **súlyosabb szövettani képpel** jár együtt.

Colon

Colorectális carcinoma (CRC)

Az elmúlt 1-2 év új adatai ismeretében az örökletes **polyposis szindrómák** diagnosztikájában és beosztásában változások történtek. Ezek magyar (26, 27), és angol (28) nyelvű összefoglalóban is publikálásra kerültek. Az egyik lényegesebb változás, hogy a familiáris polyposis (**FAP**) szindrómán belül megkülönböztetésre került, a mind genetikai, mind klinikai értelemben különböző MYH gén asszociált polyposis.

Polyposis syndrome	No. of polyps	Age at polyposis	Polyp/cancer location	Mode of inheritance	Mutation	CRC risk
FAP	>100 to thousands	Teenage years	Diffuse/left colon predominance	Autosomal dominant	Truncating mutation in midportion of APC gene	100%
AFAP	0-500 ^a	20s	Right-sided predominance	Autosomal dominant	Mutation at far 5' or 3' end of APC gene	70%
MAP	5-750	? (mean age at presentation mid-50s)	Diffuse to left predominance	Autosomal recessive	Biallelic mutations in MYH gene	Frequent

^aWide variations in polyp burden within AFAP kindreds has been reported, although most have oligopolyposis (10-100 polyps).

2. ábra A FAP szindróma klinikopatológiai beosztása.

A **MYH asszociált polyposis klinikai jellegzetességeit** vizsgálták német szerzők (29). A 71 biallélikus MYH mutációt hordozó betegben. A betegek attenuált FAP-ra jellemző (80%), vagy atípusos klinikai kép formájában jelentkeztek, duodeális polyposis 18%-ban volt jelen. CRC a diagnóziskor a betegek 50%-ában volt kimutatható, az átlag életkor 48 év volt.

Holland és angol (30) szerzők arról is beszámoltak, hogy már a carcinogenezis **korai** stádiumában gyakori **kromoszómális eltérések** figyelhetők meg a **MYH-asszociált daganatképződés során**.

Vizsgálták (31) a **Peutz-Jeghers szindróma** kialakításáért felelős **LKB1 gén mutációinak** és a rákrizikónak a kapcsolatát 149 betegben. A rákrizikó az életkorral párhuzamosan emelkedett (30 év:

6%, 40év: 18%, 50év: 31%, 60év: 41% és 70év: 67%). Magasabb volt a rákrizikó (általában és gasztrointesztinális vonatkozásban), különösen nőkben a 6-os exon mutációt hordozókban (a **6-os exon** mutációja azonban csak az esetek kis számában fordult elő, így az összefüggés jelentősége nem tisztázott-a referáló megjegyzése).

A **HNPCC** (Hereditær non-polyposis colon cancer) szindróma egy kis százalékában (8/38) holland szerzők bizonyítani tudták a **PMS2** gén mutációjának kóroki szerepét. A klinikai kép autoszomális domináns jellegű, a fenotípus ugyanakkor enyhébb, mint a hMLH1, hMSH2 mutációt hordozó betegekben.

Holland szerzők (32) azt vizsgálták szintén **HNPCC**-s beteganyagon (n=281), hogy immunhisztokémia, vagy MSI analízis jelzi-e pontosabban előre az MLH1, MSH2 és MSH6 mutációkat. Tanulmányukban az immunhisztokémia bizonyult pontosabbnak (szenzitivitás: 88 vs 82%, specificitás 84 vs 70%, PPV 38 vs 23%).

Az elmúlt évhez hasonlóan a német genetikai konzorcium (33*) ismét újdonsággal rukkolt elő. 988 HNPCC beteg vizsgálata során 440 betegben igazoltak MLH1 vagy MSH2 mutációt. Az MLH1 mutáció esetén a vastagbél daganat korábbi életkorban jelentkezett, az új adat azonban, hogy a **rectum carcinomák** aránya magasabb volt a vártnál illetve igen gyakori volt a **gyomorrák**. A szerzők 35 éves kor felett mindezek alapján a gyomorrák szűrését is javasolják.

Magyar vonatkozású (34), hogy debreceni szerzők egy új MSH2 variánst (exon 7, Gln422STOP) azonosítottak egy magyar HNPCC-s családban.

Az elmúlt években ismételten felmerült az a kérdés, hogy a **hiperplasztikus polypusok** klinikailag **mégsem kizárólag benignus elváltozások**. Ezt támasztja alá az a kanadai megfigyelés (35*) is, hogy egyes gének (pl. MINT1,-2, -31, p16, RASSF1, NORE1) gyakori **hipermetilációjáról** ill gyakori **BRAF mutációról** számoltak be hiperplasztikus polypusokban és a proximális colon polypusokhoz közeli nyálkahártyájában.

Ugyanez a munkacsoport (36*) 190 beteg mintájában a **BRAF** ill. **K-ras mutációk** gyakoriságát vizsgálta különböző hiperplasztikus polypusformákban. A BRAF mutációja a különböző hiperplasztikus polypusokban 70-78%-ban fordult elő, főleg proximálisan, míg adenomákban ritka volt. A K-ras mutációk ugyanakkor inkább a kehelysejtben gazdag polypusokban volt kimutatható, főleg distálisan. A szerzők mindezek alapján a léziók polypectomiás eltávolítását javasolják.

A **hiperplasztikus polyposis** (számos hiperplasztikus polyp a proximalis szakaszon) genetikai hátterét vizsgálták kanadai szerzők is a vizsgált 38 családban az MBD4 és MYH mutációk gyakorlatilag nem fordultak elő (37).

Angol szerzők (38) a sporadikus **CRC**-vel kapcsolatba hozható 9-es kromoszómarészlet pozícióját vizsgálták. Kapcsolatot mutattak ki a **9q22.33** és a CRC rizikója között (HLOD 1,23).

Számtalan ellentmondásos tanulmány után ismét közöltek az **MTHFR** és **colon adenoma** rizikóval kapcsolatos adatokat (39). A 677TT genotípus, különösen alacsony folát bevitel mellett fokozott polyp rekurrencia rizikóval járt együtt (OR: 1,66).

264 CRC betegben a policiklikus aromás szénhidrátok lebontásáért felelős citokróm P-450 **CYP1A1** genotípusok kapcsolatát vizsgálták a CRC rizikójával skót szerzők (40). A *2C allél a variáns allél korábbi adatokkal egyezően a rákrizikót tendenciaszerűen fokozta (OR: 1,3), míg a *4 allél protektív faktornak bizonyult.

Szintén ellentmondásos adatok ismertek az **MSI** státusz **prognosztikus** szerepéről sporadikus colorectalis carcinoma-ban (**CRC**). Amerikai szerzők (41) 528 DUKES B2/C CRC beteg vizsgálata során, a korábbi adatokat megerősítve a betegek 18%-ában mutattak ki MSI-H-t, ami kedvező prognosztikus tényezőnek bizonyult (OR: 0,65), különösen diploiditás mellett.

Ennél is árnyaltabban vizsgálták a kérdést spanyol szerzők (42). Tanulmányukban stage II/III CRC-s betegek **MSI státuszának** és a túlélésnek a kapcsolatát a kemoterápia függvényében vizsgálták. Megállapították, hogy **mismatch repair deficiens** (MLH1 és MSH2 expressziót nem mutató) tumorokban az **5-FU alapú kemoterápia a túlélést nem javította** szignifikánsan (89,5% vs 82,4%), míg a nem deficiens daganatokban igen (87,1% vs kemoterápia nélkül: 72,3%).

Érdekes kérdést vizsgáltak amerikai szerzők. Mivel az **MSI** útvonal elméletileg gyorsan daganat kialakulásához vezethet, a szerzők vizsgálták, hogy a polypectomián átesett betegekben a kontroll colonoscopiák közötti időpontban (**“interval cancer”**) észlelt daganatoknak milyen genetikai jellegzetességei vannak. Megállapításuk szerint az interval CRC-kben a vártak megfelelően gyakrabban volt kimutatható MSI (30,4% vs 10,3% sporadikus daganatokban, OR: 3,7) a sporadikus carcinomákhoz képest (43).

Az **MSI státusz** és a **klínikopatológiai jellegzetességek** kapcsolatát vizsgálták amerikai szerzők (44). Korábbi adatokat megerősítve az MSI-H idősebb életkorral (>65 év), rosszul differenciált státusszal, diploiditással mutatott kapcsolatot, míg a disztális tumorokban gyakoribb volt a p53 expresszió.

Japán szerzők (45) 592 beteg vizsgálata során a betegek 9,8%-ában mutattak ki **MSI-H** és 10,5%-ban **MSI-L** státuszt. Közülük 24 gén mutatott különböző MSI státuszt proximális és disztális daganatokban.

Angol szerzők (46) arról is beszámoltak, hogy az **MSI-H**-t mutató betegekben, különösen a flexura lienaristol disztálisan **gyakrabban** kell számolni **metachron** daganatok kialakulásával (9/22 vs 1/71).

Kínai szerzők (47) ugyanakkor arról számoltak be, hogy a viszonylag gyakori **MSH2 1168T** polimorfizmusa (CRC 7,3% és gyomorrák 7,6%) fokozta a CRC és gyomorrák rizikóját, különösen fiatal (<50 év) betegekben (OR: 10,9 és 17,1).

A CpG metilációs fenotípus (**CIMP**) kérdésével foglalkoztak amerikai szerzők (48). Megállapításuk szerint, az MSI-hez hasonlóan a **kvantitatív DNS metilációs analízis** (CACNA1G, CDKN2A (p16), CRABP1, MLH1 és NEUROG1 gének) jelent segítséget a CIMP pontos diagnózisában. A vizsgált 460 daganat közül 17%-ban találtak CIMP fenotípust. A fenotípus jellegzetességeket is pontosabban vizsgálták: a CIMP a női nemmel, MSI státusszal, BRAF mutációkkal és vad K-ras típussal mutatott kapcsolatot.

A patogenezis szempontjából fontos egy másik amerikai munkacsoport (49) hasonló témájú munkája is. Megállapításuk szerint a CIMP-et mutató CRC-k MSI-vel illetve MSI/LOH (loss of heterozygosity)-t nem mutató daganatokkal állt kapcsolatban, megerősítve azt az elképzelést, hogy az **MSI alapja a CIMP**. Ezzel ellentétesen a **krómoszómális instabilitás DNS demetilációval áll kapcsolatban** (50).

Japán szerzők (51) a DNS repair-ben fontos, konzervatív **Poli (ADP-ribóz) polimeráz-1 (PARP-1)** korai **overexpresszióját** figyelték meg a colon carcinogenezis során.

A múlt évhez hasonlóan a **NOD2/CARD15** génmutációk és a sporadikus **CRC** rizikója között vizsgálták a kapcsolatot új-zélandi szerzők 133 betegben. A rákrizikó variáns allél esetén 2,8-szorosan fokozott volt (52).

Korábbi adatokkal összhangban az **APC I1307K** polimorfizmusa gyakori volt CRC-ben **ashkenázi** populációban (12,1%) (53). Klinikopatológiai jellegzetességeket nem tudtak igazolni, de gyakoribb volt a CRC a hordozó betegek elsőfokú hozzátartozóiban.

Amerikai szerzők (54) a korábbi diagnosztikus közlések után CRC műtét utáni követésben használták a **széklet DNS vizsgálatot**. Műtét előtt a teszt 63%-ban volt pozitív, míg adenomákban 26%-ban. Átlagosan 9 hónappal a **műtét után** a detektálható eltérések a székletből eltűntek, ami felveti annak a lehetőségét, hogy a kuratív CRC műtét után a széklet DNS tesztelést alkalmazzák a betegkövetés során.

Japán szerzők (55) **rektális daganatokban** próbálták előrejelezni **génchip** segítségével a **pre-operatív radioterápiára adott választ**. A kiválasztott 33 diszkriminátor gén segítségével a radioterápiára adott várható válasz 82,4%-os pontossággal előrejelezhető volt.

A **CRC-k májmetasztázisának prognosztikus molekuláris markereit** foglalták össze angol szerzők (56).

Amerikai szerzők (57) vizsgálták az aszpirin és **ibuprofen CRC rizikót** befolyásoló hatásának genetikai hátterét. Az ibuprofen CRC rizikót csökkentő hatását befolyásolta az egyén **CYP 2C9** genotípus. A *1*1 genotípus esetén az ibuprofen kedvező hatása kisebbnek mutatkozott.

Olasz szerzők (58) prospektív tanulmányban vizsgálták az **irinotecan**-nal kapcsolatos mellékhatások genetikai hátterét. Korábbi retrospektív adatokkal némileg ellentétesen (ezekben a TA7 allél szerepét találták elsődlegesnek), az **UGT1A1** (TA6) allél volt kapcsolatban a hasmenés, gyengeség, hányás előfordulásával.

Német szerzők (59) **génchip** segítségével vizsgálták 30 CRC, HCC és más humán rákos sejtvonal **kemorezisztenciájának okát gyakori kemoterápiás szerekkel** (5-fluorouracil, cisplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide, methotrexate, mitomycin C, mitoxantrone, paclitaxel, topotecan és vinblastine) **szemben** a szokásos kemoterápiás dózisban. 42-297 kiválasztott marker gén expressziós mintázata alapján a rezisztencia 86%-os pontossággal előrejelezhető volt. A szerzők közreadtak egy listát a 67 leggyakrabban a kemorezisztencia hátterében álló génről.

Spanyol szerzők (60) az **5-FU** alapú **kemoterápia** sikerességének kapcsolatát vizsgálták a timidilát szintáz (**TS**) gén különböző polimorfizmusával 218 **CRC** betegben. A 3R/3R genotípus (HR: 0,38) ill. 1494del6allél (HR: 0,42) jobb kimenetellel mutatott kapcsolatot a két eltérés együttes jelenléte (HR: 0,42) esetén az össz túlélés szintén javult.

Amerikai szerzők (61*) **fázis I** vizsgálatban számoltak be az **artéria hepaticán keresztül bejuttatott rekombináns p53-at expresszáló adenovírus** kezelésben szerzett tapasztalataikról 45 metasztatikus CRC betegben. 29 beteg egyszeri kezelésben, 9 többszöri kezelésben és 7 többszöri kezelés mellett konvencionális kemoterápiában is részesült. A transzfekció sikeres volt, az elvégzett vizsgálatok mind a p53 RNS expresszió mind az apoptózis fokozódását igazolták. A túlélésről nem számoltak be.

Dose (P)	RT-PCR		PCR	
	Liver	Tumor	Liver	Tumor
7.5 × 10 ⁹	38	9	38	0
2.5 × 10 ¹⁰	50	20	33	20
7.5 × 10 ¹⁰	50	33	50	33
2.5 × 10 ¹¹	67	17	67	17
7.5 × 10 ¹¹	100	100	100	100
2.5 × 10 ¹²	83	60	100	60
7.5 × 10 ¹²	60	25	NA	NA
2.5 × 10 ¹³	63	38	NA	NA
7.5 × 10 ¹³	50	0	NA	NA

NA = Tissues not analyzed. Dose is in virus particles (P).

3. ábra adenovírus p53 mRNS és vektor DNS normál májszövetben és tumorokban

Kínai szerzők (62) intratumorálisan bejuttatott **onkolitikus adenovírus vektorral TRAIL és IL-24** kombinált génterápia hatását vizsgálták tumor xenograft modellben. A kezelt átlakok közel 70%-a a követés végén még életben volt, míg a placeboval kezelt állatok mindegyike elpusztult a követés 60. napjára.

Gyulladásos bélbetegségek

A gyulladásos bélbetegségekkel (**IBD**, Crohn betegség: CD, colitis ulcerosa: UC) kapcsolatos genetikai eltérések vizsgálata továbbra is gasztroenterológiai genetikai vizsgálatok egyik kedvelt területe. Számos **összefoglaló közlemény** (63, 64, 65, 66, 67) mellett több újdonságról is beszámolhatunk, melyek jelentősége egyelőre még nem tisztázott.

Az egyik ilyen újdonságról a Science hasábjain számoltak be amerikai szerzők (68*). Az 1p31 kromoszómán elhelyezkedő **IL-23R** gén ritka variánsa (p.Arg381Gln), és további polimorf variánsok (melyek részben fokozták, mások csökkentették a betegség rizikóját) és a **Crohn betegség rizikója** között mutattak ki kapcsolatot 948 illetve 1119 beteg vizsgálata során. A variáns allél esetén a betegség rizikója jelentősen **csökkent** (OR: 0,26).

További új, a Nature Genetics-ben közölt adat, hogy német szerzők (69) 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, az autofagoszóma működésében vesz részt. A SNP kapcsolatot mutatott a **CARD15** génnel.

Európai és amerikai szerzők kapcsolatot mutattak ki a coeliakiával kapcsolatban is vizsgált **MYO9B** különböző SNP-k (köztük rs1545620 és rs1457092) és az UC rizikója között 1197 CD és 1520 UC beteg vizsgálata során (70). Egy norvég (71) vizsgálatban ugyanakkor ezt nem sikerült megerősíteni.

Német szerzők (72) a **humán béta-defenzin 2 gén** (HBD-2) másolatok számának kapcsolatát az IBD rizikójával. Az átlagos másolatok száma 4 volt, míg a három vagy kevesebb másolat colon Crohn betegséggel mutatott kapcsolatot (OR: 3,06).

Érdemes megemlíteni, hogy svéd és ír szerzők arról számoltak be, hogy kapcsolat mutatható ki a xenobiotikumok metabolizmusában fontos **pregnán X receptor** gén (PXR) polimorfizmusok (SNP-23585, OR: 1,62, -24381, OR: 1,50) és a CD között 422 betegben. Érdekességgé az is megemlíthető, hogy kapcsolatot mutattak ki az **angiotenzin-6 AA** polimorfizmusa és a CD rizikója között (OR: 2,38) (73).

Érdemes megemlíteni, hogy hasonlóan távol-keleti adatokhoz a gyakori **NOD2**, a **NOD1** és **ICAM-1** polimorfizmusok nem mutattak kapcsolatot az UC és CD rizikójával **török** betegekben sem (74).

Szintén korábbi skandináv adatokkal egyezően, viszonylag alacsony variáns **NOD2** allél gyakoriságról (SNP 8 és 12 volt csak statisztikailag is különböző) számoltak be **svéd** szerzők (75). A fenotípus-genotípus kapcsolatok korábbiakkal egyeztek (stenotizáló, ileális betegség).

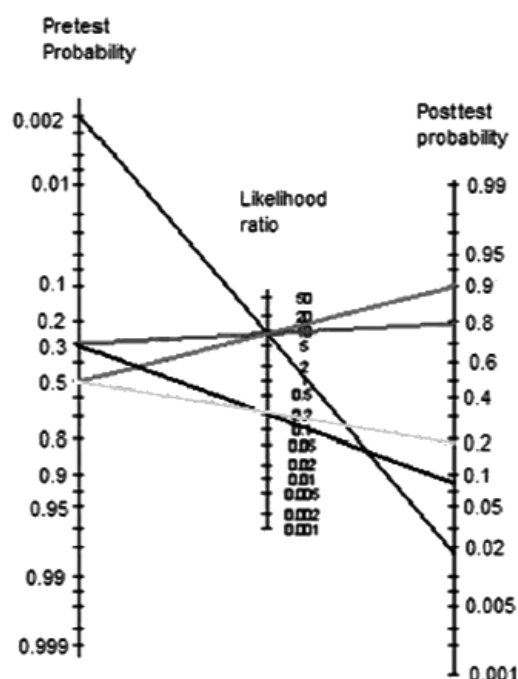
Oostenbrug és mtsai (76) **metaanalízisben**, 7201 IBD beteg és 3720 kontroll személy adatait értékelve erősítette meg a **NOD2** variánsok és a CD kapcsolatát, illetve a már jól ismert összefüggést az ileális, stricturáló betegséggel és a nagyobb sebészeti aránnyal.

A patomechanizmus megértése szempontjából fontos megfigyelés, hogy a **NOD2** mutációt hordozó egyénekben, IBD nélkül is **fokozott** intestinális **permeabilitás** mutatható ki (77).

A **CARD8/TUCAN** gén egy polimorfizmusa (rs2043211, OR: 1,35) és a CD rizikója között mutattak ki kapcsolatot angol szerzők (78). Ugyanebben a vizsgálatban a **NOD2**, **NOD1**, **TNFSF15** és **IBD5** markerek vizsgálatával mennyiben lehet segíteni az IBD diagnózist. A klinikai adatok és a ge-

netikai tesztek alapján számított valószínűségi értékek alapján a diagnózis valószínűségét pontosan meg tudták becsülni.

4. ábra a genetikai tesztek és a klinikum alapján számított diagnosztikus pontosság a genetikai tesztelés előtt és után



Korábbi adatokkal ellentétesen 1791 IBD beteg vizsgálata során nem sikerült megerősíteni, hogy észak-európai (79) és angol (80) betegekben a **NOD1/CARD4 ins/del** mutációja fokozná az IBD rizikóját.

Az elmúlt évhez hasonlóan több tanulmány foglalkozott az **OCTN** gén szerepével CD-ben. Ezek eredménye elentmondásos, amelyet jól jelez, hogy Mark Silverberg (81) a kérdésről írt összefoglaló címében egyenesen azt írja: "OCTNs: Will the real IBD5 gene please stand up?"

Angol szerzők (82) kapcsolatot mutattak ki az **OCTN** variánsok és a Crohn betegség rizikója illetve a gyomor

lokalizáció (36,7% vs. 14,2%) között **gyermek** IBD populációban. Angol szerzők (83) szintén szoros, de csak mérsékelt rizikó fokozódást (OR: 1,3) igazoltak az OCTN TC haplotípus és a CD között 1104 IBD beteg vizsgálata során.

Olasz szerzők (84) korábbi adatokkal összhangban kapcsolatot találtak a TC haplotípus és a CD illetve UC rizikója között (OR: 1,5-1,6). A haplotípus perianalis és stenotizáló-fisztulázó betegséggel volt kapcsolatban.

Ugyanígy az elmúlt egy-két év újdonsága volt a **DLG5** és a IBD kapcsolatának felismerése. Újabb, nagy esetszámú vizsgálatokban angol (85), német (86), norvég (87) és magyar (88) szerzők nem találtak kapcsolatot az R30Q variáns és a CD rizikója között 1148, 668, 476 és 773 beteg vizsgálata során. Magyar adatok alapján a variáns allél kapcsolatban volt a szteroid rezisztenciával (OR: 2,4).

Korábbi ellentétes adatok után, holland (89) és magyar (90) szerzők nem találtak kapcsolatot az **MDR1** gén különböző polimorfizmusai és az IBD rizikója között 781 és 414 beteg vizsgálata során.

Angol szerzők (91) ugyanakkor arról számoltak be, hogy az UC rizikóját egy, a korábbi tanulmányokban azonosított MDR1 C3435T polimorfizmustól független SNP, az **rs3789243** fokozta. Egy további olasz tanulmányban (92) a C3435T allél nem az UC, hanem az ileocolonikus CD rizikóját fokozta (OR: 3,34) 211 UC beteg vizsgálata során.

Tello-Ruiz és mtsai (93) az **IBD6** régióban elhelyezkedő 56 gén 450 SNP-jét és 260 haplotípusát vizsgálta. Nem sikerült klinikailag jelentős kapcsolatot találniuk az IBD rizikója és a fenti SNP-ek között.

Farmakogenetikai összefoglaló jelent meg holland szerzőktől (94). Spanyol szerzők (95) a **szteroid dependencia** genetikai hátterét vizsgálták 245 **IBD**-s betegben. A vizsgált FNF és IL-10 polimorfizmusok közül az alacsony expresszióval járó -1082 AA IL10 variáns allél mind CD-ben, mind UC-ben fokozta a szteroid dependencia esélyét (OR: 3,07 és 3,75).

Olasz szerzők (96) ugyanakkor 92 IBD beteg vizsgálata során nem találtak kapcsolatot az **MTHFR** genotípusok és a **tiopurin toxicitás** között. Holland (97) adatok szerint az **ITPA** (inozin trifoszfát pirofoszfátáz) gén C94A polimorfizmusa (OR: 3,5) és különböző TPMT variánsok (OR: 6,3) mutattak kapcsolatot az azatioprin mellett jelentkező leukopenia rizikójával.

Az etnikai különbségek jelentősége mellett szól, hogy a múlt évi adatokat megerősítve egy további **japán** munkacsoport számolt be arról, hogy a **TNFSF15** polimorfizmusok kapcsolatot mutatnak a **Crohn betegség** rizikójával (98).

Kínai szerzők (99) 84 UC-s betegben vizsgálták a **STAT6** gén G2964S polimorfizmusának szerepét. Korábbi holland adatokkal ellentétesen nem találtak kapcsolatot a betegség rizikója és a variáns allél jelenléte között. Ugyanígy nem volt kapcsolat japán betegekben az **IBD5** polimorfizmusok és az IBD rizikója között 488 betegben (100).

Viszonylag kevés adat ismert a **colitis ulcerosához kapcsolódó colorectalis tumorgenezis** genetikai hátteréről. Korábbi adatokat megerősítve a **kezdeti**-iniciációs stádiumban találták fontosabbnak az **MSI** szerepét japán szerzők (101).

Irritabilis bél szindróma és egyéb

Az **irritabilis bél szindróma (IBS)** hátterét vizsgálták norvég szerzők (102) ikervizsgálatban. A koncordancia monoizigóta testvérpárokban jelentősen magasabb volt (22,4% vs 9,1%), ami alátámasztja genetikai faktorok szerepét.

Amerikai szerzők (103) a korábban felső gasztorintestinális diszpepsziával kapcsolatot mutató **GNB3** gén **C825T** polimorfizmusa és az **irritabilis bél szindróma (IBS)** között kerestek, de nem találtak kapcsolatot.

Érdekességgént megemlíthető, hogy úgy tűnik, hogy egyes genetikai tényezők befolyásolják a **Clostridium difficile (CDC)** okozta hasmenés rizikóját is. Egy amerikai tanulmányban az **IL-8 promotor -251AA genotípusa** a CDC okozta hasmenés rizikóját 3,26-5,5-szeresre fokozta normál ill. nem CDC-s infekciózus hasmenéses betegekhez képest (104).

Máj

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

HBV asszociált **diszplasztikus** és **tumoros** nodulusok elkülönítésében vizsgálta a **hTERT** expresszió szerepét egy koreai munkacsoport (105). A hTERT mRNS expresszió szekvenciális emelkedését figyelték meg, low-grade diszpláziában az esetek 21%-ában, ugyanakkor high grade esetek mindegyikében. High grade diszplázia esetén a minimális expresszió fokozódás a háttér intenzitás 40x-esé volt. A szerzők mindezek alapján hasznosnak tartják a hTERT vizsgálatát.

Ennél kissé bonyolultabb, de eredményes módszert dolgoztak ki amerikai szerzők (106*) 55 candidáns gént vizsgáltak. Egy kiválasztott **20 génből álló expressziós mintázat** alapján nagy biztonsággal meg tudták különböztetni a diszplasztikus nodulusokat és a HCC-t HCV fertőzött betegekben.

A **kromoszómális** eltérések szekvenciáját vizsgálták **HCC**-ben kínai szerzők (107*). Azonosítottak korai-intermedier és késői csoportra jellemző eltéréseket.

Igen jelentős francia szerzők (108*) munkája. Tanulmányukban a **HCC**-ket **genotípus-fenotípus** vizsgálatok alapján **három csoportba** különítették el:

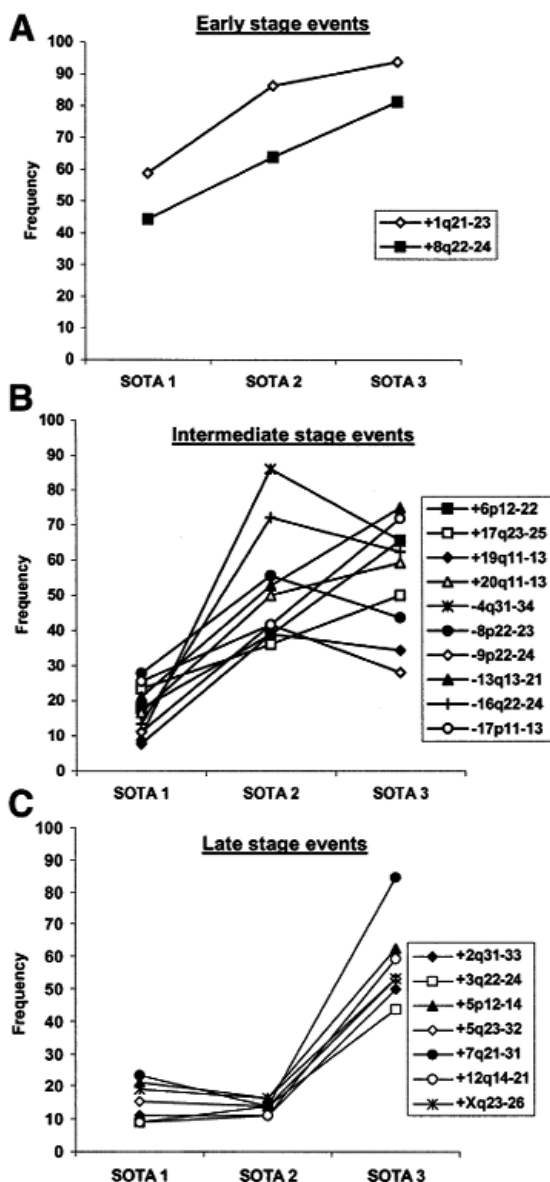
- 1. HNFa** mutáció: jelentős steatosis, citológiai abnormalitások hiánya, gyulladásos infiltrátum hiánya jellemzi.
- 2. b-catenin** mutáció: pseudo-glanduláris elrendeződés, gyakori citológiai eltérések.
- 3. fenti mutációk hiánya:** inflammatorikus infiltráció, FNH, gyakori citológiai eltérések, ductularis reakció, disztrófiás erek.

Ausztrál szerzők (109) a **hepatocarcinogenesis** során észlelt genetikai és epigenetikai eltéréseket foglalták össze.

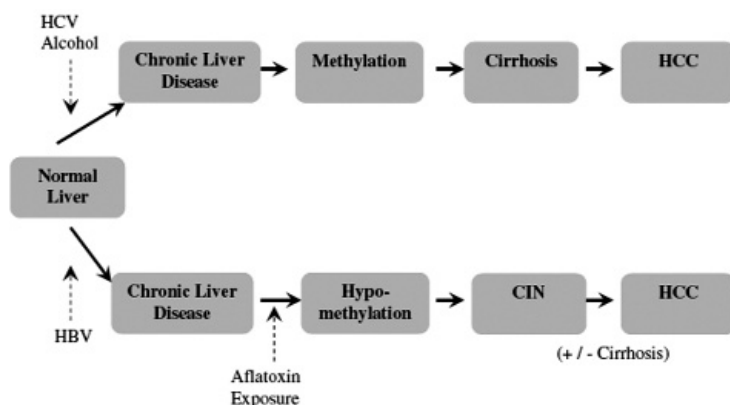
Thorgeirsson munkacsoportja (110) chip segítségével állatmodellben vizsgálta a **HCC** **genesis** során jellegzetes eltéréseket. Fő megállapításuk, hogy az **E2f1** és **c-myc** faktorok **független utakon** vezethetnek a HCC kialakulásához.

Elméleti-patogenetikai jelentőségű, hogy japán szerzők (111) igazolták, hogy a STAT3, apoptózis-rezisztencia és fokozott proliferáció útján, az IL-6 citokin kaskád negatív regulátor génjének (**SOCS3**) **deléciója** fontos szerepet tölthet be a **hepatocarcinogenesis** során.

Francia szerzők (112) a tumor szupresszor hatású **menin** (**MEN1**) gén szignifikáns, méret függő upregulációját észlelték a HCC kialakulása során génchip analízis segítségével. 35 leginkább down-regulációt észleltek leginkább a máj normál funkcióját ellátó génekben, míg 39 upregulációt leginkább a matrix integritásért, post transzkripciós szabályozásért felelős gének mutattak. Kapcsolatot mutattak ki a továbbá **MEN1** expresszió és a kolagén2 (I) expressziója között.



5. ábra Kromoszóma-eltérések HCC-ben



6. ábra A hepatocarcinogenesis lehetséges mechanizmusai

láltak kapcsolatot a **GSTM1** és T1 polimorfizmusok illetve a **HCC** rizikója között 184 beteg és 329kontroll vizsgálata során.

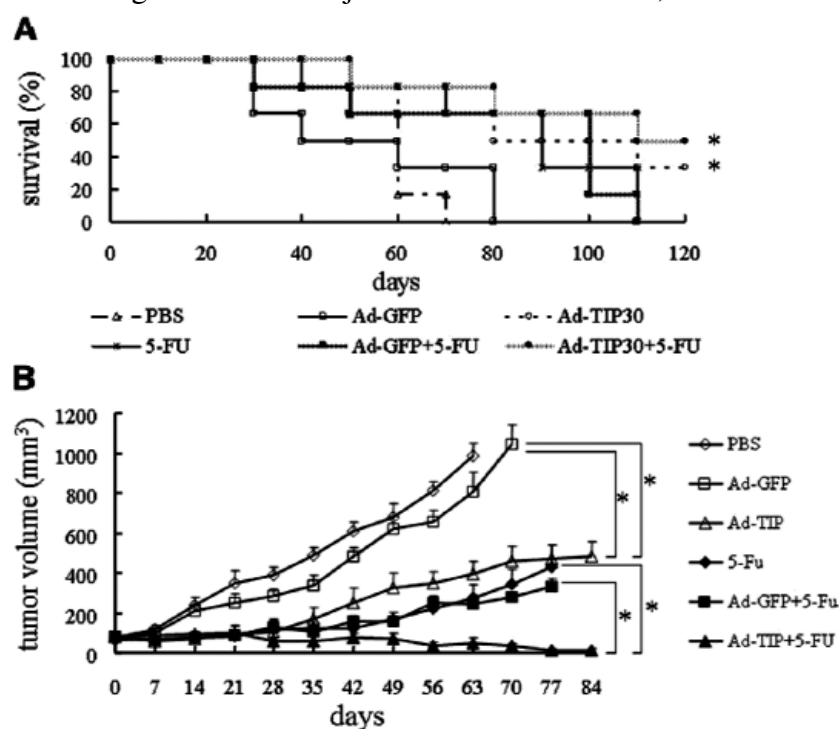
Génterápia: Az egyik legaktívabb munkacsoport (116*) kiváló közleményben foglalta össze az eddig megismert HCC génterápiás lehetőségeket. Az antiangiogenetikus hatású **Kringle1-5** géntranszferrel sikeresen növelhető volt a **túlélés** kísérletes **HCC** modellben (117).

Kínai szerzők (118) arról számoltak be, hogy sikeresen állították vissza hepatoma sejtek **kemorezisztenciáját** **MDR1** ellenes **siRNS** kezeléssel. Állatmodellben **hTERT** **promoter szabályozása alatt álló onkolitikus adenovírus** sikeresen gátolta a HCC xenograftok növekedését (119).

Oszták szerzők (120) az antiapoptotikus hatású **MCL-1** overexpresszióját észlelték HCC betegek 51%-ában. **siRNS** kezeléssel a sejtek apoptózisa fokozódott, túlélési aránya csökkent.

Nagyon érdekes és izgalmas, hogy amerikai szerzők (121) orálisan adott **Salmonella** **DNS vakcinával** sikeresen javították a túlélést AFP expressziót mutató HCC xenograft modellben.

Szintén kínai szerzők (122) számoltak be arról, hogy adenovírus mediálta putatív tumor-szuppresszor hatású **TIP30** géntranszferrel sikeresen gátolható volt **HCC** sejtvonalak növekedése és tumor xenograft modellben javult az állatok túlélése, amit **5FU kombinációs** kezelés tovább javított.



7. ábra TIP30ad és 5FU kombinált kemoterápia hatása a tumor növekedésre és az állatok túlélésére

Spanyol (113) adatok szerint az EGFR ligand **amphiregulin** is fontos szerepet tölthet be a hepatocarcinogenesis során.

Érdekes megfigyelés, hogy a HBV asszociált **HCC** rizikóját három különböző **ösztrogén a receptor polimorfizmus** is befolyásolta kínai betegekben. A rizikó TA repeat H/H esetén 2,66, 29CC esetén 2,31 és PvuII CC esetén 2,19 volt.

Spanyol szerzők (115) megelőző elmentmondásos közlések után nem ta-

Nem tumoros betegségek

Amerikai szerzők **HCV cirrhosisban** vizsgálták a **HFE** mutációk és az **antivirális kezelés kimenetelének** kapcsolatát (123). A betegek 35%-ában igazoltak valamilyen HFE variánst. Érdekes módon ugyanakkor a terápia sikere a mutációval rendelkező betegekben nagyobb volt (H63D: end-of treatment: 40 vs 29%, tartós válasz: 20 vs 14.4%).

Szintén amerikai szerzők (124) **génchip** segítségével vizsgálták a **HCV-s** betegek jellegzetes génexpressziós profilját. Megállapításuk szerint az általuk megfigyelt mintázatok segíthetnek a **progresszió előrejelzésében**, a nagyobb rizikójú betegek kiválasztásában.

Indiai szerzők (125) 252 beteg vizsgálata során nem tudták megerősíteni azt a korábbi megfigyelést, hogy a **CCR5Δ32** mutációja kapcsolatban állna a **HCV hepatitis rizikójával** és a **terápiás kimenetellel**. Egy lényeges különbség azonban, hogy az indiai betegek döntő többsége (89,4%) 3-as genotípusú HCV infekciót akvirált, ami részben magyarázhatja a különbséget-a referáló megjegyzése.

Olasz szerzők (126) a **HCV asszociált non-Hodgkin lymphoma** genetikai hátterét vizsgálták 142 NHL/HCV-, 108 NHL/HCV+, 120 HCV és 110 kontroll személyben. Az **IL-10 -1082GG** polimorfizmusa az NHL/HCV+ betegekben mindhárom további csoporthoz képest gyakoribb volt (OR: 2,88-2,99), ugyanakkor a polimorfizmus jelenléte esetén a lymphoma klinikailag gyakrabban volt indolens (OR: 4,97).

Koreai szerzők (127) 412 **HBV** fertőzött egyén során azonosítottak két a **perzisztáló fertőzéssel** kapcsolatot mutató mutációt. Gyakoribb volt a krónikus fertőzés **-592A IL10** (12,7% vs 7,5%) és **-308G/-238G TNFa** haplotípus esetén.

Érdekes megfigyelés, hogy **PSC**-ben, svéd adatok (128) szerint a **szteroid és xenobiotikum receptor** gén (**SXR**) egyes funkcionális polimorfizmusai kapcsolatot mutattak a betegség lefolyásával. A túlélés csökkent, a halál ill. transzplantáció szükségének rizikója nőtt bizonyos polimorfizmusok jelenléte esetén (RRrs6785049: 1,7; RRrs1054190: 3,1 és RRrs3814058: 2,2). A betegség rizikójával azonban a fenti polimorfizmusok nem mutattak kapcsolatot a 327 beteg vizsgálata során.

A **CD-re hajlamosító génmutációk** (CARD15, TLR-4, CARD4, SLC22A4, SLC22A5, DLG5 és MDR1) azonban nem fokozták a **PSC** rizikóját 365 svéd **PSC**-s betegben (129). A vizsgálat szépséghibája, hogy ezek a mutációk az észak európai **IBD** betegekben amúgy is ritkábbak, ill. hogy a betegek 80%-a **UC**-s volt, így gyakorlatilag az adatok az **UC-PSC**-s betegek vonatkoznak és nem a **PSC**-re- a referáló megjegyzése. Ugyanez a munkacsoport (130), ugyanebben a beteganyagban vizsgálta a **MadCAM-1** és **ICAM-1** polimorfizmusok szerepét is **PSC**-ben. Korábbi adatokkal ellentétesen nem találtak kapcsolatot az előbbi gének különböző polimorfizmusai (köztük az **ICAM E469E**) és a **PSC** rizikója illetve prognózisa között.

Szintén a **PSC** genetikai hátterét vizsgálták holland szerzők (131). A **CC-kemokin receptor5** (**CCR5**) d32 mutációja a **PSC** rizikóját csökkentette (6,8% vs 12,2%).

Szintén nem találtak kapcsolatot a **PSC** rizikója és a **CD28/CTLA4/ICOS** gének különböző polimorfizmusai között 144 beteg vizsgálata során norvég szerzők (132).

Az **alkoholos hepatitis** genetikai hátterét kutatták francia szerzők (133). 134 beteg vizsgálata során a különböző **TNFa** és **IL-10 polimorfizmusok** korábbi adatokkal összhangban nem voltak kapcsolatban az alkoholos májbetegség rizikójával ill. súlyosságával.

Korábbi adatoknak némileg ellentmond, hogy angol alkoholos májbetegségeknél a betegség súlyossága nem volt kapcsolatban a **HFE** mutációkkal (134). Igaz ugyan, hogy a progresszió gyorsaságát nem vizsgálták-a referáló megjegyzése.

Az **alkoholos és nem-alkoholos májbetegség** genetikai hátterét Day foglalta össze a **Liver International** hasábjain (135).

Primer biliaris cirrhosis (PBC) genetikai hátterét vizsgálták angol és olasz szerzők (136). Tanulmányukban 492 **PBC** beteg vizsgálata során mind angol, mind olasz betegekben a betegség fokozott rizikójával mutatott kapcsolatot a **HLA-DRB1*0801** (OR angol: 3,05, OR olasz: 3,15). Ezzel szemben a **DRB1*13** allél protektív tényező volt mindkét beteganyagban (OR 0,65 és 0,25).

Olasz szerzők (137) arról is beszámoltak, hogy egy bizonyos **MRP2 mutáció** (V1188E) jelenléte gyakoribb volt **pruritus** esetén (19,5% vs 7,8%, OR 2,51).

Egyes állatfajok réztoxikációjában fontos szerepet tulajdonítanak a **MURR1** génnek. Olasz szerzők (138) **Wilson betegségben** ugyanakkor 72 beteg vizsgálata során nem tudtak kimutatni kapcsolatot a betegség rizikója és a **MURR1** génmutációk előfordulása között.

Az elmúlt években jelentős számú közlemény foglalkozott a **haemochromatosis** genetikájával. Ezekkel összhangban a **C282Y/H63D** **kapcsolt heterozigóták** klinikai jelentőségét vizsgálva ausztrál szerzők (139) **enyhe klinikai képet** találtak, mely ugyan mutat vasraktározásra utaló laboreltéréseket, de alkohol/súlyos diabetes nélkül nem vezetett progresszív májbetegséghez.

Kiemelkedően magas mutációs arányról (**UGT1A1 (TA)7TAA**, 76/95=80%) számoltak be **indiai** szerzők **Gilbert** szindrómában (140).

Érdekes és a cholestatikus betegségek patogenezisében fontos megfigyelés, hogy francia szerzők (141) **PFIC1** (progresszív intrahepatikus cholestasis) betegek májtranszplantáció során vett májmintáiban vizsgálták az **epe- és xenobiotikumok kiválasztásáért felelős génexpressziós** változásokat. Megállapításuk szerint a cholangiocytákban az FXR, SHP, CYP7A1, ASBT gének expressziója a normálhoz képest több mint 90%-kal csökkent PFIC1-PFIC2 és biliaris atresia esetén, míg az ATP8B1 és CFTR expresszió 80%-os csökkenése a PFIC1-re specifikus eltérés volt.

A **diclophenac** okozta hepatotoxicitás genetikai hátterét vizsgálták angol szerzők. Az **UGT2B7*2** allél gyakoribb volt hepatotoxicitás mellett, a kontroll csoportokhoz képest (OR 6,3 és 7,7) (142).

Lyons és Wittenburg (143) összefoglaló közleményben számoltak be az **epekőképződéssel** kapcsolatos genetikai ismeretekről.

A **fibrogenézissel** kapcsolatos génexpressziós eltéréseket vizsgálták kínai szerzők (144) állatkísérletben. A **MAPK** út 15 génjének jelentős upregulációját észlelték a fibrogenesis során.

Amerikai szerzők (145) érdekes génterápiás próbálkozásról számoltak be. **iNOS adenovirális géntranszferrel** sikeresen kivédtek a **post-transzplantációs funkciózavarok** egy részét és javulta a túlélés is állatkísérletben.

Pancreas

Amerikai szerzők (146) a **pancreas adenocarcinoma** genetikai hátterét vizsgálták **DNS chip** segítségével. A vizsgált 22283 szekvencia közül 649 underexpressziót észleltek. Köztük a metiláció megváltozásával 118 volt kapcsolatba hozható. A szerzők 7 olyan új, a **RELN** úthoz (a RELN expressziója pancreas carcinoma sejtek fokozott motilitásával invazításával és kolónia formációjával jár együtt-a referáló megjegyzése) tartozó metilációs targetet azonosítottak, amelyeknek a szerzők jelentőséget tulajdonítanak a pancreas daganat diagnózisában és terápiájában.

Német szerzők (147) a **mikroRNS** expressziós mintázat jellegzetes megváltozásáról számoltak be pancreas adenocarcinomákban. 26 expressziós különbséget mutattak ki, a -217 és -196a miRNS expressziója volt a leginformatívabb a normál pancreas szövet, krónikus pancreatitis és adenocarcinoma elkülönítésében.

Japán szerzők (148) arról számoltak be, hogy a **pancreas nedvből** kimutatott **SARP2 metiláció** szenzitív módszer a pancreas carcinoma detektálására (pozitivitás carcinomában 85%- 28/33, IPMN 82%- 9/11, és krónikus pancreatitis 26%- 5/19).

A klinikum számára is fontos megfigyelés, hogy reszekábilis **pancreas carcinomák patológiailag tumormentes reszekciós széli** területein **kimutatott K-ras mutáció** esetén a túlélés jelentősen rosszabb. Amerikai szerzők (149*) anyagában a 37 pozitív beteg túlélése átlagosan 15 hónap volt, szemben a negatív betegekben talált 55 hónappal (HR: 2,8).

Olasz szerzők (150) ugyanakkor arról számoltak be, hogy a **szöveti K-ras** mutációt nem tudja megbízhatóan jelezni a **vérből** történő detektálás.

Szintén a **túléléssel** kapcsolatos megfigyelés, hogy reszekábilis, kombinált kemoterápiában részesült **pancreas carcinomás** betegek túlélése előrejelezhető volt a RecQ1 A159C, RAD54L C157T,

XRCC1 R194W és ATM T77C variánsok kombinált vizsgálatával. A variánst nem hordozó betegekben a túlélés 62,1 hónap, míg 1, 2 és 3 variáns esetén 27,5, 14,4 és 9,9 hónap volt (151).

Szintén **rossz prognosztikus tényezőnek** bizonyult a p53-indukált G2 stop pontra ható **Reprimo gén metilációja**, ami az esetek 60%-ában, PanIN-ek 30%-ában volt kimutatható (152).

Az intraductális mucinosus neoplasia (**IPMN**) genetikai jellegzetességeit vizsgálva, korábbi adatokkal összhangban amerikai szerzők (153) arról számoltak be, hogy a **BRAF** génmutációk hozzájárulhatnak a tumoros átalakuláshoz, de ezek jelentősége elmarad a K-ras-étól.

Olasz szerzők (154) nem találtak kapcsolatot **pancreas adenocarcinoma** és egyes **GT1A7, UGT1A9, ARP, SPINK1** és **CFTR** polimorfizmusok között.

Telomeráz ellenes T-sejtekkel kezelték **pancreas carcinoma** sejtvonalakat és tumor xenograftot német szerzők (155). Az állatok túlélése kis mértékben javult.

Korábbi adatokkal összhangban, japán szerzők az **adenovírus vektorral** bejuttatott **NK4** gén és **gemcitabin** kombinációjával sikeresen meghosszabbították a túlélést pancreas carcinoma xenograft modellben (156).

Japán szerzők (157) sikeresen alkalmazták **HIF1 α** (hypoxia inducible factor1a) gén **ellenes siRNS** kezelést hepatobiliáris és pancreas carcinoma sejtvonalakon.

Nem tumoros betegségek

Kínai szerzők (158) a **súlyos akut pancreatitis prognózisát** próbálták előrejelezni. A több vizsgált paraméter közül egyedül a **10. napon mért HLA-DR expresszió** szintje mutatott kapcsolatot a késői mortalitással, a klinikai score rendszerek illetve CRP nem.

Elméleti megfontolások alapján is érdekes kérdést vizsgáltak német szerzők (159). Idiopathias **krónikus pancreatitisben (ICP)** (n=170, 19 család) vizsgálták a különböző **SPINK** és calcium szenzor (**CASR**) gén mutációk jelentőségét. **SPINK** mutáció 61%-ban, míg **CASR** variáns az esetek 34,7%-ban volt kimutatható. Eredményeik alapján megállapítható volt, hogy a különböző **CASR** mutációk (különösen az R896H) hozzájárulhatnak a **SPINK** mediálta pancreatitis kialakulásához. Klinikai betegség csak valamely **CASR** és **SPINK N34S** mutáció együttes jelenlétében volt kimutatható.

Indiai szerzők (160) a **cathepsin B (CTSB)** mutációk kapcsolatát vizsgálták a **trópusi pancreatitis**-vel. Két betegcsoportban is megerősítették, hogy a Leu26Val ill. további 3 polimorfizmus a trópusi pancreatitis rizikóját közel megduplázza (OR: 2,1-2,15). A polimorf allélek kapcsolatban álltak a **SPINK N34S** variáns alléllal is, önmagában, **SPINK** mutáció nélkül is csak az említett Leu26Val variáns fokozta a pancreatitis rizikóját. Az angiotenzin konvertáz gén (**ACE**) **ins/del mutációja** ugyanakkor nem fokozta a trópusi pancreatitis rizikót (161).

Inkább kutatási szempontból fontos, hogy amerikai szerzők (162) az **R122H tripszinogén mutációt** hordozó gén transzgenikus expressziójával **hereditár pancreatitis állatmodellt** hoztak létre. Amerikai szerzők (163) nem találtak kapcsolatot az **MCP-1 -2518A/G** polimorfizmusa és a **krónikus pancreatitis** rizikója között.

Irodalom:

- 1*. 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.
2. Baumann S, Keller G, Puhlinger F és mtsai: The prognostic impact of O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) promotor hypermethylation in esophageal adenocarcinoma. Int J Cancer 2006;119:264-8.

3. Liu HX, Li Y, Jiang XD, Yin HN, et al: Mutation screening of mismatch repair gene Mlh3 in familial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12:5281-5286.
4. Luthra R, Wu TT, Luthra MG, és mtsai: Gene Expression Profiling of Localized Esophageal Carcinomas: Association With Pathologic Response to Preoperative Chemoradiation. *J Clin Oncol* 2006; 24:259-267.
5. Hao Y, Triadafilopoulos G, Sahbaie P és mtsai: Gene Expression Profiling Reveals Stromal Genes Expressed in Common Between Barrett's Esophagus and Adenocarcinoma. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:925-933
6. Hage M, Siersema PD, Vissers KJ és mtsai: Genomic analysis of Barrett's esophagus after ablative therapy: Persistence of genetic alterations at tumor suppressor loci. *Int J Cancer* 2006;118:155-60.
7. Hamilton JP, Meltzer SJ.: A Review of the Genomics of Gastric Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:416-25.
8. Wang L, Zhu JS, Song MQ, és mtsai: Comparison of gene expression profiles between primary tumor and metastatic lesions in gastric cancer patients using laser microdissection and cDNA microarray. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6949-6954.
9. Shirai K, Ohmiya N, Taguchi A és mtsai: Interleukin-8 gene polymorphism associated with susceptibility to non-cardia gastric carcinoma with microsatellite instability. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1129-35.
10. Park DH, Yun JW, Park JH és mtsai: HER-2/neu Amplification Is an Independent Prognostic Factor in Gastric Cancer. *Dig Dis Sci* 2006;51:1371-9.
11. Miao X, Zhang X, Zhang L és mtsai: Adenosine Diphosphate Ribosyl Transferase and X-Ray Repair Cross-Complementing 1 Polymorphisms in Gastric Cardia Cancer. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:420-427.
12. Liu F, Pan K, Zhang X és mtsai: Genetic Variants in Cyclooxygenase-2: Expression and Risk of Gastric Cancer and Its Precursors in a Chinese Population. *GASTROENTEROLOGY* 2006;130:1975-1984.
13. Yi SY, Lee WJ.: A p53 genetic polymorphism of gastric cancer: Difference between early gastric cancer and advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6536-6539.
14. Lacasana-Navarro, Galvan-Portillo M, Chen J, Lopez-Cervantes M és mtsai: Methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism and gastric cancer susceptibility in Mexico. *Eur J Cancer* 2006;42:528-33.
15. B Streubel, G Seitz, M Stolte és mtsai: MALT lymphoma associated genetic aberrations occur at different frequencies in primary and secondary intestinal MALT lymphomas. *Gut* 2006;55:1581-1585.
16. Brucher1 BLDM, Geddert H, Langner C és mtsai: Hypermethylation of hMLH1, HPP1, p14ARF, p16INK4A and APC in primary adenocarcinomas of the small bowel. *Int J Cancer* 2006;119:1298-1302.
17. Sutter AP, Fechner H.: Gene therapy for gastric cancer: Is it promising? *World J Gastroenterol* 2006; 12 (3): 380-387.
18. Shuai XM, Han GX, Wang GB és mtsai: Cyclin D1 antisense oligodeoxynucleotides inhibits growth and enhances chemosensitivity in gastric carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1766-1769.
19. Van Oijen MGH, Laheij RJF, Koetsier M és mtsai: Effect of a Specific Cyclooxygenase-Gene Polymorphism (A-842G/C50T) on the Occurrence of Peptic Ulcer Hemorrhage. *Dig Dis Sci* 2006;51: 2348-2352.
20. T Ando, E M El-Omar, Y Goto, és mtsai: Interleukin 1B proinflammatory genotypes protect against gastro-oesophageal reflux disease through induction of corpus atrophy. *Gut* 2006;55:158-164.
21. Leung WK, Chan MCW, To KF és mtsai: H. pylori Genotypes and Cytokine Gene Polymorphisms Influence the Development of Gastric Intestinal Metaplasia in a Chinese Population. *Am J Gastroenterol* 2006;101:714-720.
22. Zabaleta J, Camargo MC, Piazuolo MB és mtsai: Association of Interleukin-1 β Gene Polymorphisms with Precancerous Gastric Lesions in African Americans and Caucasians. *Am J Gastroenterol* 2006;101:163-171.

23. KA Hunt, AJ Monsuur, WL McArdle és mtsai: Lack of association of MYO9B genetic variants with coeliac disease in a British cohort. *Gut* 2006;55:969-972.
24. Rueda B, Nunez C, Lopez-Nevot MA és mtsai: Functional polymorphism of the NFKB1 gene promoter is not relevant in predisposition to celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:420-3.
25. Jore RD, Frau F, Cucca F és mtsai: HLA-DQB1*0201 homozygosity predisposes to severe intestinal damage in celiac disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:48-53.
26. Lakatos PL, Lakatos L.: A hereditár és sporadikus colorectalis daganatok genetikája és a genetikai ismeretek jelentősége a mindennapi gyakorlatban – I. *Orv Hetil* 2006;147:363-9.
27. Lakatos PL, Lakatos L.: A hereditár és sporadikus colorectalis daganatok genetikája és a genetikai ismeretek jelentősége a mindennapi gyakorlatban – II. *Orv Hetil* 2006;147:449-56.
28. Maple JT, Boardman LA.: Genetics of colon polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4: 831-5.
29. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H és mtsai: MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer* 2006;119:807-14.
30. Cardoso J, Molenaar L, de Menezes RX és mtsai: Chromosomal Instability in MYH- and APC-Mutant Adenomatous Polypos. *Cancer Res* 2006; 66: 2514-9.
31. H Mehenni, N Resta, JG Park és mtsai: Cancer risks in LKB1 germline mutation carriers. *Gut* 2006;55:984-990.
32. RC Niessen, MJW Berends, Y Wu, és mtsai: Identification of mismatch repair gene mutations in young patients with colorectal cancer and in patients with multiple tumours associated with hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Gut* 2006;55:1781-1788.
- 33*. Goecke T, Schulmann K, Engel C és mtsai: Genotype-Phenotype Comparison of German MLH1 and MSH2 Mutation Carriers Clinically Affected With Lynch Syndrome: A Report by the German HNPCC Consortium. *J Clin Oncol* 2006; 24:4285-4292.
34. Tanyi M, Olasz J, Lukács G, és mtsai: Pedigree and genetic analysis of a novel mutation carrier patient suffering from hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1192-1197
- 35*. P Minoo, K Baker, R Goswami, és mtsai: Extensive DNA methylation in normal colorectal mucosa in hyperplastic polyposis. *Gut* 2006;55:1467-1474.
- 36*. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R és mtsai: High Prevalence of Sessile Serrated Adenomas With BRAF Mutations: A Prospective Study of Patients Undergoing Colonoscopy. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:1400-1407.
37. Chow E, Lipton L, Lynch E és mtsai: Hyperplastic Polyposis Syndrome: Phenotypic Presentations and the Role of MBD4 and MYH. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:30-39.
38. Kemp ZE, Carvajal-Carmona LG, Barclay E és mtsai: Evidence of Linkage to Chromosome 9q22.33 in Colorectal Cancer Kindreds from the United Kingdom. *Cancer Res* 2006; 66: 5003-6.
39. Martinez ME, Thompson P, Jacobs ET és mtsai: Dietary Factors and Biomarkers Involved in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Genotype-Colorectal Adenoma Pathway. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:1706-1716.
40. Little J, Sharp L, Masson LF és mtsai: Colorectal cancer and genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1: A case-control study in the Grampian region of Scotland. *Int J Cancer* 2006;119:2155-64.
41. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC és mtsai: Prognostic Impact of Microsatellite Instability and DNA Ploidy in Human Colon Carcinoma Patients. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:729-737.
42. R Jover, P Zapater, A Castells és mtsai: Mismatch repair status in the prediction of benefit from adjuvant fluorouracil chemotherapy in colorectal cancer. *Gut* 2006;55:848-855.
43. Sawnhey MS, Farrar WD, Gudiseva S és mtsai: Microsatellite Instability in Interval Colon Cancers. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:1700-1705.
44. Sinicrope FA, Rego RL, Foster N és mtsai: Microsatellite Instability Accounts for Tumor Site-Related

- Differences in Clinicopathologic Variables and Prognosis in Human Colon Cancers. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2818-2825.
45. Watanabe T, Kobunai T, Toda E és mtsai: Distal Colorectal Cancers with Microsatellite Instability (MSI) Display Distinct Gene Expression Profiles that Are Different from Proximal MSI Cancers. *Cancer Res* 2006;66:9804-8.
 46. DA Lawes, T Pearson, S SenGupta és mtsai: Is MSI-H of value in predicting the development of metachronous colorectal cancer? *Eur J Cancer* 2006; 42:473-6.
 47. Fan Y, Liu X, Zhang H és mtsai: Variations in exon 7 of the MSH2 gene and susceptibility to gastrointestinal cancer in a Chinese population. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;170:121-8.
 48. S Ogino, M Cantor, T Kawasaki és mtsai: CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut* 2006;55:1000-1006.
 49. Goel A, Nagasaka T, Arnold CN és mtsai: The CpG Island Methylator Phenotype and Chromosomal Instability Are Inversely Correlated in Sporadic Colorectal Cancer. *GASTROENTEROLOGY* 2007;132:127-138-
 50. Rodriguez J, Frigola J, Vendrell E és mtsai: Chromosomal Instability Correlates with Genome-wide DNA Demethylation in Human Primary Colorectal Cancers. *Cancer Res* 2006; 66: 8462-8.
 51. Nosho K, Yamamoto H, Mikami M és mtsai: Overexpression of poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) in the early stage of colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer* 2006;42:2374-81.
 52. Roberts RL, Gearry RB, Allington MDE és mtsai: Caspase Recruitment Domain-Containing Protein 15 Mutations in Patients with Colorectal Cancer. *Cancer Res* 2006; 66: 2532-5.
 53. Locker GY, Kaul K, Weinberg DS és mtsai: The I1307K APC polymorphism in Ashkenazi Jews with colorectal cancer: clinical and pathologic features. *Cancer Genet Cytogenet* 2006;169:33-8.
 54. Syngal S, Stoffel E, D Chung D, C Willett és mtsai: Detection of Stool DNA Mutations before and after Treatment of Colorectal Neoplasia. *Cancer* 2006; 106:277-83
 55. Watanabe T, Komuro Y, Kiyomatsu T és mtsai: Prediction of Sensitivity of Rectal Cancer Cells in Response to Preoperative Radiotherapy by DNA Microarray Analysis of Gene Expression Profiles. *Cancer Res* 2006; 66: 3370-4.
 56. Neal CP, Garce G, Doucas H és mtsai: Molecular prognostic markers in resectable colorectal liver metastases: A systematic review. *Eur J Cancer* 2006;42:1728-43.
 57. Samowitz WS, Wolff RK, Curtin K és mtsai: Interactions Between CYP2C9 and UGT1A6 Polymorphisms and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Colorectal Cancer Prevention. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:894-904.
 58. Massacesi C, Terrazzino S, Marcucci F és mtsai: Uridine Diphosphate Glucuronosyl Transferase 1A1 Promoter Polymorphism Predicts the Risk of Gastrointestinal Toxicity and Fatigue Induced by Irinotecan-Based Chemotherapy. *Cancer* 2006;106:1007-16.
 59. Gyorffy B, Surowiak P, Kiesslich O és mtsai: Gene expression profiling of 30 cancer cell lines predicts resistance towards 11 anticancer drugs at clinically achieved concentrations. *Int J Cancer* 2006;119:1699-1712.
 60. Dotor E, Cuatrecasas M, Martínez-Iniesta M és mtsai: Tumor Thymidylate Synthase 1494del6 Genotype As a Prognostic Factor in Colorectal Cancer Patients Receiving Fluorouracil-Based Adjuvant Treatment. *J Clin Oncol* 2006; 24:1603-1611.
 - 61*. IA Atencio, M Grace, R Bordens és mtsai: Biological activities of a recombinant adenovirus p53 (SCH 58500) administered by hepatic arterial infusion in a Phase 1 colorectal cancer trial. *Cancer Gene Therapy* 2006; 13: 169-181.
 62. L Zhao, A Dong, J Gu és mtsai: The antitumor activity of TRAIL and IL-24 with replicating oncolytic adenovirus in colorectal cancer. *Cancer Gene Therapy* 2006;13:1011-22.

63. Vermeire S. Review article: Genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl3): 2-10.
64. Siminovitch KA: Advances in the molecular dissection of inflammatory bowel disease *Seminars Immunol* 2006;18 (4): 244-253.
65. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, és mtsai: New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet* 2006;367 (9518):1271-1284.
66. Lakatos PL, Lakatos L.: Current concepts on the genetics and pharmacogenetics of inflammatory bowel disease: do they help in clinical management? *Current Genomics* 2006;7:149-162.
67. Lakatos PL, Fischer S, Lakatos L, Gal I, Papp J.: Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"? *World J Gastroenterol* 2006;12:1829-40.
- 68*. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR és mtsai: A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science* 2006;314:1461-63.
69. 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.
70. Van Bodegraven AA, Curley CR, Hunt KA és mtsai: Genetic Variation in Myosin IXB Is Associated With Ulcerative Colitis. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:1768-1774.
71. Amundsen SS, Vatn M, Wijmenga C, és mtsai: Association analysis of MYO9B gene polymorphisms and inflammatory bowel disease in a Norwegian cohort. *Tissue Antigens* 2006;68:249-52.
72. Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E, et al: A chromosome 8 gene-cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn disease of the colon. *Am J Hum Genet* 2006;79:439-48.
73. GE Hume, EV Fowler, D Lincoln és mtsai: Angiotensinogen and transforming growth factor b1: novel genes in the pathogenesis of Crohn's disease. *J Med Genet* 2006;43:e51.
74. Özen SC, Dagli Ü, Kilic MY és mtsai: NOD2/CARD15, NOD1/CARD4, and ICAM-1 gene polymorphisms in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2006; 41:304-310.
75. Törkvist L, Noble CL, Lördal M és mtsai: Contribution of CARD15 variants in determining susceptibility to Crohn's disease in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:700-5.
76. Oostenbrug LE, Nolte IM, Oosterom E és mtsai: CARD15 in inflammatory bowel disease and Crohn's disease phenotypes: An association study and pooled analysis. *Dig Liver Dis* 2006;38:834-45.
77. S Buhner, C Buning, J Genschel és mtsai: Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut* 2006;55:342-347.
78. McGovern DP, Butler H, Ahmad T, és mtsai: TUCAN (CARD8) Genetic Variants and Inflammatory Bowel Disease. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:1190-1196.
79. 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 published online.
80. Tremelling M, Hancock L, Bredin F, és mtsai: Complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) is not associated with inflammatory bowel disease susceptibility in East Anglia panel. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:967-71.
81. Silverberg MS. OCTNs: Will the real IBD5 gene please stand up? *World J Gastroenterol* 2006;12:3678-81.
82. RK Russell, HE Drummond, E RNimmo és mtsai: Analysis of the influence of OCTN1/2 variants with in the IBD5 locus on disease susceptibility and growth indices in early onset inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1114.1123.
83. S Waller, M Tremelling, F Bredin és mtsai: Evidence for association of OCTN genes and IBD5 with ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:809-814.
84. Palmieri O, Latiano A, Valvano R, és mtsai: Variants of OCTN1-2 cation transporter genes are associated

- with both Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:497-506.
85. Pearce AV, Fisher SA, Prescott AJ és mtsai: Investigation of association of the DLG5 gene with phenotypes of inflammatory bowel disease in the British population. *Int J Colorectal Dis* published online.
 86. Buning C, Geerds L, Fiedler T és mtsai: DLG5 Variants in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:786-792.
 87. Medici V, Mascheretti S, Crouvher PJ és mtsai: Extreme heterogeneity in CARD15 and DLG5 Crohn disease-associated polymorphisms between German and Norwegian populations. *Eur J Hum Genet* 2007;14:459-68.
 88. PL Lakatos, S Fischer, K Claes és mtsai: 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.
 89. Oostenbrug LE, Dijkstra G, Nolte IM és mtsai: Absence of association between the multidrug resistance (MDR1) gene and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1174-82.
 90. S Fischer, PL Lakatos, L Lakatos, és mtsai: The ATP-binding Cassette Transporter ABCG2 (BCRP) and ABCB1 (MDR1) variants are not associated with disease susceptibility, disease phenotype, response to medical therapy or need for surgery in Hungarian patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Scand J Gastroenterol*, published online.
 91. Ho GT, Soranzo N, Nimmo ER, és mtsai: ABCB1/MDR1 gene determines susceptibility and phenotype in ulcerative colitis: discrimination of critical variants using a gene-wide haplotype tagging approach. *Hum Mol Genet* 2006;15:797-805.
 92. Ardizzone S, Maconi G, Bianchi V, és mtsai: Multidrug resistance 1 gene polymorphism and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007, published online.
 93. Tello-Ruiz MK, Curley C, DelMonte T, és mtsai: Haplotype-based association analysis of 56 functional candidate genes in the IBD6 locus on chromosome 19. *Eur J Hum Genet* 2007;14:780-90.
 94. Egan LJ, Derijks LJJ, Hommes DW.: Pharmacogenomics in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:21-8.
 95. Castro-Santos P, Suarez A, Lopez-Rivas L és mtsai: TNF α and IL-10 Gene Polymorphisms in Inflammatory Bowel Disease. Association of -1082 AA Low Producer IL-10 Genotype with Steroid Dependency. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1039-1047.
 96. Stocco G, Martellosi S, Sartor F és mtsai: Prevalence of Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms in Young Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2006;51:474-9.
 97. Zelinkova Z, Derijks LJJ, Stockers PCF.: Inosine Triphosphate Pyrophosphatase and Thiopurine S-Methyltransferase Genotypes Relationship to Azathioprine-Induced Myelosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:44-9.
 98. Y Kakuta, Y Kinouchi, K Negoro és mtsai: Association study of TNFSF15 polymorphisms in Japanese patients with inflammatory bowel disease *Gut* 2006;55:1527-1528.
 99. Zhu J, Xia B, Guo Q és mtsai: Distribution of signal transducer and activator of transcription 6 gene G2964A polymorphism in Chinese patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1954-7.
 100. Tosa M, Negoro K, Kinouchi Y és mtsai: Lack of association between IBD5 and Crohn's disease in Japanese patients demonstrates population-specific differences in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:48-53.
 101. Ozaki K, Nagasaka T, Notohara K és mtsai: Heterogeneous microsatellite instability observed within epithelium of ulcerative colitis. *Int J Cancer* 2006;119:2513-9.
 102. M-B Bengtson, T Ronning, M H Vatn és mtsai: Irritable bowel syndrome in twins: genes and environment. *Gut* 2006;55:1754-1759.
 103. Andersen V, Cammilleri M, Kim HJ és mtsai: Is There an Association Between GNB3-C825T

- Genotype and Lower Functional Gastrointestinal Disorders? GASTROENTEROLOGY 2006;130:1985-1994.
104. Jiang ZD, DuPont HL, Garey K és mtsai: A Common Polymorphism in the Interleukin 8 Gene Promoter Is Associated with Clostridium difficile Diarrhea. Am J Gastroenterol 2006;101:1112-1116.
 105. Oh BK, Kim YJ, Park YN és mtsai: Quantitative Assessment of hTERT mRNA Expression in Dysplastic Nodules of HBV-Related Hepatocarcinogenesis. Am J Gastroenterol 2006;101:831-838
 - 106*. Llovet JP, Chen Y, Wurmback E és mtsai: A Molecular Signature to Discriminate Dysplastic Nodules From Early Hepatocellular Carcinoma in HCV Cirrhosis. GASTROENTEROLOGY 2006;131:1758-1767
 - 107*. Poon TCW, Wong N, Lai PBS és mtsai: A Tumor Progression Model for Hepatocellular Carcinoma: Bioinformatic Analysis of Genomic Data. GASTROENTEROLOGY 2006;131:1262-1270.
 - 108*. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JTV és mtsai: Genotype-Phenotype Correlation in Hepatocellular Adenoma: New Classification and Relationship With HCC. HEPATOLOGY 2006;43:515-524.
 109. Herath NI, Legett BA, Macdonald GA.: Review of genetic and epigenetic alterations in hepatocarcinogenesis. J Gastroenterol Hepatol 2006;15-21.
 110. Coulouarn C, Gomez-Quiroz LE, Lee JS és mtsai: Oncogene-Specific Gene Expression Signatures at Preneoplastic Stage in Mice Define Distinct Mechanisms of Hepatocarcinogenesis. HEPATOLOGY 2006;44:1003-1011.
 111. Ogata H, Kobayashi T, Chinen T és mtsai: Deletion of the SOCS3 Gene in Liver Parenchymal Cells Promotes Hepatitis-Induced Hepatocarcinogenesis. GASTROENTEROLOGY 2006;131:179-193.
 112. Zindy PJ, L'Helgoualc'h A, Bonnier D és mtsai: Upregulation of the Tumor Suppressor Gene Menin in Hepatocellular Carcinomas and Its Significance in Fibrogenesis. HEPATOLOGY 2006;44:1296-1307.
 113. Castillo J, Erroba E, Perugorri MJ és mtsai: Amphiregulin Contributes to the Transformed Phenotype of Human Hepatocellular Carcinoma Cells. Cancer Res 2006; 66: 6129-38.
 114. Zhai Y, Zhou G, Deng G és mtsai: Estrogen Receptor a Polymorphisms Associated With Susceptibility to Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis B Virus Carriers. GASTROENTEROLOGY 2006; 130:2001-2009
 115. Ladero JM, Martínez C, García-Martín E és mtsai: Glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms are not related to the risk of hepatocellular carcinoma: A study in the Spanish population. Eur J Cancer 2006;42:73-7.
 - 116*. Hernandez-Alcoceba R, Sangro B, Prieto J.: Gene therapy of liver cancer. World J Gastroenterol 2006; 12: 6085-6097.
 117. Torimura T, Ueno T, Kin M és mtsai: Gene Transfer of Kringle 1-5 Suppresses Tumor Development and Improves Prognosis of Mice With Hepatocellular Carcinoma. GASTROENTEROLOGY 2006;130: 1301-1310.
 118. Chen XP, Wang Q, Guan J, és mtsai: Reversing multidrug resistance by RNA interference through the suppression of MDR1 gene in human hepatoma cells. World J Gastroenterol 2006; 12: 3332-3337.
 119. Su CQ, Wang XH, Chen J, és mtsai: Antitumor activity of an hTERT promoter-regulated tumor-selective oncolytic adenovirus in human hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2006;12: 7613-7620.
 120. Sieghart W, Losert D, Sabine Strommer S és mtsai: Mcl-1 overexpression in hepatocellular carcinoma: A potential target for antisense therapy. J Hepatol 2006;44:151-7.
 121. Chou CK, Hung JY, Liu JC és mtsai: An attenuated Salmonella oral DNA vaccine prevents the growth of hepatocellular carcinoma and colon cancer that express a-fetoprotein. Cancer Gene Therapy 2006; 13: 746-752.
 122. Zhao J, Zhang X, Shi M és mtsai: TIP30 Inhibits Growth of HCC Cell Lines and Inhibits HCC Xenografts in Mice in Combination With 5-FU. HEPATOLOGY 2006;44:205-215.
 123. Bonkovsky HL, Naishadam D, Lambrecht LW és mtsai: Roles of Iron and HFE Mutations on Severity and Response to Therapy During Retreatment of Advanced Chronic Hepatitis C. GASTROENTEROLOGY 2006;131:1440-1451.

124. Smith MW, Walters KA, Korth MJ és mtsai: Gene Expression Patterns That Correlate With Hepatitis C and Early Progression to Fibrosis in Liver Transplant Recipients. *GASTROENTEROLOGY* 2006;130:179-187.
125. Goyal A, Suneetha PV, Kumar GT, et al: CCR5Δ32 mutation does not influence the susceptibility to HCV infection, severity of liver disease and response to therapy in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (29): 4721-4726.
126. Persico M, Capasso M, Persico E és mtsai: Interleukin-10 1082 GG polymorphism influences the occurrence and the clinical characteristics of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2006;45:779-85.
127. Cheong JY, Cho SW, Hwang IL és mtsai: Association between chronic hepatitis B virus infection and interleukin-10, tumor necrosis factor gene promoter polymorphisms. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:1163-9.
128. Karlsen TH, Lie BA, Frosli KF, és mtsai: Polymorphisms in the Steroid and Xenobiotic Receptor Gene Influence Survival in Primary Sclerosing Cholangitis. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:781-787.
129. Karlsen TH, Hampe J, Wiencke K, és mtsai: Genetic polymorphisms associated with inflammatory bowel disease do not confer risk for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:115-21.
130. Bowlus CL, Karlsen TH, Broome U és mtsai: Analysis of MAdCAM-1 and ICAM-1 polymorphisms in 365 Scandinavian patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:704-10.
131. Henckaerts L, Fevery J, Van Steenberghe W, és mtsai: CC-type chemokine receptor 5-Delta32 mutation protects against primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:272-7.
132. Wiencke K, Boberg KM, Donaldson P, és mtsai: No major effect of the CD28/CTLA4/ICOS gene region on susceptibility to primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:586-91.
133. Richardet JP, Scherman E, Costa C és mtsai: Combined polymorphisms of tumour necrosis factor alpha and interleukin-10 genes in patients with alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18:673-679
134. Gleeson D, Evans S, Bradley M és mtsai: HFE Genotypes in Decompensated Alcoholic Liver Disease: Phenotypic Expression and Comparison with Heavy Drinking and with Normal Controls. *Am J Gastroenterol* 2006;101:304-310
135. Day CP.: Genes or environment to determine alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International* 2006; 26: 1021-1028.
136. Donaldson PT, Baragiotta A, Heneghan MA és mtsai: HLA Class II Alleles, Genotypes, Haplotypes, and Amino Acids in Primary Biliary Cirrhosis: A Large-Scale Study. *HEPATOLOGY* 2006;44:667-674.
137. Floreani A, Carderi I, Variola A és mtsai: A Novel Multidrug-Resistance Protein 2 Gene Mutation Identifies a Subgroup of Patients With Primary Biliary Cirrhosis and Pruritus. *HEPATOLOGY* 2006;43:1152-1154.
138. Lovicu M, Dessi V, Lepori MB és mtsai: The canine copper toxicosis gene MURR1 is not implicated in the pathogenesis of Wilson disease. *J Gastroenterol* 2006; 41:582-587
139. Walsh A, Dixon JL, Ramm GA és mtsai: The Clinical Relevance of Compound Heterozygosity for the C282Y and H63D Substitutions in Hemochromatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1403-10.
140. Farheen S, Sengupta S, Santra A, és mtsai: Gilbert's syndrome: High frequency of the (TA)⁷TAA allele in India and its interaction with a novel CAT insertion in promoter of the gene for bilirubin UDP-glucuronosyltransferase 1 gene. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2269-2275.
141. Demeilliers C, Jacquemin E, Barbu V és mtsai: Altered Hepatobiliary Gene Expressions in PFIC1: ATP8B1 Gene Defect Is Associated With CFTR Downregulation. *HEPATOLOGY* 2006;43:1125-1134.
142. Daly AK, Aithal GP, Leathart JBS és mtsai: Genetic Susceptibility to Diclofenac-Induced Hepatotoxicity: Contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 Genotypes. *GASTROENTEROLOGY* 2007;132:272-281
143. Lyons MA, Wittenburg H.: Cholesterol Gallstone Susceptibility Loci: A Mouse Map, Candidate Gene Evaluation, and Guide to Human LITH Genes. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:1943-1970

144. Qiang H, Lin Y, Zhang X, és mtsai: Differential expression genes analyzed by cDNA array in the regulation of rat hepatic fibrogenesis. *Liver International* 2006; 26: 1126-1137.
145. Kaizu T, Ikeda A, Nakao A és mtsai: Donor Graft Adenoviral iNOS Gene Transfer Ameliorates Rat Liver Transplant Preservation Injury and Improves Survival. *HEPATOLOGY* 2006;43:464-473
146. Sato N, Fukushima N, Chang R és mtsai: Differential and Epigenetic Gene Expression Profiling Identifies Frequent Disruption of the RELN Pathway in Pancreatic Cancers. *GASTROENTEROLOGY* 2006;130:548-565.
147. AE Szafranska, TS Davison, J John, és mtsai: MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene* 2007 published online.
148. Watanabe H, Okada G, Ohtsubo K és mtsai: Aberrant methylation of secreted apoptosis-related protein 2 (SARP2) in pure pancreatic juice in the diagnosis of pancreatic neoplasms. *Pancreas* 2006;32:382-9.
- 149*. J Kim, H A Reber, S M Dry és mtsai: Unfavourable prognosis associated with K-ras gene mutation in pancreatic cancer surgical margins. *Gut* 2006;55:1598-1605.
150. Marchese R, Muleti A, Pasqualetti P és mtsai: Low correspondence between K-ras mutations in pancreatic cancer tissue and detection of K-ras mutations in circulating DNA. *Pancreas* 2006;32:171-7.
151. Li D, Frazier M, Evans DB és mtsai: Single Nucleotide Polymorphisms of RecQ1, RAD54L, and ATM Genes Are Associated With Reduced Survival of Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:1720-1728.
152. Sato N, Fukushima N, Matsubayashi H és mtsai: Aberrant Methylation of Reprimo Correlates With Genetic Instability and Predicts Poor Prognosis in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *Cancer* 2006; 107:251-7.
153. Schönleben F, Qui W, Bruckman KC és mtsai: BRAF and KRAS gene mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm/carcinoma (IPMN/IPMC) of the pancreas. *Cancer Letters* in press.
154. Piepoli A, Gentile A, Valvano MR, és mtsai: Lack of association between UGT1A7, UGT1A9, ARP, SPINK1 and CFTR gene polymorphisms and pancreatic cancer in Italian patients. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6343-6348
155. Schmidt J, Ryschich E, Sievers E és mtsai: Telomerase-Specific T-Cells Kill Pancreatic Tumor Cells In Vitro and In Vivo. *Cancer* 2006;106:759-64.
156. Y Ogura¹, K Mizumoto¹, E Nagai és mtsai: Peritumoral injection of adenovirus vector expressing NK4 combined with gemcitabine treatment suppresses growth and metastasis of human pancreatic cancer cells implanted orthotopically in nude mice and prolongs survival. *Cancer Gene Therapy* 2006;13: 520-529
157. T Mizuno, M Nagao, Y Yamada és mtsai: Small interfering RNA expression vector targeting hypoxia-inducible factor 1 alpha inhibits tumor growth in hepatobiliary and pancreatic cancers. *Cancer Gene Therapy* 2006; 13: 131-140.
158. Ho PY, Shen IS, Chiu CT és mtsai: A Strong Association Between Down-Regulation of HLA-DR Expression and the Late Mortality in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1117-1124.
159. Felderbauer P, Klein W, Bulut K és mtsai: Mutations in the calcium-sensing receptor: A new genetic risk factor for chronic pancreatitis? *Scand J Gastroenterol* 2006;41:343-8.
160. S Mahurkar, MM Idris, DN Reddy és mtsai: Association of cathepsin B gene polymorphisms with tropical calcific pancreatitis. *Gut* 2006;55:1270-1275.
161. Bashkar S, Reddy DN, Mahurkar S és mtsai: Lack of significant association of an insertion/deletion polymorphism in the angiotensin converting enzyme (ACE) gene with tropical calcific pancreatitis. *BMC Gastroenterology* 2006, 6:42.
162. Archer H, Jura N, Keller J és mtsai: A Mouse Model of Hereditary Pancreatitis Generated by Transgenic Expression of R122H Trypsinogen. *GASTROENTEROLOGY* 2006;131:1844-1855
163. Sass DA, Papachristou GI, Lamd J és mtsai: The MCP-1 – 2518 A/G Polymorphism Is Not a Susceptibility Factor for Chronic Pancreatitis. *Pancreatology* 2006;6:297-300.